UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ROSANI APARECIDA ANTUNES TEIXEIRA

Relação entre funções cognitivas e perdas adquiridas na visão de cores de pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente.

São Paulo

2012

ROSANI APARECIDA ANTUNES TEIXEIRA

Relação entre funções cognitivas e perdas adquiridas na visão de cores de pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente.

"VERSÃO CORRIGIDA"

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, como parte do requisito para obtenção do grau de Doutor em Psicologia.

Área de concentração Neurociências e Comportamento.

Orientadora: Profª Drª Dora Fix Ventura

São Paulo

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Teixeira, Rosaní Aparecida Antunes.
Relação entre funções cognitivas e perdas adquiridas na visão de cores de pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente / Rosani Aparecida Antunes Teixeira; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2012.
138 f.
Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Esclerose Múltipla 2. Neuropsicologia 3. Visão 4. Cores 5. Cognição I. Título.

RC377

Nome: Teixeira, Rosani Aparecida Antunes.

Título: Relação entre funções cognitivas e perdas adquiridas na visão de cores de pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente.

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Psicologia.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Essa dissertação foi realizada no Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo com o apoio financeiro da CAPES, FAPESP e CNPq.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Drª. Dora Selma Fix Ventura por toda a orientação pessoal e científica, pelo tempo dispensado e pela confiança e incentivo.

Ao Prof. Dr. Dagoberto Callegaro por ter me orientado na escolha de voluntários (pacientes) para participação desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa pelos ensinamentos em meus primeiros passos nesta pesquisa.

Às amigas, Ana Laura Moura, Elaine Cristina Zach e Daniela Tsubota Roque, pela partilha do saber, sugestões, críticas, apoio e amizade.

Aos colegas da "Família LABVIS", que ao longo dos anos me ajudaram durante todo esse processo e pelos agradáveis momentos que passamos juntos.

Aos secretários Claudiel e Clarice pelo suporte técnico, administrativo e pelas informações necessárias.

À minha querida família pelo exemplo de vida: ao meu pai Antônio, minha mãe Zileide e minha irmã Cynthia por terem me apoiado incondicionalmente.

Ao meu marido, que sempre me incentivou e apoiou em todos os momentos, impulsionando o meu crescimento.

E um agradecimento especial aos participantes desta pesquisa, que gentilmente se disponibilizaram a fazer parte do meu grupo controle e experimental, sem eles essa pesquisa jamais se realizaria.

Aos esquecidos.

Um trabalho científico é o resultado do esforço de muitas pessoas, e as limitações da memória podem parecer ingratidão. Mas são apenas limitações.

RESUMO

Teixeira R. A. A. (2012) *Relação entre funções cognitivas e perdas adquiridas na visão de cores de pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente.* Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória autoimune caracterizada por desmielinização e degeneração do sistema nervoso central (SNC) duas a três vezes mais frequente em mulheres. A etiologia da EM é dividida em dois subtipos principais: o tipo remitente-recorrente (EMRR) mais comum, caracterizado por dois ou mais episódios de agravamento dos sintomas que envolvem diferentes locais do SNC, separados por pelo menos 1 mês e remisão dos sintomas – e o tipo progressivo é a forma menos comum, caracterizada por um contínuo agravamento dos sintomas desde o início geralmente sem recaídas claras ou remissões. A presente pesquisa teve por objetivo avaliar o comprometimento da visão de cores e de sua relação com perdas de atenção, memória visual imediata, memória visual tardia, memória operacional e funções executivas dos portadores de esclerose múltipla tipo remitente recorrente. Método: participaram 41 pacientes com esclerose múltipla de idades entre 20 e 58 anos (35,4±12,2) e 37 controles com idade (34,7±12,1) e escolaridade semelhante. A discriminação de cores foi avaliada com o Cambridge Colour Test (CCT) e a avaliação de funções neuropsicológicas foram utilizados subtestes da bateria Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) - Pattern Recognition Memory, Spatial Span, Spatial Recognition Memory, Information Sampling Task, Stop Signal Task e Rapid Information Processing; Escalas de Depressão e Ansiedade de Beck e Escala de Determinação Funcional da Qualidade de vida (DEFU). Resultados: A visão de cores está prejudicada de forma difusa em 24% dos pacientes com esclerose múltipla, tanto em pacientes com histórico de neurite óptica quando em pacientes que não tiveram neurite óptica. Na parte cognitiva, os pacientes demonstraram alterações na latência em testes de atenção visual, evidenciando lentificação; alterações nos testes de memória, tanto no tempo quanto na eficiência de resposta, evidenciando prejuízo na memória visual de curto e longo prazo, na memória operacional e na memória visuoespacial; alterações na latência em testes que avaliam funções executivas.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Neuropsicologia. Funções Cognitivas. Visão de Cores. Cambridge Colour Test (CCT). Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB).

ABSTRACT

Teixeira, R.A.A. (2012) *Relationship between cognitive functions and acquired color vision loss in patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis.* Thesis (Doctoral), Psychology Institute, University of São Paulo, São Paulo.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disease characterized by demyelination and central nervous system (CNS) degeneration. It is two times more frequent in women. It can be presented in two subtypes: the relapsing-remitting (RR), most common type, characterized by two or more episodes of focal disorders in different sites of the CNS, and remission of the symptoms; and the progressive subtype, less common, characterized by a continuous worsening of the symptoms, since the beginning, usually with no remissions. The present research evaluated color vision impairment and its relationship to attention loss, short-term memory, long-term memory, working memory and executive function in patients with the relapsing-remitting MS type. Methods: 41 patients with multiple sclerosis (20 to 58 years, 35.4 ± 12.2 in average) and 37 controls matched to age (34.7 ± 12.1 in average) and years of education participated of the study. Color vision was tested using the Cambridge Colour Test (CCT) and the neuropsychological assessment was performed using tests of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) - Pattern Recognition Memory, Spatial Span, Spatial Recognition Memory, Information Sampling Task, Stop Signal Task, Rapid Information Processing – the Beck Depression and Anxiety Inventories and the Functional Assessment of Multiple Sclerosis quality of life instrument. Results: Color vision was diffusely impaired in 24% of the MS patients, with or with no history of optic neuritis. Patients also showed a delay during the tasks' execution, impairment in attention, short and long-term visual memory and working memory, and slowness in the information processing. There was a relationship between color vision loss and visual memory impairment, but only in tests with complex and highly detailed stimuli.

Keywords: Multiple Sclerosis. Neuropsychology. Cognitive Functions. Color Vision. Cambridge Colour Test (CCT). Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da Escala Expandida de Incapacidade de Kurtzke..... 21

Figura 2 - Prevalência da Esclerose Múltipla..... 22

Figura 3 - Forma clínica remitente-recorrente..... 24

Figura 4 - Forma clínica primariamente-progressiva..... 24

Figura 5 - Forma clínica secundariamente-progressiva..... 25

Figura 6 - Forma clínica com recaídas..... 25

Figura 7 - Moléculas de histocompatibilidade da classe I e da classe II..... 27

Figura 8 - Cromossomo 6 e regiões HLA classes I, II e III..... 28

Figura 9 - Exemplo do estímulo apresentado pelo CCT..... 43

Figura 10 - Estímulo do teste Matching to Sample (MTS)..... 47

Figura 11 - Estímulo do teste Rapid Information Processing (RVP)..... 48

Figura 12 - Estímulo do teste Delayed Matching Sample (DMS)..... 49

Figura 13 - Estímulo do teste Pattern Recognition Memory (PRM)..... 50

Figura 14 - Estímulo do teste Spatial Recognition Memory (SRM)..... 51

Figura 15 - Estímulo do teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED)..... 52

Figura 16 - Estímulo do teste Stockings of Cambridge (SOC)…..... 53

Figura 17 - Estímulo do teste Spatial Span (SSP)..... 54

Figura 18 - Estímulo do teste Information Sampling Task (IST)..... 55

Figura 19 - Estímulo do teste Stop Signal Task (SST)..... 56

Figura 20 - Limiares de discriminação de cores medidos pelo CCT nos eixos protan, deutan e tritan do olho direito dos grupos EM, EMeVC e CT (Media, Erro-padrão, Mínimno-Máximo)..... 60

Figura 21 - Limiares de discriminação de cores medidos pelo CCT noe eixos protan, deutan e tritan do olho esquerdo dos grupos EM, EMeVC e CT (Media, Erro-padrão, Mínimno-Máximo)..... 60

Figura 22 - Resultados do tempo médio de movimento no teste MTS para os grupos EM, EMeVC e CT 63

Figura 23 - Números de acertos dos no teste RVP para os grupos EM, EMeVC e CT..... 64

Figura 24 - Latência após intervalo e latência simultânea no teste DMS para os grupos EM, EMeVC e CT..... 66

Figura 25 - Probabilidade de erro no teste DMS para os grupos EM, EMeVC e CT..... 66

Figura 26 - Número de acertos (simultâneo e após intervalo) no teste DMS para os grupos EM, EMeVC e CT..... 67

Figura 27 - Latência imediata e tardia no teste PRM para os grupos EM, EMeVC e CT..... 67

Figura 28 - Acerto (imediato e tardio) no teste PRM para os grupos EM, EMeVC e CT..... 68

Figura 29 - Acerto no teste SRM para os grupos EM, EMeVC e CT..... 68

Figura 30 - Latência no teste SRM para os grupos EM, EMeVC e CT..... 69

Figura 31 - Latência de planejamento no teste SOC para os grupos EM, EMeVC e CT..... 71

Figura 32 - Amplitude na ordem direta e inversa no teste SSP para os grupos EM, EMeVC e CT..... 71

Figura 33 - Número de erros na ordem direta e inversa no teste SSP para os grupos EM, EMeVC e CT..... 72

Figura 34 - Latência para tomada de decisão fase fixa no teste IST para os grupos EM, EMeVC e CT..... 72

Figura 35 - Proporção de sucesso no teste SST para os grupos EM, EMeVC e CT..... 73

Figura 36 - Variável SSRT no teste SST para os grupos EM, EMeVC e CT..... 73

Figura 37 - Artigo de Pierson W & Montoye H. J.(1958) (ANEXO 4)..... 128

Figura 38 - Correlação entre idade e EDSS (ANEXO 4)..... 129

Figura 39 - Correlação entre idade e escala de qualidade de vida (ANEXO 4)..... 129

Figura 40 - Correlação entre idade e escala de depressão (ANEXO 4)..... 130

Figura 41 - Correlação entre idade e escala de ansiedade (ANEXO 4)..... 130

Figura 42 - Correlação entre EDSS e escala de qualidade de vida (ANEXO 4).....131

Figura 43 - Correlação entre EDSS e idade inicial da doença (ANEXO 4).....131

Figura 44 - Correlação entre idade inicial da doença e escala de depressão (ANEXO 4)..... 132

Figura 45 - Correlação entre idade inicial da doença e escala de ansiedade (ANEXO 4)..... 132

Figura 46 - Primeiro componente das variáveis positivas (ANEXO 5)..... 134

Figura 47 - Segundo componente das variáveis positivas (ANEXO 5)..... 134

Figura 48 - Terceiro componente das variáveis positivas (ANEXO 5).....135

Figura 49 - Quarto componente das variáveis positivas (ANEXO 5)..... 135

Figura 50 - Primeiro componente das variáveis negativas (ANEXO 5)..... 136

Figura 51 - Segundo componente das variáveis negativas (ANEXO 5)..... 136

Figura 52 - Terceiro componente das variáveis negativas (ANEXO 5).....137

Figura 53 - Quarto componente das variáveis negativas (ANEXO 5)..... 137

Figura 54 - Quinto componente das variáveis negativas (ANEXO 5)..... 138

Figura 55 - Sexto componente das variáveis negativas (ANEXO 5)..... 138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela da Escala de Incapacidade Funcional simplificada – EDSS de Kurtzke..... 20

Tabela 2 - Critério de Poser et al. (1983) para o diagnóstico de EM..... 29

Tabela 3 - Critérios de McDonald - Painel Internacional de 2011..... 30

Tabela 4 - Resumos dos principais trabalhos com visão de cores e EM..... 33

Tabela 5 - Limiares de discriminação de cores do grupo EM (visão de cores normal)..... 58

Tabela 6 - Limiares de discriminação de cores do grupo EMeVC (prejuízo na visão de cores)..... 59

Tabela 7 - Média e desvio padrão dos resultados olhos direitos e olhos esquerdos dos grupos EM, EMeVC e CT..... 61

Tabela 8 - Diferenças entre os grupos (ANOVA) (ANEXO 4).....126

Tabela 9 - Média e desvio padrão das variáveis, idade, tempo de doença, idade inicial do início dos sintomas, escala de incapacidade funcional (EDSS) e escala de qualidade de vida (DEFU) dos três grupos analisados..... 62

Tabela 10 - Resultado da diferença entre os grupos, média e desvio padrão - teste MTS e RVP..... 63

Tabela 11 - Resultado da diferença entre os grupos, média e desvios padrões - teste DMS, PRM e SRM..... 65

Tabela 12 - Resultado da diferença entre os grupos, média e desvios padrões - teste IED, SOC, SSP, IST e SST..... 70

Tabela 13 - Análise de diferenças entre grupos (EM, EMeVC e CT) das variáveis positivas..... 76

Tabela 14 - Análise de diferenças entre grupos (EM, EMeVC e CT) das variáveis negativas..... 76

Tabela 15 - Médias obtidas nos estudos de Foong et al. e em nossos estudos..... 77

Tabela 20 - Porcentagem de variabilidade explicada por cada um dos componentes (ANEXO 4).....126

Tabela 21 - Porcentagem de variabilidade explicada por cada um dos componentes (ANEXO 4).....126

Tabela 22 - Resultado das análises de Bonferroni das variáveis positivas (ANEXO 4).....127

Tabela 23 - Comparações múltiplas de Bonferroni das variáveis positivas (ANEXO 4).....127

Tabela 24 - Resultado das análises de Bonferroni das variáveis negativas (ANEXO 4).....128

Tabela 25 - Comparações múltiplas de Bonferroni das variáveis negativas (ANEXO 4).....128

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - Aprovação Comitê Ética..... 116

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 118

ANEXO 3 - Protocolo de Pesquisa.....121

ANEXO 4 - Figuras e Gráficos de Correções..... 125

ANEXO 5 - Componentes Principais.....133

LISTA DE ABREVIATURAS

BIP	Estímulo Sonoro
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery.
CCT	Cambridge Colour Test
DEFU	Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida em Esclerose Múltipla.
DIS	Dissiminação espaço
DIT	Dissiminação no tempo
DMS	Delayed Matching to Sample
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerose Múltipla
Grupo EM	Grupo de paciente com Esclerose Múltipla sem perdas na visão de cores.
Grupo EMeVC	Grupo de paciente com Esclerose Múltipla com perdas na visão de cores.
Grupo CT	Controles
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IED	Intra-Extra Dimensional Set Shift
IST	Information Sampling Task
LCR	Líquido Cerebroproespinhal
MHC	Complexo de Histocompatililidade
MTS	Matching to Sample
NO	Neurite Óptica
MS	Milisegundos
OD	Olho Diretiro

OE	Olho Esquerdo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PP	Primariamente Progressiva
PRM	Pattern Recognition Memory
PVE	Potenciais Visuais Provocados
RR	Remitente-Recorrente
RVP	Rapid Information Processing
SNC	Sistema Nervoso Central
SOC	Stockings of Cambridge
SP	Secundariamente Progressiva
SRM	Spatial Recognition Memory
SSP	Spatial Span
SST	Stop Signal Task
VEP	Potencial de Varredura Provocado

Sumário

1 INTRODUÇÃO 18

1.1 ASPECTOS GERAIS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA 18
1.2 PREVALÊNCIA 21
1.3 FORMAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA 23
1.4 EPIDEMIOLOGIA 25
1.5 ESTUDOS GENÉTICOS 26
1.6 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS 28
1.7 VISÃO DE CORES NA EM 31
1.8 ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS 34
1.9 JUSTIFICATIVA 37

2 OBJETIVOS 39

2.1 GERAIS 39
2.2 ESPECÍFICOS 39

3 MÉTODO 40

3.1 AVALIAÇÃO DA VISÃO DE CORES 43
3.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA 45
3.2.1 SUBTESTES DE ATENÇÃO VISUAL 46
3.2.2 SUBTESTES DE MEMÓRIA VISUAL 48
3.2.3 SUBTESTES DE FUNÇÕES EXECUTIVAS, MEMÓRIA OPERACIONAL E PLANEJAMENTO 51

4 RESULTADOS 57

4.1 VISÃO DE CORES 57
4.2 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS 61

5 DISCUSSÃO 79

5.1 VISÃO DE CORES 79
5.2 NEUROPSICOLÓGICOS 81
5.2.1 PERCEPÇÃO E ATENÇÃO VISUAL 81
5.2.2 PERCEPÇÃO E MEMÓRIA VISUAL 83
5.2.3 FUNÇÕES EXECUTIVAS 87
5.2.4 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS 91
5.2.5 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS 93
5.2.6 ESCALA FUNCIONAL EDSS 95
5.2.7 ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA DEFU 96
5.2.8 ESCALA DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE DE BECK 97

6 CONCLUSÃO **99**

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA **100**

ANEXO 1 - APROVAÇÃO COMITÊ ÉTICA **115**

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO **117**

ANEXO 3 - PROTOCOLO DE PESQUISA **120**

ANEXO 4 – FIGURAS, TABELAS E CORRELAÇÕES. **124**

ANEXO 5 - COMPONENTES PRINCIPAIS **132**

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da esclerose múltipla

Embora descrita há mais de 150 anos, muitos aspectos da esclerose múltipla (EM) ainda hoje são pouco conhecidos. A EM é uma doença inflamatória crônica que acomete o sistema nervoso central (SNC) (Compston, 2004; Compston & Coles, 2008), de etiologia autoimune, portanto trata-se de uma desordem imunológica provocada predominantemente pelos linfócitos T, geralmente ativados quando agentes infecciosos penetram no SNC (Hafler et al.,2005; Sotgiu et al., 2004; Walsh et al., 2003).

Por algum motivo, ainda pouco conhecido, os linfócitos T identificam a bainha de mielina como agente infeccioso e começam a atacá-la (Compston e Coles, 2008; Hafler, 2005). A bainha de mielina envolve os axônios ao longo da maior parte do seu comprimento e atua como isolante térmico, além de acelerar a transmissão dos potenciais de ação, (Kandel, Schwartz, Jessell, 2000).

Esses ataques à bainha de mielina provocam danos axonais, que ocorrem mesmo na fase inicial da doença e podem também ocorrer após recuperação clínica completa dos ataques agudos (Stefano et al., 2001).

O dano axonal progride ao longo do tempo, se correlaciona com a deficiência clínica e pode ser responsável por uma proporção significativa da incapacidade crônica da EM (Arnold, 1999). Por esse motivo, após 10 anos do início dos sintomas, 50% dos pacientes podem estar inaptos para atividades profissionais e até mesmo para atividades domésticas (Rao, 2004).

A fase inicial da esclerose múltipla é sutil. Os sintomas são transitórios e segundo Moreira et al. (2000), as manifestações clínicas mais frequentes são: (1) sensitivas (32%): geralmente representadas pela parestesia, ou seja, perda de sensibilidade nos membros, na face e no tronco; (2) visuais (27%): com a perda de acuidade visual, visão dupla (diplopia), e neurite óptica; (3) piramidais (18%): deficiências motoras; (4) medulares (17%) e tronco encefálico (12%): falta de equilíbrio e dificuldades na locomoção (marcha); e (5) cerebelares (6%): ataxias (perda da coordenação dos movimentos voluntários), tremores e incoordenação motora.

Com a progressão da doença os sintomas clínicos que pioram intensamente, segundo Moreira et al. (2000) são: piramidais (73%), medulares (65%), sensitivos (58%), visuais (54%), cerebelares (34%) e tronco encefálico (32%) e de acordo com Santos et al. (2007): motores (23%), tronco cerebral/cerebelo (19%), sensitivos (10%), visuais (19%). O fato de diferentes estudos fornecerem diferentes estimativas sobre a prevalência dos sintomas revela a dificuldade de serem obtidas amostras homogêneas nesta doença.

Na tentativa de se estabelecer uma padronização para a avaliação dos pacientes e dados confiáveis e compatíveis entre os vários centros, diversos critérios foram propostos por inúmeros pesquisadores no decorrer dos anos. Em 1970, Kurtzke et al. propôs uma escala de avaliação da incapacidade funcional: “Expanded Disability Status Scale (EDSS)”, aprimorada novamente em 1983 e amplamente utilizada nos dias de hoje. Essa escala avalia os diversos sistemas funcionais do organismo: piramidais, cerebelares, tronco cerebral, sensitivos, viscerais, intestinais, visuais e mentais; e as interferências que os danos desses sistemas exercem na vida cotidiana.

Essa escala é definida por um conjunto de regras escritas que fornecem uma quantificação numérica. São estabelecidos pontos para cada sistema funcional de acordo com o seu funcionamento (Kurtzke et al., 1970) de modo que a soma final equivale a um escore na escala EDSS, que compreende escores de 0 a 10 de meio em meio (0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5...10) em sua escala completa e de um em um (0, 1, 2, 3...10) em sua escala simplificada. Essa escala indica qual o grau de incapacidade funcional e o impacto dessa disfunção na qualidade de vida do paciente.

Escores mais baixos (0 – 2,5) representam incapacidade mínima e boa qualidade de vida; escores intermediários (3 – 5) referem-se à incapacidade moderada e a um grande impacto na qualidade de vida, uma vez que, pacientes com essas pontuações necessitam de ajuda para desenvolver diversas atividades do dia a dia; e escores mais elevados (≥6) representam uma grave perda de mobilidade e independência (confinamento em cadeira de rodas) (Kurtzke, 1970 e 1983).

Tabela 1 - Escala de Incapacidade Funcional simplificada – EDSS de Kurtzke.

Escore	**Característica**
0	Sem incapacidades.
1	Sem incapacidades.
2	Incapacidade mínima.
3	Incapacidade moderada.
4	Deambulação plena.
5	Deambulação com algumas limitações – assistência moderada.
6	Assistência constante – auxílio de bengalas, muletas ou suporte.
7	Restrito a cadeira de rodas – transferências* com auxílio.
8	Restrito ao leito.
9	Restrito ao leito – não consegue comunicar-se e alimentar-se.
10	Morte devido à esclerose múltipla.

* Transferências = transferir-se do leito para a cadeira de rodas e vice-versa.

Figura 1 - Esquema da Escala Expandida de Incapacidade de Kurtzke. Adaptado por Rosani Ap. Antunes Teixeira

1.2 Prevalência

Segundos dados da Organização Mundial da Saúde a prevalência estimada de pessoas com esclerose múltipla é de 30 por 100.000, e o número de pessoas diagnosticadas com EM no mundo é de aproximadamente 1.3 milhões de pessoas (OMS, 2008). Em países da Europa estima-se que sejam 630.000 pessoas, nas Américas 520.000, no Mediterrâneo 66.000, no Pacífico 56.000, no sudeste Asiático 31.500 e na África 11.000 (OMS, 2008).

Os estudos de prevalência publicados nas últimas décadas classificam as regiões em áreas de baixa, média e alta prevalência. As áreas de baixa prevalência possuem números inferiores a 5/100.000, como na África e na Ásia (OMS, 2008); áreas de média prevalência (de 5 a 30/100.000) ocorrem na região do Mediterrâneo 20/100.000 (Alizadeh et al., 2003); e áreas de alta prevalência (acima de 30/100.000) ocorrem na França - 40/100.000 (Cooper & Stroehla, 2003), Austrália - 59.1/100.000

(Barnett et al., 2003), Pavia, situada ao norte da Itália - 94/100.000 (Bergamaschi et al., 2006), Jefferson, cidade dos EUA - 105/100.000 (Turabelidze et al., 2008), Norte de Seinajoki, situada na Finlândia - 136/100.000, e Sul de Seinajoki - 219/100.000 (Tienari et al., 2004).

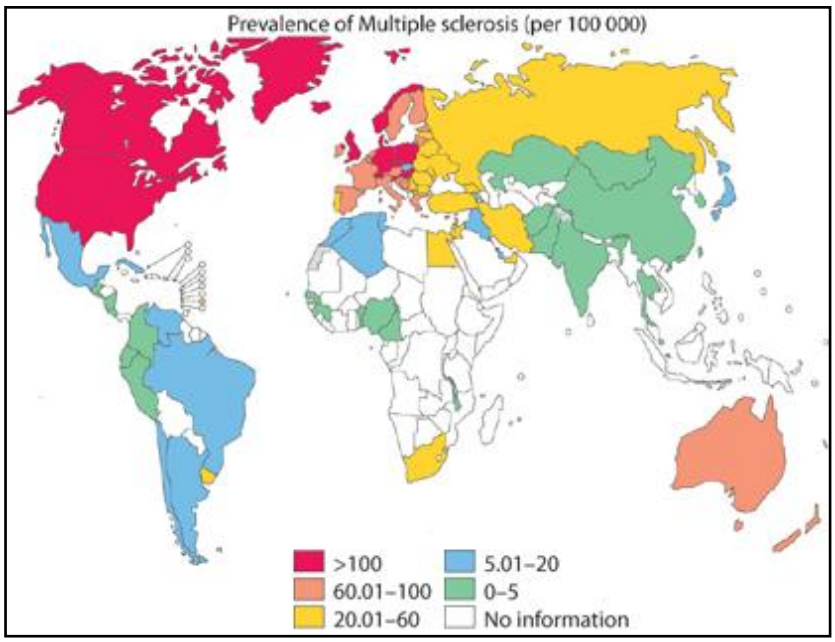


Figura 2 - Prevalência da Esclerose Múltipla (WHO, 2008).

A distribuição geográfica da EM revela maior ocorrência da doença em regiões mais distantes da linha do equador. Considerando que nessas regiões a exposição à luz solar é reduzida, tal condição determinaria um baixo estímulo à produção de vitamina D e, consequentemente, tem-se uma desorganização da atividade do sistema imunológico (Smolders et al., 2008).

No Brasil, o primeiro estudo epidemiológico publicado foi realizado em São Paulo nos anos de 1990 e 1997 (Callegaro et al., 2001), e registrou em 1990 uma prevalência de 4.27/100.000 habitantes, dos quais 5.59/100.000 são do sexo feminino e 2.89/100.000 do sexo masculino e em 1997 a prevalência registrada aumentou para 15/100.000 habitantes, dos quais 20.1/100.000 são do sexo feminino e 8.5/100.000 do sexo masculino.

Outros estudos de prevalência realizados no Brasil:

- Cidade de Botucatu SP no ano de 2001 - prevalências de 17/100.000 (Rocha et al., 2002);
- Estado de Minas Gerais, cidade de Belo Horizonte – prevalência de 18/100.000 (Lana-Peixoto et al., 2002);
- Estado de Pernambuco, entre os anos de 1987 e 2002, - prevalência de 1.36/100.000, na proporção de 4.1 mulheres para cada homem afetado. (Ferreira et al., 2004);
- Cidade de Santos, litoral de São Paulo - prevalência de 15.54/100.000, sendo 88% de etnia caucasiana e 49% com alto nível de escolaridade (Fragoso e Peres, 2007).

1.3 Formas clínicas da Esclerose Múltipla

A EM pode ocorrer na forma de ataques agudos (surtos), com redução dos sintomas (remissão), sendo esta a forma mais encontrada em adulto jovem entre 20 e 30 anos, ou surgir e progredir desde o início (forma progressiva) com manifestações mais frequentes após os 40 anos de idade. A heterogeneidade imunogenética observada entre as diferentes formas clínicas favorece a hipótese de que as formas progressivas e recidivante/remitente são duas formas distintas da doença (Olerup et al., 1989; Vollmer et al., 2007).

De acordo com as manifestações clínicas iniciais da doença e o seu desenvolvimento, é possível identificar quatro formas clínicas da EM (Poser et al., 1983; Tremlett, 2009):

Remitente-recorrente (RR): forma mais frequente, encontrada em 85% dos pacientes. O quadro clínico evolui com episódios de deteriorações agudas (surtos), seguidas por recuperação (remissões) de duração e intervalos variáveis e com períodos estáveis entre as recidivas.

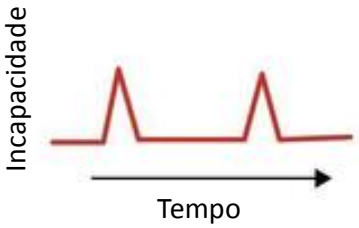


Figura 3 - Forma clínica remitente-recorrente.

Primariamente progressiva (PP): forma clínica encontrada em apenas 10% dos casos e caracterizada pela deterioração neurológica lenta e gradativa, quase continuada, a partir do início da doença.

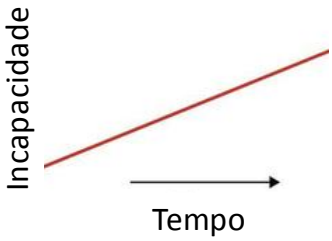


Figura 4 - Forma clínica primariamente-progressiva.

Secundariamente progressiva (SP): deterioração neurológica progressiva, com ou sem superposição de recaídas agudas, em pacientes que antes apresentavam esclerose múltipla do tipo remitente-recorrente (4,2% dos casos).

Figura 5 - Forma clínica secundariamente-progressiva.

Progressiva com recaídas: deterioração neurológica progressiva desde o início da sintomatologia, apresentando mais tarde recidivas superpostas.

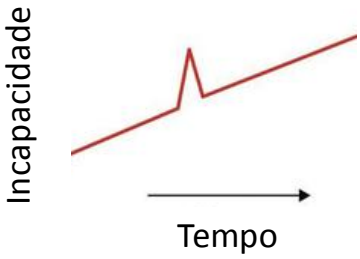


Figura 6 - Forma clínica com recaídas

1.4 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos mostram evidências fortes para causas ambientais e genéticas, mas as relações entre os fatores são complexas e ainda não foram perfeitamente compreendidas.

Dentre as causas ambientais destaca-se o aumento da incidência da doença em regiões mais distantes da linha do equador, por causa das baixas temperaturas (Kenealy et al., 2003) e da menor exposição à luz solar, que acarretam um baixo estímulo à produção de vitamina D (Smolders, 2008), cuja principal fonte é através da exposição à luz solar (radiação ultravioleta B) (Arnson et al., 2007).

A vitamina D parece interagir com o sistema imunológico por meio de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos e macrófagos, e essas ações se traduzem em um aumento da imunidade (Arnson et al., 2008; Szodoray et al. 2008).

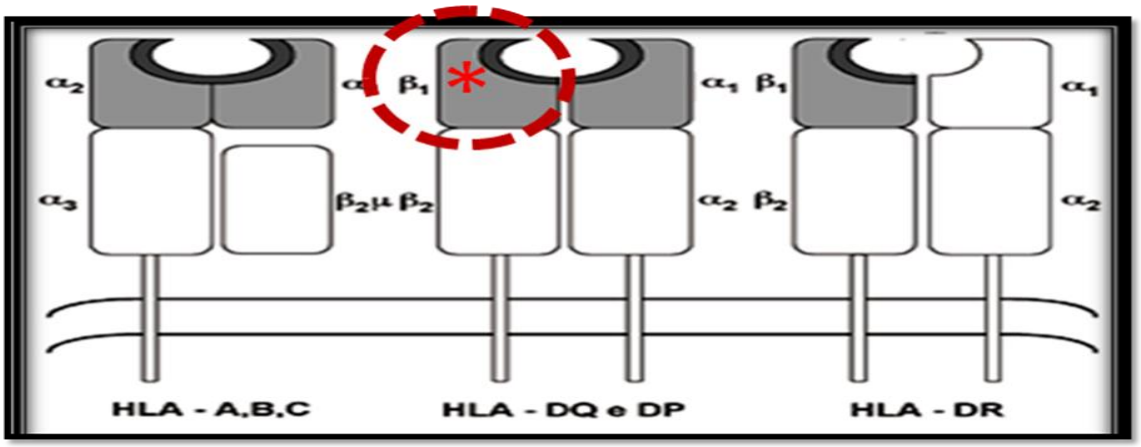
Em relação aos fatores genéticos, observamos que existe um aumento da incidência da doença em alguns grupos étnicos. A raça branca (caucasianos) é mais acometida quando comparada com as raças negra, asiática e outras minorias étnicas, assim como o sexo feminino (Hammond et al., 2000; Moreira et al., 2000). No Brasil, por exemplo, a relação entre os sexos é de 3,13 mulheres afetadas para cada homem e na cidade de Minas Gerais a proporção de mulheres com esclerose múltipla é ainda maior: 3,7 para cada homem acometido (Santos et al., 2007).

1.5 Estudos Genéticos

Estudos genéticos com pacientes portadores de esclerose múltipla propõem que a susceptibilidade à doença seja resultado de uma herança poligênica situada no cromossomo 6 (complexo de histocompatibilidade (MHC)). Todas as células possuem moléculas sobre suas superfícies que são exclusivas de cada indivíduo. Essas moléculas são denominadas “complexo de histocompatibilidade principal” e é através delas que o corpo humano é capaz de diferenciar o que lhe é próprio (Fernandes et al., 2003).

Quaisquer células que apresentem moléculas idênticas as do complexo de histocompatibilidade principal são ignoradas, pois o organismo as entende como sendo

células dele mesmo; quaisquer células que apresentem moléculas diferentes das do complexo de histocompatibilidade principal são atacadas e destruídas pelo sistema de defesa do organismo, pois este as entende como sendo agentes externos e nocivos. Existem três tipos de molécula do complexo de histocompatibilidade principal (também denominada antígeno leucocitários humanos ou HLA): classe I, classe II e classe III (Fernandes et al., 2003).



***regiões em que ocorre maior polimorfismo.**

Figura 7 - Moléculas de histocompatibilidade da classe I e da classe II. Retirada do artigo: Fernandes et al. Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças autoimunes endócrinas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47(5): 601-611 – 2003 - ISSN 0004-2730.

As moléculas do complexo de histocompatibilidade principal da classe II estão presentes sobre as superfícies dos macrófagos, dos linfócitos B e dos linfócitos T, que protegem o SNC de invasores (Fernandes et al., 2003). Acredita-se que na EM, por um problema nesse sistema, as células T não reconhecem a bainha de mielina como sendo do próprio organismo e a atacam (Kalman e Lublin, 1999; Kenealy et al., 2003; Carvalho et al., 2003; Walsh et al., 2003; Sotgiu et al., 2004).

Estudos genéticos têm demonstrado uma associação entre a presença dos alelos DRB1 (Barcellos et al., 2003; Oksenberg et al., 2004; Sawcer et al., 2005) e o

DQ6 (Celius et al., 2000; Lincon, 2005) como risco de desenvolver a doença. No Brasil, os estudos de epidemiologia genética sobre a associação entre determinados alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) humano têm demonstrado risco associado predominantemente com o DQB1*0602 (Carvalho et al, 2003).

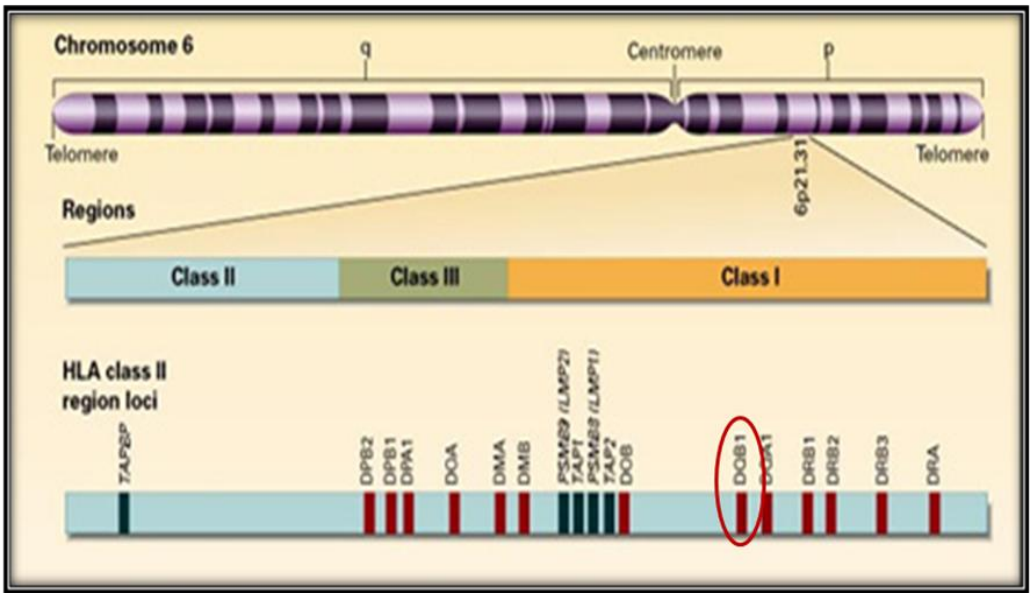


Figura 8 - Cromossomo 6 e regiões HLA classes I, II e III. Retirada do *site:* www.e-gastroped.com.br/jun05/celiaca_antigen.htm em 20.07.2008

1.6 Critérios Diagnósticos

Para o diagnóstico, o critério mais amplamente utilizado é o de Poser et al. (1983), o qual estabelece os seguintes tipos de EM:

EM clinicamente definida – caracterizada por duas crises (surtos) e sinais de duas lesões separadas* ou dois episódios, ou ainda uma lesão clinicamente evidente e sinais paraclínicos*□ de outra lesão distinta. Os dois ataques precisam envolver

---

* Que pode ser em diferentes locais e em momentos diferentes.

*□ Esses sinais de lesões geralmente são evidenciados pela ressonância magnética funcional, na qual são mostradas as áreas afetadas pela doença, e pelo exame do liquor com pesquisa de bandas oligoclonais nas imunoglobulinas.

diferentes partes do sistema nervoso central, e ocorrer em um intervalo mínimo de um mês e com duração mínima de 24 horas.

EM definida com suporte laboratorial – caracterizada por dois episódios (surtos) com comprovação clínica ou paraclínica de uma lesão ou ainda sinais clínicos de duas lesões separadas ou um ataque com comprovação clínica de uma lesão e sinais paraclínicos de outra lesão separada. É preciso possuir bandas oligoclonais do líquido cerebroespinhal (LCR) e/ou aumento da IgG no LCR.

EM clinicamente provável – caracterizada por dois episódios e uma lesão clinicamente evidente ou um episódio e sinais clínicos de duas lesões separadas ou ainda um episódio, uma lesão clinicamente evidente e sinais clínicos de outra lesão separada.

EM provável diante de exames complementares - caracterizada por dois episódios e LCR contendo bandas oligoclonais e/ou apresentando aumento de IgG.

Tabela 2 - Critério de Poser et al. (1983) para o diagnóstico de EM.

Categoria	**Ataque**	**Evidência clínica**	**Evidência paraclínica**	**LCR**
Clinicamente definida				
1	2	2	-	-
2	2	1	1	-
Definida com suporte laboratorial				
1	2	1 ou	1	Sim
2	1	2	-	Sim
3	1	1	1	Sim
Clinicamente provável				
1	2	1	-	-
2	1	2	-	-
3	1	1	1	-
Provável com suporte laboratorial				
	2	-	-	Sim

Em 2001 foram editados novos critérios diagnósticos (critérios de McDonald et al., 2001) com o objetivo de diagnosticar os indivíduos com EM no seu primeiro surto. Esse diagnóstico exige a demonstração de sinais de disseminação no

tempo (DIT) e no espaço (DIS), sejam clínicos ou paraclínicos, os quais são verificados através de ressonância magnética (RM) (McDonald et al., 2001).

Recentemente, em Dublin, na Irlanda, o Painel Internacional sobre Diagnóstico de EM se reuniu para examinar os requisitos para demonstrar a disseminação no espaço e no tempo. O resultado dessa reunião está descrito na tabela abaixo (Chris et al., 2011).

Tabela 3 - Critério de McDonald - Painel internacional de 2011.

Apresentação clínica	Dado adicional necessário para o diagnóstico
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões; ou evidência clínica de uma lesão, com história de surto pregresso.	Nenhum.
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de uma lesão.	Sinais de Disseminação espacial (DIS) uma ou mais lesão em T2, LCR positivo ou aguardar outro surto acometendo outros locais do SNC.
Um surto, com sinais clínicos evidentes de duas ou mais lesões.	Disseminação temporal (DIT) uma nova lesão em T2 em exame subsequente. Alterações típicas de novos surtos em RM realizadas posteriormente.
Um surto, com evidência clínica objetiva de uma lesão (síndrome clínica isolada).	Sinais DIS e DIT: 1) Disseminação espacial - uma ou mais lesão, LCR positivo e aguardar novas lesões. 2) Disseminação temporal - uma nova lesão em T2 em exame subsequente ou segundo surto clínico.
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primária progressiva).	LCR positivo e: DIS - Disseminação espacial (demonstrada por 9 ou mais lesões cerebrais em T2; ou por 2 ou mais lesões medulares; ou por 4-8 lesões cerebrais e 1 lesão medular); ou PEV anormal mais 4-8 lesões cerebrais; ou menor que 4 lesões cerebrais e 1 medular. DIT - Disseminação temporal ou progressão contínua por 1 ano.

1.7 Visão de cores na EM

Um dos principais sintomas da EM são as alterações visuais devido à inflamação no nervo óptico (neurite óptica), desmielinização e perda axonal (Tripp et al., 2007).

Os sintomas visuais geralmente começam com um obscurecimento da visão (McDonald & Barnes, 1992) e podem chegar até manifestações de dores oculares quando a pessoa movimenta os olhos de um lado para o outro (Moro et al., 2007). Pode ocorrer também perda visual, uma progressão lenta que pode se desenvolver por semanas até alcançar a perda total (Langkilde et al., 2002).

Estudo feito no Brasil mostra que 28,6% de um total de 302 pacientes possuíam alterações visuais já no primeiro exame, valor este aumentado para 52,7% com a evolução da doença (Moreira et al., 2000).

Nos diversos estudos feitos sobre perdas visuais em pacientes acometidos pela EM, a visão de cores foi um dos aspectos analisados Frederiksen et al. (1986), em seu estudo pioneiro sobre visão de cores em pacientes com EM, observaram que 103 dos 128 olhos possuíam alterações no VEP (potencial de varredura provocado) e destes 62% dos pacientes tiveram desempenho prejudicado no teste de Ishihara, 28% no Farnsworth-Munsell 100 Hue Test (FM 100) e 51% no teste de cores de Lanthony D15.

No ano seguinte, em outro estudo, verificou-se prejuízo na visão de cores em 42,5% dos pacientes no teste FM 100 e 45% no Ishihara (Harrison et al., 1987) além de se constatar que o defeito na visão de cores ocorria mesmo em pacientes que nunca tiveram neurite óptica (NO).

A visão de cores pode ser prejudicada de forma difusa ou seletivamente, por diferentes condições patológicas. Enquanto acometimentos da retina externa afetando os fotorreceptores causam predominantemente perdas tritan, no azul, geralmente neuropatias ópticas são associadas com perdas protan e deutan, mediadas pelo sistema de oponência verde-vermelho (Mollon, Pokorny & Knoblauch, 2003). Prejuízo na discriminação verde-vermelho aponta para dano da via parvocelular enquanto prejuízo no eixo azul-amarelo corresponde a alteração na via koniocelular. Em pacientes com esclerose múltipla foram realizados inúmeros estudos sobre o tipo das perdas na visão de cores, com resultados controversos. Travis e Thompson (1989) verificaram que o eixo verde-vermelho era o principal eixo afetado e esse prejuízo, segundo os autores, estaria relacionado com lesões no nervo óptico. Comprometimento seletivo também foi encontrado por outros autores (Flanagan & Zele, 2004; Flanagan & Markulev, 2005). Entretanto, Ashworth et al. (1990) encontraram maior número de pacientes com defeitos no eixo azul-amarelo (32%) que no eixo verde-vermelho (23%). Na sensibilidade ao contraste cromático verde-vermelho e azul-amarelo os prejuízos foram nas frequências espaciais 0.22, 0.44 e 0.88 ciclos por grau (cpd) tanto no contraste cromático verde-vermelho quanto no azul-amarelo, portanto ambos os eixos estariam prejudicados (Jackson et al., 2004).

As perdas de visão de cores de pacientes com NO se alteram dependendo de quando as medidas são feitas. Com o objetivo de descrever os tipos de defeitos de visão de cores presentes nas diferentes fases da doença, Schneck & Haegerstrom-Portnoy 1997, constataram que na vigência de NO somente 6,8% dos pacientes possuíam a visão de cores normal, mas após seis meses essa porcentagem era de 60,6%. O tipo de prejuízo também se modificou: durante a NO 40,8% obtiveram prejuízo no eixo azul-amarelo e 29,6% no vermelho-verde e seis meses após esse período 39,8%

possuíam prejuízo no eixo azul-amarelo e 42,1% no eixo verde-vermelho. Esses resultados mostram evidência de que os defeitos verde/vermelho são seletivamente associados a neurite óptica, porém deve-se também levar em conta o fator tempo.

Em nosso estudo publicado em 2008 em que foram examinados os mesmos 35 pacientes apresentados no presente trabalho, observamos que a capacidade de discriminar cores estava reduzida em ambos os eixos, verde-vermelho e azul-amarelo, o que implica em comprometimento em ambas as vias visuais, parvocelular e koniocelular, respectivamente (Moura et al., 2008).

Tabela 4 - Resumo dos principais trabalhos com visão de cores e EM.

Ano Publicação	**Autor**	**Instrumento**	**Resultado**
1986	Frederiksen et al.	Ishihara Farnsworth Lanthony D15	62% prejuízo 28% prejuízo 51% prejuízo
1987	Harrison et al.	FM 100 Ishihara	42,5% prejuízo 45% prejuízo
1989	Travis et al.	Sensibilidade ao contraste	Eixo verde-vermelho mais afetado
1990	Ashworth et al.	FM 100	31,7% eixo azul-amarelo 23% eixo verde-vermelho
1997	Schneck e Haegerstrom-Portnoy	FM 100	(NO) 40,8% eixo azul-amarelo 29,6% eixo vermelho-verde (Sem NO) 39,8% eixo azul-amarelo 42,1% eixo verde-vermelho
2004	Jakson et al.	Sensibilidade ao contraste	Prejuízo nos eixos verde-vermelho e azul-amarelo.
2004	Flanagan et al.	Random luminance-contrast masking	Prejuízo eixo verde-vermelho
2005	Flanagan et al.	Random luminance-contrast masking	Prejuízo eixo verde-vermelho
2008	Moura et al.	CCT	Prejuízo nos eixos verde-vermelho e azul-amarelo

1.8 Aspectos Neuropsicológicos

Os primeiros estudos (como por exemplo, Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991) de comprometimento cognitivo na doença esclerose múltipla indicam uma ampla variedade de domínios cognitivos, como seria de esperar dada a natureza multifocal da doença.

Como vimos anteriormente, as disseminações de lesões que ocorrem na camada de substância branca do cérebro e nas regiões periventriculares criam alguns traços comuns de disfunções cognitivas na EM (Wishart & Skape, 1997). Rao e colaboradores (2004), por exemplo, descreve que até 65% dos pacientes com EM possuem algum tipo de deficiência, inclusive aqueles nas fases iniciais da doença, quando existe pouca ou nenhuma inaptidão física. Essa é uma das características da doença: poder ocorrer isoladamente sem ter qualquer correlação com incapacidade física, duração da doença ou outros marcadores clínicos (Sartori & Edan, 2006), o que acaba provocando um impacto totalmente negativo na qualidade de vida de pacientes e familiares (Patti et al., 2009).

Estudos prévios mostram que as funções cognitivas mais afetadas na EM são: funções visuoespaciais (Laatu et al., 2001; Rao et al., 2004), atenção, velocidade de processamento de informações (Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007; Kujala et al., 1995; Plohmann et al., 1998; Balsimelli et al., 2007), memória, aprendizado (Grant et al., 1984; Beatty et al., 1989; Ruggieri et al., 2003), memória

operacional (Santiago et al., 2007; Parmenter et al., 2006) e funções executivas (Rao et al., 1987; Ruggieri et al., 2003).

Nos estágios iniciais da doença há um leve comprometimento na velocidade de processamento de informações, no tempo de reação, na capacidade de resolução de problemas visuocontrutivos e visuoespaciais, nas funções executivas (Schulz et al., 2006), nas memórias verbais e não verbais, e também na aprendizagem (Grant et al., 1984; Moriarty et al., 1999).

As alterações visuoespaciais também aparecem bastante prejudicadas, principalmente o reconhecimento de faces (Beatty et al., 1989), a percepção visual de formas (Vleugels et al., 2000, 2001), a percepção visuoespacial (Rao et al., 1991), o reconhecimento, a nomeação e a categorização de objetos (Rao et al., 2004; Laatu et al., 2001).

Em se tratando de disfunções cognitivas, há muitas controvérsias na literatura (Thornton e Raz, 1997; Zakzanis, 2000), e alguns autores como Roger e Panegyres (2007) atribuem essas diferenças à diversidade de testes e metodologias adotadas, além de variáveis clínicas como fadiga, problemas afetivos e medicação.

Uma das funções cognitivas com mais controvérsia é a atenção, provavelmente devido ao fato de os testes utilizados na avaliação não medirem somente os aspectos específicos atencionais, mas sim, aspectos gerais relacionados à atenção, como velocidade de processamento e memória de trabalho (Kujala et al., 1995).

As hipóteses sobre mecanismos são controversas. Para alguns autores o prejuízo da atencão poderia ser secundário ao prejuízo da velocidade de processamento de informação, ou seja, a atenção está prejudicada porque a velocidade de

processamento de informações está comprometida (Balsimelli et al., 2007). A desmielinização é responsável pela diminuição na velocidade de processamento da informação (Jankujak et al., 2002) e consequentemente funções secundárias como atenção e memória também seriam afetadas (De Luca et al., 2004). Por outro lado, Stoquart-ElSankari et al., 2010 julga que a incapacidade de manter o nível de atenção elevado poderia ser o fator causal da diminuição da velocidade de processamento da informação, e acrescenta que existe uma redução motora não detectada em exames clínicos. Ainda outras hipóteses são possíveis. Por exemplo, depressão poderia ser responsável pela diminuição da velocidade de processamento e o consequente baixo desempenho em testes de memória visuoespaciais e aprendizagem (Diamond et al. 2008).

Ainda no campo das controvérsias, a memória é outra função cognitiva que gera muita discussão. Por um lado, estudos mostram comprometimentos de memória explícita e implícita imediata e tardia, principalmente quando requer evocação livre (Blum et al., 2002; Drake et al., 2006), e sugerem que esses comprometimentos são independentes das diferenças individuais e do coeficiente de inteligência (Panut et al., 2009) e ocorrem mesmo em estágios iniciais da doença (Schulz et al., 2006; Ruggieri et al., 2003). Outros autores mostram que em tarefas de atenção sustentada, memória e velocidade de processamento o prejuízo é muito leve ou inexistente (Maineiro et al., 2004) o que poderia dever-se a mecanismos adaptativos que redistribuem e reorganizam as funções para compensar as estruturas danificadas.

Outra função que aparece sem consenso na literatura é a tomada de decisão, enquanto alguns estudos apontam que a tomada de decisão está totalmente comprometida, principalmente quanto existe ambiguidade (Simioni et al., 2009), outros

apontam que a tomada de decisão é uma função sem prejuízo na EM (Stoquart-ElSankari et al., 2010).

Estudos feitos no Brasil em 2008 mostram que em comparação com o grupo controle, 51,8% dos pacientes com EMRR apresentavam alguma forma de disfunção cognitiva (Negreiros et al.,). Em 2011 o mesmo grupo mostrou que os índices de comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente e progressiva primária são significativamente maiores do que os do grupo controle e que a frequência de disfunção cognitiva é menor no grupo de EMRR. As funções cognitivas mais afetadas nesses pacientes foram: atenção, velocidade de processamento da informação, organização visuo-espacial e memória de longo prazo (Rodrigues et al).

1.9 Justificativa

Muitos estudos mostram alterações na visão de cores em pacientes com esclerose múltipla (Frederiksen et al., 1986; Harrison et al., 1987; Travis e Thompson, 1989; Jackson et al., 2004; Ashworth et al., 1990; Flanagan & Zele, 2004 e Flanagan & Markulev, 2005; Moura et al., 2008) e essas alterações ocorriam mesmo em pacientes sem histórico de neurite óptica (Harrison et al., 1987; Moura et al., 2008).

Para alguns autores, o eixo verde-vermelho é o principal afetado (Travis e Thompson, 1989) e está relacionado com lesões no nervo óptico. Para outros (Ashworth et al., 1990; Flanagan et al.; 2004 e 2005) o principal eixo afetado é o eixo azul-amarelo, e outros ainda apontam prejuízo em ambos os eixos (verde-vermelho e azul-amarelo), principalmente em frequências espaciais 0.22, 0.44 e 0.88 ciclos por grau (cpd) (Jackson et al., 2004; Moura et al., 2008).

No que se referem às funções neuropsicológicas, os resultados são ainda controversos e mostram que funções visuoespaciais (Laatu et al., 2001; Rao et al., 2004), atenção e velocidade de processamento de informações (Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007; Kujala et al., 1995; Plohmann et al., 1998; Balsimelli et al., 2007), memória e aprendizado (Grant et al., 1984; Beatty et al., 1989; Ruggieri et al., 2003), memória operacional (Santiago et al., 2007; Parmenter et al., 2006), e funções executivas (Rao et al., 1987; Ruggieri et al., 2003) podem estar muito afetados em indivíduos com esclerose múltipla.

Outros estudos mostram que a deficiência visual pode resultar em um baixo desempenho em alguns testes neuropsicológicos, principalmente naqueles que envolvam a visão (Salthouse et al., 1996). Em estudo com pacientes com esclerose múltipla verificou-se que os testes neuropsicológicos que medem atenção visual são sensíveis às pequenas alterações visuais (Bruce et al., 2007).

A capacidade de discriminar cores é uma função do sistema nervoso hierarquicamente inferior às funções estudadas em testes neuropsicológicos, tais como atenção, memória e funções executivas. Se a visão de cores já estiver comprometida em pacientes com EM, nossa hipótese é de que funções hierarquicamente superiores, que tenham relação com a visão, também estejam comprometidas.

Considerando esse contexto, o presente estudo propõe avaliar funções neuropsicológicas, levando em consideração alterações na visão de cores. A hipótese a ser testada é a de uma piora no desempenho neuropsicológico em pacientes que já apresentam alterações na visão de cores.

Considerada a escassez de estudos sobre a influência da visão de cores nos testes neuropsicológicos, o presente estudo propõe a avaliação neuropsicológica de pacientes com esclerose múltipla para se estabelecer uma possível correlação entre alterações na visão de cores e desempenho em testes neuropsicológicos.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

1 – Investigar a existência de comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente na fase inicial da doença (com e sem queixa visual) e sua relação com o comprometimento da visão de cores.

2.2 Específicos

a) Avaliar em portadores de esclerose múltipla:

- O comprometimento da visão de cores, através do teste psicofísico Cambridge Colour Test (CCT).
- O comprometimento da atenção visual, e da memória visual através da Bateria de Testes Neuropsicológicos Computadorizados (CANTAB).
- O comprometimento das funções executivas (flexibilidade mental, planejamento, memória operacional, tomada de decisão e controle inibitório) através da Bateria de Testes Neuropsicológicos Computadorizados (CANTAB).

b) Relacionar os resultados obtidos com a idade do portador, a idade inicial da doença, a qualidade de vida, e a existência de depressão e ansiedade.

3 MÉTODO

Foram encaminhados para participação neste estudo 41 pacientes com o diagnóstico de EM e em tratamento no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital das Clínicas de São Paulo (coordenado pelo Prof. Dr. Dagoberto Callegaro) com idades entre 20 e 58 anos (35,4±12,2), nível de educação mínima de oito anos de estudo (ensino fundamental), e 37 controles com faixa etária (34,7±12,1) e escolaridade semelhante (12,89±3,80).

Todos os participantes deste estudo foram entrevistados para a coleta de dados sócio-demográficos (idade, escolaridade, tempo de diagnóstico, etc.) e assinaram o termo de consentimento (ANEXO 2) antes do início dos procedimentos desde que apresentassem os seguintes critérios de inclusão e não fossem enquadrados em nenhum dos critérios de exclusão:

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico definitivo de esclerose múltipla tipo RR;
- Possuir EDSS ≤ 3.0;
- Último surto ter ocorrido pelo menos a 90 dias da testagem;
- Acuidade visual corrigida igual ou superior a “20/20”.

Critérios de exclusão:

- História psiquiátrica;

- Antecedentes de uso de drogas;
- Outras doenças diagnosticadas;
- Incapacidade nos membros superiores.

A acuidade visual foi medida a uma distância de 4 metros, usando a tabela ETDRS logMAR.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (CEPH-IP) sob o nº Of. 088 CEPH-IP-05/12/2008 (ANEXO 1).

Para as análises dos resultados dos testes foi utilizado o programa Statistica 6.0 de StatSoft, Inc., EUA e o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão PASW Statistics 17.

Inicialmente todos os participantes com esclerose múltipla faziam parte do grupo experimental, composto por 41 pessoas com diagnóstico de esclerose múltipla, com 33 mulheres e 8 homens com idades variando entre 20 e 58 anos (35,4±12,2), enquanto o segundo grupo foi composto por 37 pessoas saudáveis, com 32 do sexo feminino e com idades variando entre 20 e 55 anos (34,7±12,1).

Posteriormente os pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla foram divididos em dois subgrupos de acordo com o resultado do teste de visão de cores:

- O primeiro subgrupo foi composto por 28 pessoas com diagnóstico de esclerose múltipla que obtiveram resultados dentro das normas no teste de visão de cores, sendo seis do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com idades variando entre 20 e 50 anos (33,2±7,1);

- O segundo subgrupo foi composto por 13 pessoas com diagnóstico de esclerose múltipla e que obtiveram prejuízo no teste de visão de cores em dois ou mais eixos, sendo apenas dois do sexo masculino e 11 do sexo feminino, com idades variando entre 20 e 58 anos de idade (37,7±12,1).

Na análise de componentes principais, as análises de diferenças entre os grupos foram feitas com o teste *One-Way ANOVA*, por se tratar de dados com distribuição normal. Nos testes de visão de cores e nos teses neuropsicológicos foram utilizados o teste não paramétrico *Kruskal-Wallis (KW),* e o teste *Mann-Whitney* em pares de comparações.

Foi usada também uma análise de componentes principais que é uma técnica da estatística multivariada que consiste em estudar a estrutura de interdependência de um conjunto de variáveis observadas, considerando a estrutura de variâncias e covariâncias das variáveis, buscando a obtenção de combinações lineares destas (Johnson, & Wichern, 1998; Abdi & Williams, 2010), para uma maior compreensão dos resultados. As análises de diferenças entre os componentes principais foram feitas com o teste ANOVA, por se tratar de dados com distribuição normal.

Foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para verificar a correlação entre as variáveis, por se tratar de dados não paramétricos. Em todas as análises efetuadas, o parâmetro de significância considerado foi de $p \leq 0,05$ e $p \leq 0,01$.

3.1 Avaliação da visão de cores

A visão de cores dos participantes do estudo foi avaliada com o teste computadorizado de discriminação de cores, Cambridge Colour Test (CCT) na versão v.2.2/VSG5 (Cambridge Research Systems, Ltda.), com um monitor colorido Sony Trinitron.

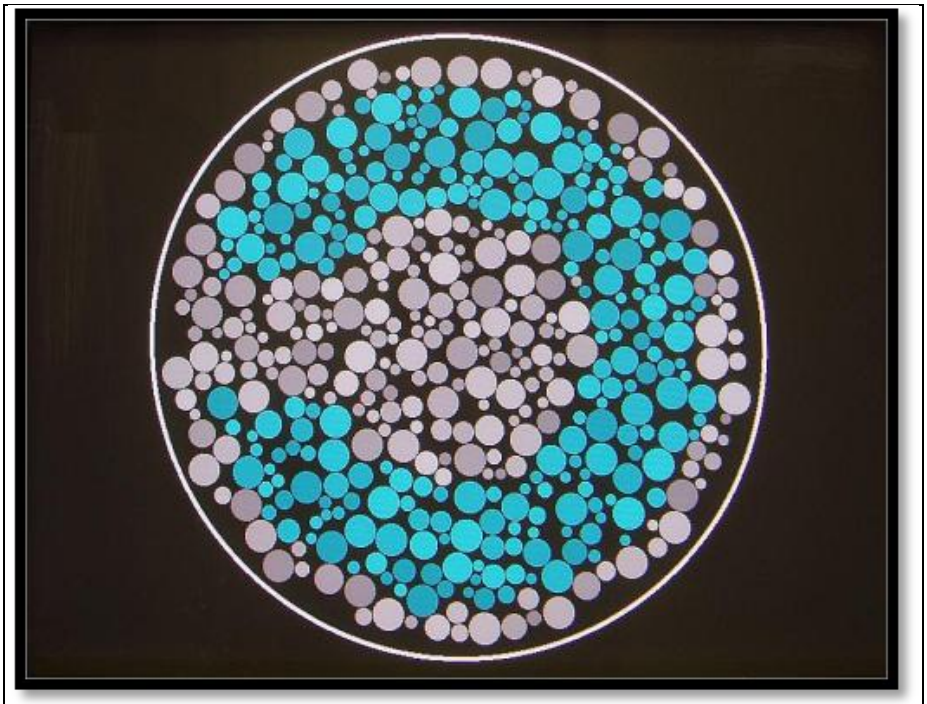


Figura 9 - Exemplo do estímulo apresentado pelo CCT.

A figura e o fundo que compõem o estímulo são formados por um mosaico de pequenos círculos de tamanhos variados (diâmetro entre 0,5 e 2 cm) e luminância variando em 6 níveis entre 8 e 18 cd/m^2 (candelas por metro quadrado). A única diferença entre figura e fundo é a cromaticidade. Esta apresentação do estímulo cromático tem a finalidade de excluir pistas de luminância ou pistas espaciais. Dessa forma, o paciente só poderá se basear na cromaticidade para dar a resposta.

Durante a execução do teste, a cromaticidade do “C” de Landolt é alterada de tentativa para tentativa, aproximando-se ou afastando-se da cromaticidade do fundo, dependendo da resposta do paciente. A cada acerto a cromaticidade do alvo se

aproxima da cromaticidade do fundo e a cada erro a cromaticidade do alvo se distancia da cromaticidade do fundo. A cor do fundo se mantém sem alteração (Regan et al., 1994). O CCT emprega um método psicofísico de escada com variação dinâmica de intervalo entre os estímulos, dependente das respostas do sujeito, para obter os limiares de discriminação cromática.

O limiar medido pelo CCT é a menor diferença de cromaticidade detectável entre a figura e o fundo. A localização do ponto utilizado como fundo em nosso experimento, em coordenadas u'v' no diagrama de cromaticidade CIE 1976 é u' = 0,1977 e v' = 0,4689.

O "C" de Landolt é apresentado de uma tentativa para outra com a abertura em uma de quatro orientações sorteadas aleatoriamente (esquerda, direita, cima, baixo). O participante é instruído para indicar essa orientação pressionando o botão correspondente, em uma caixa de respostas com quatro botões.

O CCT possui dois procedimentos. O Trivector, que determina os limiares de discriminação em três eixos de confusão (protan, deutan e tritan), e o Teste da Elipse, que permite medir limiares em oito ou mais eixos em torno de uma cromaticidade de fundo. A medida da elipse permite uma estimativa mais precisa da discriminação dentro do espaço de cor.

As medidas de limiares de discriminação de cores foram feitas monocularmente em sala escura com iluminação proveniente apenas do monitor de vídeo, em uma única sessão, com o participante sentado a três metros do monitor de vídeo. A essa distância o tamanho da abertura do alvo (C) corresponde a 1.25° de

ângulo visual, o ângulo visual que abrange o limite externo da letra C é de 5.4° e o correspondente ao limite interno, de 2.75°.

O CCT foi aplicado em todos os participantes da pesquisa monocularmente no modo trivector e o tempo de testagem foi de aproximadamente 10 minutos, com o olho inicial da testagem sendo escolhido pelo próprio participante.

Os dados normativos para o teste (CCT) foram elaborados pelo Laboratório da Visão do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo em conjunto com o grupo do Laboratório de Neurobiologia "Eduardo Oswaldo Cruz" da Universidade Federal do Pará (Ventura et al., 2003). Em estudos prévios verificou-se que os limiares do CCT não são afetados pela binocularidade, dominância do olho, ou aprendizagem (Costa et al., 2006).

3.2 Avaliação Neuropsicológica

Foi utilizada na avaliação neuropsicológica a bateria CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Essa bateria computadorizada inclui 22 tarefas para avaliar a percepção visual, a atenção visual sustentada, o tempo de reação, a retenção imediata de dados, a manipulação mental de informações, a memória operacional e a memória visual de curto e longo prazo, a memória semântica, o planejamento, o raciocínio abstrato e a capacidade de formação de conceitos.

Foram utilizados somente 11 subtestes que avaliam: memória visual e reconhecimento (Pattern Recognition Memory), percepção visual e memória visual

(Delayed Matching to Sample), memória operacional (Spatial Span), memória visuoespacial (Spatial Recognition Memory), capacidade de formação de conceitos (Intra-Extra Dimensional Set Shift), atenção visual sustentada (Rapid Information Processing), planejamento de ações e formação de conceitos (Stockings of Cambridge), tomada de decisão e impulsividade (Information Sampling Task), percepção (Matching to Sample), e controle inibitório do comportamento (Stop Signal Task).

3.2.1 Subtestes de atenção visual

Matching to Sample (MTS): Teste de percepção visual e atenção visual. No centro da tela é apresentado um quadrado vermelho e dentro dele um estímulo abstrato composto por quatro diferentes formas e cores. Ao redor desse estímulo são apresentados dois, quatro ou oito estímulos respostas com diferentes níveis de dificuldades (apresentação randômica). O participante deve escolher aquele que é idêntico ao estímulo apresentado no centro da tela. O teste tem o total de 12 tentativas. Para a análise desse teste, utilizamos o número de acertos que o participante obteve e a média de tempo gasto para realizar o movimento (tempo de reação).

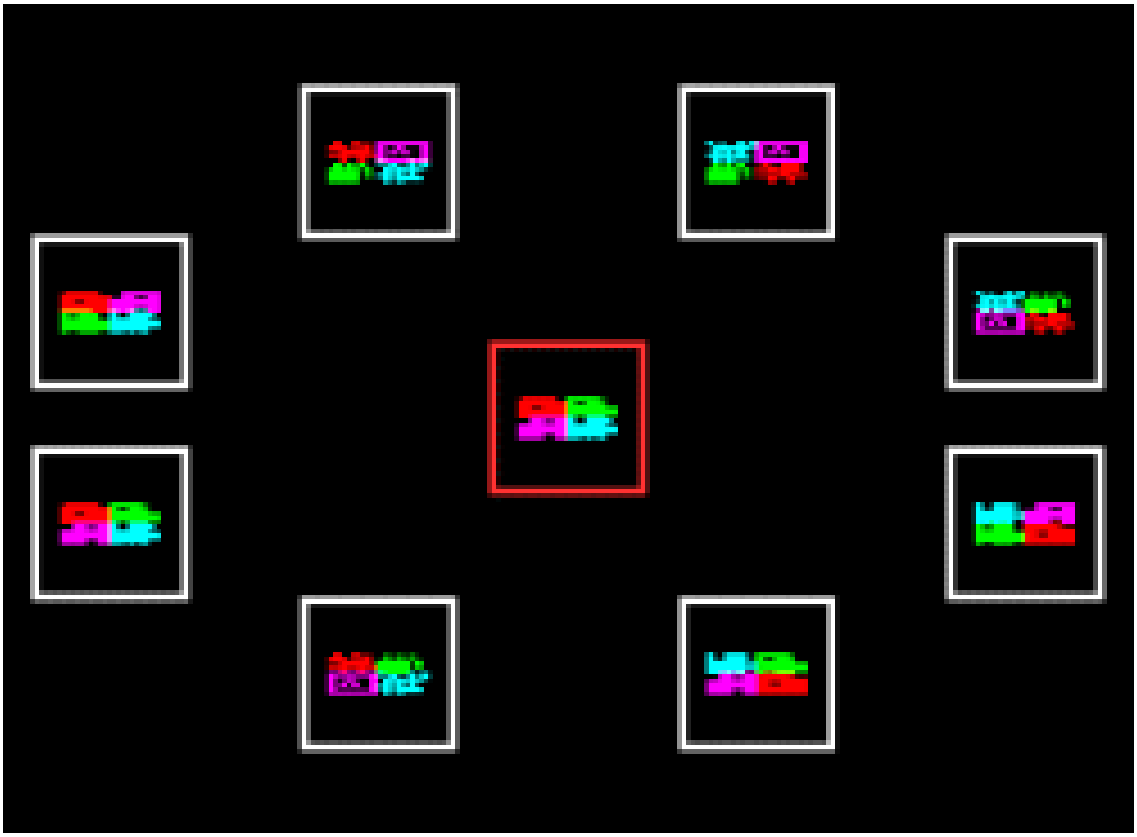


Figura 10 - Estímulo do teste Matching to Sample (MTS).

Rapid Information Processing (RVP): Este teste avalia atenção visual sustentada. No centro da tela aparece uma caixa com dígitos, de 2 a 9, que muda até 100 vezes por minuto em sequência aleatória. O sujeito deve pressionar o botão da caixa de respostas imediatamente após cada ocorrência da sequência 3-5-7 que aparece num total de 24 vezes. Para a análise desse teste, utilizamos o número de acertos que o participante obteve, o número de perdas (vezes em que o participante não respondeu ao estímulo), o total de falso alarme (vezes em que o participante respondeu ao estímulo incorreto) e a média de tempo gasto para realizar os movimentos (tempo de reação).

Figura 11 - Estímulo do teste Rapid Information Processing (RVP).

3.2.2 Subtestes de memória visual

Delayed Matching Sample (DMS): Teste de percepção visual e de memória visual por pareamento de estímulos. Este teste consiste em 20 apresentações de um estímulo alvo com diferentes formas e cores e quatro outros estímulos respostas que serão apresentados de quatro formas diferentes por cinco vezes randomicamente: concomitantemente ao estímulo padrão, imediatamente após o desaparecimento do estímulo padrão, após quatro segundos do desaparecimento do estímulo e após 12 segundos do desaparecimento. O sujeito deve responder qual é o estímulo resposta exatamente igual ao estímulo padrão. Para a análise desse teste, utilizamos o número de acertos que o participante obteve nas vezes em que a resposta aparece simultaneamente ao estímulo e nas vezes em que a resposta aparece posteriormente ao estímulo, a

probabilidade de erro (é a probabilidade de cometer um erro após uma resposta correta), e a média de tempo gasto para realizar os movimentos nas vezes em que a resposta aparece simultaneamente ao estímulo e nas vezes em que a resposta aparece posteriormente ao estímulo (tempo de reação).

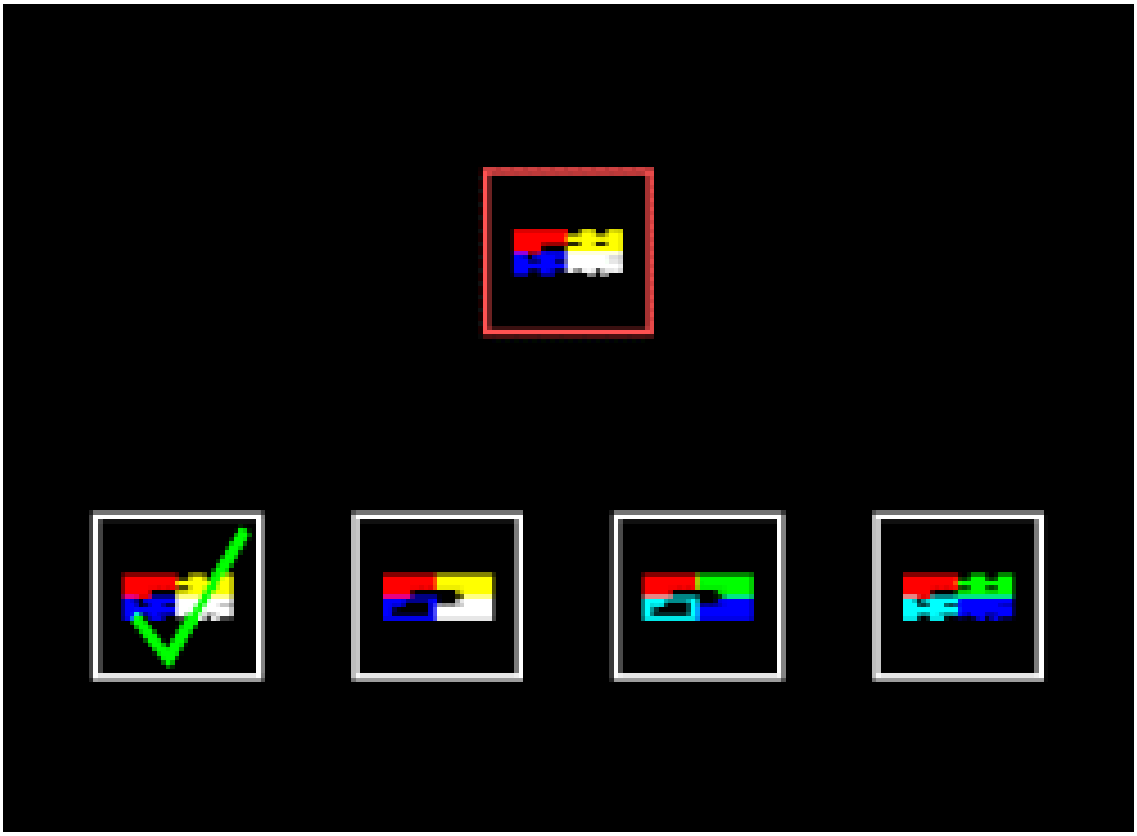


Figura 12 - Estímulo do teste Delayed Matching Sample (DMS).

Pattern Recognition Memory (PRM): Teste que avalia a memória visual e o reconhecimento. Este teste é formado por duas etapas. A primeira consiste na apresentação de uma série contendo 12 padrões visuais (um por vez) no centro da tela do computador. Em seguida são mostrados dois estímulos concomitantemente, um já visto anteriormente pelo participante e outro desconhecido. Cabe ao sujeito reconhecer dentre os estímulos àquele que já lhe foi apresentado (recuperação imediata). A segunda fase é igual à primeira, porém a fase de reconhecimento só é exposta após 20 minutos,

ou seja, somente após 20 minutos é que serão mostrados dois estímulos concomitantemente, um já visto anteriormente e outro desconhecido. Cabe ao sujeito reconhecer dentre os estímulos àquele que já lhe foi apresentado (recuperação tardia). Para a análise desse teste, utilizamos o número de acertos que o participante obteve e a média de tempo gasto para realizar o movimento (tempo de reação), tanto na fase imediata quanto na fase tardia.

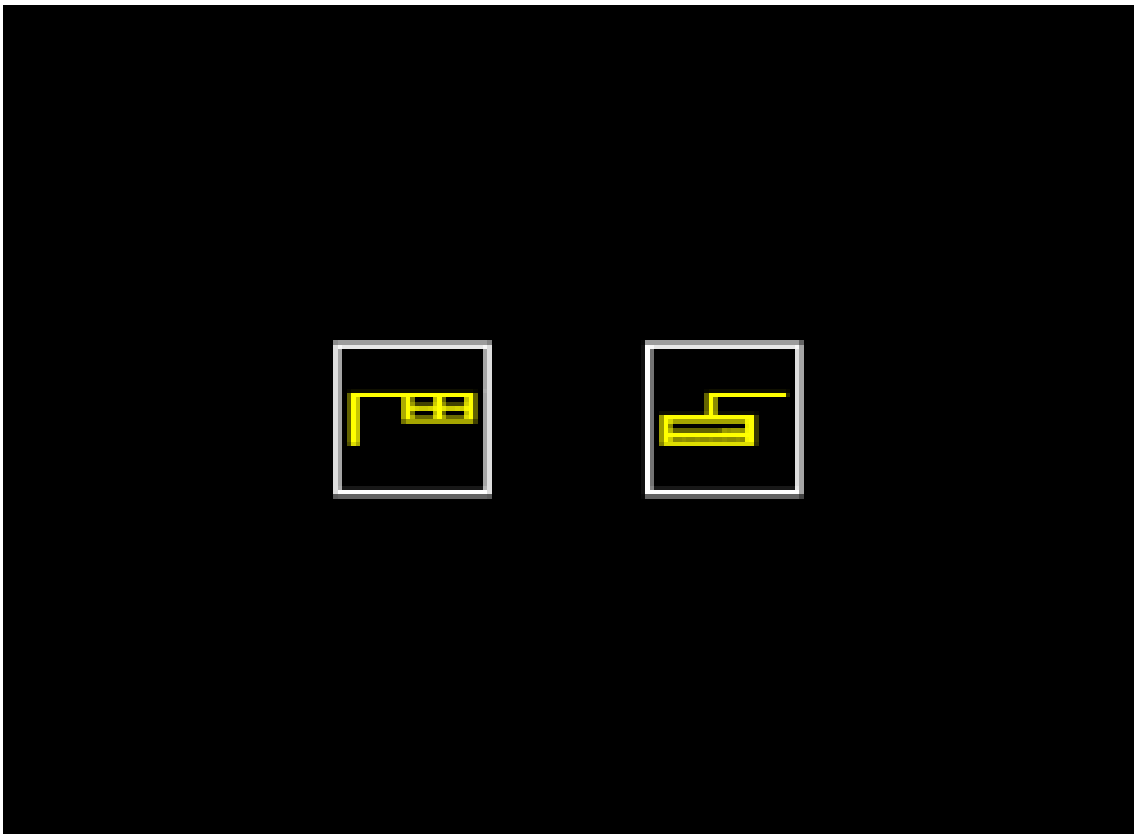


Figura 13 - Estímulo do teste Pattern Recognition Memory (PRM).

Spatial Recognition Memory (SRM): Trata-se de um teste de reconhecimento espacial com um total de 25 apresentações divididas em cinco blocos de cinco apresentações. As apresentações são feitas uma a uma sequencialmente em cinco posições diferentes na tela do computador. Após as cinco apresentações aparecem dois quadrados simultaneamente, em posições diferentes sendo que somente um deles está na exata posição de um dos estímulos apresentados anteriormente. O participante

deve reconhecer a posição correta dos quadrados. Para a análise desse teste, utilizamos o número de acertos que o participante obteve e a média de tempo gasto para realizar o movimento (tempo de reação).

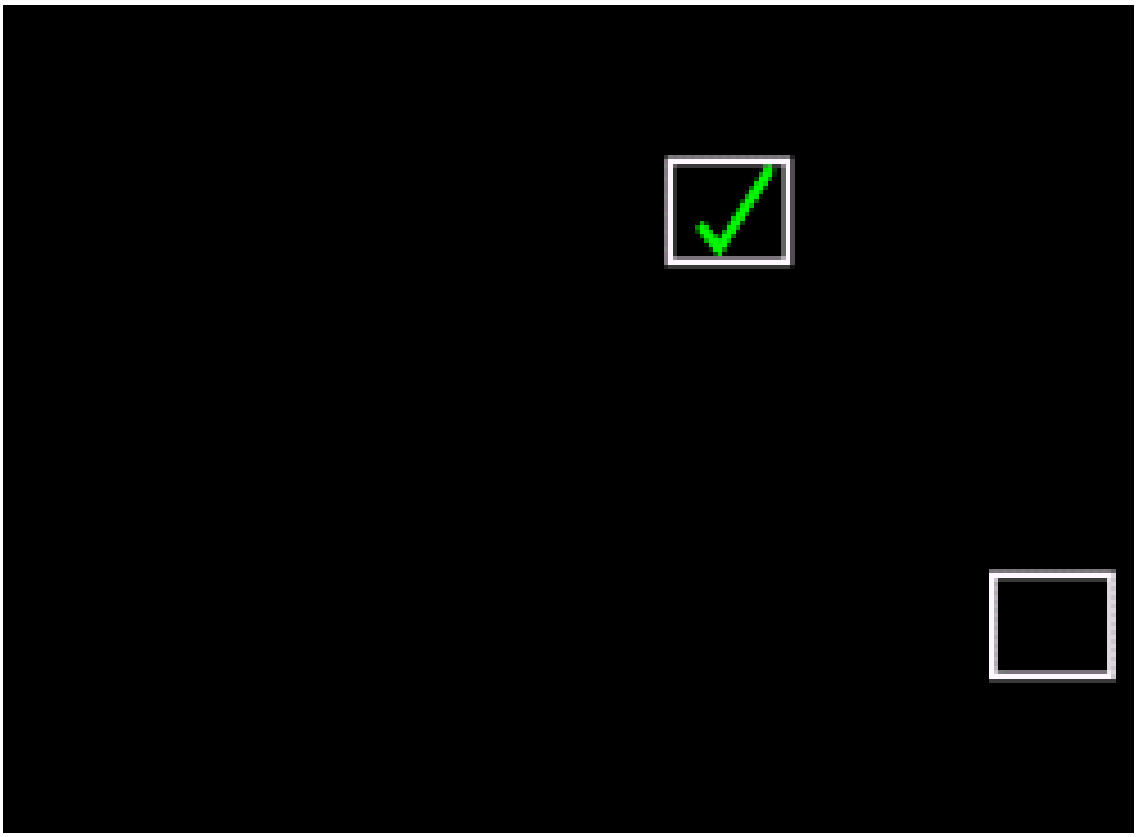


Figura 14 - Estímulo do teste Spatial Recognition Memory (SRM).

3.2.3 Subtestes de funções executivas, memória operacional e planejamento.

Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED): Trata-se de um teste composto por nove fases que avaliam a flexibilidade mental e a formação de conceitos (funções executivas) além da manutenção da atenção. Nas partes um e dois, o estímulo é composto por duas formas coloridas e nas fases seguintes são acrescidas linhas brancas a esses estímulos coloridos. A tarefa do participante é indicar qual a figura correta, o

que ele aprende através de feedback fornecido pelo teste após cada tentativa. A cada seis respostas corretas, a regra é modificada. Até a fase 7 somente os estímulos coloridos são considerados corretos e nas fases 8 e 9 os estímulos brancos é que o são. Para a análise desse teste, utilizamos o número de erros que o participante obteve na primeira fase (erros pré ED), o número de estágios completados, o total de erros ajustados e o total de tentativas utilizadas.

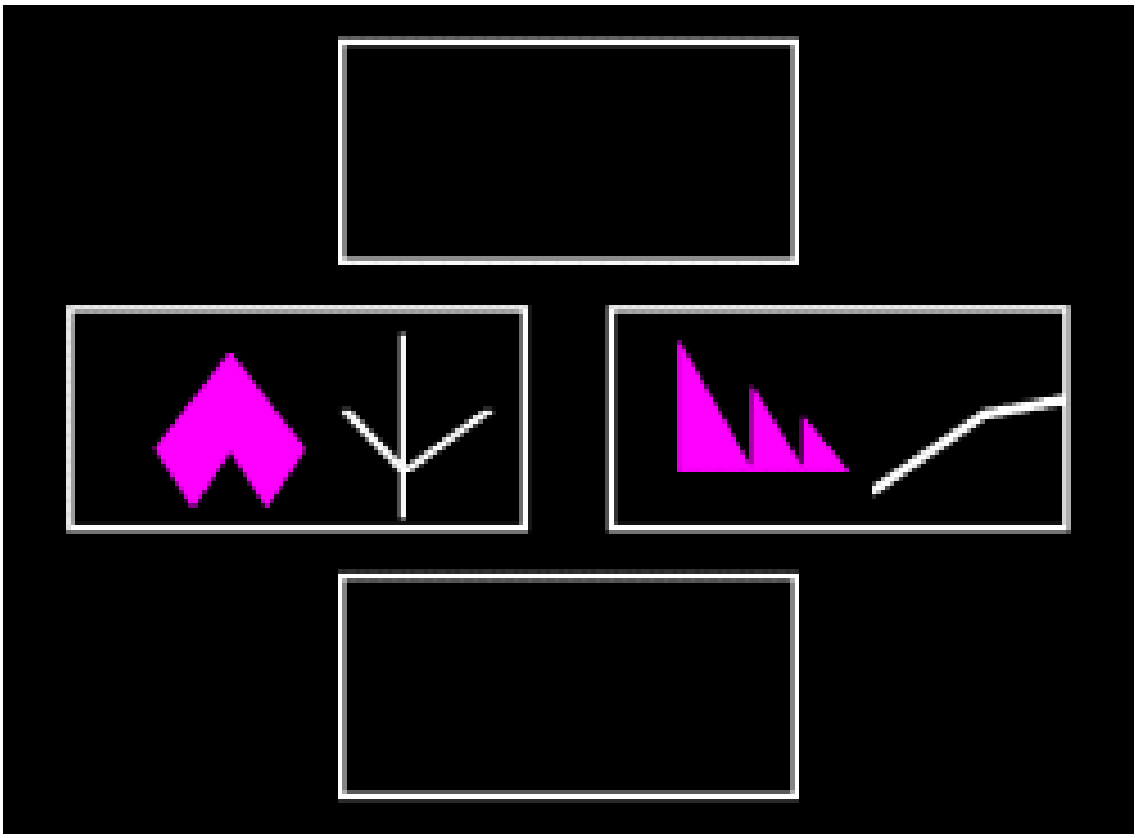


Figura 15 - Estímulo do teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED).

Stockings of Cambridge (SOC): Este teste avalia planejamento de ações, formações de conceitos (funções executivas) e memória operacional. Na tela são apresentados dois arranjos contendo três bolas coloridas (vermelha, verde e azul). O arranjo localizado na parte superior da tela (modelo) deve ser reproduzido pelo participante na parte inferior, com o menor número de movimentos possíveis. Na fase inicial do teste são requeridos até quatro movimentos para reproduzir o arranjo e na fase seguinte são requeridos até cinco movimentos. Há ainda duas outras fases nas quais o

computador reproduz os movimentos inicialmente executados pelos participantes e cada participante terá apenas que "seguir" o movimento efetuado pelo computador. Para a análise desse teste, utilizamos o número médio de movimentos que o participante necessitou para resolver problemas (três, quatro e cinco movimentos), a média de tempo gasto para resolver os problemas mais complexos (cinco movimentos) e o número de problemas resolvidos com a máxima eficiência (mínimos movimentos).

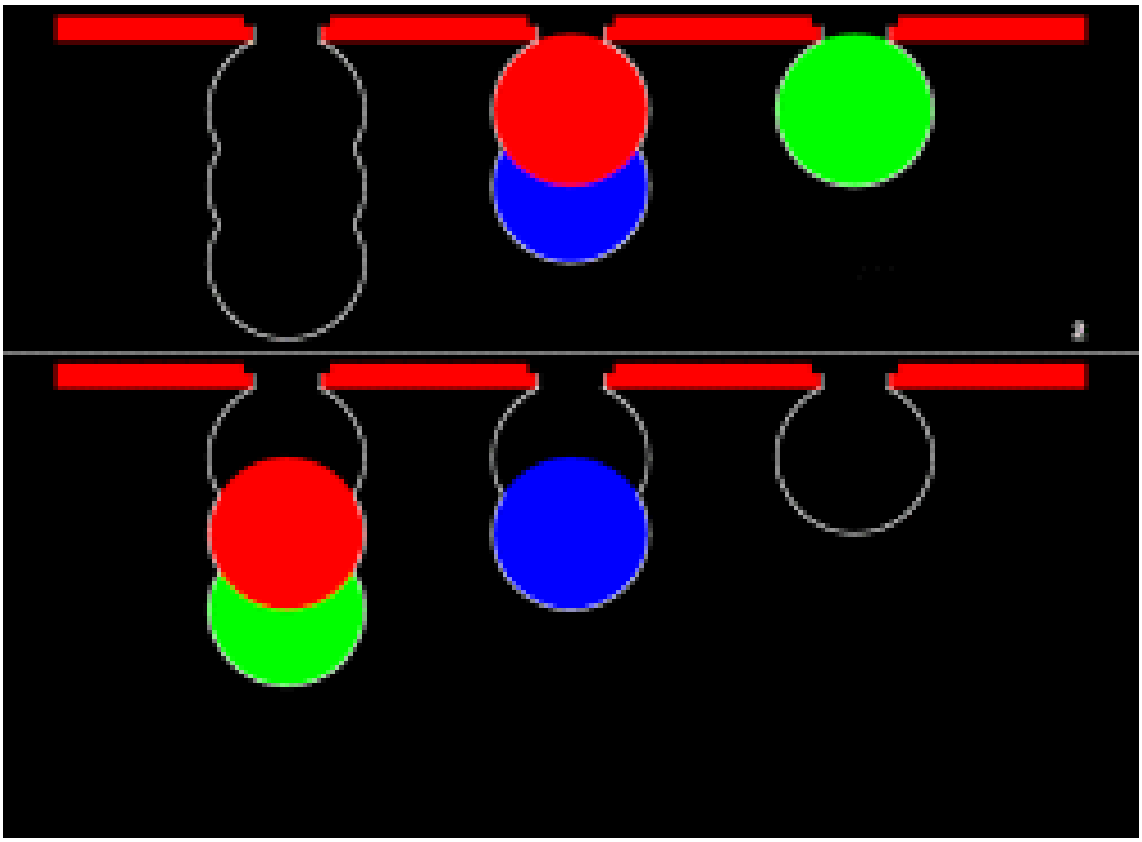


Figura 16 - Estímulo do teste Stockings of Cambridge (SOC).

Spatial Span (SSP): Este teste avalia memória operacional e possui duas fases. São apresentados nove quadrados brancos que ficam fixos na tela do computador. Alguns destes quadrados ficam brevemente coloridos em uma determinada ordem. Na primeira fase o participante deve indicar quais dos quadrados ficaram coloridos exatamente na mesma ordem em que eles mudaram de cor e na segunda fase essa ordem deve ser invertida, ou seja, de trás para frente. A cada acerto o número de quadradinho aumenta, começando com dois e terminando com nove. O teste é interrompido após a

terceira tentativa errada num mesmo número de quadrados. Para a análise desse teste, utilizamos a amplitude que o participante obteve (número de informações que o participante consegue guardar na memória) na ordem direta e na ordem inversa, e o número de erros cometidos na ordem direta e inversa.

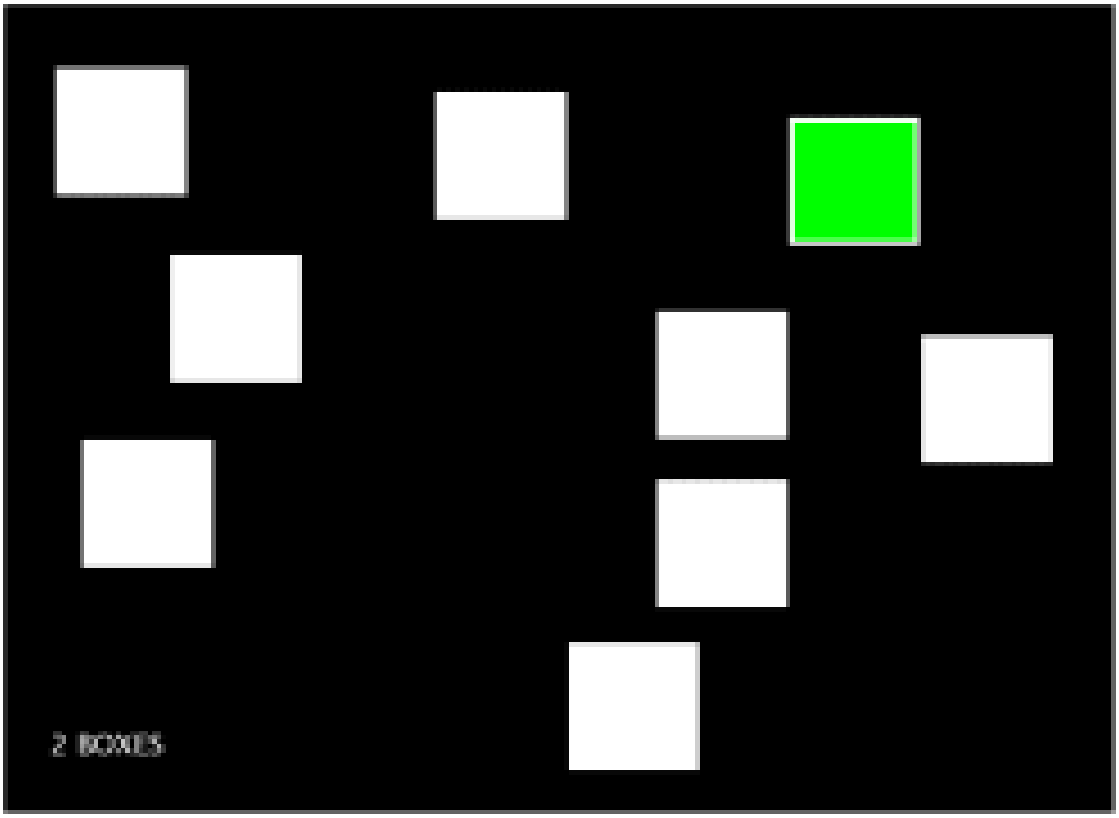


Figura 17 - Estímulo do teste Spatial Span (SSP).

Information Sampling Task (IST): Teste que avalia tomada de decisão e impulsividade e é composto por duas fases diferentes. São apresentados aos participantes um tabuleiro formados por caixas de cor branca (cinco fileiras de cinco caixas cada), embaixo dessas caixas há outras caixas com duas cores diferentes (ocultas). Os participantes devem tocar em “algumas” caixas para ver as caixas ocultas. E devem decidir qual a cor (dentre duas possibilidades) da maioria das caixas “ocultas” (aquelas que estão embaixo das caixas brancas). Após a decisão, os participantes tocam no painel de cores indicando sua escolha. O *software* fornece um *feedback* (retorno)

indicando se a resposta foi correta ou não. Na segunda fase cada resposta errada é punida com a perda de 100 pontos. A resposta correta é premiada com 100 pontos na primeira fase, e na segunda com pontos que variam de 250 a 10, conforme o número de caixas abertas (quanto mais caixas forem abertas menos pontos serão atribuídos a cada resposta correta). Para a análise desse teste, utilizamos o número de respostas corretas que o participante obteve, o número de boxes abertos e o tempo que o participante necessitou para tomar a decisão, tanto na fase fixa quanto na decrescente.

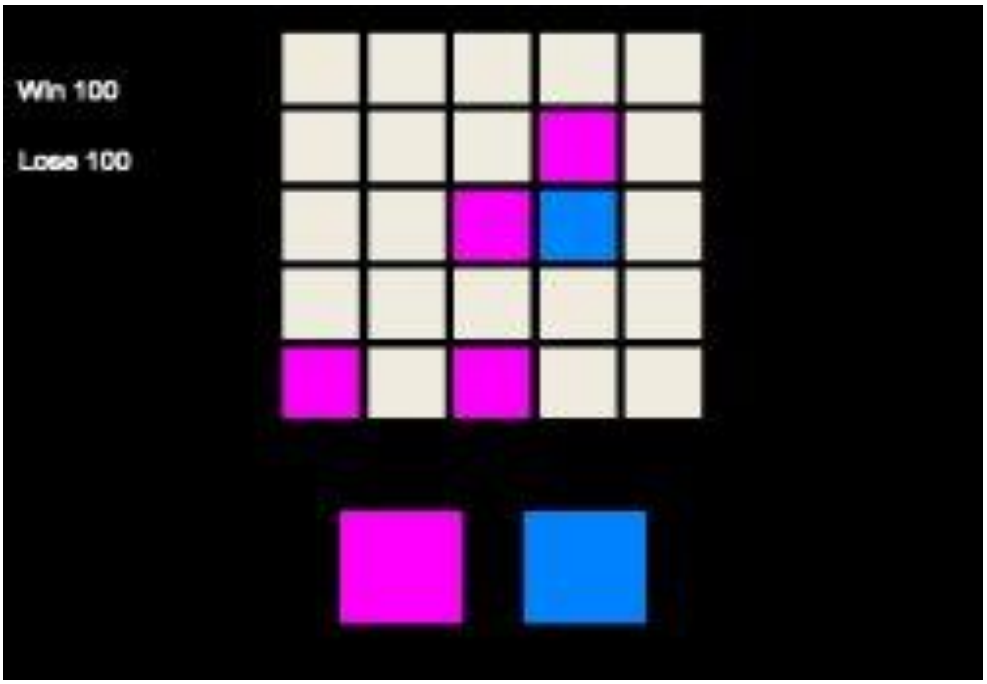


Figura 18 - Estímulo do teste Information Sampling Task (IST).

Stop Signal Task (SST): Este teste é dividido em duas fases e avalia o controle inibitório de respostas automáticas e o tempo de reação. No centro da tela aparecem setas apontadas para a direita e para a esquerda (randomicamente). Na primeira parte do teste, os participantes devem indicar a posição da seta apertando o botão do lado direito ou esquerdo da caixa de respostas, conforme a orientação da seta. A segunda parte é composta por cinco blocos com 64 estímulos cada, e destes, quatro são apresentados concomitantemente com um estímulo sonoro (bip). O participante é orientado a apertar a caixa de respostas o mais rápido possível de acordo com a

orientação da seta (direita ou esquerda), porém quando ouvir o “bip” deve inibir a resposta (não apertar a caixa de respostas). Para a análise desse teste, utilizamos: o número de erros de direção, ou seja, quando o participante apertou a caixa de resposta na direção oposta à da seta, a proporção de sucesso, que é o número de vezes em que o participante parou com sucesso dividido pelo número de vezes total em que o “bip” tocou e o tempo mínimo necessário de que o participante necessita para inibir a resposta com sucesso (SSRT).

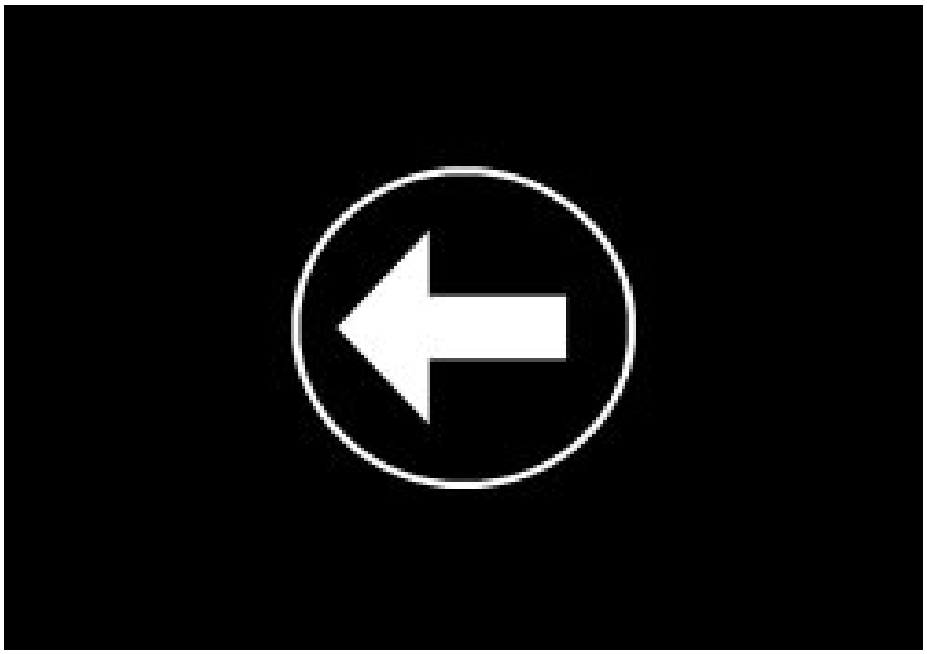


Figura 19 - Estímulo do teste Stop Signal Task (SST).

Escala de Depressão Beck e Escala de Ansiedade Beck - Escala que inclui 21 itens, cada um contendo um sintoma e quatro afirmativas: absolutamente não, levemente, moderadamente ou gravemente (Beck, 1991).

Escala de qualidade de vida - Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida em pacientes com Esclerose Múltipla (DEFU) adaptada para a língua portuguesa por Cella e Arnason (1996) e validada para o Brasil (Mendes, Balsimelli, Stangehaus e Tilbery, 2004). Essa escala é composta por seis subitens:

mobilidade; sintomas; estado emocional; satisfação pessoal, todos contendo sete itens cada, *pensamento e fadiga* contendo nove itens e, por último, *situação social e familiar* (sete itens) e o formato das respostas permite escores de 0 a 4.

Todos os participantes fizeram os testes neuropsicológicos em uma sala com boa luminosidade e em uma única sessão com duração de 1 hora e 30 minutos e no mesmo dia realizaram a avaliação da visão de cores com duração de 10 minutos.

4 RESULTADOS

4.1 Visão de cores

Os resultados do CCT foram utilizados para a separação dos pacientes com esclerose múltipla em dois grupos, aqueles que possuíam a visão de cores dentro da média de normalidade, segundo critérios Ventura et al., 2003 (grupo EM), e aqueles que possuíam comprometimento em dois ou mais eixo, chamados de grupo EMeVC.

Tabela 5 - Limiares de discriminação de cores do grupo EM (visão de cores normal).

Idade	Sexo	NO	Olho Direito			Olho Esquerdo		
			Protan	Deutan	Tritan	Protan	Deutan	Tritan
23	2	sim	36	26	26	48	26	81
36	1	sim	57	42	77	23	33	36
41	1	sim	46	70	92	69	68	69
39	2	sim	44	40	68	39	36	62
20	2	não	41	45	51	29	46	71
28	1	sim	46	41	26	85	58	107
37	1	sim	41	33	71	33	39	48
36	2	sim	57	36	66	47	35	65
39	2	sim	74	49	87	61	63	88
27	2	não	45	39	53	66	42	44
26	2	não	67	92	134	55	46	70
34	2	sim	57	48	36	43	68	62
29	2	sim	40	56	93	38	62	76
38	2	sim	64	49	84	43	46	62
28	2	não	42	30	53	30	26	49
40	2	não	44	29	49	37	44	64
32	2	sim	49	48	115	23	41	64
26	2	não	43	30	37	59	93	50
44	2	não	66	63	137	62	77	140
21	2	sim	42	45	51	33	89	116
33	2	sim	29	52	72	49	62	112
25	1	sim	55	36	60	54	75	119
35	2	não	88	64	77	77	44	173
33	2	sim	56	52	72	68	86	182
40	2	não	46	64	80	57	46	74
38	2	não	114	79	129	64	93	114
36	1	não	49	42	42	59	49	87
35	2	não	78	88	131	82	65	105
		Média	**53,4**	**49,6**	**73,9**	**52,9**	**55,6**	**85,4**
		DP	**15,6**	**17,3**	**32,1**	**20,5**	**19,8**	**36,8**

NO= neurite óptica /Sexo 1=masculino e 2=feminino/ DP=desvio padrão.

Tabela 6 - Limiares de discriminação de cores do grupo EMeVC (prejuízo na visão de cores).

Idade	Sexo	NO	Olho Direito			Olho Esquerdo		
			Protan	Deutan	Tritan	Protan	Deutan	Tritan
36	2	sim	245	206	215	241	255	303
20	2	não	**64**	**48**	**102**	124	103	**94**
39	1	sim	93	**65**	**56**	232	126	164
26	2	sim	80	**72**	163	213	173	200
50	2	sim	140	159	321	217	116	310
32	2	sim	173	112	129	**46**	125	115
46	2	sim	292	292	441	105	108	133
50	1	não	166	**63**	141	71	**44**	**58**
58	2	sim	620	557	443	72	138	285
35	2	sim	178	270	236	82	85	**109**
28	2	sim	592	1100	583	**57**	**61**	**92**
36	2	sim	214	**58**	218	**29**	**42**	**80**
55	2	sim	155	134	243	85	**36**	212
		Média	**231,7**	**241,2**	**253,2**	**121,1**	**108,6**	**165,8**
		DP	**178,0**	**294,3**	**154,3**	**76,7**	**60,4**	**88,3**

NO= neurite óptica /Sexo 1=masculino e 2=feminino/DP=desvio padrão. Os valores em cinza estão dentro do limiar de normalidade.

As análises estatísticas mostram que entre os dois grupos com paciente de esclerose múltipla, o grupo EM e o grupo EMeVC são diferente entre si nos eixos protan, deutan e tritan em ambos os olhos $p \leq 0,001$. Em relação ao grupo controle, verificamos que o grupo EMeVC diferiu em todos os eixos estudados tanto nos olhos esquerdos quanto nos olhos direitos $p \leq 0,003$. Já o grupo EM não diferiu do grupo controle em nenhum dos eixos, portanto não apresentam diferenças estatísticas $p \geq 0,05$ (conforme Figuras e Tabelas abaixo).

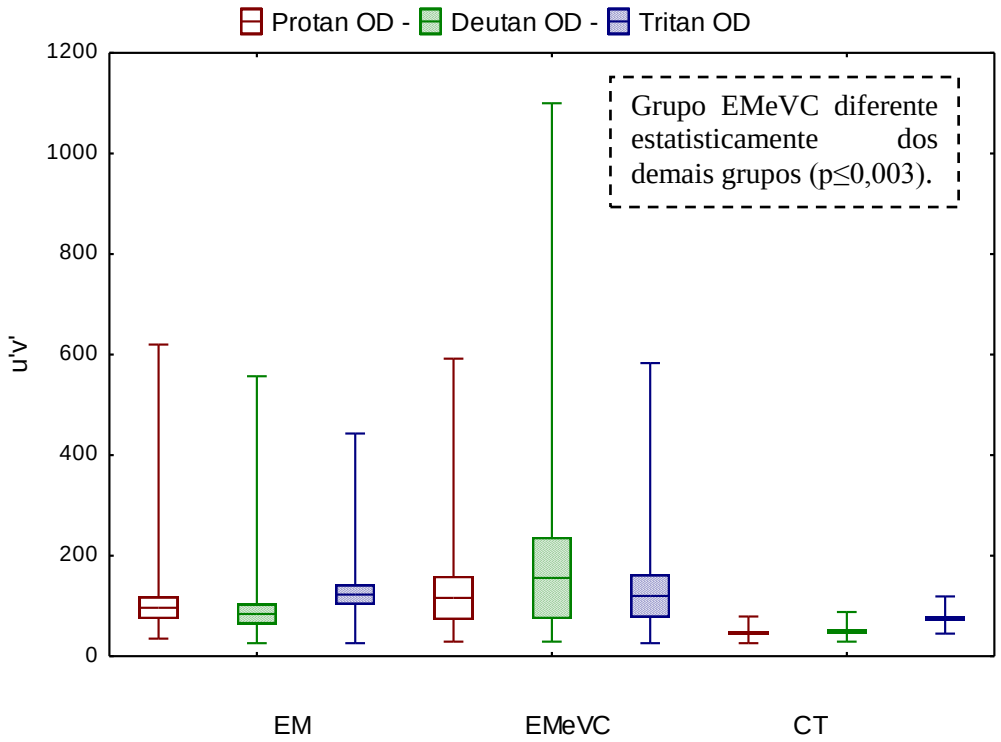


Figura 20. Limiares de discriminação de cores medidos pelo CCT nos eixos protan, deutan e tritan do olho direito dos participantes dos grupos EM, EMeVC e CT (Media, Erro-padrão, Mínimno-Máximo).

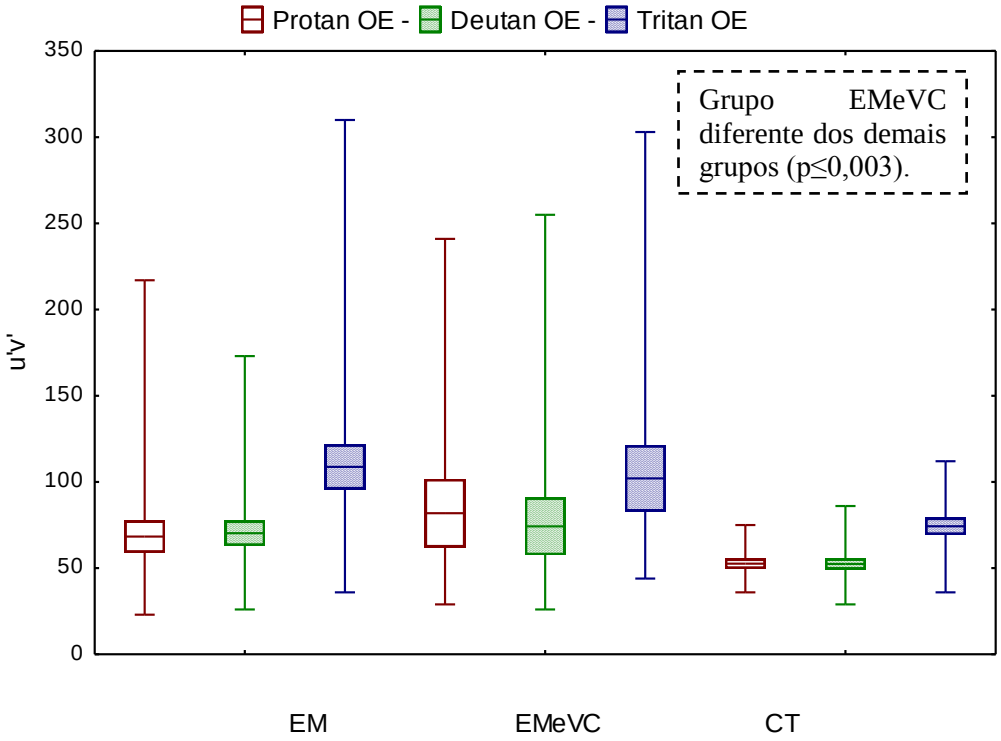


Figura 21. Limiares de discriminação de cores medidos pelo CCT nos eixos protan, deutan e tritan do olho esquerdo dos pacientes dos grupos EM, EMeVC e CT (Media, Erro-padrão, Mínimno-Máximo).

Tabela 7 - Média e desvio padrão dos resultados olhos direitos e olhos esquerdos dos grupos EM, EMeVC e CT.

CCT	EM	EMeVC	CT
Protan OD	96,46 (116,84)	116,07 (156,51)	46,95 (13,43)
Deutan OD	84,03 (106,36)	155,61 (193,02)	49,25 (18,42)
Tritan OD	122,67 (105,33)	119,92 (154,13)	74,80 (20,46)
Protan OE	68,32 (48,39)	81,84 (70,78)	52,60 (12,33)
Deutan OE	70,28 (67,99)	74,23 (59,71)	52,40 (13,48)
Tritan OE	108,75 (67,99)	102,07 (68,58)	74,30 (21,44)

As variáveis sexo, idade, escolaridade, maior tempo decorrente do 1º surto (tempo de doença), o tempo decorrido do último surto e a classificação motora de incapacidade EDSS e as escalas de depressão, ansiedade e qualidade de vida não se correlacionaram com o limiar de visão de cores nos eixos estudados ($p>0,05$). Para maiores detalhes ver as Figuras no ANEXO 4. As variáveis, tempo de doença e idade inicial da doença estão altamente correlacionadas ($\rho= -0,462$) com nível de significância de $p\leq0,01$.

4.2 Testes neuropsicológicos

Para as análises de diferenças entre grupos nos testes neuropsicológicos decidimos manter a divisão de grupos feita anteriormente: aqueles que possuíam a visão de cores dentro da média de normalidade (segundo critérios de Ventura et al., 2003), chamados de grupo EM, aqueles que não a possuíam, chamados de grupo EMeVC e grupo controle.

Os três grupos não diferem em relação à idade ($p \geq 0,64$) e à escolaridade ($p \geq 0,88$). Os grupos com esclerose múltipla não diferem em relação ao EDSS ($p \geq 0,46$), à idade inicial da doença ($p \geq 0,47$) e à escala de qualidade de vida ($p \geq 0,30$) (Figuras no ANEXO 4).

Tabela 9 - Média e desvio padrão das variáveis, idade, tempo de doença, idade inicial do início dos sintomas, escala de incapacidade funcional (EDSS) e escala de qualidade de vida (DEFU) dos três grupos analisados.

Grupo	**Idade**	**Tempo de doença**	**Idade inicial**	**EDSS**	**DEFU**
EM – Média (DP)	33,2 (7,1)	8,2 (7,9)	25 (7,05)	0,8 (1,1)	150 (35)
EMeVC - Média (DP)	37,7 (11,6)	13,1 (12,2)	24,6 (7,7)	1,2 (1,0)	137 (43)
Controle - Média (DP)	34,7 (12,1)	****	****	****	****

Com referência às escalas de depressão e ansiedade, verificamos que somente o grupo EM diferiu do grupo controle ($p \leq 0,001$). E essas duas variáveis estão altamente correlacionadas ($\rho=0,7347$), portanto a partir desse momento descreveremos apenas a variável BAI, mas estamos nos referindo ás duas variáveis.

A escala de qualidade de vida DEFU está correlacionada com a escala de depressão e ansiedade ($\rho=-0,367$) com nível de significância ($p \leq 0,05$).

Para as análises de diferenças entre os grupos utilizamos o teste Kruskal-Wallis (KW) que é um teste não paramétrico utilizado para comparar três ou mais amostras, conforme as tabelas e figuras a seguir.

Nos testes de atenção visual, encontramos diferenças estatisticamente significantes no teste MTS, na variável tempo de movimentos entre os grupo EM x CT

e EMeVC x CT, e no teste RVP na variável acerto entre os grupo EM x CT. (a variável "perdas" do teste RVP é o contrário do número de acertos).

Tabela 10. Resultado da diferença entre os grupos, média e desvio padrão - teste MTS e RVP.

Teste MTS	**Grupo EM**	**Grupo EMeVC**	**Grupo CT**	**Diferença entre grupo**	**Valor de p**
Tempo de movimento	4.485 (2.223)	4.819 (2.174)	2.438 (1163)	EM x CT EMeVC x CT	0,0001 0,0001
Acertos	18(1)	17(1)	17(0,68)	N/C	p≥0,05
Teste RVP					
Falso alarme	1(2)	2(4)	1(1)	N/C	p≥0,05
Acertos	22(2)	22(2)	23(1)	EM X CT	0,017
Perdas	2(2)	2(2)	1(1)	EM x CT	0,017
Latência	405(118)	404(130)	328(61)	EM x CT EMeVC x CT	0,002 0,024

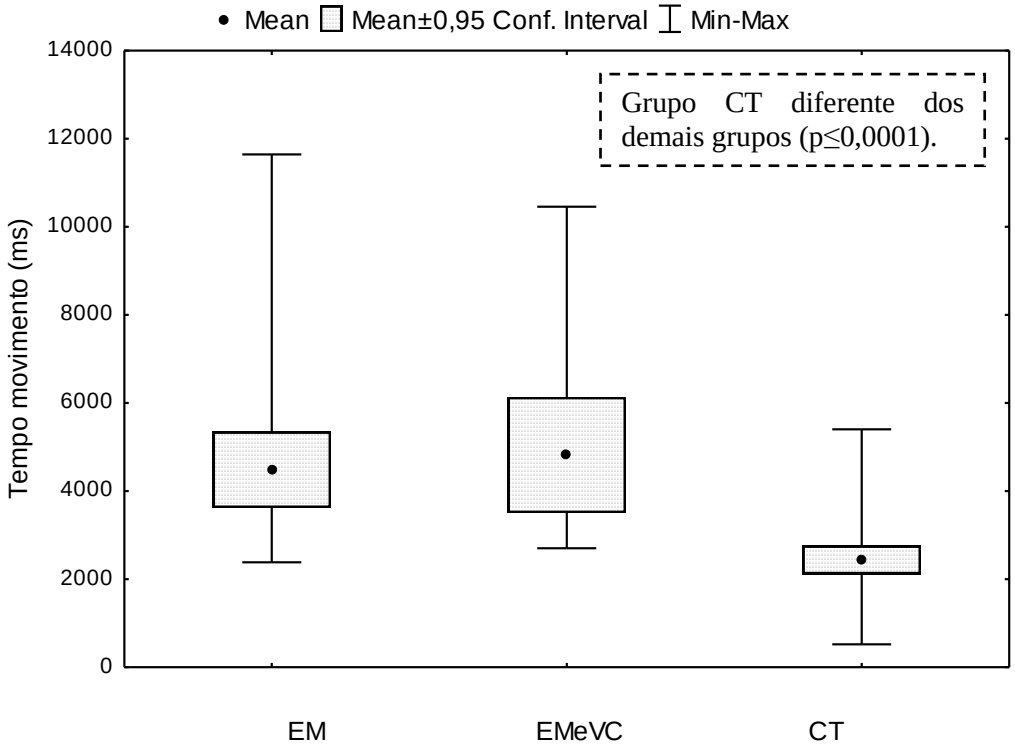


Figura 22. Resultados do tempo médio de movimento no teste MTS para os grupos EM, EMeVC e CT.

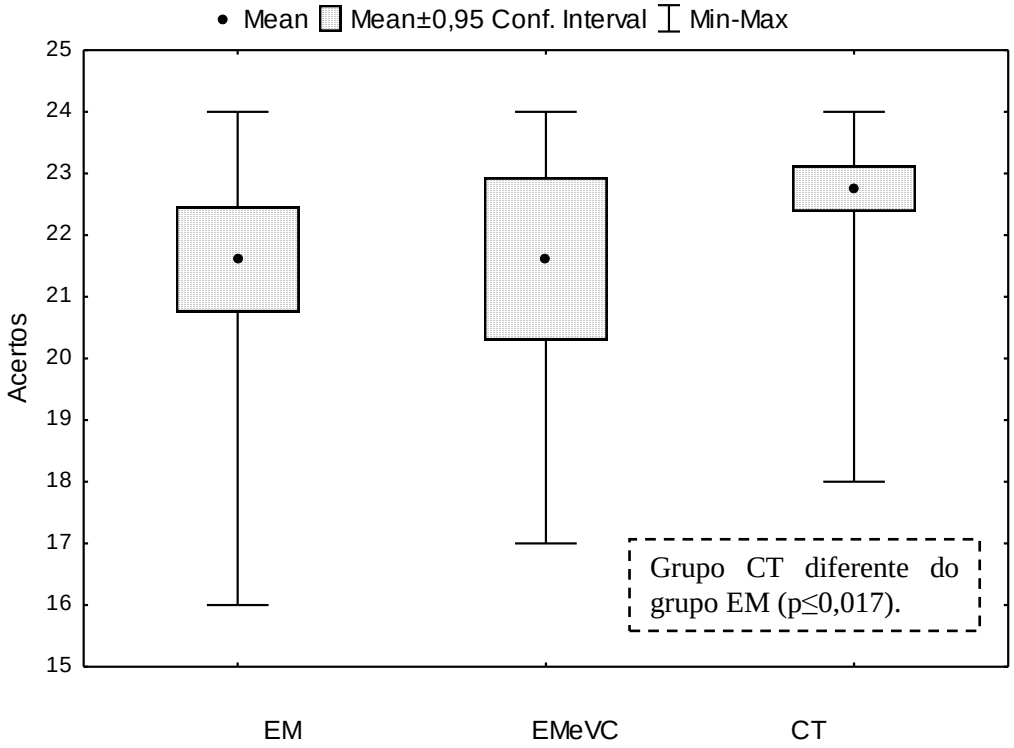


Figura 23. Números de acertos dos no teste RVP para os grupos EM, EMeVC e CT.

Nos testes de memória visual, encontramos diferenças estatisticamente significantes nos seguintes testes: (1) DMS nas variáveis latência após intervalo (EM x CT), latência simultânea (EMeVC x CT), probabilidade de erro (EM x CT e EMeVC x CT), acertos na fase simultânea (EMeVC x CT) e fase após intervalo entre os grupo EM x CT e EMeVC x CT, (2) PRM nas variáveis latência imediata (EMeVC x CT) e acertos na fase imediata e tardia entre os grupo EM x CT e EMeVC x CT e (3) SRM nas variáveis latência (EMeVC x CT) e acertos entre os grupos EM x CT e EMeVC x CT.

Tabela 11. Resultado da diferença entre os grupos, média e desvios padrões - teste DMS, PRM e SRM.

Teste DMS	**Grupo EM**	**Grupo EMeVC**	**Grupo CT**	**Diferenças entre grupos**	**Valor de p**
Latência (intervalo)	4978 (2060)	4639 (1214)	3878 (1067)	EM X CT	**0,005**
Latência (simultâneo)	3772 (1187)	4306 (1654)	3188 (957)	EMeVC X CT	**0,006**
Probabilidade de erros	0,16 (0,12)	0,20 (0,14)	0,10 (0,08)	EM x CT EMeVC x CT	**0,047** **0,014**
Acertos (simultâneo)	5(0,4)	5(1)	4(0,2)	EMeVC x CT	**0,013**
Acertos (intervalo)	12(2)	12(2)	13(1)	EM x CT EMeVC x CT	**0,008** **0,004**
Teste PRM					
Latência (imediata)	3151 (1308)	3601 (1545)	2669 (941)	EMeVC x CT	**0,028**
Acertos (imediata)	10(1)	10(1)	11(1)	EM x CT EMeVC x CT	**0,010** **0,038**
Acertos (tardia)	8(2)	8(1)	10(1)	EM x CT EMeVC x CT	**0,0001** **0,0001**
Latência (tardia)	3615 (2027)	3217 (972)	2704 (1633)	N/C	$p \geq 0,05$
Teste SRM					
Acertos	14(3)	11(3)	15(2)	EM x CT EMeVC x CT	**0,010** **0,001**
Latência	3324 (2242)	3667 (1146)	2576 (609)	EMeVC x CT	**0,030**

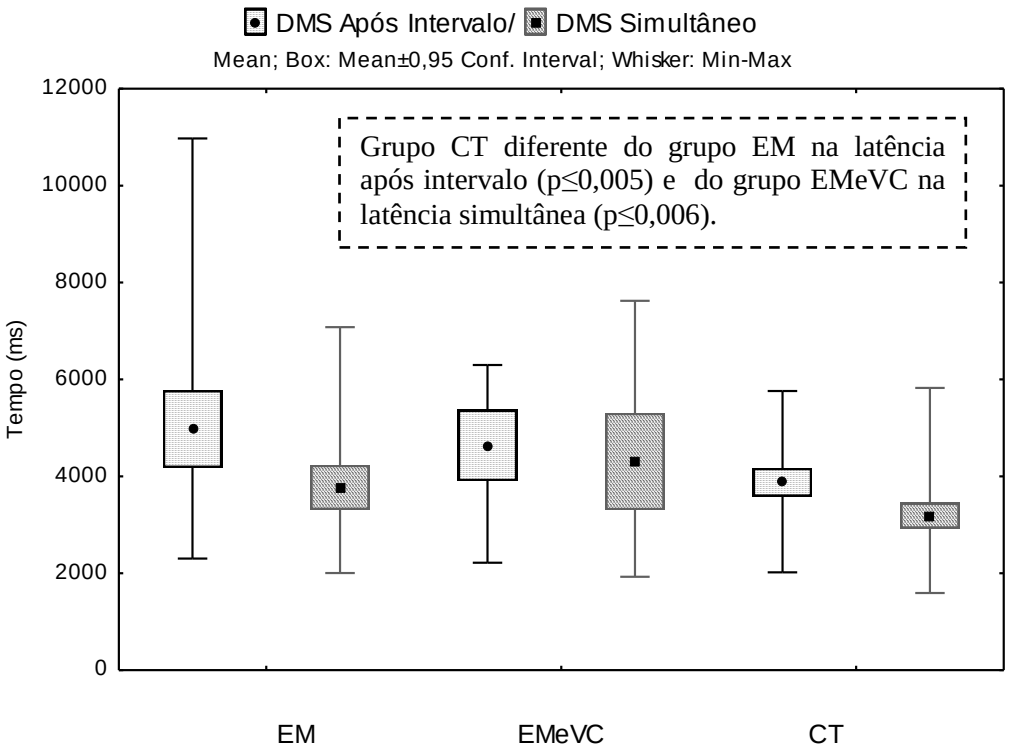


Figura 24. Latência após intervalo e latência simultânea no teste DMS para os grupos EM, EMeVC e CT.

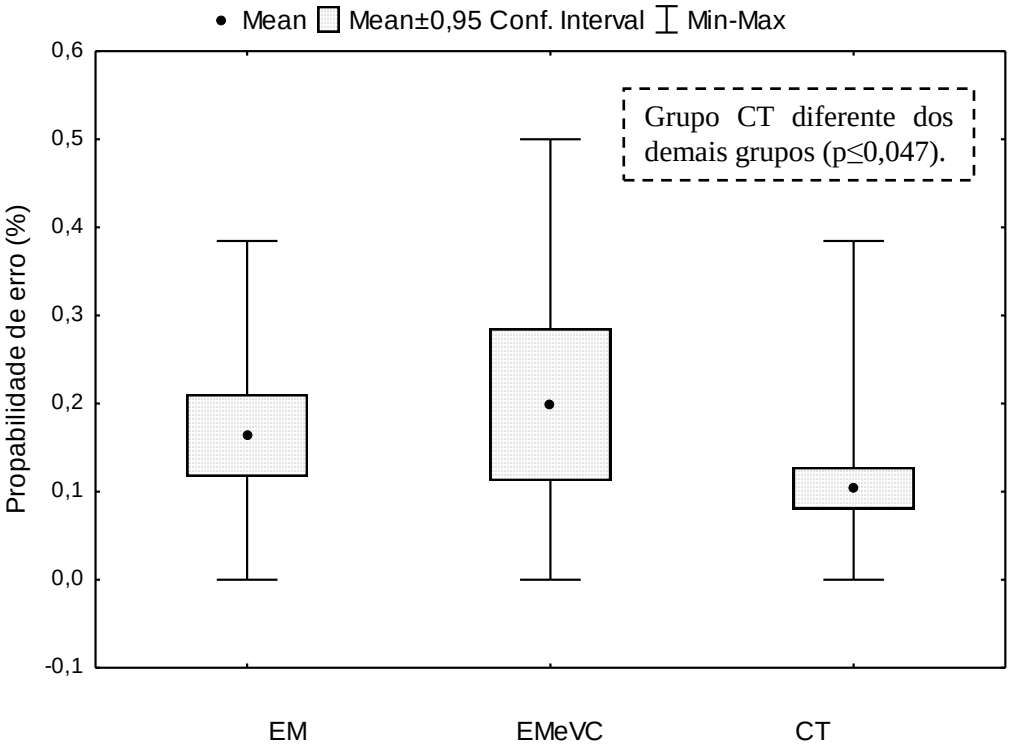


Figura 25. Probabilidade de erro no teste DMS para os grupos EM, EMeVC e CT.

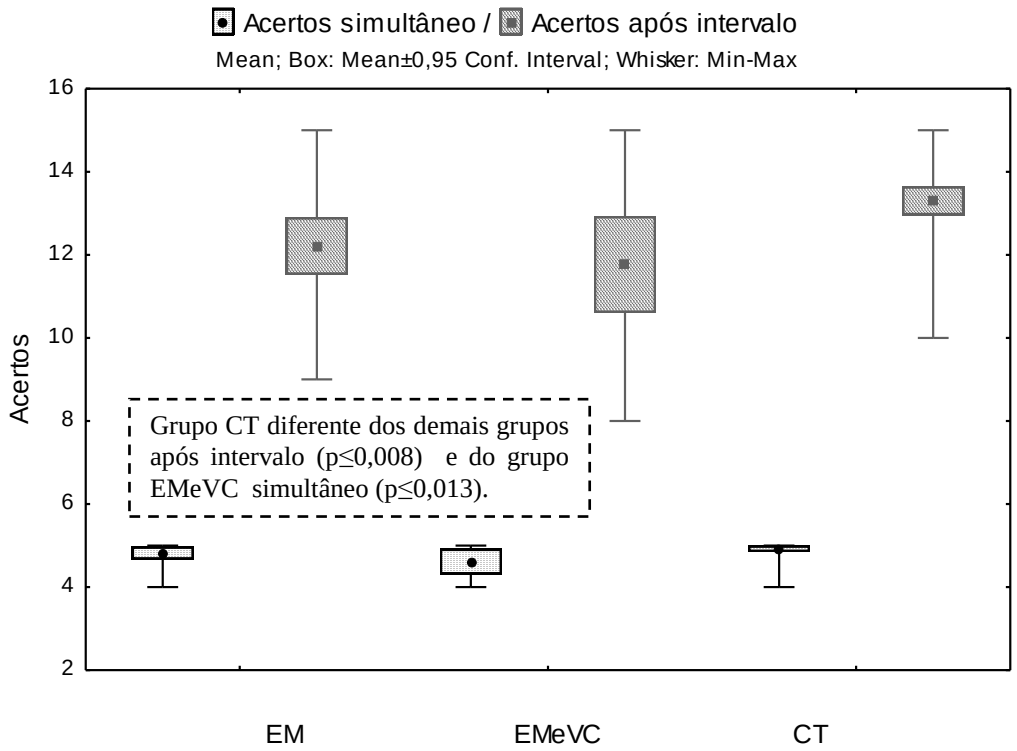


Figura 26. Número de acertos (simultâneo e após intervalo) no teste DMS para os grupos EM, EMeVC e CT.

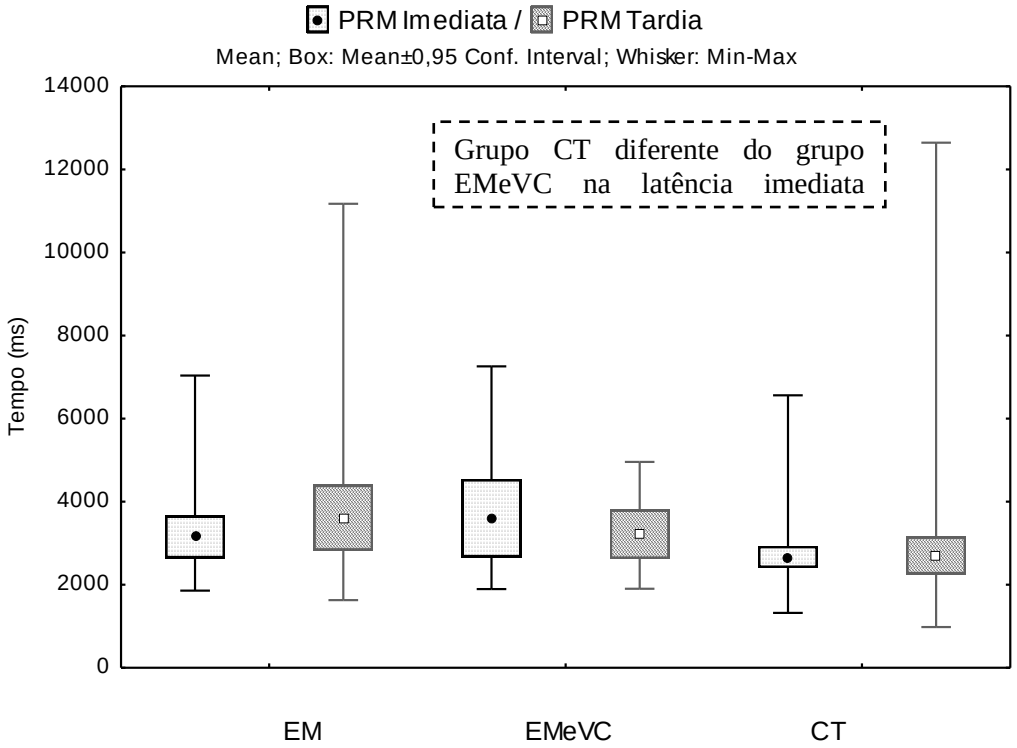


Figura 27. Latência imediata e tardia no teste PRM para os grupos EM, EMeVC e CT.

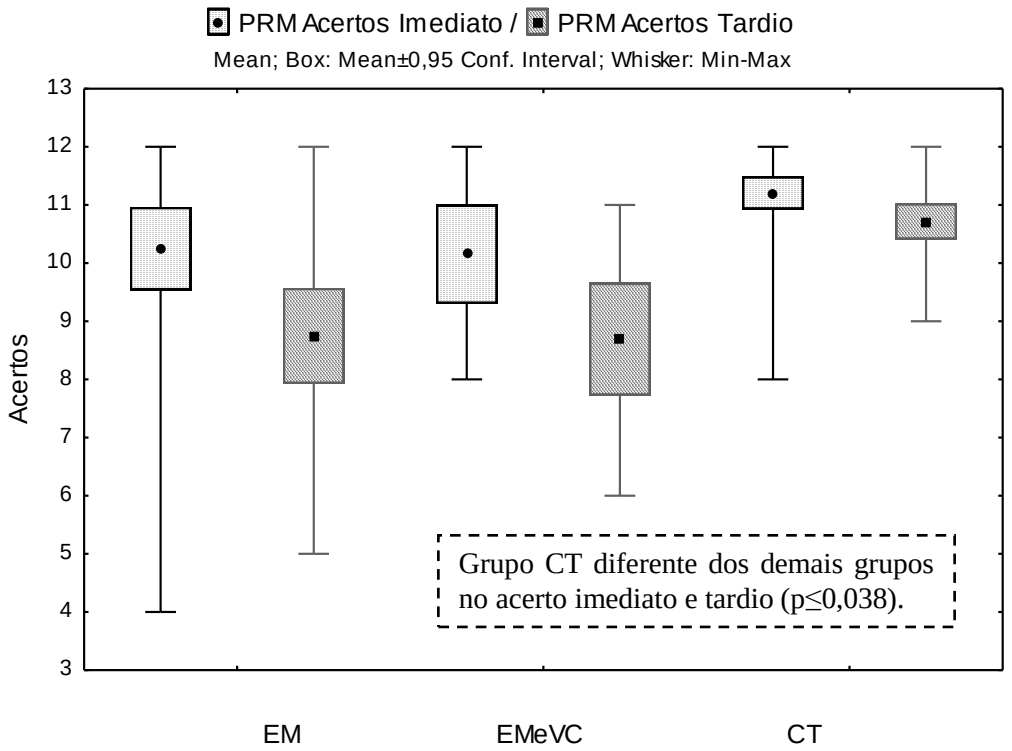


Figura 28. Acerto (imediato e tardio) no teste PRM para os grupos EM, EMeVC e CT.

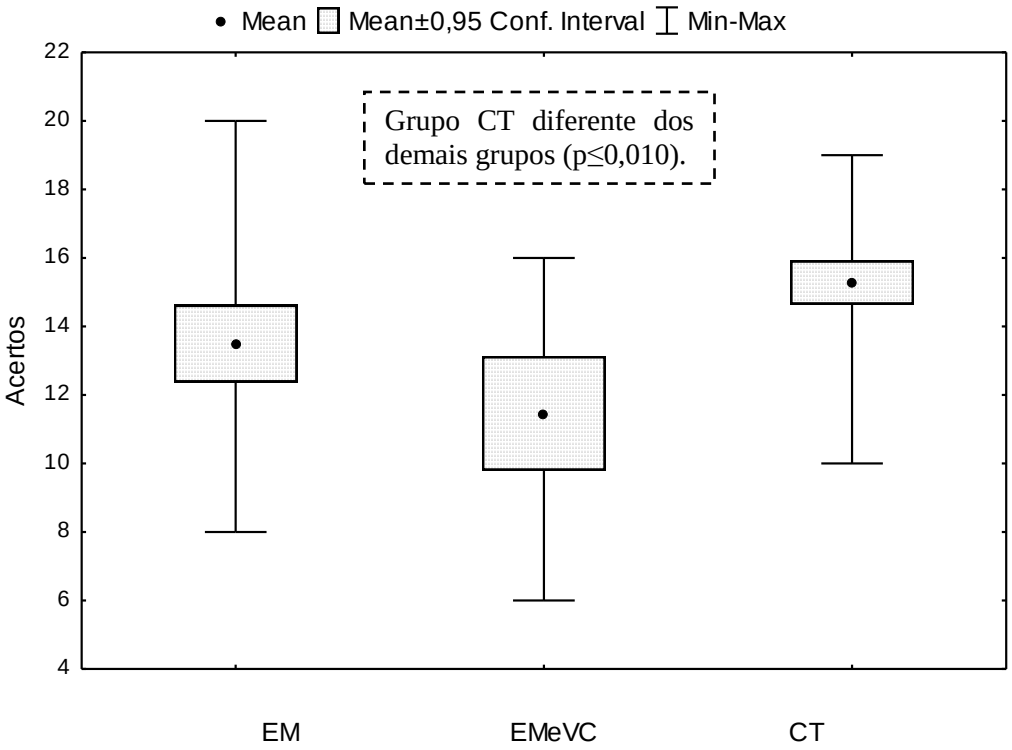


Figura 29. Acerto no teste SRM para os grupos EM, EMeVC e CT.

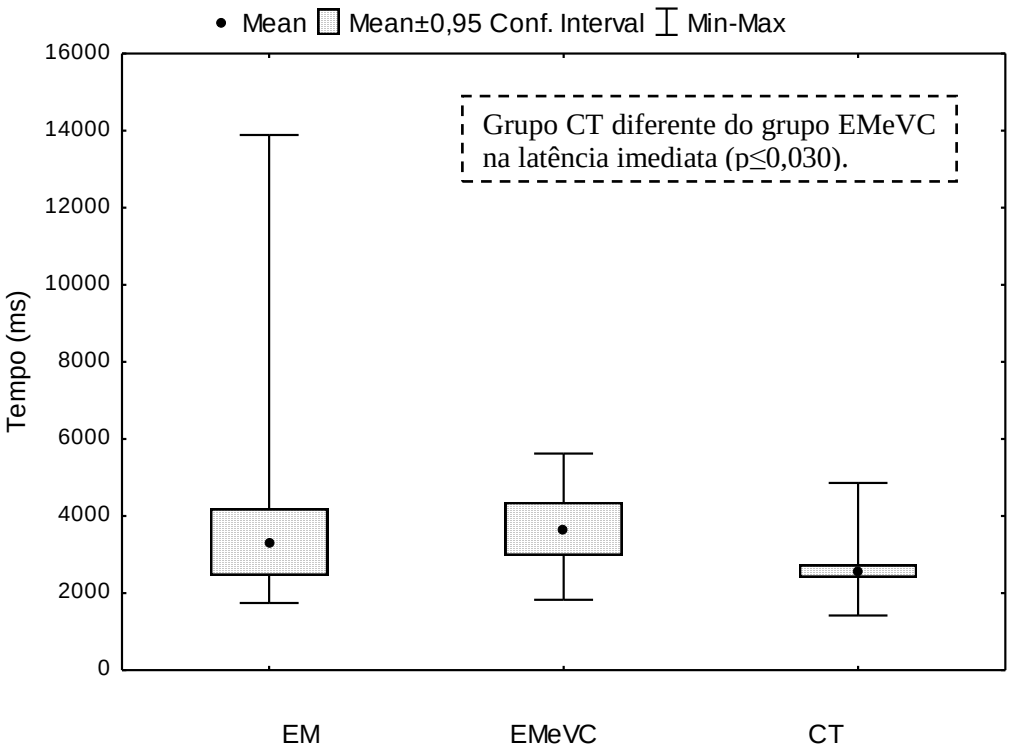


Figura 30. Latência no teste SRM para os grupos EM, EMeVC e CT.

Na parte de funções executivas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em nenhuma variável do teste IED. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no teste SOC na variável latência de planejamento (EM x EMeVC e EMeVC x CT), no testes SSP nas variáveis amplitude ordem direta (EM x CT e EMeVC x CT), amplitude ordem inversa (EM x EMeVC, EM x CT e EMeVC x CT) e no número de erros (EMeVC x CT), no teste IST na variável tomada de decisão na fase fixa (EM x CT) e no teste SST nas variáveis proporção de sucesso (EMeVC x CT) e na variável SSRT (EM x CT e EMeVC x CT).

Tabela 12. Resultado da diferença entre os grupos, média e desvios padrões - teste IED, SOC, SSP, IST e SST.

Teste IED	**EM**	**EMeVC**	**CT**	**Diferenças entre grupos**	**P valor**
Erro fase pre-ED	6(2)	7(3)	7(3)	N/C	**p≥0,05**
Estágios completados	9(1)	9(1)	9(0,19)	N/C	**p≥0,05**
Erros ajustados	15(13)	20(14)	17(10)	N/C	**p≥0,05**
Tentativas	75(10)	84(13)	82(19)	N/C	**p≥0,05**
Teste SOC					
3 movimentos	3(1)	3(1)	3(1)	N/C	**p≥0,05**
4 movimentos	6(1)	5(1)	6(1)	N/C	**p≥0,05**
5 movimentos	8(2)	7(1)	7(1)	N/C	**p≥0,05**
Latência de planejamento	2673 (3529)	5809 (5180)	1633 (2548)	EMeVC x EM EMeVC x CT	**0,016** **0,0001**
Acertos	7(2)	7(2)	7(2)	N/C	**p≥0,05**
Teste SSP					
Amplitude odireta	5(1)	5(1)	6(2)	EM x CT EMe VC x CT	**0,003** **0,0001**
Erro ordem direta	13(5)	12(5)	13(4)	N/C	**p≥0,05**
Amplitude ordem inversa	5(1)	4(18)	6(2)	EM x CT EMe VC x CT EMeVC x EM	**0,017** **0,0001** **0,048**
Erros ordem inversa	11(7)	8(2)	13(4)	EMeVC x CT	**0,004**
Teste IST					
Tomada de decisão (dec.)	14680 (5788)	14457 (7542)	12768 (6385)	N/C	**p≥0,05**
Tomada de decisão (fixa)	20234 (15760)	18093 (6786)	12883 (5869)	EM x CT	**0,006**
Box abertos (dec.)	7(2)	6(2)	7(2)	N/C	**p≥0,05**
Box aberto (fixa)	10(4)	9(2)	8(3)	N/C	**p≥0,05**
Acertos (dec.)	7(1)	7(1)	7(1)	N/C	**p≥0,05**
Acertos (fixa)	8(1)	7(1)	8(1)	N/C	**p≥0,05**
Teste SST					
Erro de direção	6(6)	5(7)	8(1)	N/C	**p≥0,05**
Proporção de sucesso	0,47 (0,14)	0,41 (0,18)	0,55 (0,14)	EMeVC X CT	**0,010**
SSRT	270 (129)	298 (150)	280 (34)	EM x CT EMeVC X CT	**0,025** **0,013**

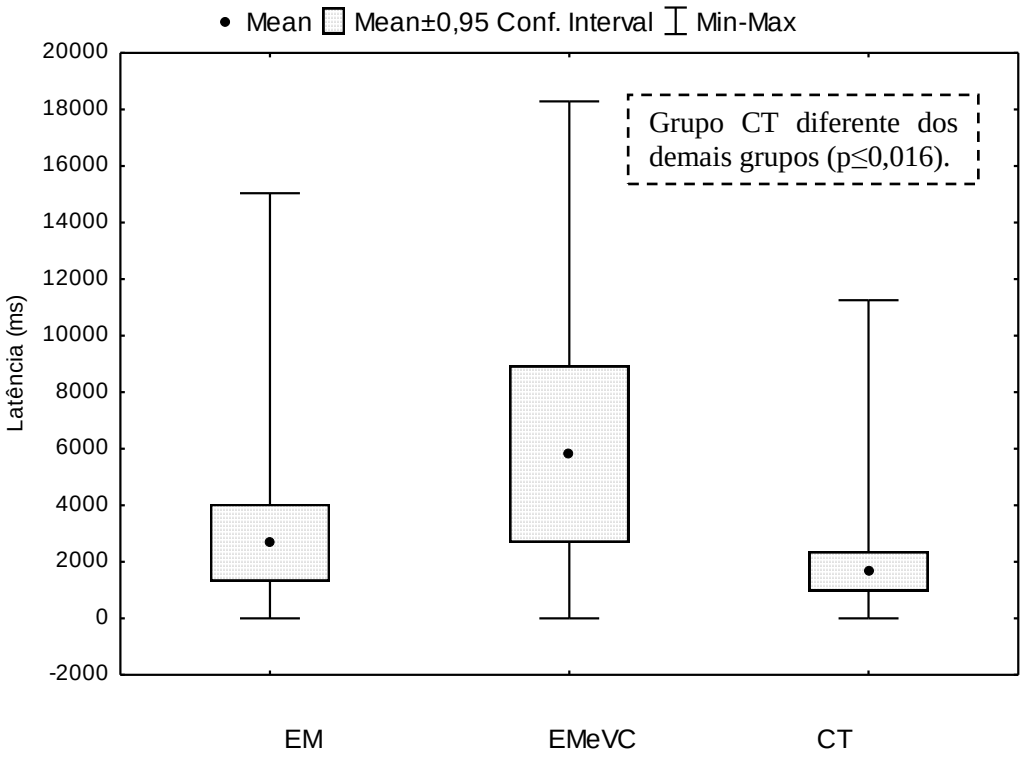


Figura 31. Latência de planejamento no teste SOC para os grupos EM, EMeVC e CT.

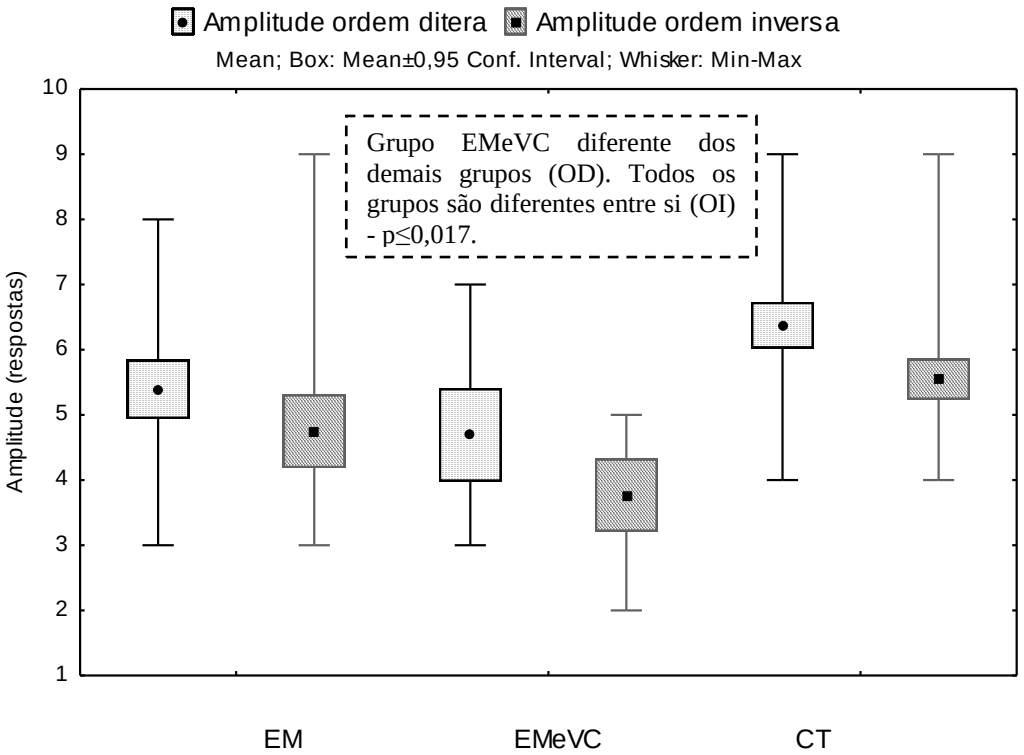


Figura 32. Amplitude na ordem direta e inversa no teste SSP para os grupos EM, EMeVC e CT.

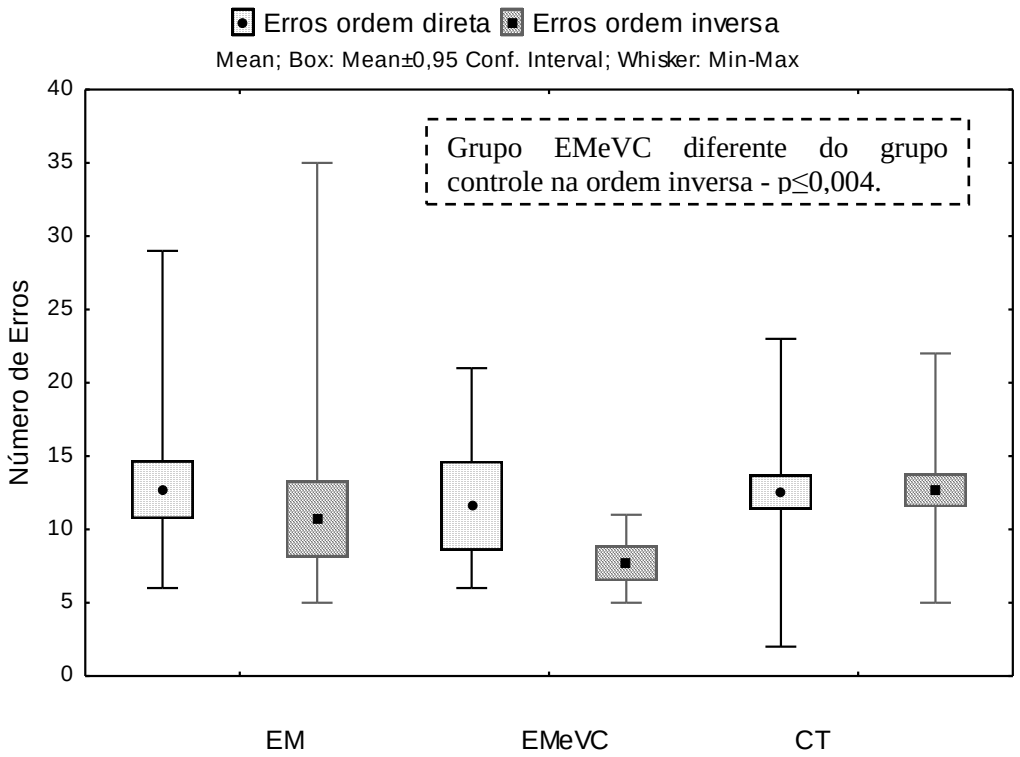


Figura 33. Número de erros na ordem direta e inversa no teste SSP para os grupos EM, EMeVC e CT.

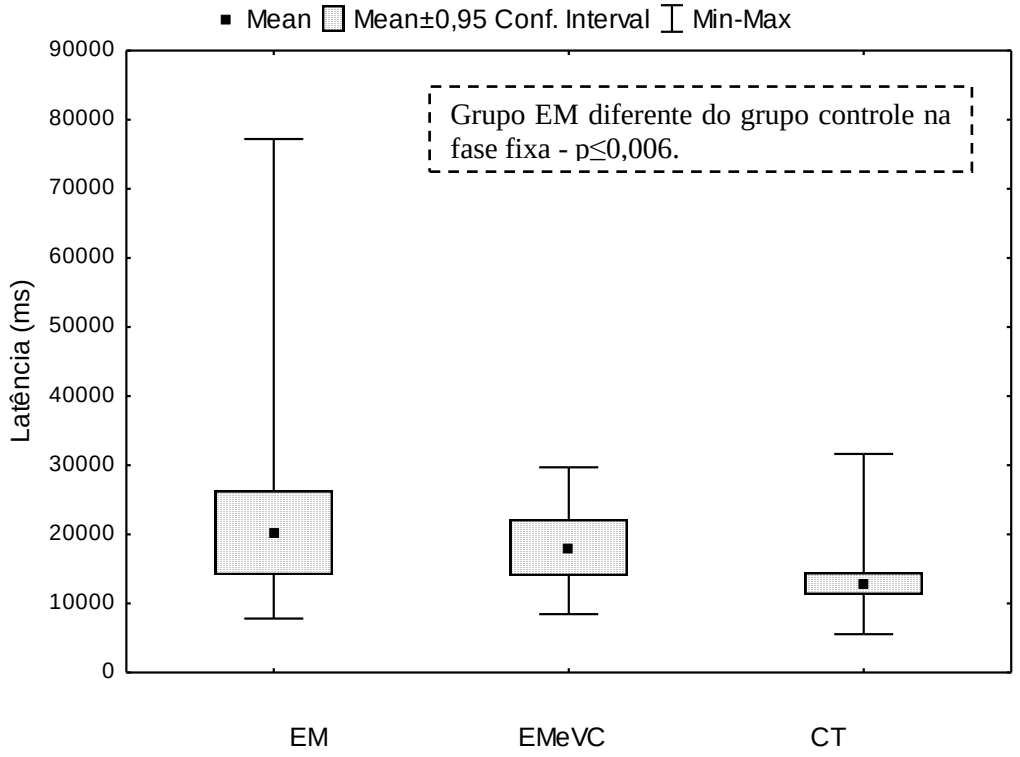


Figura 34. Latência para tomada de decisão fase fixa no teste IST para os grupos EM, EMeVC e CT.

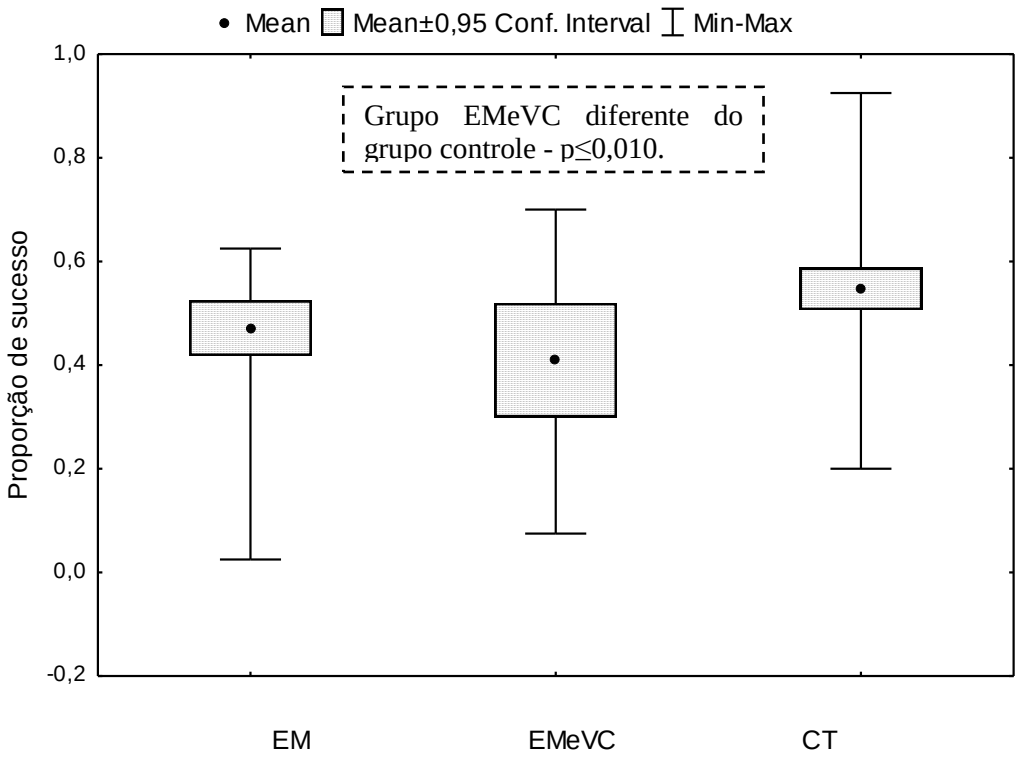


Figura 35. Proporção de sucesso no teste SST para os grupos EM, EMeVC e CT.

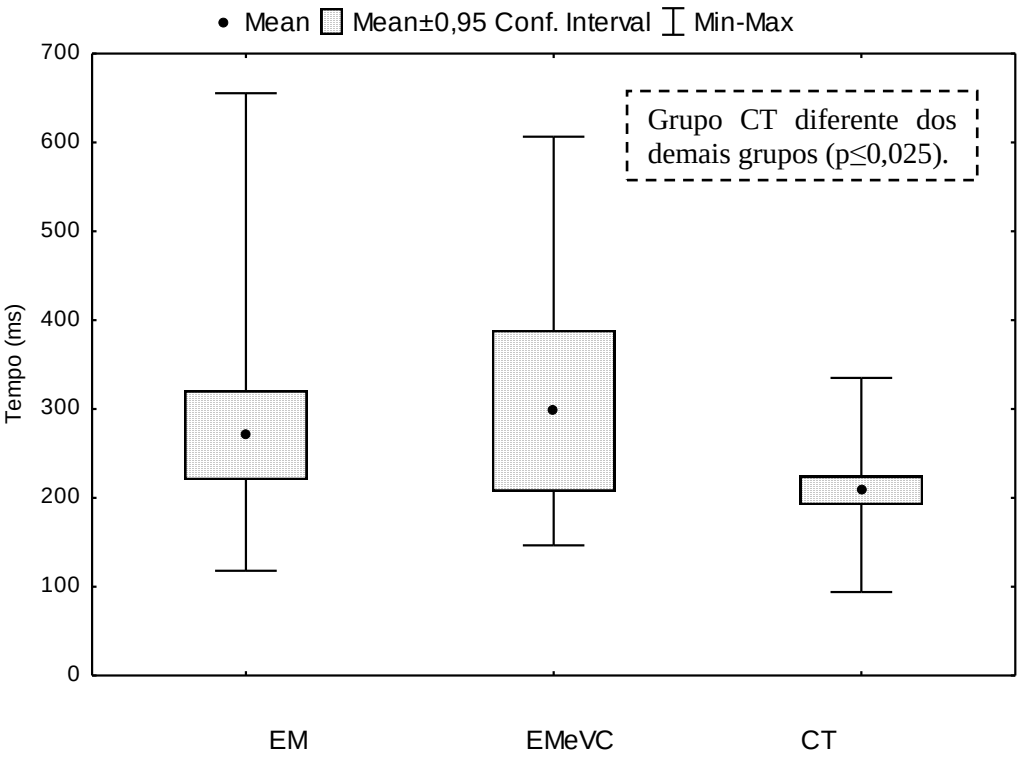


Figura 36. Variável SSRT no teste SST para os grupos EM, EMeVC e CT.

As demais variáveis dos subtestes do CANTAB não apresentaram diferenças estatisticamente significantes.

Foi utilizada também uma análise de componentes principais, cuja técnica estatística multivariada consiste em estudar a estrutura de interdependência de um conjunto de variáveis observadas, buscando a obtenção de combinações lineares (Johnson & Wichern, 1998; Abdi & Williams, 2010).

Para essa análise separamos as variáveis positivas (aquelas que quanto maior o seu valor, melhor o desempenho do participante) das variáveis negativas (aquelas que quanto maior o seu valor, pior o desempenho do participante). Nessa primeira análise foram utilizadas as seguintes variáveis positivas:

- Teste MTS - número de acertos;
- Teste RVP - número de acertos;
- Teste DMS - número de acertos simultâneo e após intervalo;
- Teste PRM - número de acertos imediatos e tardios;
- Teste SRM - número de acertos;
- Teste IED - estágios completados;
- Teste SOC - número de acertos com mínimos movimentos;
- Teste SSP - amplitude ordem direta e inversa;
- Teste IST - respostas corretas na fase fixa e decrescente.

Para determinar o número de componentes principais e o peso de importância das variáveis, foi feita uma análise de matriz de correlação com as variáveis descritas acima. Com isso pudemos verificar que os quatro primeiros componentes explicam um pouco mais de 60% da variância total dos dados como mostra a Tabela 20 no ANEXO 4.

Conseguimos verificar através das análises que as variáveis com maior peso para o componente 1 são: Teste DMS variável número de acertos após intervalo; Teste PRM variáveis número de acertos imediatos e tardios; Teste SRM variável

número de acertos e Teste SSP variáveis amplitude ordem direta e inversa. Em segundo lugar estão as variáveis: Teste IST variáveis respostas corretas na fase fixa e decrescente. Em terceiro lugar em peso estão as variáveis: Teste MTS variável número de acertos; Teste DMS variável número de acertos simultâneo; Teste IED variável estágios completados e Teste SOC variável número de acertos com mínimos movimentos. E por último o Teste RVP variável número de acertos (ver Figuras no ANEXO 5).

Nessa primeira análise foram utilizadas as seguintes variáveis negativas:

- Teste MTS - média do tempo de movimento;
- Teste RVP - falso alarme, perdas e tempo médio de latência;
- Teste DMS - latência média simultânea e após intervalo e probabilidade de erro;
- Teste PRM - latências média imediata e tardia;
- Teste SRM - latência;
- Teste IED - erros na fase PreED, erros ajustados e total de tentativas;
- Teste SOC - número de movimentos 3, 4, 5 e latência planejamento;
- Teste SSP - erros na ordem direta e inversa;
- Teste IST - latência tomada de decisão na fase fixa e decrescente, média de boxes abertos na fase fixa e decrescente;
- Teste SST - erro de direção e tempo de reação SSRT.

Também foi verificado o número de componentes principais e o peso de importância das variáveis negativas, através de matriz de correlação (descritas acima) e pudemos verificar que os seis primeiros componentes explicam um pouco mais de 60% da variância total dos dados (Tabela 21 no ANEXO 4).

Verificamos através das análises que as variáveis com maior peso para o componente 1 são: variável média do tempo de movimento (teste MTS); variáveis falso alarme, perdas e tempo médio de latência (teste RVP); variáveis latência média simultânea, latência média após intervalo e probabilidade de erro (teste DMS);

variáveis latências imediata e tardia (teste PRM) e variável latência (teste SRM). Em segundo lugar: variáveis latência tomada de decisão na fase fixa e fase decrescente, média de boxes abertos fase fixa e decrescente (teste IST); Em terceiro: variáveis falso alarme (teste RVP); variável número de movimentos 5 (teste SOC) e variável erro de direção (teste SST). O quarto componente de peso é representado pelas variáveis: número de movimentos 3 e 4 (teste SOC). O quinto: variáveis erros na ordem direta e inversa (teste SSP). E por último variáveis erros na fase PreED (teste IED) (ver Figura no ANEXO 5).

Encontramos diferenças estatísticas significantes ($p \leq 0,05$) entre os grupos EM e o grupo controle e o EMeVC e o controle no componente principal 1 das variáveis positivas e negativas conforme as tabelas a seguir.

Tabela 13 - Análise de diferenças entre grupos (EM, EMeVC e CT) das variáveis positivas.

Origem	**GL ***	**Soma de quadrados**	**Quadrado médio**	**Estatística - F**	**P-valor**
Modelo	2	121.3647277	60.6823639	21.91	<0.0001
Erro	91	252.0771427	2.7700785	-	-
Total	93	373.4418705	-	-	Controle é diferente dos demais grupos

*GL = Graus de liberdade.

Tabela 14 - Análise de diferenças entre grupos (EM, EMeVC e CT) das variáveis negativas.

Origem	**GL ***	**Soma de quadrados**	**Quadrado médio**	**Estatística - F**	**P-valor**
Modelo	2	165.1922723	82.5961362	14.93	<0.0001
Erro	91	503.5130310	5.5331102	-	-
Total	93	668.7053034	-	-	Controle é diferente dos demais grupos

*GL = Graus de liberdade.

Nos demais componentes não foram encontrados resultados estatísticos significantes (p≥0,05).

Tabela 15 - Médias obtidas nos estudos de Foong et al. e em nossos estudos.

Foong et al. (1997) – Remitente-recorrente			**4,83±1,15**
Foong et al. (2000)			
		Ordem direta	Ordem inversa
Primariamente progressiva		6.69±1,18	6.58±1,51
Secundariamente progressiva		5.00±1.41	4.17±1.11
Nosso estudo			
Remitente-recorrente	Grupo EM	5.39±1.16	4.75±1.45
	Grupo EMeVC	4.69±1.18	3.77±0.92
	Ambos os grupos	**6.38±1.28**	**5.55±1.13**

Para as correlações foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman que pode ser utilizado nas situações em que a relação entre os pares de dados não são lineares (não paramétrico).

A idade inicial da doença se correlacionou com o teste PRM na variável latência na fase imediata (ρ=0,33), com nível de significância (p≤0,05).

O tempo de doença se correlacionou com o teste IST nas variáveis tempo médio para tomada de decisão tanto na fase fixa (ρ=0,44) quanto na fase decrescente (ρ=0,31), com nível de significância de (p≤0,01) fase fixa e (p≤0,05) na fase decrescente.

A escala funcional EDSS correlacionou com o teste DMS na variável latência após intervalo (ρ=0,37) e no teste SST na variável proporção de sucesso (ρ=-0,32) com nível de significância (p≤0,05).

A escala de qualidade de vida DEFU correlacionou com o teste MTS na variável tempo de movimento (ρ=-0,45**), com o teste RVP nas variáveis falso alarme, acertos e perdas (ρ=-0,31*; ρ=0,37*; ρ=-0,37* respectivamente), com o teste PRM na

variável número de acertos na fase tardia (ρ=0,36*) e com o teste SSP na variável amplitude fase direta (ρ=0,53**), sendo que *nível de significância (p≤0,05) e ** nível de significância (p≤0,01).

A escala de depressão e da ansiedade se correlacionou com o teste MTS na variável tempo de movimento (ρ=0,23*), com o teste DMS nas variáveis acertos (fase onde o estímulo aparece simultaneamente com a resposta) (ρ=-0,21*), com o teste PRM nas variáveis acertos fase imediata e tardia (ρ=-0,21* e ρ=-0,30**), com o teste SSP na amplitude ordem direta e inversa (ρ=-0,22* e ρ=-0,23*) nos erros da ordem inversa e nos erros de sequência (ρ=-0,22* e ρ=0,20*), sendo *nível de significância (p≤0,05) e ** nível de significância (p≤0,01).

5 DISCUSSÃO

5.1 Visão de cores

Um total de 27/41 pacientes possuía história de neurite óptica, destes apenas 11 apresentaram comprometimento na visão de cores. Dos que não tiveram histórico de neurite óptica, apenas dois possuíam perdas na visão de cores, segundo dados normativos (Ventura et al., 2003). Isso demostra que existe prejuízo na visão de cores mesmo na ausência de neurite óptica (Harrison et al., 1987).

Na análise dos resultados do teste de visão de cores CCT fase Trivector (eixos protan, deutan e tritan) verificou-se prejuízo em ambos os eixos, azul-amarelo e verde-vermelho, embora não igualmente entre os pacientes. Dos 26 olhos afetados (treze pessoas) somente 19% dos olhos apresentavam limiares dentro da normalidade para o eixo protan, 28% para o eixo deutan e 21% para o eixo Tritan.

Segundo dados de Harrison et al. (1987), encontraram 45% dos pacientes com prejuízo na visão de cores; já segundo Travis & Thompson (1989), encontraram 83%; e Ashworth et al. (1990) encontraram prejuízo de 65% e sugeriram que tanto os pacientes com histórico de neurite óptica como aqueles sem histórico possuem comprometimento na visão de cores, o que corrobora com os nossos achados.

Diferentemente dos estudos anteriores, neste estudo encontramos somente 24% dos pacientes com comprometimento na visão de cores. Essa diferença deve-se ao fato de os participantes de nossa pesquisa possuir acuidade visual normal

(20/20), terem uma incapacidade funcional baixa (EDSS≤3) e estarem fora da fase de surto.

Dos participantes com comprometimento na visão de cores 19% obtiveram prejuízo em todos os eixos testados e em ambos os olhos, outros 19% em todos os eixos em um único olho e os demais apresentavam prejuízos diversos evidenciando um prejuízo bastante difuso, como mostram estudos anteriores (Ashworth et. al, 1990; Jackson et al, 2004; Moura et al, 2008).

Outro aspecto analisado é o fato de o comprometimento da visão de cores não ser afetado pelo tempo de doença. Não encontramos evidências de piora conforme a evolução da doença, isso ocorre provavelmente porque os problemas ópticos são acometidos em fases diferentes da doença, e de formas diferentes, o que consequentemente, faz com que o fator tempo de doença não esteja correlacionado com o prejuízo da visão de cores.

Verificamos também que não existem correlações entre o período do último surto* e a data da testagem com o comprometimento da visão de cores, isso provavelmente se deve ao fato de nossos participantes com esclerose múltipla não apresentarem no último surto a neurite óptica e a distância mínima entre o último surto e a testagem ser de no mínimo três meses.

---

* Proximidade do último surto ocorrido com a data da testagem.

5.2 Neuropsicológicos

Para a análise dos resultados neuropsicológicos decidimos manter a utilização dos resultados do CCT para a separação dos pacientes em dois grupos, aqueles com prejuízo na visão de cores (EMeVC) e aqueles com a visão dentro da média de normalidade (EM), uma vez que um dos objetivos desse trabalho era investigar a existência de comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla e sua relação com o comprometimento da visão de cores.

Para atingir esse objetivo, primeiramente algumas variáveis foram controladas, como: a idade e a escolaridade, e devido a isso todos os três grupos são semelhantes e não houve diferença estatística entre essas variáveis. Entre os grupos de pacientes com esclerose múltipla (EM e EMeVC), as variáveis tempo de doença, idade inicial da doença e EDSS também são semelhantes não apresentando diferenças estatística significantes.

5.2.1 Percepção e atenção visual

Analisaremos primeiramente os testes de atenção visual (MTS e RVP). No teste MTS, no qual os participantes precisam apenas olhar o estímulo alvo e tocar na tela em cima do estímulo resposta igual, verificamos que não houve diferença entre os grupos. Esse resultado contrasta com o de Vleugels et al. (2000) que encontraram prejuízo na discriminação visual. A diferença poderia ser atribuída ao fato de que os partcipantes do presente estudo possuiam acuidade visual 20/20 enquanto nos do estudo de Vleugels et al. (2000) a acuidade visual era mais baixa, de 20/70.

Quanto à latência para tocar na tela (tempo de movimento) em resposta ao teste o grupo EMeVC diferiu dos demais, levando mais tempo para responder ao

teste. Postulamos que essa demora seja devida a um maior tempo para processamento de informações cromáticas nesse grupo (ver Tabelas 10). Kane, Wade e Ma-Wyatt, (2011) verificou que respostas a estímulos acromáticos são ligeiramente mais rápido do que as respostas cromáticas, além disso, já vimos que os pacientes com esclerose múltipla gastam mais tempo para executar uma tarefa conforme descrito por vários autores (Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007).

De fato, pacientes com esclerose múltipla possuem déficits múltiplos no processamento de informação, provavelmente proveniente da diminuição da atenção exigida no processamento de informação (Someville et al., 2002). Pacientes do tipo remitente-recorrente são 24% mais lentos que os controles e quanto maior o tempo de doença e sua incapacidade física (EDSS), menor a velocidade de processamento (Someville et al., 2002). Essa desaceleração fica mais evidente em medidas de automatismo (Denney, Lynch, Parmenter, Horne, 2004), que é exatamente o padrão utilizado em nossos testes.

Através do teste RVP analisamos o número de falsos alarmes, que constituem uma medida de impulsividade, em que os participantes responderiam ao teste de forma precipitada. Não houve diferenças entre os grupos, evidenciando que a impulsividade parece não ser uma característica clínica da esclerose múltipla. Parece haver apenas um caso relatado de EM associado à impulsividade, de uma garota de 11 anos no México (Lopez-Meza, Corona-Vazquez, Ruano-Calderon, Ramirez-Bermudez, 2005).

Finalmente, foram analisados os acertos e as perdas do teste RVP, que são medidas correlatas (quanto maior a perda, menor o número de acertos). Nesse teste os participantes precisavam focar a atenção nos números que apareciam na tela de forma randomica (2 a 9) e responder sempre que a sequência 357 aparecesse.

Verificamos que somente o grupo EM obteve resultado diferente dos demais grupos, deixando de responder a estímulos que deveriam ser respondidos, evidenciando com isso dificuldades em sustentar o foco de atenção. Esses resultados corroboram com resultados já descritos na literatura prévia. (Kujala, Portin, Revonsuo, Rutiainen, 1995; Someville et al., 2002; McCarthy, Beaumont, Thompson, Peacock, 2005).

Se compararmos as médias e os desvios padrões do número de perdas, (Tabela 10) verificamos que os grupos com esclerose múltipla tiveram mais perdas que os controles, e que os grupos EMeVC e controle não diferem estatisticamente.

Resumindo, verificamos que os pacientes com esclerose múltipla são lentos para executar as tarefas, sua percepção visual só é prejudicada quando há comprometimento na visão de cores, que o grupo EM possui dificuldades em sustentar o foco de atenção e que não possuem problemas referentes à impulsividade.

5.2.2 Percepção e memória visual

Os estudos de processos de memória mostram que a memória compreende um conjunto de habilidades mediadas por diferentes módulos do sistema nervoso, que funcionam de forma independente, porém cooperativa (Xavier G.F., 1993). Segundo Xavier, 1993, a memória pode ser dividida em:

- **Memória de curto prazo**, que correspondente a um sistema de armazenamento de informações por curto intervalo de tempo com capacidade limitada.

- **Memória de longo prazo**, que corresponde a um sistema de armazenamento de informações por longo tempo e pode ser subdividida em: memória explícita (caracterizada pelo acesso consciente ao conteúdo como eventos, fatos, autobiografia, conhecimentos gerais aritméticos, significado de palavras e conceitos,

etc.) e memória impícita (caracterizada pelo desempenho através do treino, habilidades, hábitos e etc.).

Nos testes de memória visual usado (DMS, PRM e SRM) há uma fase de "percepção visual", na qual o estímulo resposta aparece concomitantemente com o alvo, uma fase de "memória imediata", na qual o estímulo resposta aparece pouco tempo após o desaparecimento do "alvo" e uma fase de "memória tardia", na qual o estímulo aparece algum tempo depois do desaparecimento.

Primeiramente analisamos a latência, que é o tempo gasto pelo participante para dar uma resposta. Quando o estímulo aparece concomitantemente com a resposta (DMS), somente os participantes do grupo EMeVC diferiram do grupo controle. Interessante notar que o mesmo aconteceu no teste de percepção visual MTS, confirmando assim que os participantes com comprometimento na visão de cores demoram um tempo maior para responder mesmo quando o estímulo alvo e a resposta são apresentados juntos, evidenciando certo padrão.

Temos ainda a latência do teste DMS no qual as opções de resposta só são apresentados após intervalo (0,4 ou 12 segundos), a latência do teste PRM em que as opções de respostas são apresentadas somente após a apresentação contínua dos 12 estímulos alvos e após 20 minutos e a latência do SRM em que as opções de respostas são apresentadas somente após a apresentação contínua dos 5 estímulos alvos.

Na latência de respostas no teste DMS, no qual o intervalo entre o estímulo e a resposta é curto, houve diferença somente entre o grupo EM e o grupo controle, embora a média dos dois grupos EM e EMeVC fosse bastante semelhante (Tabela 11).

Na latência de resposta nos testes PRM e SRM, em que o intervalo entre o estímulo e a resposta é um pouco mais longo, verificamos que a diferença se encontra

entre o grupo EMeVC e o grupo controle e novamente as médias dos grupos EM (3151±1308) e EMeVC (3601±1545) e EM (3324±2241) e EMeVC (3666±1145) são semelhantes. Acreditamos que se o número de pacientes fosse um pouco maior, encontraríamos diferenças entre os grupos EM, EMeVC e o grupo controle em todos os testes de latências, pois como já mostramos anteriormente os pacientes com esclerose múltipla gastam mais tempo para executar uma tarefa (Vleugels et al., 2001; Jankujak et al., 2002; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007).

Na latência de resposta do teste no qual o intervalo entre o estímulo e a resposta é de 20 minutos (PRM), portanto muito mais complexo que os demais, verificamos que, como era esperado, houve diferença entre os dois grupos EM e EMeVC com o grupo controle.

Passando aos resultados de memória propriamente ditos, no teste DMS, temos uma variável que analisa a probabilidade de um erro ocorrer quando a resposta anterior foi dada corretamente. Houve diferença entre o grupo controle e os grupos EM e EMeVC para essa probabilidade, mostrando que nos grupos com esclerose múltipla, mesmo acertando a resposta anterior há maior probabilidade de cometer erro. Isso provavelmente se deve a dificuldades em sustentar o foco de atenção, já visto anteriormente nos testes MTS, RVP e na literatura. (Kujala, Portin, Revonsuo, Rutiainen, 1995; Sonneville et al., 2002; McCarthy, Beaumont, Thompson, Peacock, 2005).

Nos resultados de memória do teste DMS, quando o estímulo alvo e o resultado aparecem juntos (percepção visual) e quando o estímulo alvo e o resultado aparecem pouco tempo depois (memória incidental), verificamos que os participantes do grupo EMeVC mostraram pior desempenho e diferiram do grupo controle. Nos resultados do teste PRM, quando o estímulo alvo e o resultado aparecem pouco tempo

depois (memória curto prazo) e após 20 minutos (memória longo prazo) e no resultado do teste SRM (memória visuoespacial), os participantes do grupo com esclerose múltipla EM e EMeVC obtiveram pior desempenho, com diferença significativa em relação ao grupo controle.

Mesmo nas fases iniciais da doença os pacientes já sofrem decréscimos nos principais domínios da memória, incluindo memória de curto prazo, aprendizagem e memória tardia e memória visuoespacial (Schulz et al., 2006) e tanto a memória verbal quanto a não verbal são afetadas da mesma maneira (Grant et al., 1984). Na memória verbal os prejuízos estão relacionados principalmente com a aquisição dos dados, mas na memória visual (como os nossos testes) os prejuízos estão relacionados também com o armazenamento (DeLuca et al., 1998).

Como relação aos resultados de memória no teste DMS, quando o estímulo alvo e o resultado aparecem juntos (percepção visual), os participantes do grupo EMeVC possuem um desempenho inferior aos demais grupos, postulamos que isso tenha ocorrido devido ao fato de os estímulos serem complexos, com pequenos detalhes, dificultando assim o reconhecimento em pacientes com acometimento da visão de cores, uma vez que o estímulo é composto por 4 quadrantes e que cada um deles pode variar em cor e forma.

Resumindo, verificamos que os pacientes com esclerose múltipla possuem problemas de percepção visual somente quando há comprometimento na visão de cores, são bastante lentos para executar as tarefas e possuem comprometimento na memória de curto e longo prazo e na memória visuoespacial.

5.2.3 Funções executivas

O termo "funções executivas" é um termo abrangente que inclui uma ampla gama de processos cognitivos que incluem raciocínio verbal, resolução de problemas, planejamento, sequenciamento, capacidade de manter a atenção, resistência a interferências, flexibilidade cognitiva e capacidade de lidar com novas experiências (Chan, Shumb, Toulopoulou, e Chen, 2008).

Num estágio inicial, as funções executivas dependem da memória operacional, pois esta permite o armazenamento temporário de informações que serão úteis apenas para o raciocínio imediato e a resolução de problemas. Para avaliar esse tipo de memória, utilisamos o teste SSP que é dividido em duas fases. Na primeira fase, mais simples, o participante necessita lembrar-se dos estímulos que mudaram de cores e na exata ordem em que eles mudaram. Os grupos com esclerose múltipla difereriram do grupo controle nesta fase.

Na segunda fase, bem mais complexa, os participantes devem, além de se lembrar dos estímulos que mudaram de cor, inverter a ordem em que os estímulos foram apresentados, ou seja, deve-se responder primeiramente ao estímulo que apareceu por último e assim sucessivamente até se chegar ao primeiro estímulo apresentado. Nossos resultados mostraram diferenças estatísticas significantes entre todos os grupos avaliados.

Esses resultados nos mostram um “span”(quantidade de informação manipulada) de memória baixo, evidenciando prejuízo na memória operacional, mesmo nas fases iniciais da doença, como já descrito no estudo de De Luca et al., 2004.

Em seus estudos, Foong et al. utilizaram o mesmo teste em pacientes com esclerose múltipla do tipo remitente-recorrente, primariamente progressiva e secundariamente progressiva, e obtiveram resultados parecidos com os do presente estudo (conforme tabela 15 nos resultados).

É interessante notar que esse teste também nos possibilita mensurar o número de erros cometidos pelos participantes, e ao avaliarmos essa variável na ordem indireta (mais complexa) verificamos que apenas os participantes do grupo EMeVC tiveram um comportamento diferente. Como esse teste é interrompido após o terceiro erro consecutivo, verificamos que os participantes dos demais grupos cometeram mais erros isolados ao longo da execução do teste, e que esse grupo específico (EMeVC) cometeu erros consecutivos, interrompendo assim a execução do teste, como mostram as médias e o desvio padrão dos grupos (ver Tabela 12).

Funções executivas incluem também flexibilidade mental e formação de conceitos. Em pacientes com esclerose múltipla tipo remitente-recorrente Heaton et al. (1985) mostraram que a flexibilidade mental e a formação de conceitos estavam comprometidas. Mas o inverso foi mostrado em seguida (Rao, Hammeke &Speech, 1987) em pacientes com esclerose múltipla do tipo remitente recorrente, que não apresentam problemas em testes que avaliam essas funções.

Estudos mais recentes como o de Denney et al. (2004) também mostram que quando se leva em consideração a fadiga e a depressão dos pacientes não há diferença entre os controles e o grupo com esclerose múltipla. No ano seguinte os mesmos autores voltaram a confirmar seus achados (Denney, Sworowski & Lynch, 2005).

Em nosso estudo, o desempenho de todos os participantes com esclerose múltipla foi semelhante ao desempenho do grupo controle em todas as variáveis no teste de flexibilidade mental e formação de conceito (IED) indicando que efetivamente essas são funções cognitivas pouco afetadas na fase inicial da esclerose múltipla.

Na habilidade de resolução de problemas, alguns autores destacam comprometimento em pacientes com esclerose múltipla (Arnett et al. 1997; Roca et al. 2008), porém um estudo recente revelou que os déficits no planejamento em pacientes com esclerose múltipla são na verdade devidos à imposição de prazos para a resolução de problemas (Denney, Hughes, Owens e Lynch, 2012).

Isso explica os resultados de nosso estudo, pois em nosso teste (SOC), há dois arranjos na tela e os participantes devem reproduzir o arranjo com o menor número de movimentos possíveis e com isso conseguir o maior número de acertos com o menor número de movimentos. O desempenho de todos os nossos participantes (grupos EM, EMeVC e controle) foi semelhante, indicando que nessa função cognitiva não houve alteração, resultado semelhante ao de Foog et al. (1997). Entretanto, foram encontradas diferenças estatísticas significantes no tempo de reação, mostrando que o desempenho do grupo EMeVC é bem mais lento quando comparado com os demais grupos. Este resultado reforça a suspeita de que isso provavelmente se deve ao fato de os participantes desse grupo, com prejuízo na visão de cores, levarem um pouco a mais de tempo para processar informações cromáticas.

No teste IST de tomada de decisão foi encontrado um resultado semelhante ao do teste SOC, indicando que os pacientes com esclerose múltipla tomam suas decisões tão bem quando os participantes do grupo controle. Eles precisaram da mesma quantidade de boxes abertos para tomar suas decisões e tiveram os mesmos

números de acertos, porém o tempo para se tomar essa decisão é que se encontra significativamente aumentado, evidenciando que é a lentificação no processamento de informações o maior problema (ver Tabela 12). Estes resultados corroboram a interpretação de Denney et al. (2012) de que os déficits são na verdade devido à imposição de prazos e não à resolução de problemas.

Nossa última função a ser analisada é o controle inibitório. O teste SST avalia o controle inibitório de respostas automáticas e o tempo de reação. Nesse teste os participantes são orientados a apertar a caixa de respostas o mais rápido possível de acordo com a orientação da seta (direita ou esquerda) que aparece na tela, porém quando ouvirem um sinal sonoro essa resposta deve ser inibida.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para os erros cometidos (apertar o botão resposta do lado diferente do indicado pela seta). Em concordância com esse achado, Pantano et al., 2002, mostraram que em tarefas motoras (exceto tarefas com tempo) o desempenho de pacientes com esclerose múltipla após a crise não difere do dos controles.

Na proporção de sucesso, que é o número de vezes em que o participante parou com sucesso, dividido pelo número de vezes total em que o sinal sonoro tocou, os participantes do grupo EMeVC tiveram um desempenho significativamente inferior ao grupo controle, como mostram as médias e o desvio padrão dos grupos (ver Tabela 12).

Nesse teste os sinais sonoros acontecem entre 100 e 500 milissegundos após o aparecimento do estímulo visual (seta) e todos os participantes são orientados a responder o mais rápido possível. Sabemos que os pacientes com esclerose múltipla são mais lentos (Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007), assim

acreditamos que eles não tenham tempo suficiente para inibir a resposta. Estudo prévio mostra que os pacientes com esclerose múltipla possuem mesmo uma dificuldade no controle inibitório do comportamento (Deloire et al., 2005).

Outro dado que corrobora essa hipótese é o tempo mínimo necessário para que o participante iniba o comportamento (não apertar a caixa de resposta ao ouvir um sinal sonoro). A variável SSRT é a estimativa de tempo entre "apertar o botão de resposta" e "não apertar o botão de resposta" para o qual o participante é capaz de inibir a resposta (média aritmética). Através dessa medida verificamos que os pacientes dos grupos com esclerose múltipla necessitam de um tempo maior para conseguir inibir o comportamento ($p \leq 0,025$).

Resumindo, verificamos que os pacientes com esclerose múltipla possuem problemas referentes à memória operacional e ao controle inibitório, pois necessitam de um tempo maior para inibir o comportamento independentemente do comprometimento da visão de cores. A flexibilidade mental e o planejamento não apresentam comprometimento.

5.2.4 Análise de componentes principais

Para essa análise separamos as variáveis positivas (aquelas que quanto maior o seu valor, melhor o desempenho do participante) das variáveis negativas (aquelas que quanto maior o seu valor, pior o desempenho do participante).

Verificamos que as variáveis com maior peso para o componente 1 são: número de acertos após intervalo (teste DMS); número de acertos imediatos e tardios

(teste PRM); número de acertos (teste SRM) e amplitude ordem direta e inversa (SSP). É interessante verificar que os testes de memórias são os que compõem esse componente principal. Diante desse resultado podemos dizer que o desempenho dos participantes nos testes de memória DMS, PRM e SRM foram semelhantes no que se refere ao número de acertos e amplitude. Poderemos, portanto, chamar esse primeiro componente de “componente positivo de memória”.

Quando fazemos as análises de diferenças entre grupos dos componentes positivos verificamos que somente o “componente positivo de memória” do grupo controle apresenta diferenças significativas ($p \leq 0,0001$). Isso significa que os participantes dos grupos de esclerose múltipla possuem prejuízo na memória operacional, memória de curto e longo prazo, corroborando a literatura prévia (Grant et al., 1984; Beatty et al., 1989; Ruggieri et al., 2003; Parmenter et al., 2006 and Santiago et al., 2007).

O componente 1 das variáveis negativas é formado pelas variáveis: média do tempo de movimento (teste MTS); falso alarme, perdas e tempo médio de latência (teste RVP); latência média simultânea e após intervalo e probabilidade de erro (teste DMS); latências imediata e tardia (teste PRM) e latência (SRM). Nesse componente a maioria dos testes é mais relacionada ao tempo de reação e latência de resposta, assim podemos chamá-lo de "componente negativo de tempo".

Quando fazemos as análises de diferenças entre grupos dos componentes negativos verificamos que somente o “componente negativo de tempo” do grupo controle apresenta diferenças significativas ($p \leq 0,0001$). Isso significa que os participantes dos grupos de esclerose múltipla possuem prejuízo na velocidade de processamento de informações e na atenção, corroborando a literatura prévia (Kujala et

al., 1995; Plohmann et al., 1998; Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007; Balsimelli et al., 2007).

5.2.5 Correlações entre as variáveis estudadas

Obviamente as variáveis tempo de doença e idade inicial da doença estão altamente correlacionadas (ρ= -0,462) com nível de significância de $p \leq 0,01$, indicando que o tempo de doença é maior quando o início da doença aparece mais cedo.

A escala de ansiedade (BAI), depressão (BDI) e qualidade de vida (DEFU) foi aplicada para verificar o nível de ansiedade e depressão de cada paciente e o índice de qualidade de vida apresentado por ele. Esses resultados foram correlacionados com os testes neuropsicológicos uma vez que estes aspectos podem interferir nos resultados.

Verificamos que as escalas de depressão e ansiedade estão altamente correlacionadas (ρ=0,73), portanto a partir desse momento descreveremos apenas a ansiedade, mas estamos nos referindo às duas variáveis.

A escala de qualidade de vida DEFU está correlacionada com a escala de ansiedade (ρ=-0,36) com nível de significância ($p \leq 0,05$), indicando que quanto maior os níveis de depressão e ansiedade, menor o nível de qualidade de vida relatado. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Benito-Leon, Morales, e Rivera-Navarro (2002).

Em relação aos testes, foi encontrada correlação entre idade inicial da doença e latência na fase imediata do teste PRM (ρ=0,33; $p \leq 0,05$), indicando que

participantes que são acometidos mais tardiamente pela doença possuem uma latência maior. Não podemos deixar de salientar que esses mesmos pacientes também possuem maior idade, o que com certeza influencia o resultado (Pierson e Montoye, 1958). (ver Figura 37 no ANEXO).

Para melhor investigar esse resultado, fizemos uma análise somente com os participantes do grupo controle e as variáveis "idade" e "PRM latência na fase imediata" e verificamos que existe correlação ($\rho=0,39$; $p\leq0,05$) tendo comprovado que a idade é o principal fator responsável por esse resultado.

Foi também encontrada correlação entre o tempo de doença se e o teste IST nas variáveis tempo médio para tomada de decisão tanto na fase fixa ($\rho=0,44$; $p\leq0,01$) quanto na fase decrescente ($\rho=0,31$; $p\leq0,05$), indicando que quanto maior o tempo de doença mais tempo os pacientes com EM gastam para tomar uma decisão. Nesse caso a idade dos pacientes também poderia estar contribuindo para esse resultado. A mesma análise estatística foi feita somente com os participantes do grupo controle tendo-se verificado que não é a idade a responsável por esse resultado ($\rho=0,001$) e sim a doença. Diante desse resultado as idades dos participantes dos grupos com EM foram analisadas e obtivemos resultado semelhante ao do grupo controle ($\rho=0,29$). Analisamos ainda se esse resultado poderia ser consequência da lentificação (Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007), mas as análises estatísticas não mostraram correlações entre o tempo de reação e a latência na tomada de decisão.

Kleeberg e colaboradores (2004) demonstraram que prejuizo na tomada de decisão em pacientes com EM é relacionado a uma deficiência em dimensão emocional e na experiência emocional implicando escolhas, sugerindo maior indecisão nos pacientes com EM. Essa interpretação poderia se aplicar aos resultados obtidos nos

nossos pacientes com mais tempo de doença demoravam mais para tomar uma decisão devido ao receio de tomar decisões.

5.2.6 Escala Funcional EDSS

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. Nossos pacientes possuem um escore máximo de três e esse escore representa incapacidade mínima e boa qualidade de vida. Em nosso estudo essa escala se correlacionou com o teste DMS na latência após intervalo (ρ=0,37) e no teste SST na proporção de sucesso (ρ=-0,32) com níveis de significância $p \leq 0,05$, indicando que quanto maiores os níveis de incapacidade funcional, maior o tempo gasto para responder após um pequeno intervalo de tempo e menor a proporção de sucesso, que é o número de vezes em que o participante conseguiu inibir a resposta dividida pelo número total de sinais de inibição (eficiência). Como vimos anteriormente essa demora na resposta evidencia que os participantes dos grupos com esclerose múltipla possuem prejuízo na velocidade de processamento de informações, corroborando a literatura prévia (Kujala et al., 1995; Plohmann et al., 1998; Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007; Balsimelli et al., 2007). Em relação ao controle inibitório, os pacientes com esclerose múltipla são mais lentificados (Vleugels et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Parmenter et al., 2007), devido a isso acreditamos que eles não tenham tempo suficiente para inibir a resposta, corroborando o estudo de Deloire et al, (2005).

5.2.7 Escala de Qualidade de vida DEFU

Os escores na escala de Qualidade de Vida DEFU se correlacionaram com os resultados o tempo de movimento no teste MTS (ρ=-0,45; $p \leq 0,01$), falso alarme, acertos e perdas no RVP nas variáveis, (ρ=-0,31*; ρ=0,37*; ρ=-0,37* respectivamente; $p \leq 0,05$), número de acertos na fase tardia no PRM (ρ=0,36; $p \leq 0,05$) e amplitude fase direta no SSP (ρ=0,53; $p \leq 0,01$).

Os pacientes com esclerose múltipla que possuem maior dificuldade em executar tarefas relacionadas à atenção visual e à memória tardia também apontaram menor índice de qualidade de vida. Outros estudos anteriores já mostraram que um pior funcionamento cognitivo, juntamente com maiores níveis de depressão e ansiedade são correlacionados com uma baixa na qualidade de vida (Benito-Leon, Morales, e Rivera-Navarro, 2002; Kenealy et al., 2000), e que a memória autobiográfica prejudicada diminui a qualidade de vida relatada pelos pacientes, assim como em nosso estudo.

Não podemos nos esquecer de que há uma correlação negativa entre os sintomas de depressão e ansiedade e a qualidade de vida dos participantes desta pesquisa. Esta correlação também foi observada por outros autores (Wang et al., 2000; Amato et al., 2001).

Benito-Leon, Morales, e Rivera-Navarro (2002), atribuem relação entre depressão e ansiedade com qualidade de vida a alguns fatores, como: influência de variáveis psicológicas, tais como apoio percebido, autoestima e controle sobre a saúde, além da depressão causar fadiga e distúrbios de memória e concentração afetando ainda mais a qualidade de vida. Concluem que os pacientes com EM percebem a sua

qualidade de vida de modo diferente de acordo com a duração da doença, a gravidade e o curso clínico.

5.2.8 Escala de Depressão e Ansiedade de BECK

Os escores nas escalas de depressão e ansiedade se correlacionaram com tempo de movimento no teste MTS (ρ=0,233; $p \leq 0,05$), acertos no teste DMS (fase em queo estímulo aparece simultaneamente com a resposta) (ρ=-0,211; $p \leq 0,05$), acertos fase imediata e tardia no teste PRM (ρ=-0,219; $p \leq 0,05$ e ρ=-0,302; $p \leq 0,01$), amplitude ordem direta e inversa no teste SSP (ρ=-0,228 e ρ=-0,230; $p \leq 0,05$) nos erros da ordem inversa e nos erros de sequência (ρ=-0,226 e ρ=0,208; $p \leq 0,05$).

A depressão nos pacientes com esclerose múltipla pode exercer um efeito deletério sobre os aspectos discretos do funcionamento cognitivo e surge quando os prejuízos cognitivos causam problemas no desempenho profissional e interferem nas relações pessoais (Feinstein, 2006; Gilchrist e Creed, 1994).

Os pesquisadores Nadine Weisscher N., Haan R. J, e Vermeulen M. (2007) em seu estudo de meta análise, verificaram que as medidas de deficiência e os diferentes domínios da escala não foram igualmente relacionados ao comprometimento, e que as deficiências e a qualidade de vida do paciente são mais bem reflectidos em medidas de deficiência (EDSS), e nossos participantes possuem um EDSS muito baixo. Além disso, mostram que existem diferenças estatísticas somente quando comparados os diferentes tipos de esclerose múltipla (Patti et al., 2007).

Em síntese, nossos principais achados são:

Comprometimento difuso na visão de cores em 32% dos pacientes com esclerose múltipla, independente de históricos de neurite óptica.

Alterações no tempo de latência para a atenção visual, em todos os pacientes, evidenciando lentificação, em concordância com a literatura prévia. Alterações na eficiência na resposta, principalmente no grupo com esclerose múltipla e visão de cores normal, provavelmente por ser esse o grupo com maiores escores de depressão e ansiedade.

Alterações nos testes de memória, afetando tempo de resposta (latência), em todos os pacientes (grupo EM e EMeVC). Porém, um detalhe se destaca: quando a resposta precisa ser rápida e comparativa, os pacientes com esclerose múltipla e problemas na visão de cores (EMeVC) necessitam de um tempo maior para responder. Já na eficiência de respostas, ambos os grupos são afetados de forma semelhante.

Alterações nos testes de funções executivas nos quais para planejamento e inibição de respostas o grupo com esclerose múltipla e visão de cores comprometida apresenta maior dificuldade, contudo, com relação à eficiência de respostas, ambos os grupos são afetados.

Depressão e ansiedade afetando principalmente o grupo com esclerose múltipla e visão de cores normal, seguido pelo grupo com visão de cores afetada, em níveis inversamente correlacionados com a qualidade de vida desses pacientes.

A análise dos resultados de forma conjunta pela metodologia de componentes principais mostrou que os pacientes com esclerose múltipla com e sem visão de cores prejudicada, tiveram pior desempenho em todos os testes de memória, sugerindo que quando uma das memórias está prejudicada, as outras também estão.

6 CONCLUSÃO

A visão de cores está prejudicada em parte dos indivíduos (24%) com esclerose múltipla nos três eixos testados (protan, deutan e tritan), significando que ambos os sistemas de oponência (verde-vermelho; azul-amarelo) são afetados, tanto para os que tiveram históricos de NO como para os que não tiveram históricos de NO.

Os testes neuropsicológicos mostraram que os pacientes com esclerose múltipla apresentam lentificação no processamento da informação. Também mostram dificuldades na memória visual de curto e longo prazo, na memória operacional, na memória visuoespacial e na atenção.

No que se refere à qualidade de vida, as alterações visuais parecem não interferir, porém a memória visual de curto e longo prazo, a memória operacional e a discriminação visual são fatores que influenciam negativamente a qualidade de vida desses pacientes.

Respondendo à questão experimental da relação entre prejuízos sensoriais e cognitivos: os resultados mostraram que a maioria dos prejuízos encontrados nos pacientes com esclerose múltipla é proveniente de alterações cognitivas, porém em testes cujos estímulos são figuras complexas e com muitos detalhes, a visão de cores parece ser o maior problema, uma vez que, somente os pacientes com alterações na visão de cores é que possuem piores desempenhos.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Abdil H e Williams L.J. (2010) Principal component analysis. Issue Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics 2(4):433–459.

Alizadeh M., Génin E., Babron M., Birebent B., Cournu-Rebeix I., Yaouanq J. et al (2003) Genetic analysis of multiple sclerosis in europeans: french data. *Journal of Neurology* 143:74-78.

Amato M.P., Ponziani G., Rossi F., Liedl C.L., Stefanile C., Rossi L. (2001) Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. Multiple Sclerosis 7:340–344.

Arnett P.A., Rao, S.M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J.R., Lobeck, L. (1997) Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. Neuropsychology 11(4):535-544 DOI: 10.1037/0894-4105.11.4.535.

Arnold D. L. (1999) Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in ms. Journal Of Neuroimmunology 98:2-6.

Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. (2007) Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 66:1137-42.

Ashworth B., Aspinall P. A., Mitchell J. D. (1990) Visual function in multiple sclerosis. Documenta Ophtalmologica 73:209-224.

Balsimelli S.; Mendes M. F. ; Bertolucci P. H. F.; Tilbery C. P. (2007) Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity - Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.65 nº2A..

Barcelos L. F.; Oksenberg J. R.; Begovich, A. B.; Martin E. R. ; Schmidt S. ; Vittinghoff E. ; Goodin D. S. ;Pelletier D.; Lincoln R. R.; Bucher P.; Swerdin A.; Pericak-Vance M. A.; Haines J. L. ; Hauser S. L. (2003) HLA-DR2 Dose Effect on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Influence on Disease Course. Am. J. Hum. Genetic 72:710–716.

Barnett M. H., Williams D. B., Day S., Macaskill P., McLeod J. G. (2003) Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in newcastle, australia: a 35-year study. Journal of the Neurological Sciences 213:1-6.

Beatty W. W., Blanco C. R., Wilbanks S. L., Paul R. H., Hames K. A. (1995) Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. Journal Neuro Rehab 9:167-173.

Beatty W.W.; Goodkin D.E.;Monson N.; Beatty P.A. (1989) Cognitive Disturbances in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – Archives of Neurology Vol 46:1113-1119.

Beck A. T. (1991) Escala de ansiedade e depressão de beck (BDI/BAI) the psychological corporation. Tradução e adaptação brasileira. Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda (1994).

Benito-Leon J., Morales J.M., e Rivera-Navarro J. (2002). Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients European Journal of Neurology 9:497–502.

Bergamaschi R.; Montomoli C.; Candeloro E.;Monti M.C.; Cioccale R.; Bernardinelli L.; Fratino P.; Cosi V. (2006) Bayesian mapping of multiple sclerosis prevalence in the province of Pavia, northern Italy. Journal of the Neurological Sciences 244:127-131

Blum D.; Yonelinas A.P.; Luks T.; Newitt D.; Oh J.; Lu Y.; Nelson S.; Goodkin D.; Pelletier D. (2002) Dissociating perceptual and conceptual implicit memory in multiple sclerosis patients. Brain and Cognition 50:51–61

Bruce J. M., Bruce A.S., Arnett P. A. (2007) Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. Journal of the International Neuropsychological Society 13(3):544-548 DOI: 10.1017/S1355617707070658 Published: MAY 2007.

Callegaro D., Goldbaum M., Morais L., Tilbery C. P., Moreira M. A., Gabbai A. A. et al (2001) The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. Acta Neurol Scand 104:208-213.

Carvalho A., Sant´anna G., Santos C. C., Frugulhetti I. P., Leon S. A., Quirico-Santos T. (2003) Determinação de Autoanticorpos para Antígeno da Mielina no Soro de Pacientes HLA – DQB1*0602 com Esclerose Múltipla. Arquivo Neuropsiquiatria 61:968-973.

Celius E.G., Harbob H.F., Egelandc T., Vartdal F., Vandvik B., Spurkiandb A. (2000) Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in multiple sclerosis Journal of the Neurological Sciences 178:132–135.

Cella D.F., Dineen K, Arnason B, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. Neurology 1996;47:129-139.

Chan R. C. K., Shumb D., Toulopoulou T. and Chen E. Y. H. (2008) Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. Archives of Clinical Neuropsychology 23:201–216.

Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, Eva Havrdova, Michael Hutchinson, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Xavier Montalban, Paul O'Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J. Thompson, Emmanuelle Waubant, Brian Weinshenker, and Jerry S. Wolinsky (2011) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. ANN NEUROL 69:292–302.

Compstom A. (2004) The Pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery 106:246-248.

Compston A. and Coles A. (2008) Multiple sclerosis. Lancet 372:1502–17.

Cooper G. S., Stroehla B. C. (2003) The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews 2:119-125.

Costa, M. F., Ventura, D. F., Perazzolo, F., Murakoshi, M. T., Silveira, L. C. L. (2006) Absence of binocular summation, eye dominance and learning effects in color discrimination. Visual Neuroscience 23:461-469.

Deloire M. S. A., Salort E., Bonnet M., Arimone Y., Boudineau M., Amieva H., Barroso B., Ouallet J-C., Pachai C., Galliaud E., Petry K. G., Dousset V., Fabrigoule C., Brochet B. (2005) Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:519–526. doi: 10.1136/jnnp.2004.045872.

DeLuca J., Chelune G.J., Tulsky D.S., Lengenfelder J., Chiaravalloti N.D. (2004) Is Speed of Processing or Working Memory the Primary Information Processing Deficit in Multiple Sclerosis? - Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2004, Vol. 26, No. 4, pp. 550–562.

DeLuca J., Gaudino E.A., Diamondi B.J., Christodoulou C., and Engel R.A. (1998) Acquisition and Storage Deficits in Multiple Sclerosis Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 20(3):376-390.

Denney D.R., Hughes A. J., Owens E. M. and Lynch, S. G., (2012) Deficits in Planning Time but not Performance in Patients with Multiple Sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology 27:148–158.

Denney D.R., Sworowski L.A. and Lynch S.G.(2005) Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology 20:967–981.

Denney D. R., LYNCH S. G., Parmenter B. A., Horne N., (2004) Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. Journal of the International Neuropsychological Society 10:948–956 - DOI: 10.10170S1355617704107030.

Diamond B. J., Johnson S. K., Kaufman M., Graves L. (2008) Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology 23 (2008) 189–199.

Drake M. A., Carrá A., Allegri R. F., Luetic G. (2006) Differential patterns of memory performance in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis Neurology India 54(4):360-376.

Feinstein A. (2006) Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. Journal of the Neurological Sciences 245:63 – 66.

Fernandes A.P.M et al., (2003) Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças autoimunes endócrinas. Arq Bras Endocrinol Metab vol.47(5):601-611.

Ferreira M.L.B., Machado M.I.M., Vilela M.L., Guedes M.J., Junior L.A., Santos S., Laurentino S. G. (2004) Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do hospital da restauração de Pernambuco. Arquivo Neuropsiquiatria 62(4):1027-1032.

Flanagan P., Markulev C. (2005) Spatio-temporal selectivity of loss of colour and luminance contrast sensitivity with multiple sclerosis and optic neuritis. Ophthal. Physiol. Opt 25:57-65.

Flanagan P., Zele A. J. (2004) Chromatic and luminance losses with multiple sclerosis and optic neuritis measured using dynamic random luminance contrast noise. Ophthal. Physiol. Opt 24:225-233.

Foong J., Rozewicz L., Chong W. K., Thompson A. J., Miller D. H., Ron M. A. (2000) A comparison of neuropsychological deficits primary and secondary multiple sclerosis - Journal Neurol 247:97–101.

Foong J., Rozewicz L., Quaghebeur G., Davie C. A., Kartsounis L. D., Thompson A. J., Miller D. H., Ron M. A. (1997) Executive function in multiple sclerosis - The role of frontal lobe pathology Brain 120:15–26.

Fragoso Y. D. e Peres M. (2007) Prevalence of Multiple Sclerosis in the city of Santos, SP. Revista Brasileira de Epidemiologia 10(4):379-482.

Frederiksen J., Larsson H., Olesen J., Stigsby B. (1986) Evaluation of the visual system in multiple sclerosis colour vision. Acta Neurol. Scand. 74:203-209.

Gilchrist A. C. and Creed F. H. (1994) Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. Journal of Psychosomatic Research 38(3):193-201.

Grant I., McDonald W.I., Trimble M. R., Smith E., Reed R. (1984) - Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47: 250-255.

Hafler D. A., Slavik J. M., Anderson D. E., O'Connor K. C., Jager P. D., Baecher-Allan C. (2005) Multiple Sclerosis Immunological Reviews 204(1):208–231.

Hammond S. R., McLeod J. G., Macaskill P., English D. R. (2000) Multiple sclerosis in Australia: prognostic factors. Journal of Clinical Neuroscience 7:16-19.

Harrison A. C., Becker W. J., Stell W. K. (1987) Colour vision abnormalities in multiple sclerosis. Le Jornal Canadien Des Sciences Neurologiques 14:279-285.

Heaton R. K., Nelson L. M., Thompson D. S., Burks J.S., and Franklin G. M.(1985) Neuropsychological Findings in Relapsing-Remitting and Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. Journal of Consulting and Clinical Psychology 53(1):103-110.

Jackson T. L., Ong G. L., Ripley L. G. (2004) Orientational contrast sensitivity and chromatic contrast thresholds in multiple sclerosis. American Journal of Ophthalmology 137:283-286.

Janculjak D., Mubrin Z., Brinar V., SpilichG. (2002) Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis Clinical Neurology and Neurosurgery 104 (2002) 221-227.

Johnson, R.A. e Wichern, D.W. (1998). Applied Multivariate Statistical Analysis. 4ed. Upper Saddle River: Prentice Hall.

Kalman B., Lublin F. D. (1999) The genetics of multiple sclerosis. a review. Biomed & Pharmacother 53:358-370.

Kane A., Wade A., Ma-Wyatt (2011) Delays in using chromatic and luminance information to correct rapid reaches. Journal of Vision 11(10):3,1–18.

Kandel E.R., Schwartz J. H. and Jessell T. M. (2000) Principles of Neural Science. McGraw-Hill - 4th Edition.

Kenealy S.J., Pericak-Vance M.A., Haines J. L. (2003) The genetic epidemiology of multiple sclerosis. Jornal of Neuroimmunology 143:7-12.

Kenealy P.M., Beaumont J.G., Lintern T., Murrell R. (2000) Autobiographical memory, depression and quality of life in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 22:125-131.

Kleeberg J., Bruggimann L., Annoni J.M., Melle G.V., Bogousslavsky J., Schluep M. (2004) Altered Decision-Making in Multiple Sclerosis: A Sign of Impaired Emotional Reactivity? Annals of Neurology 56:787–795.

Kujala, P., Portin R., Revonsuo A., Ruutiainen J. (1995), Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 59: 77-82.

Kurtzke J. F. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444-1452.

Kurtzke J. F. (1970) Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. Acta Neurol. Scandinav. 46:493-512.

Laatu S., Revonsuo A., Hämäläinen P., Ojanen V., Ruutiainen J. (2001) Visual object recognition in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 185:77-88.

Lana-Peixoto M.A., Frota E., Campos G.B., Botelho C.M., Aragão A.L. (2002) The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. Multiple Sclerosis 8(Suppl):S38.

Langkilde A. R., Frederiksen J. L., Rostrup E., Larsson B. W. (2002) Functional MRI of the visual cortex and visual testing in patients with previous optic neuritis. European Journal of Neurology 9:277-286.

Lincoln M.R., Montpetit A., Cader M.Z., Saarela J., Dyment D.A., Tiislar M., Ferretti V., Tienari P.J., Sadovnick A.D., Peltonen L., Ebers G.C., Hudson T.J. (2005) A

predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. Nature Genetics, 47(10) 1108-1112.

Lopez-Meza E., Corona-Vazquez T., Ruano-Calderon L. A., Ramirez-Bermudez J. (2005) Severe impulsiveness as the primary manifestation of multiple sclerosis in a young female. Psychiatry and Clinical Neurosciences 59:739 –742.

Mainero C., Caramia F., Pozzilli C., Pisani A., Pestalozza I., Borriello G., Bozzao L., Pantano P. (2004) fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. NeuroImage 21:858– 867.

McCarthy M., Beaumont J. G., Thompson R., Peacock S. (2005) Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology 20:705–718.

McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 50:121-127.

McDonald W. I., Barnes D. (1992) The ocular manifestation of multiple sclerosis. Journal of Neurosurgery, and Psychiatry 55:747-752.

Mendes M. F., Balsimelli S., Stangehaus G., Tilbery C. P. (2004) Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. Arq. Neuro-Psiquiatr. 62(1), doi: 10.1590/S0004-282X2004000100019.

Mollon, J. D., Pokorny J. and Knoblauch K., (2003) Normal and defective colour vision. Oxford.

Moreira M. A., Felipe E., Mendes M. F., Tilbery C. P. (2000) Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas crônicas em 302 casos. Arquivo Neuropsiquiatria, 58:460-466.

Moriarty D. M., Blackshaw A. J., Talbot P. R., Griffiths H. L., Snowden J. S., Hillier V. F., et al. (1999) Memory dysfunction in Multiple Sclerosis Corresponds to

juxtacortical lesion load on fast fluid-attenuated inversion-recovery MR images. Am J Neuroradiol 20:1956–1962.

Moro S. I. , Rodriguez-Carmona M. L., Frost E. C., Plant G. T., Barbur J. L. (2007) Recovery of vision and pupil responses in optic neuritis and multiple sclerosis Ophthal. Physiol. Opt. 27:451–460.

Moura A. L. A., Teixeira R. A. A., Oiwa N. N., Costa M. F., Feitosa-Santana C., Callegaro D., Hamer R. D., Ventura D. F. (2008) Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test Visual Neuroscience 25(3):463-468. DOI: 10.1017/S0952523808080437.

Nadine Weisscher N., Haan R. J., Vermeulen M. (2007) The impact of disease-related impairments on disability and health-related quality of life: a systematic review. BMC Medical Research Methodology 7(24):1-10 doi:10.1186/1471-2288-7-24.

Negreiros M. A., Mattos P., Landeira-Fernandez J., Paes, R. A., Papais-Alvarenga R. (2011) Alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. Jornal Brasileiro de Psiquiatria60(4):266-270.

Oksenberg J.R., Barcellos L.F., Cree B.A., Baranzini S.E., Bugawan,T.L., Khan O., Lincoln R.R., Swerdlin A., Ling Lin E.M., Goodin D., Erlich H.A., Schmidt S., Thomson G., Reich D.E.,. Pericak-Vance M.A., Haines J.L., Hauser S.L. (2004) Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. Am J Human Gen 2004; 74:160–167.

Olerup O., Hillert J., Fredrikson S. Olsson T., Kam-hansen S., Mollert E., Carlsson B., and Wallin J., (1989) Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: Two immunogenetically distinct disease entities (HLA class II genes/HLA-DR/HLA-DQ/restriction fragment length polymorphism analysis). Proc. Nati. Acad. Sci. USA 86:7113-7117- Immunology.

Pantano P., Iannetti G. D., Caramia F., Mainero C., Di Legge S., Bozzao L., Pozzilli C. and Lenzi G. L. (2002) Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. Brain 125(7):1607-1615. doi: 10.1093/brain/awf164.

Panut T., Simons P., Mastorodemos V., Fassaraki Ch., Plaitakis A. (2009) Variables Affecting Memory Deficits in Relapsing-remiting Multiple Sclerosis. Jornal of Neurology 11(1)8-18.

Parmenter B. A., Shucard J.L., Shucard D.W. (2007) Information processing deficits in multiple sclerosis: A matter of complexity Journal of the International Neuropsychological Society (2007), 13, 417–423.

Parmenter B.A., Shucerd J.L., Benedict R.B., Schucard D.W. (2006) Working memory deficits in multiple sclerosis: Comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test Journal of the International Neuropsychological Society, 12, 677–687.

Patti F. (2009) Cognitive impairment in multiple sclerosis Multiple Sclerosis 2009; 15: 2–8

Patti F., Russo P., Pappalardo A., Macchia F., Civalleri L., Paolillo A. (2007) Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. Journal of the Neurological Sciences 252:121–129.

Pierson W and Montoye H. J. (1958) Movement Time, Reaction Time, and Age. Journal of Gerontology 418-421.

Plohmann A. M., Kappos L., Ammann W., Thordai A., Wittwer A., Huber S., Bellaiche Y.J Lechner-Scott (1998) Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis J Neurol Neurosurg Psychiatry 64: 455-462

Poser C. M., Paty D. W., Scheinberg L., McDonald I., David F. A., Ebers G. C. et al (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of Neurology 13:227-231.

Poser C. M., Brinar V. V. (2004a) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. Clinical Neurology and Neurosurgery 106:147-158.

Poser C. M., Brinar V. V. (2004b) The nature of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery 106:159-171.

Poser C. M., Brinar V. V. (2001) Diagnostic criteria for multiple sclerosis Clinical Neurology and Neurosurgery 103:1-11.

Poser C. M. (2000) The pathogenesis of multiple sclerosis: a commentary. Clinical Neurology and Neurosurgery 102:191-194.

Rao S. M. (2004) Cognitive function in patients with multiple sclerosis: impairment and treatment. International Journal of MS Care 1:9-22.

Rao S. M., Leo G. L., Bernardim L., Unverzagt F. (1991) Cognitive Dysfunction in Multiple Esclerosis. Frequency, Patterns, and Prediction. – Neurology 41: 685-691.

Rao S. M., Hammeke T.A., Speech T. J. (1987) Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. Journal of Consulting and Clinical Psychology, Vol 55(2) 263-265. doi: 10.1037/0022-006X.55.2.263

Regan B. C., Reffin J. P., Mollon J. D. (1994) Luminance Noise and the rapid determination of discrimination ellipses in colour deficiency. Vision Research 34(10):1279-1299.

Roca M., Torralva T., Meli F., Fiol M., Calcagno M., Carpintiero S., et al. (2008) Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. Multiple Sclerosis 14:364-369. doi:10.1177/1352458507084270.

Rocha F.C., Herrera L.C., Morales R.R. (2002) Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil: a population study. Multiple Sclerosis 8(Suppl):S41.

Rodrigues, D.N., Paes, R. A., Vasconcelos, C. C. F., Landeira-Fernandez, J., Papais-Alvarenga, R. M. (2011) Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 69(4):590-595.

Rogers J.M.e Panegyres P. K. (2007) Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations Journal of Clinical Neuroscience 14 (2007) 919–927

Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settipani N, Piccoli F. (2003) Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS £ 3.5. Acta Neurol Scand 2003: 108: 323–326

Salthouse T. A., Hancock H. E., Meinz E. J., Hambrick D. Z.(1996) Interrelations of Age, Visual Acuity, and Cognitive Functioning. Jornal of Gerontologu B 51B(6):P317-330. doi: 10.1093/geronb/51B.6.P317.

Santiago O., Guardia J., Casado V., Carmona O., Arbizu TX. (2007) Specificity of frontal dysfunctions in relapsing–remitting multiple sclerosis Archives of Clinical Neuropsychology 22 (2007) 623–629.

Santos E. C., Yokota M., Dias N. F. R. (2007). Estudos em pacientes com a forma surto remissão cadastrados na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Arquivo Neuropsiquiatria 65(3B):885-888.

Sartori E and Edan G (2006) Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis - Journal of the Neurological Sciences 245 (2006) 169 – 175

Sawcer S, Ban M, Maranian M, Yeo TW, Compston A, Kirby A, Daly MJ, De Jager PL, Walsh E, Lander ES, Rioux JD, Hafler DA, Ivinson A, Rimmler J, Gregory SG, Schmidt S, Pericak-Vance MA, Akesson E, Hillert J, Datta P, Oturai A, Ryder LP, Harbo HF, Spurkland A, Myhr KM, Laaksonen M, Booth D, Heard R, Stewart G, Lincoln R, Barcellos LF, Hauser SL, Oksenberg JR, Kenealy SJ, Haines JL; (2005) A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. Am. J. Hum. Genet. 77:454–467.

Schneck M.E., Haegerstrom-Portnoyf G, (1997) Color Vision Defect Type and Spatial Vision in the Optic Neuritis Treatment Trial - Investigative Ophtha lmology & Visual Science 38(11):2278-2289.

Schulz D., Koop B., Kunkel A., Faiss J.H. (2006) Cognition in the early stage of multiple sclerosis J Neurol (2006) 253 : 1002–1010 DOI 10.1007/s00415-006-0145-8

Simioni S., Ruffieux C., Kleeberg J., Bruggimann L., Pasquier R.A., Annoni J. M., Schluep M. (2009) Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis Journal of the International Neuropsychological Society 15:291–295 .

Smolders J., Damoiseaux J., Menheere P., Hupperts R. (2008) Vitamin D as an immune modulator in Multiple sclerosis, a review. Journal Of Neuroimmunology 194(1-2)7-17.

Sonneville L.M.J., Boringa J.B., Reuling I.E.W., Lazeron R.H.C., Ader H.J., Polman C.H. (2002) Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis Neuropsychologia 40(11):1751–1765.

Sotgiu S., Pugliatti M., Fois M. L., Arru G., Sanna A., Sotgiu M. A., Rosati G. (2004) Genes, environment, and susceptibility to multiple sclerosis. Neurobiology of Disease Review doi10.1016/j.nbd.2004.07.015.

Stefano N.D., Narayanan S., Francis G. S., Arnaoutelis R., Tartaglia M. C., Antel J. P., Matthews P. M., Arnold D. L. (2001) Evidence of Axonal Damage in the Early Stages of Multiple Sclerosis and Its Relevance to Disability. Arch Neurol. 58(1):65-70.

Stoquart-ElSankari S., Bottin C., Roussel-Pieronne M., Godefroy O. (2010) Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: An attentional deficit? Clinical Neurology and Neurosurgery 112: 226–232.

Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E et al. (2008) The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. Scand J. Immunol 2008; 68(3):261-9.

Thornton, A. E., e Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. Neuropsychology, 11, 357-366.

Tienari P. J., Sumelahti M., Rantamäki T., Wikström J. (2004) Multiple sclerosis in western finland: evidence for a founder effect. Clinical Neurol and Neurosurgery 106:175-179.

Travis D, Thompson P. (1989) Spatiotemporal contrast sensitivity and colour vision in multiple sclerosis. Brain 112:283-303.

Tremlett H., Zhao Y., Devondhire V. and UBC neurologist (2009) – Natural History comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. J Neurol 256:374-381.

Tripp S. A., Schottman P. G., Jones S. J., Li W. Y., Garway-Heath D. F., Thompson A. J., Olant G. T., Miller D. H. (2007) Optic nerve magnetization transfer imaging and measures of axonal loss and demuelination in optic neuritis. Multiple Sclerosis 13:875-879.

Turabelidze G., Schootman M., Zhu B.P., Malone J.L., Horowitz S., Weidinger J., Williamson D., Simoes E. (2008) Multiple sclerosis prevalence and possible lead exposure - Journal of the Neurological Sciences 269 158–162

Ventura, D.F., Silveira, L.C.L., Rodrigues, A.R., Souza, J.M., Gualtieri, M. Bonci, D., Costa, M.F. (2003) Preliminary norms for the Cambridge Colour Test In Mollon, J.D., Pokorny, J., Knoblauch, J. Normal and defective Colour Vision Oxford 331-339.

Vleugels L., Nunen A., Lafosse C., Ketelaer P., Vandenbussche E. (1998) Temporal and spatial resolution in fovea vision of multiple sclerosis patients.Vision Research 38:2987-2997.

Vleugels L., Lafosse C., Nunen A., Chaelier M., Ketelaer P., Vandenbussche E. (2001) Visuoperceptual impairment in MS patient: nature and possible neural origins. Multiple Sclerosis 7:389-401.

Vleugels L., Lafosse C., Nunen A., Nachtergaele S., Chaelier M., Ketelaer P., Vandenbussche E. (2000) Visuoperceptual impairment in MS patients diagnosed with neuropsychological tasks. Multiple Sclerosis 6:241:254.

Vollmer T (2007) The natural history of relapses in multiple sclerosis – journal of the neurological sciences. doi 10.1016/jns 2007.01.065.

Xavier G.F., (1993) A modularidade da memória e o sistema nervoso. Psicologia USP 4(1/2):61-115.

Walsh E. C., Guschwan-McMahon S., Daly M. J., Hafter D. A., Rioux J. D. (2003) Genetic analysis of multiple sclerosis. Journal of Autoimmunity 21:111-116.

Wang J.L., Reimer M.A., Metz L.M., Patten S.B. (2000) Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. Int J Psychiatry Med 30:309–317.

Wishart H. and Sharp D. (1997) Neuropsychological Aspects of Multiple Sclerosis: A Quantitative Review Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 19, (6):810-824.

Who – World Health Organization – Multiple Sclerosis recourses in the Word – 2008.

Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. Archives of Clinical Neuropsychology, 15, 115-136.

ANEXO 1 - Aprovação Comitê Ética

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

Of.088-CEPH-IP-05/12/2008

Senhor Professor,

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP (CEPH-IP) aprovou o Projeto de Pesquisa nº 2008.033, intitulado "Estudo das funções cognitivas com testes neuropsicológicos em pacientes com esclerose múltipla e psicofísica da visão de cores" a ser desenvolvido por sua orientanda Rosani Aparecida Antunes Teixeira, nível Doutorado, junto ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento do Instituto de Psicologia da USP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Marcelo Afonso Ribeiro
Vice-Coordenador do CEPH-IP
Em exercício

Ilma. Sra.
Profa. Dora Selma Fix Ventura
Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento
Instituto de Psicologia da USP

Av. Prof. Mello Moraes, 1721 – Cidade Universitária – 05508-030 – São Paulo – SP – Brasil
Fone: 3091-2955 – Fax: 3097-0579

ANEXO 2 - Termo de Consentimento

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Depto. de Psicologia Experimental
Laboratório de Psicofisiologia Sensorial

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO SOBRE A VISÃO DE CORES E FUNÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA SEM INDÍCIOS DE DÉFICITS COGNITIVOS

Pesquisador: Rosani A. A. Teixeira.
Orientador: Profª Drª Dora F. Ventura.

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo sobre a visão de cores e funções neuropsicológicas em pacientes com Esclerose Múltipla.

Serão utilizados testes neuropsicológicos em que serão avaliados: atenção, memória, rapidez motora, percepção visuo-motora e visuo-construtiva além de testes psicofísicos que medem a capacidade de discriminação de cores. Como este é um estudo sobre a visão, será também feito um exame oftalmológico por médico especialista. Estes instrumentos serão aplicados em uma ou mais sessões.

Os testes não são invasivos e não oferecem qualquer risco. No final dos testes você receberá o laudo com o resultado de todos os seus exames e uma cópia será encaminhada ao Hospital das Clínicas – FMUSP, para ser anexada ao seu prontuário médico.

Os resultados serão sigilosos e seu nome não será divulgado.

Você pode esclarecer suas dúvidas sobre o estudo, bem como desistir a qualquer momento, se desejar. A sua participação é totalmente voluntária.

Sua assinatura neste termo de consentimento, após ter lido a informação descrita acima (ou alguém ter lido para você), indica que você concorda em realizar os testes e permite a utilização dos resultados para a pesquisa científica realizada.

_____ ___/___/___ _____
Assinatura do Voluntário Data Assinatura do Pesquisador

Nome do Voluntário _____
Documento de identidade _____ Data de nascimento ___/___/___
Endereço _____ Nº _____ Apto _____
Bairro _____ Cidade _____
CEP _____ Telefones _____

Av. Prof Mello Moraes 1721 Bloco A sala D9 - 05508 900 - São Paulo
Tel (011) 3091.1914e 3091.4263, Email: dventura@usp.br – rosanit@usp.br

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Laboratório de Psicofisiologia Sensorial

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO SOBRE AS FUNÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS SEM INDÍCIOS DE DÉFICITS COGNITIVOS

Pesquisador: Rosani A. A. Teixeira.
Orientador: Profª Drª Dora F. Ventura.

Você está sendo convidado (a) a participar do banco de voluntários saudáveis do laboratório da visão cujos resultados servirão como grupo controle para estudos sobre funções neuropsicológicas em indivíduos portadores de diferentes patologias que afeta o sistema nervoso central.

Serão utilizados testes neuropsicológicos em que serão avaliados: atenção, memória, rapidez motora, percepção visuo-motora, linguagem e capacidade de planejamento. Estes instrumentos serão aplicados em uma ou mais sessões.

Os testes não são invasivos e não oferecem qualquer risco. No final dos testes você receberá o resultado de todos os seus exames.

Os resultados serão sigilosos e seu nome não será divulgado.

Você pode esclarecer suas dúvidas sobre o estudo, bem como desistir a qualquer momento, se desejar. A sua participação é totalmente voluntária.

Sua assinatura neste termo de consentimento, após ter lido a informação descrita acima (ou alguém ter lido para você), indica que você concorda em realizar os testes e permite a utilização dos resultados para a pesquisa científica realizada.

_____	___/ ___/ ___	_____
Assinatura do Voluntário	Data	Assinatura do Pesquisador

Nome do Voluntário _____
Documento de identidade _____ Data de nascimento ___/ ___/ ___
Endereço _____ Nº _____ Apto _____
Bairro _____ Cidade _____
CEP _____ Telefones _____

Av. Prof Mello Moraes 1721 - 05508 900 - São Paulo
Tel (011) 3091.4263, Email: rosanifi@usp.br

ANEXO 3 - Protocolo de Pesquisa

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Depto. de Psicologia Experimental
Laboratório de Psicofisiologia Sensorial

Data da entrevista: _____Entrevistador_____Ficha _____

HISTÓRICO PESSOAL

Nome:_____ sexo _____
Endereço:_____
_____Telefones: _____
Data de nascimento: ____/____/_____Idade: _____ Preferência Manual: _____
Escolaridade: _____
Problemas ou Dificuldades Escolares: _____
Ocupação: _____

HISTÓRIA MÉDICA

Hospitalizações, operações, acidentes (descrição, idade e duração do período hospitalar):
_____
_____
_____
_____

Doenças que já teve:
_____
_____
_____
_____

História de desordem emocional, Traumas Cerebrais: _____
Outros Danos Cerebrais (Hemorragia): _____

Costuma consumir álcool? _____Quanto _____ Usa Drogas?
Já teve problemas ópticos? (explique)_____
_____
_____
_____
_____
_____

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Informações colhidas com:_____

Av. Prof Mello Moraes 1721 - 05508 900 - São Paulo
Tel (011) 3091.1914 - Email: dventura@usp.br – rosanit@usp.br

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Depto. de Psicologia Experimental
Laboratório de Psicofisiologia Sensorial

Nome:_____Grupo:_____

Sexo: _____Idade:_____Escolaridade:_____

Trivector:

OD	Protan	Deltan	Tritan	OE	Protan	Deltan	Tritan

Ellipse:

OD	Length	Axis	Anglo	OE	Length	Axis	Anglo

PRM - Imediata

Total Resposta Correta_____Latência Média _____Percentil _____

Total Resposta Incorreta_____Latência Média_____Percentil_____

PRM – Tardia

Total Resposta Correta_____Latência Média _____Percentil _____

Total Resposta Incorreta_____Latência Média_____Percentil_____

DMS

Latência Média_____Latência média (intervalo) _____ Latência média silmultânea_____

Percentil_____Percentil após intervalo_____Percentil simultânea_____

SSP - Ordem Direta

Tempo médio 1ª resposta_____Tempo médio da ultima resposta_____

Nº tentativas_____Abrangência_____Total de erros_____Erros usuais_____

SSP - Ordem Indireta

Tempo médio 1ª resposta_____Tempo médio da ultima resposta_____

Nº tentativas_____Abrangência_____Total de erros_____Erros usuais_____

SRM

Total Resposta Correta_____Latência Média _____Percentil _____

Total Resposta Incorreta_____Latência Média_____Percentil_____

IED

Erros (estágio completo)_____Fase (estágio completo)_____Eds erros_____

Pré-ED erros_____Estágios completos_____Erros totais_____Ajustados_____

Total tentativa_____Ajustados_____

Av. Prof Mello Moraes 1721 - 05508 900 - São Paulo
Tel (011) 3091.1914 - Email: dventura@usp.br – rosanit@usp.br

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Depto. de Psicologia Experimental
Laboratório de Psicofisiologia Sensorial

SOC

(2) Média inicial_____Média Movimento_____Média tempo_____Resolução prob._____
(3) Média inicial_____Média Movimento_____Média tempo_____Resolução prob._____
(4) Média inicial_____Média Movimento_____Média tempo_____Resolução prob._____
(5) Média inicial_____Média Movimento_____Média tempo_____Resolução prob._____

SST

Erro direção_____Proporção sucesso_____SSD (50%)_____
Média resp. correta_____SSRT_____

IST

(Condição decrescente) Erro de discriminação_____Média P_____
Latência média (abertura cx)_____Latência média (decisão cor)_____
Média de boxes abertos_____Sampling erros_____Total de acertos_____
(Condição fixa) Erro de discriminação_____Média P_____
Latência média (abertura cx)_____Latência média (decisão cor)_____
Média de boxes abertos_____Sampling erros_____Total de acertos_____

MST

Tempo médio de movimento (acerto)_____(erro)_____
Tempo reação – média (acerto)_____(erro)_____
Tempo movimento médio (2-8)_____Tempo reação médio (2-8)_____Percentil_____
número de resp. corretas_____.

RVP

Latência Média_____Probabilidade falso alarme_____Probabilidade de golpe_____
Total rejeições correta_____Total falso alarme_____Total – golpes_____
Total – misses_____

Av. Prof Mello Moraes 1721 - 05508 900 - São Paulo
Tel (011) 3091.1914 - Email: dventura@usp.br – rosanit@usp.br

ANEXO 4 – Figuras, Tabelas e Correlações.

Tabela 8 - Diferenças entre os grupos (ANOVA).

Variável	Grupo relacionado		Diferença Média (I-J)	Erro padrão	Sig.
O.D.Protan	EM	EMeVC	-171,360*	28,374	**0,001**
		CT	4,176	27,181	0,998
	EMeVC	EM	171,360*	28,374	**0,001**
		CT	175,536*	31,530	**0,001**
O.D.Deutan	EM	EMeVC	-181,161*	46,495	**0,001**
		CT	1,044	44,541	1,000
	EMeVC	EM	181,161*	46,495	**0,001**
		CT	182,205*	51,666	**0,003**
O.D.Tritan	EM	EMeVC	-172,434*	25,779	**0,001**
		CT	-5,961	24,695	0,993
	EMeVC	EM	172,434*	25,779	**0,001**
		CT	166,473*	28,645	**0,001**
O.E.Protan	EM	EMeVC	-69,653*	12,732	**0,001**
		CT	0,016	12,196	1,000
	EMeVC	EM	69,653*	12,732	**0,001**
		CT	69,670*	14,147	**0,001**
O.E.Deutan	EM	EMeVC	-53,241*	10,643	**0,001**
		CT	1,259	10,195	0,999
	EMeVC	EM	53,241*	10,643	**0,001**
		CT	54,500*	11,826	**0,001**
O.E.Tritan	EM	EMeVC	-77,775*	16,727	**0,001**
		CT	9,734	16,024	0,906
	EMeVC	EM	77,775*	16,727	**0,001**
		CT	87,509*	18,587	**0,001**

O.D. = olho direito e O.E. = olho esquerdo / p>0,001.

Tabela 20 - Porcentagem de variabilidade explicada por cada um dos componentes.

Componente	Autovalor	Proporção	Proporção acumulada
1	4.01550360	0.3089	0.3089
2	1.65460555	0.1273	0.4362
3	1.19336516	0.0918	0.5280
4	0.97255797	0.0748	0.6028

Tabela 21 - Porcentagem de variabilidade explicada por cada um dos componentes.

Componente	Autovalor	Proporção	Proporção acumulada
1	5.91188989	0.2570	0.2570
2	2.36342256	0.1028	0.3598
3	1.75353971	0.0762	0.4360
4	1.55927973	0.0678	0.5038
5	1.42986963	0.0622	0.5660
6	1.16551716	0.0507	0.6167

Tabela 22 – Resultados das análises de Bonferroni das variáveis positivas.

Alpha	0.05
Error Degrees of Freedom	91
Error Mean Square	2.770078
Critical Value of t	2.43904
Minimum Significant Difference	1.202
Harmonic Mean of Cell Sizes	22.81277

Tabela 23 - Comparações múltiplas de Bonferroni das variáveis positivas.

Means with the same letter are not significantly different.

Comparação *	Média	N	Grupo
A	0.9612	37	Controle
B	-0.9214	28	EM
B	-1.9341	13	EMeVC

*Letras iguais, os grupos são estatisticamente iguais e letras diferentes os grupos são estatisticamente diferentes a 5%.

Tabela 24 – Resultado das análises de Bonferroni das variáveis negativas.

Alpha	0.05
Error Degrees of Freedom	91
Error Mean Square	5.53311
Critical Value of t	2.43904
Minimum Significant Difference	1.6988
Harmonic Mean of Cell Sizes	22.81277

Tabela 25 - Comparações múltiplas de Bonferroni das variáveis negativas.

Means with the same letter are not significantly different.

Comparação*	**Mean**	**N**	**Grupo**
A	1.8397	13	EMeVC
A	1.5268	28	EM
B	-1.0401	37	Controle

*Letras iguais, os grupos são estatisticamente iguais e letras diferentes os grupos são estatisticamente diferentes a 5%.

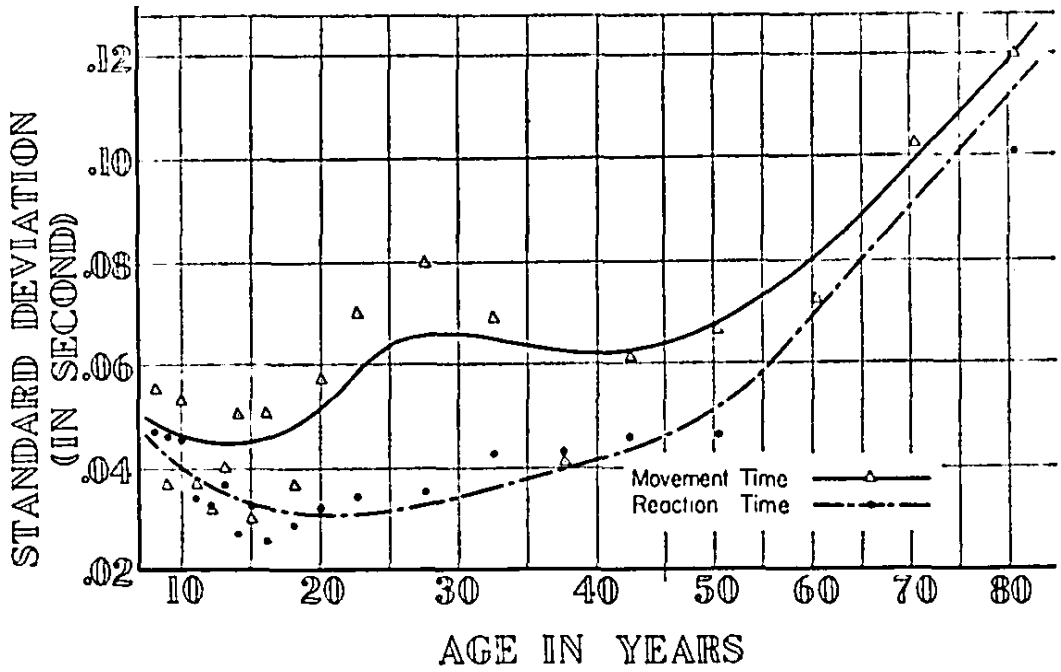


Figura 37 - Artigo de Pierson W. and Montoye H. J. (1958).

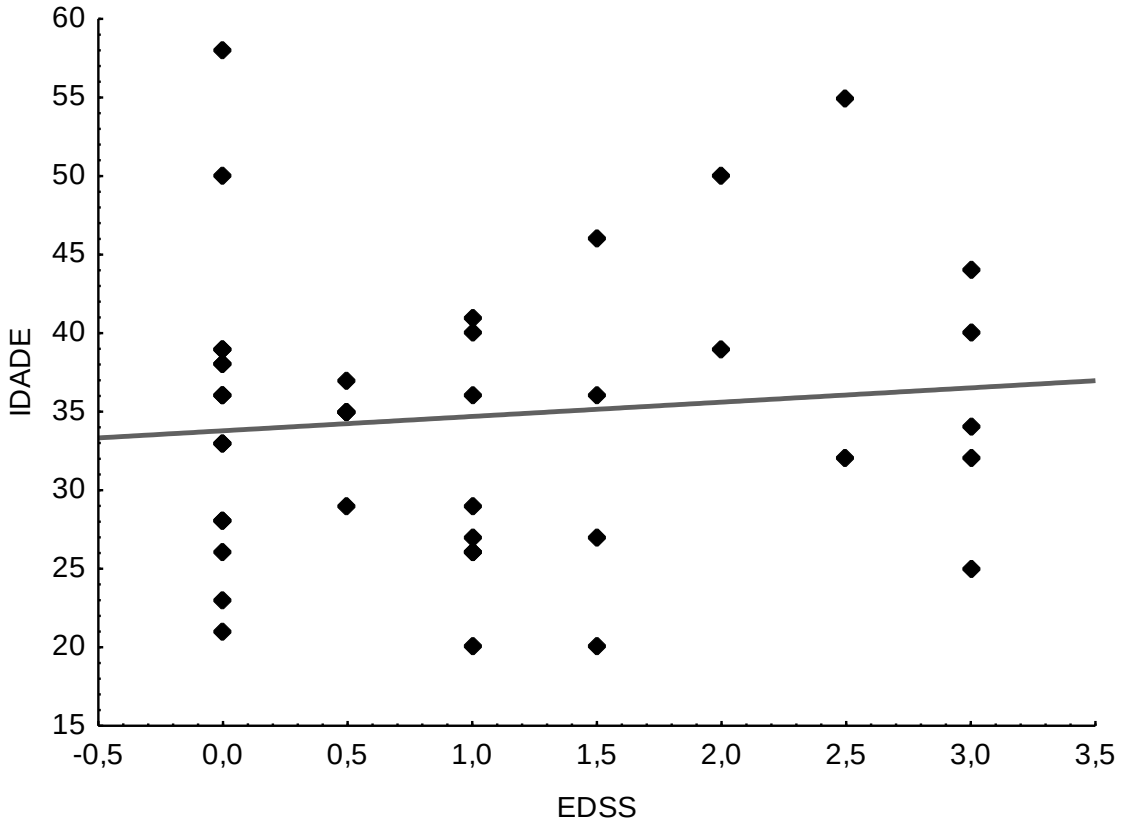


Figura 38 - Correlação entre idade e EDSS.

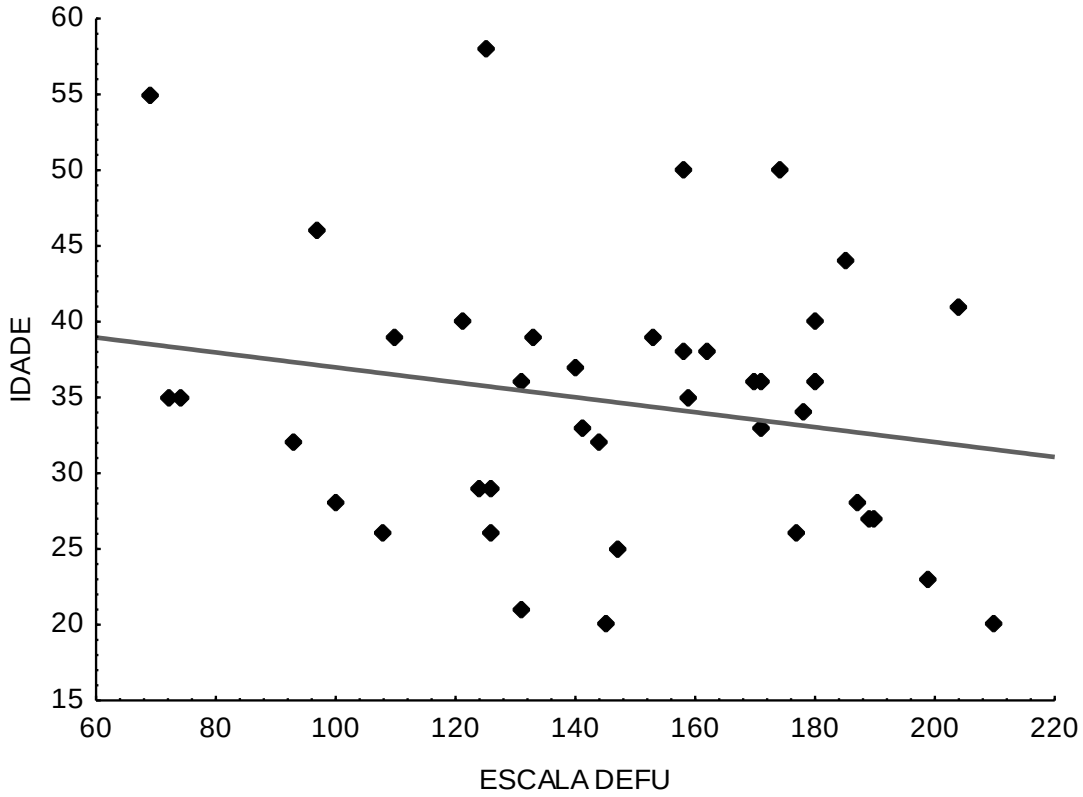


Figura 39 - Correlação entre idade e escala de qualidade de vida.

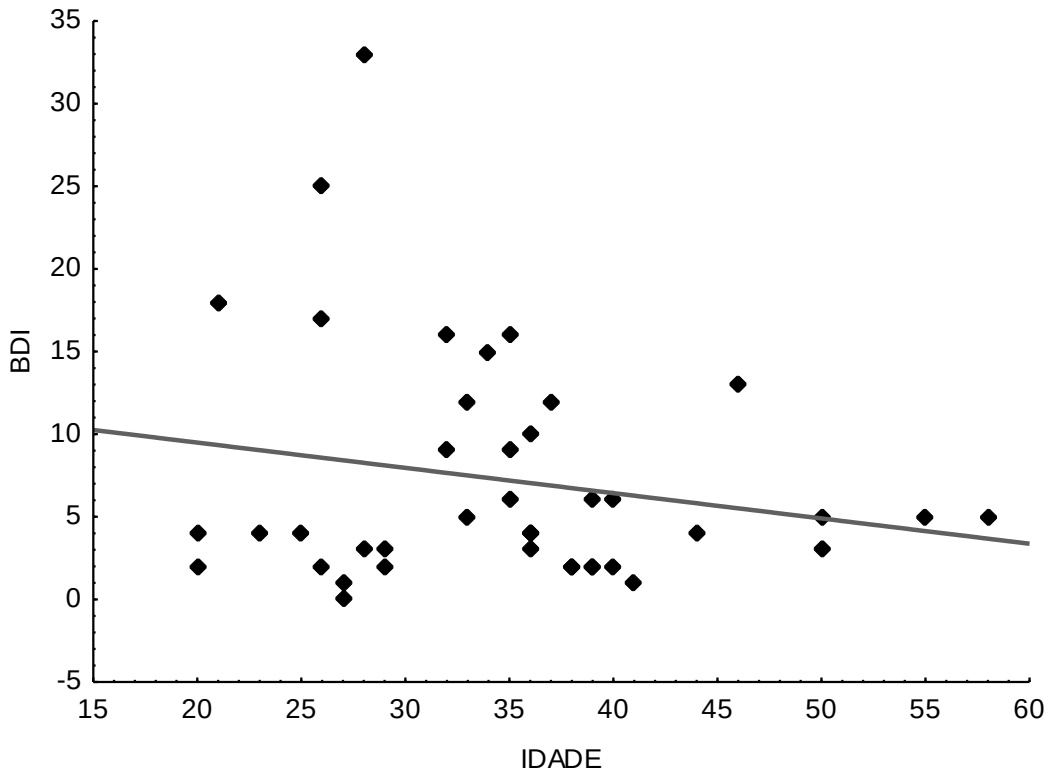


Figura 40 - Correlação entre idade e escala de depressão.

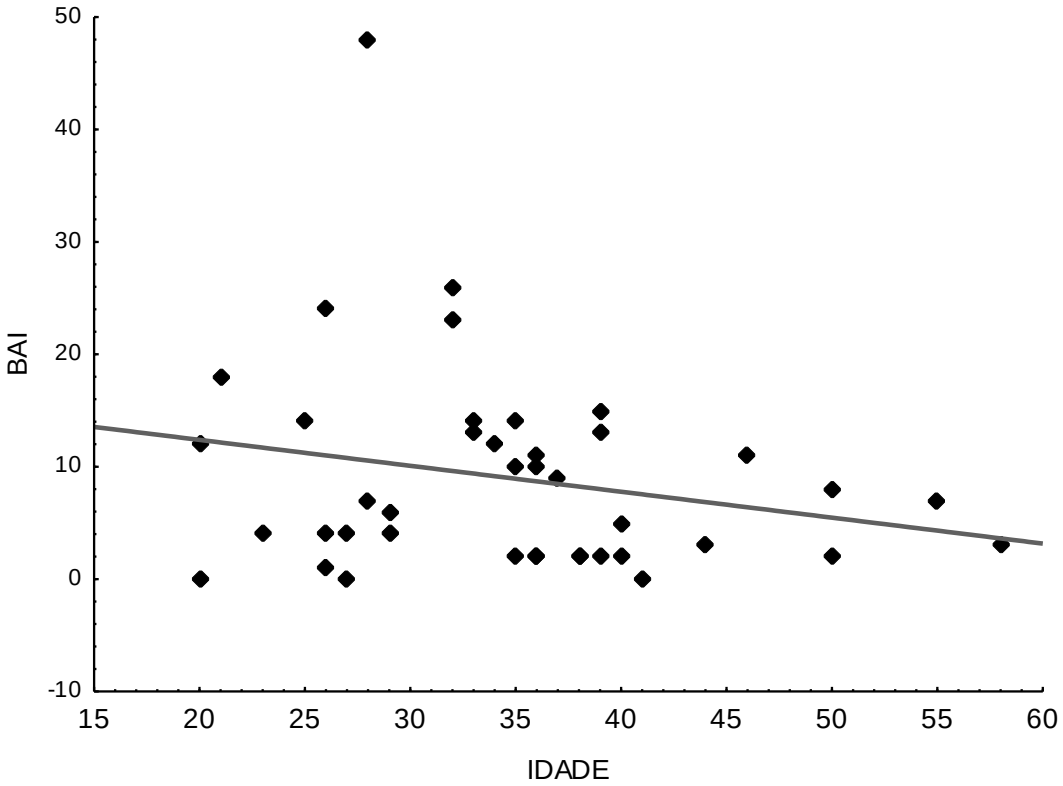


Figura 41 - Correlação entre idade e escala de ansiedade.

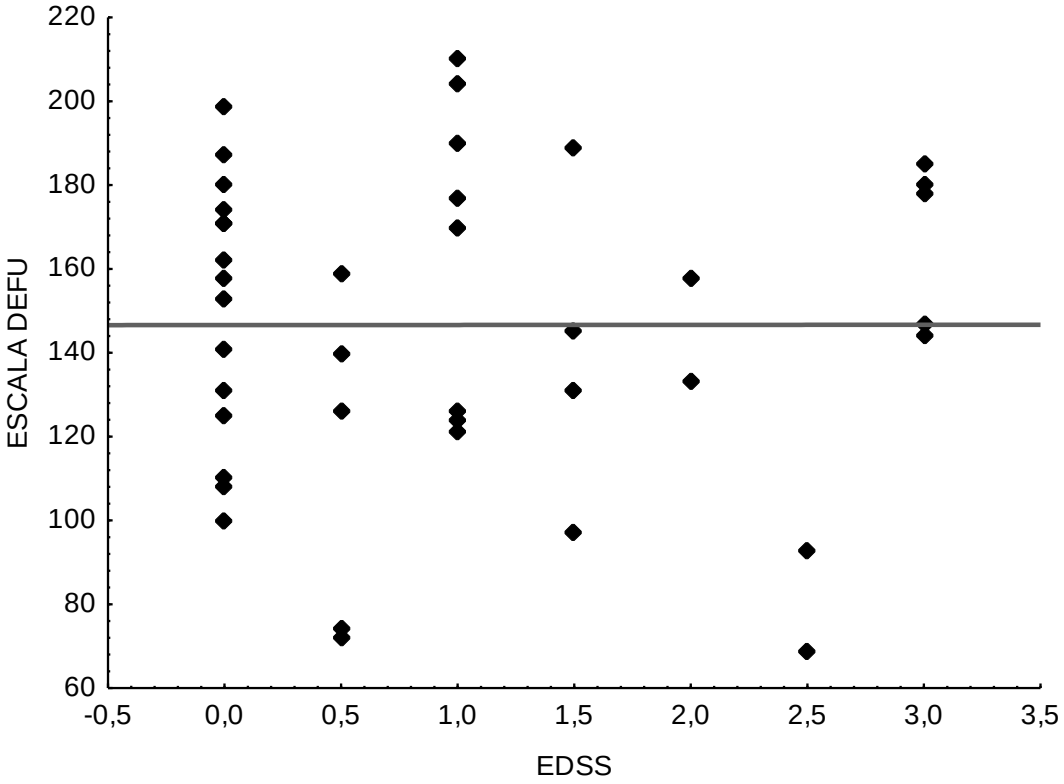


Figura 42 - Correlação entre EDSS e escala de qualidade de vida.

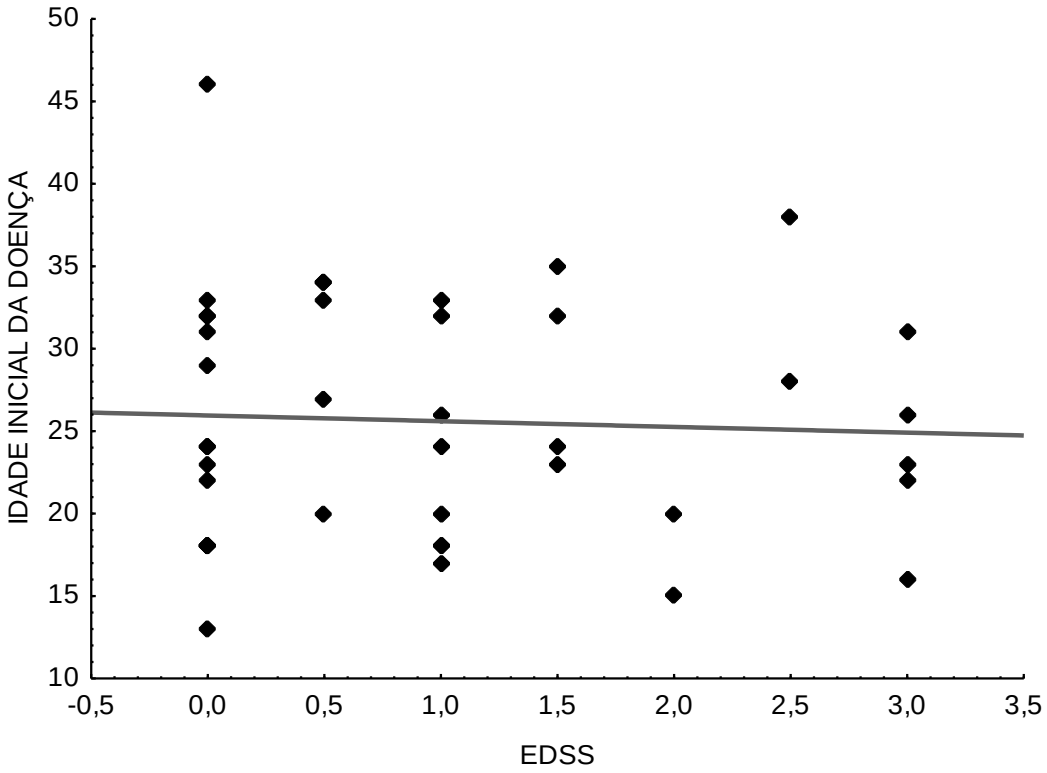


Figura 43 - Correlação entre EDSS e idade inicial da doença.

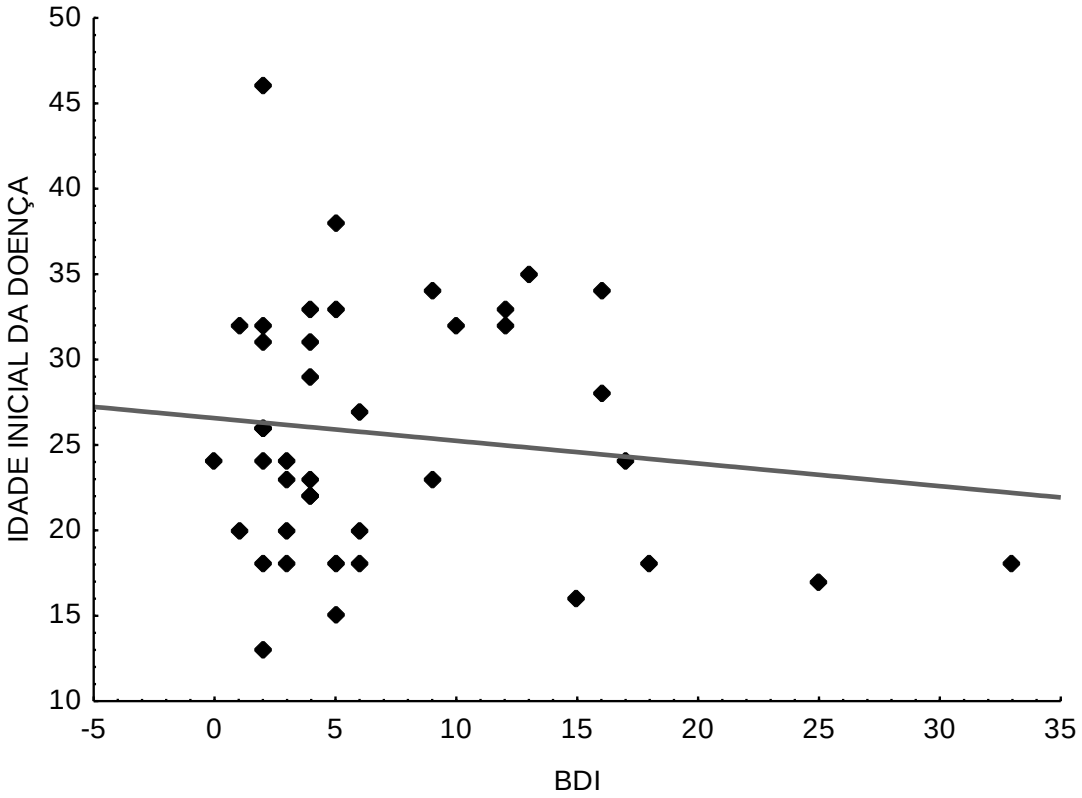


Figura 44 - Correlação entre idade inicial da doença e escala de depressão.

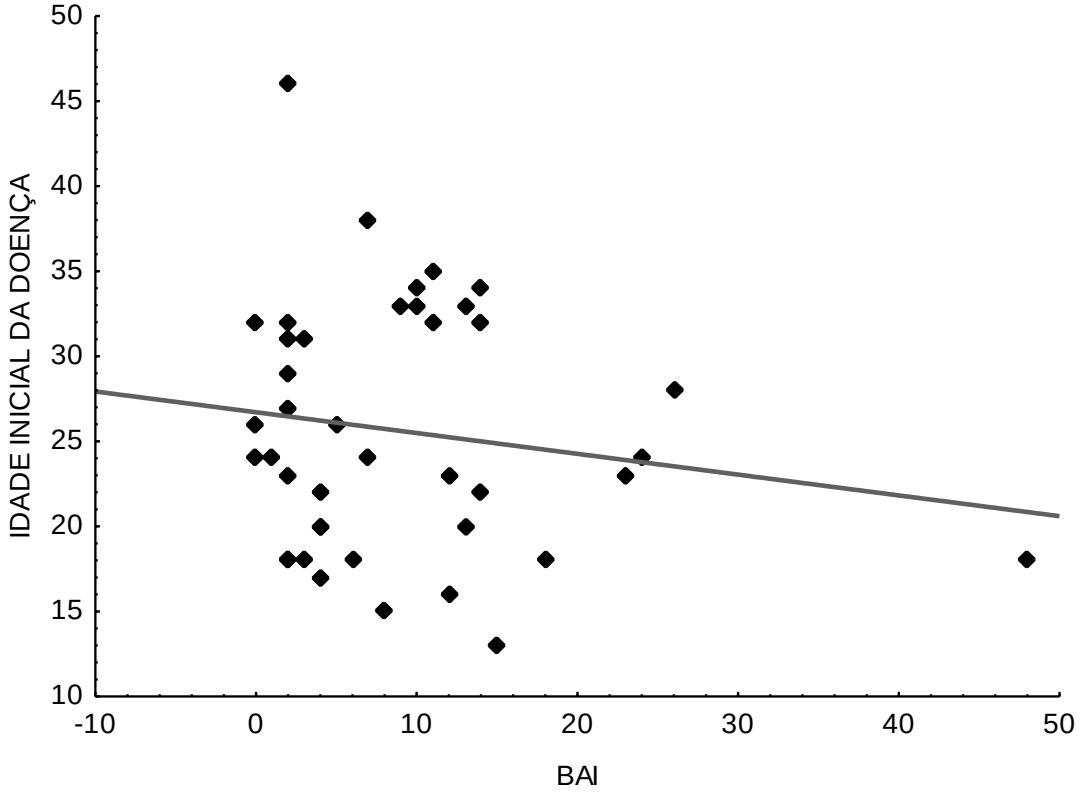


Figura 45 - Correlação entre idade inicial da doença e escala de ansiedade.

ANEXO 5 - Componentes Principais

Variáveis positivas

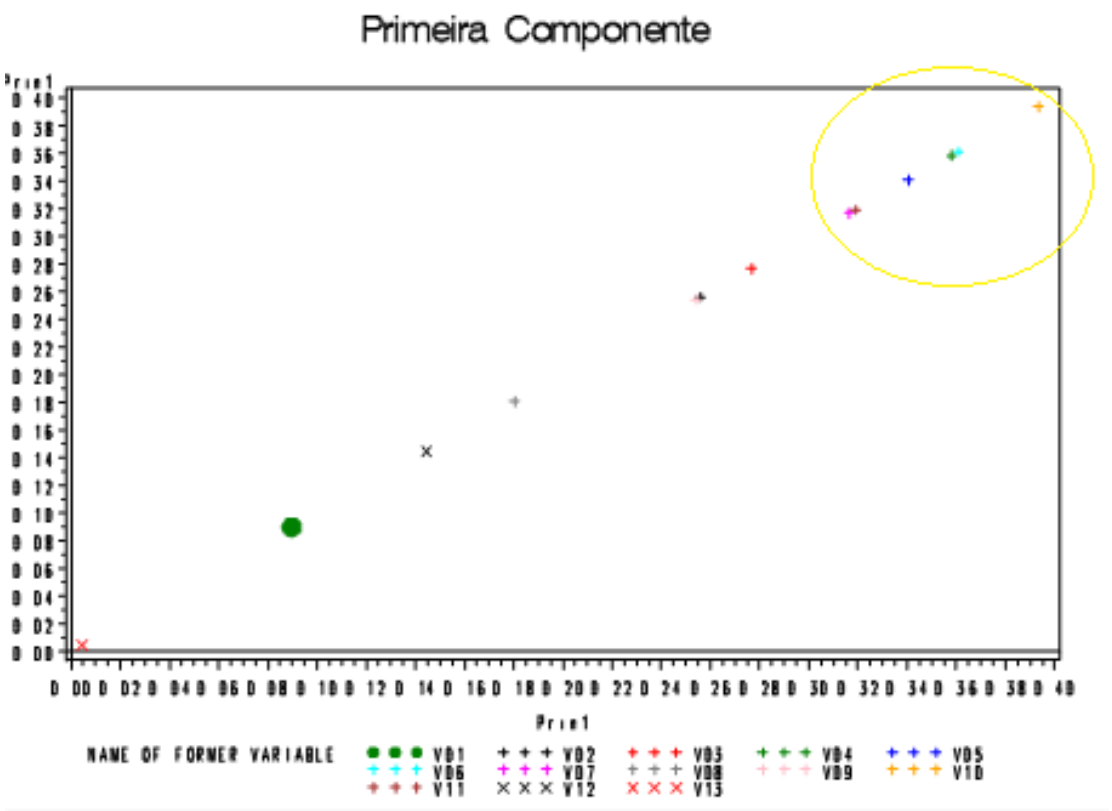


Figura 46 - Primeiro componente das variáveis positivas.

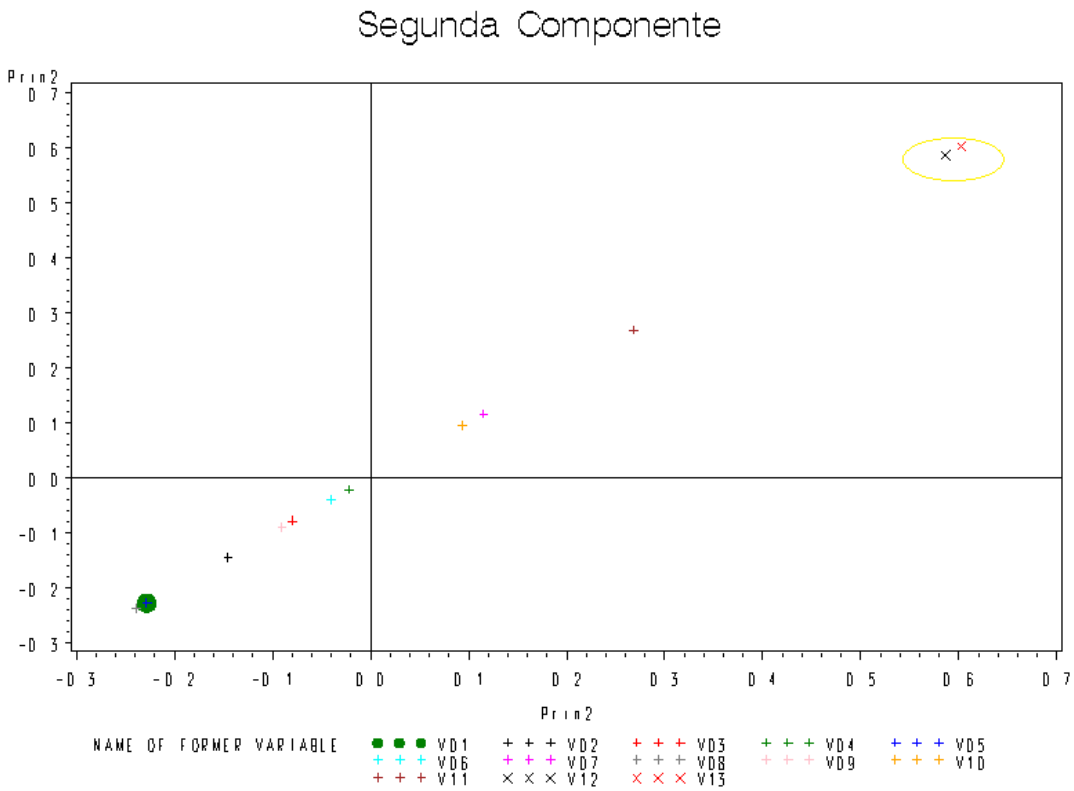


Figura 47 - Segundo componente das variáveis positivas.

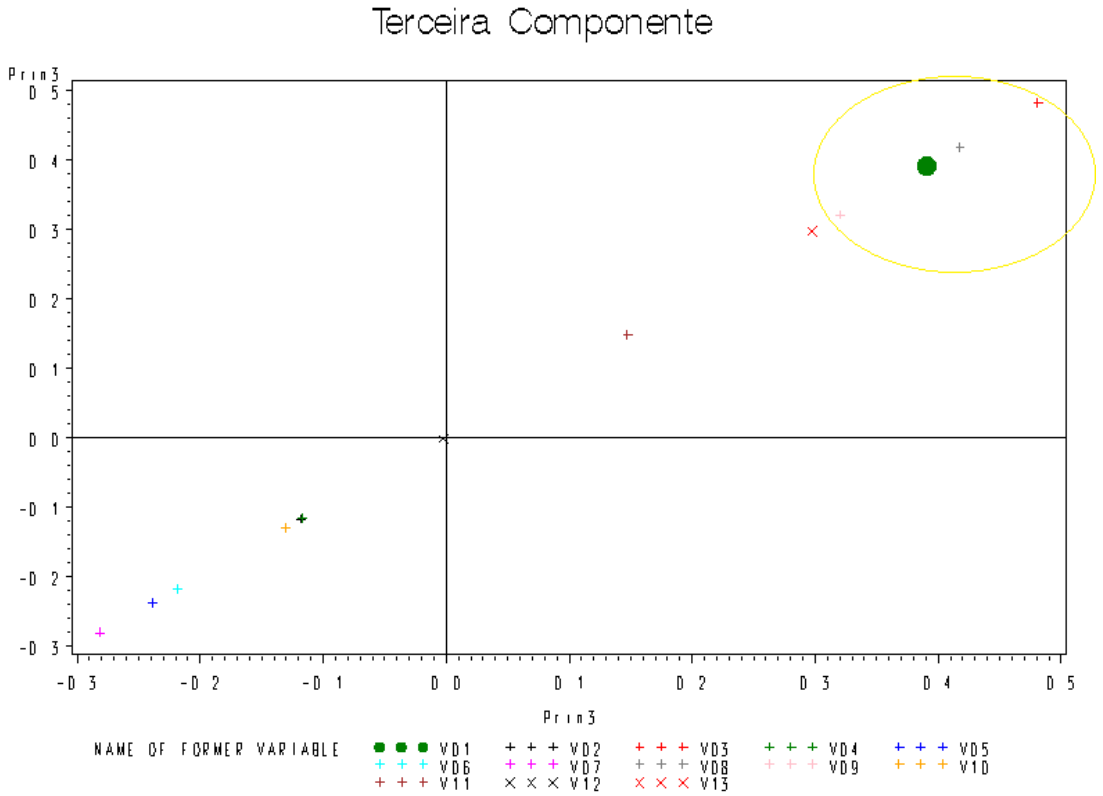


Figura 48 - Terceiro componente das variáveis positivas.

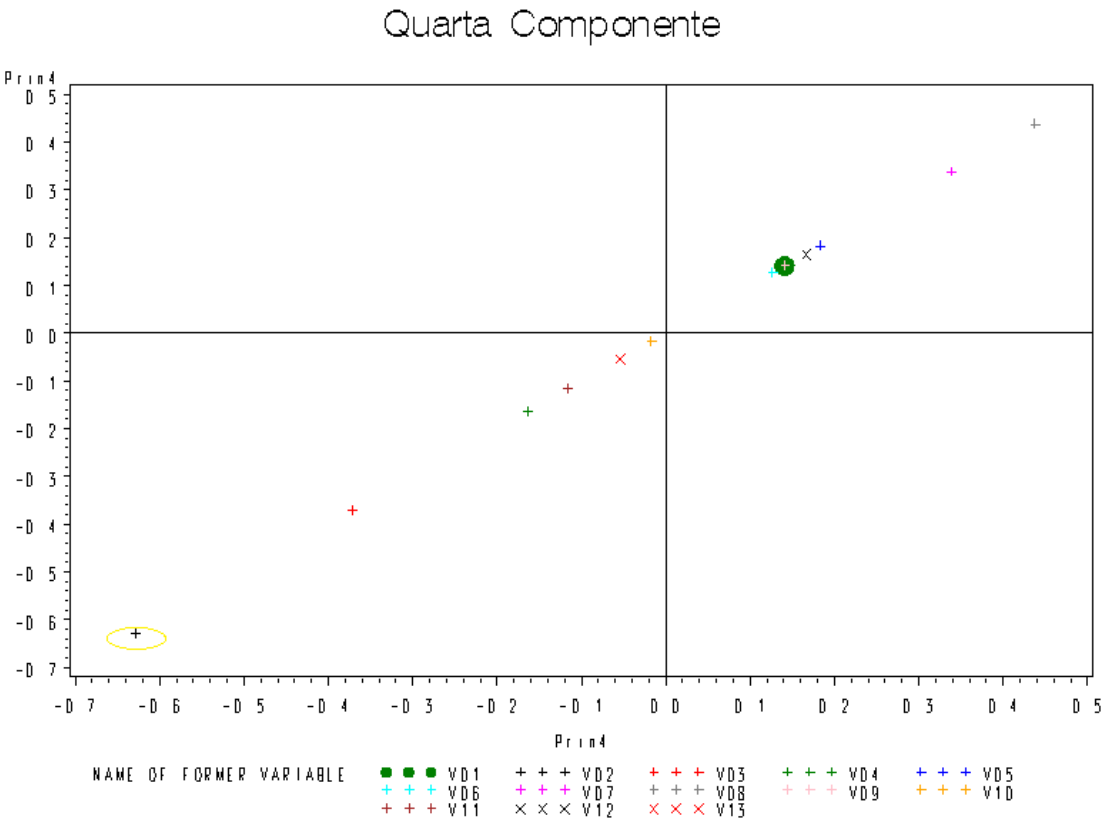


Figura 49 - Quarto componente das variáveis positivas.

Variáveis Negativas

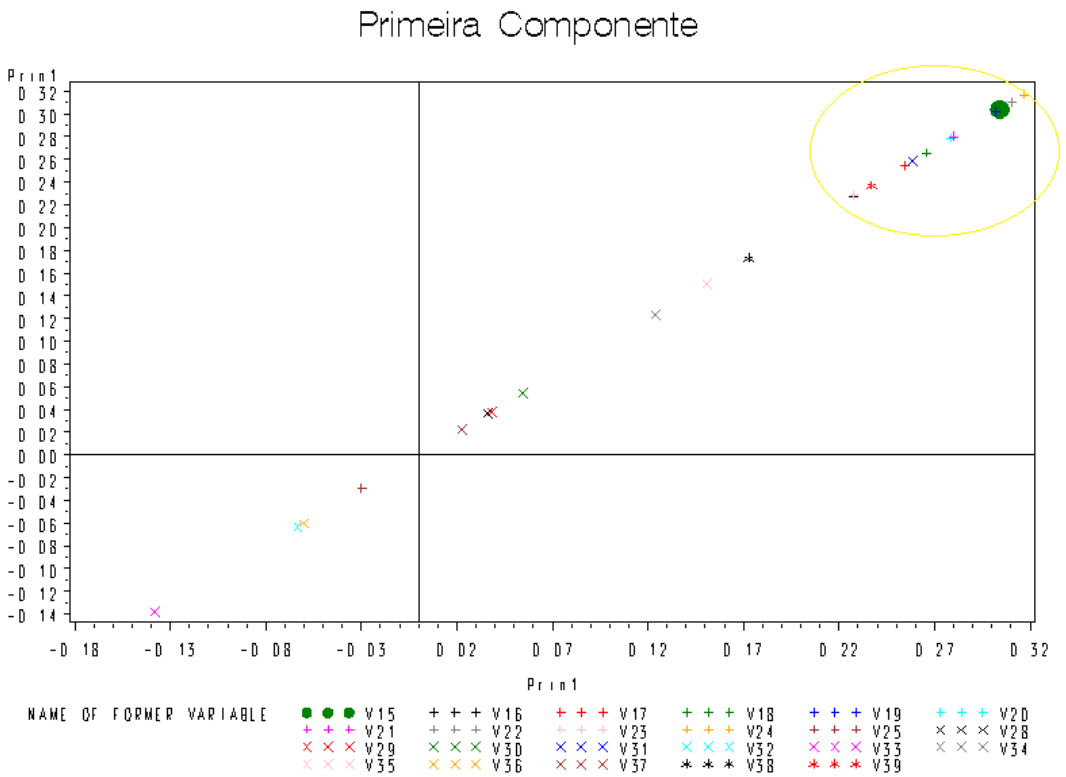


Figura 50 - Primeiro componente das variáveis negativas.

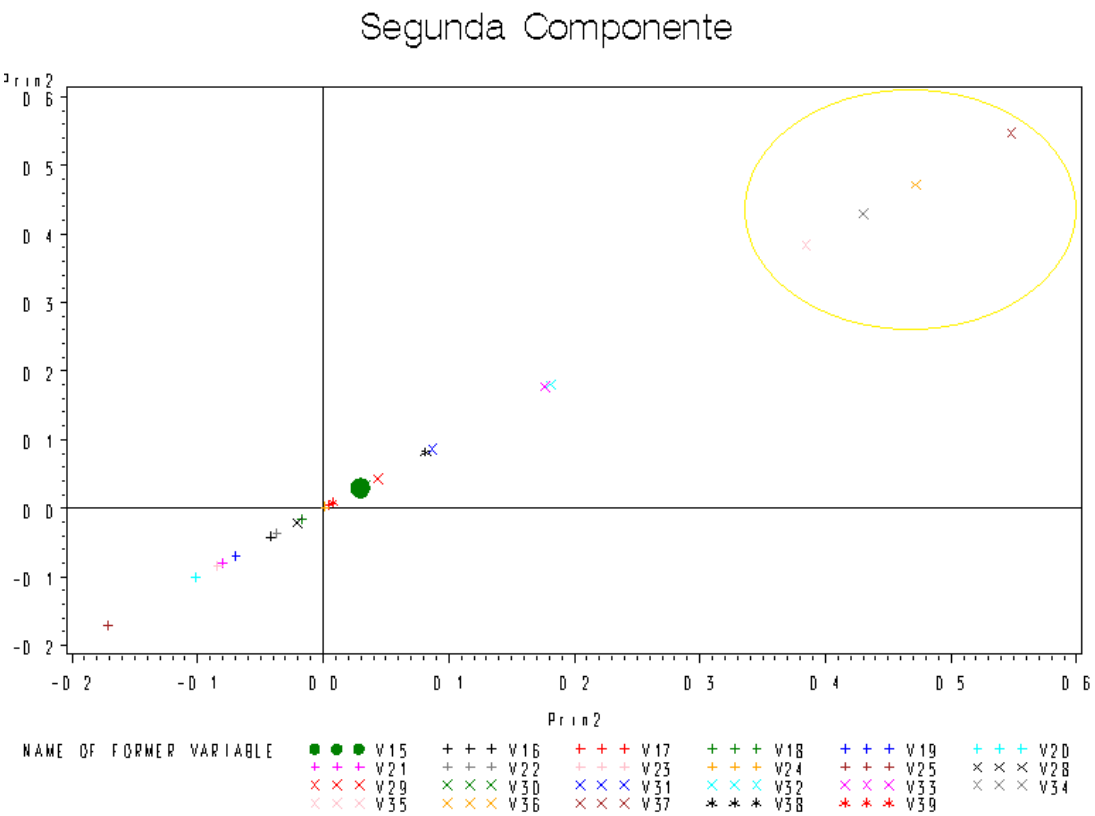


Figura 51 - Segundo componente das variáveis negativas.

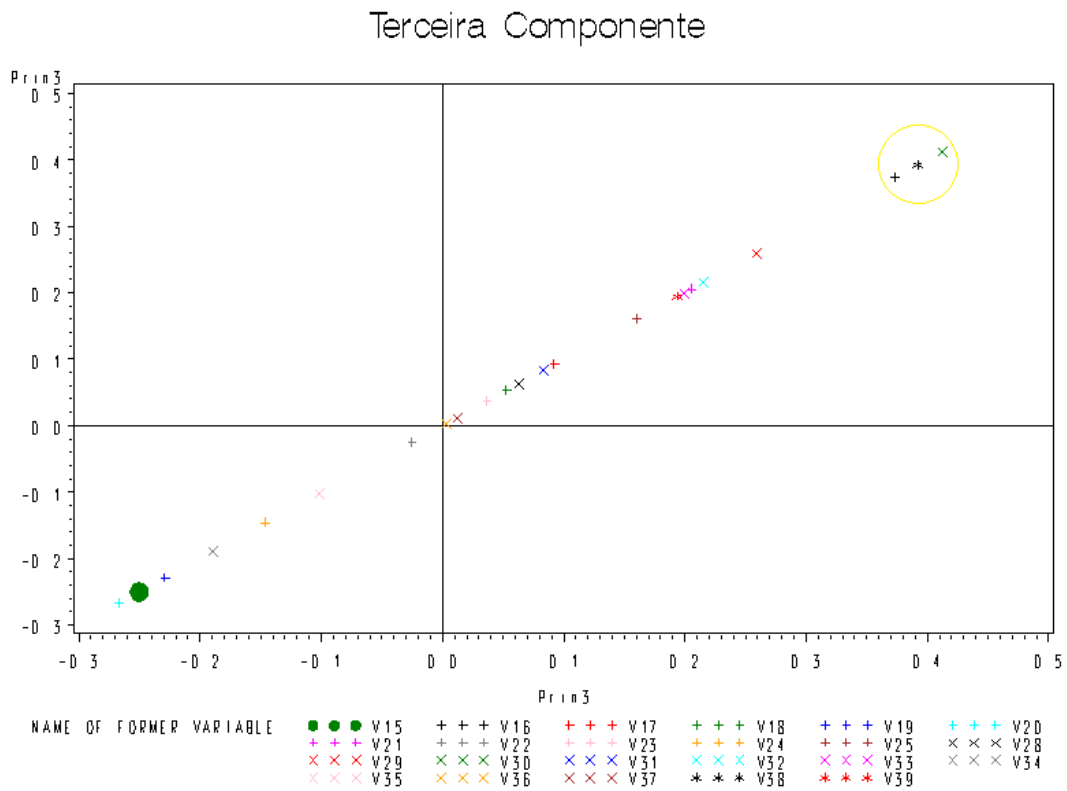


Figura 52 - Terceiro componente das variáveis negativas.

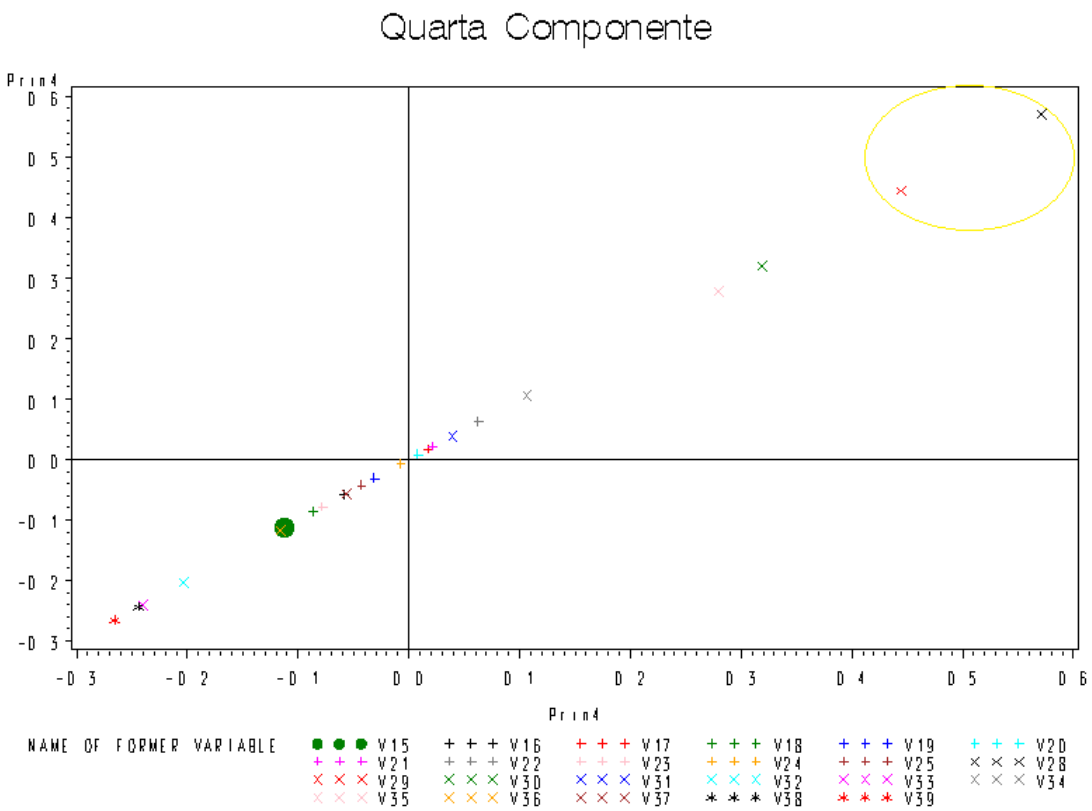


Figura 53 - Quarto componente das variáveis negativas.

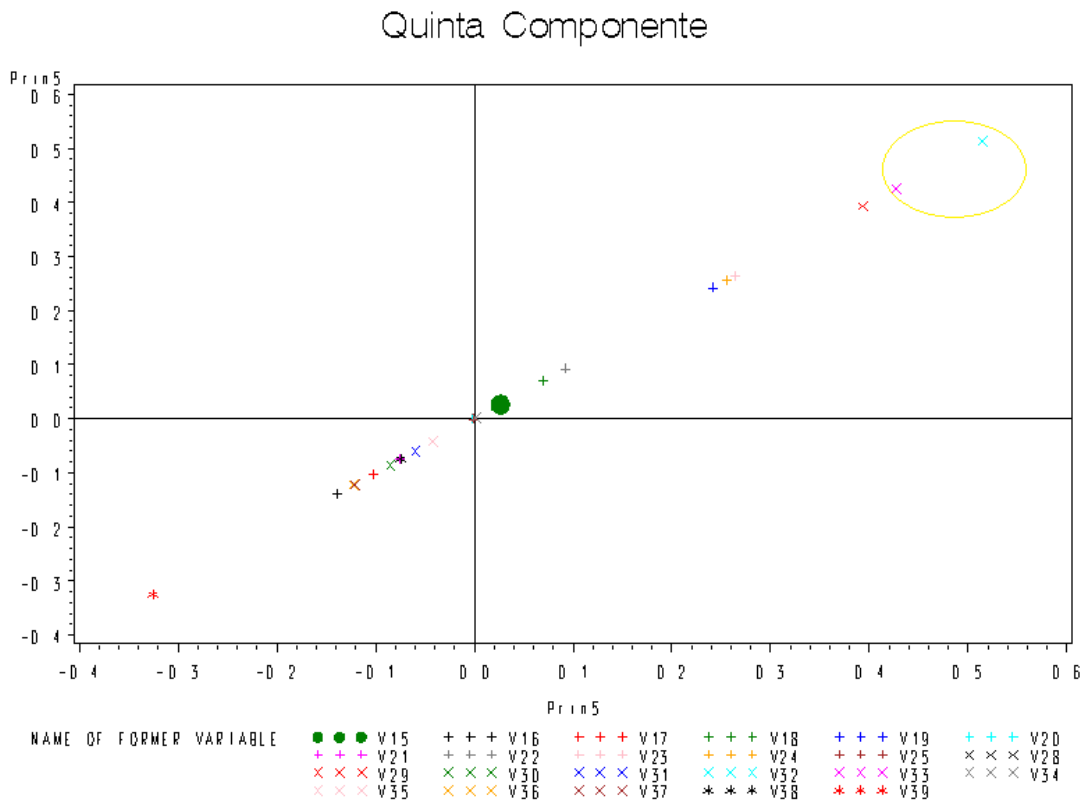


Figura 54 - Quinto componente das variáveis negativas.

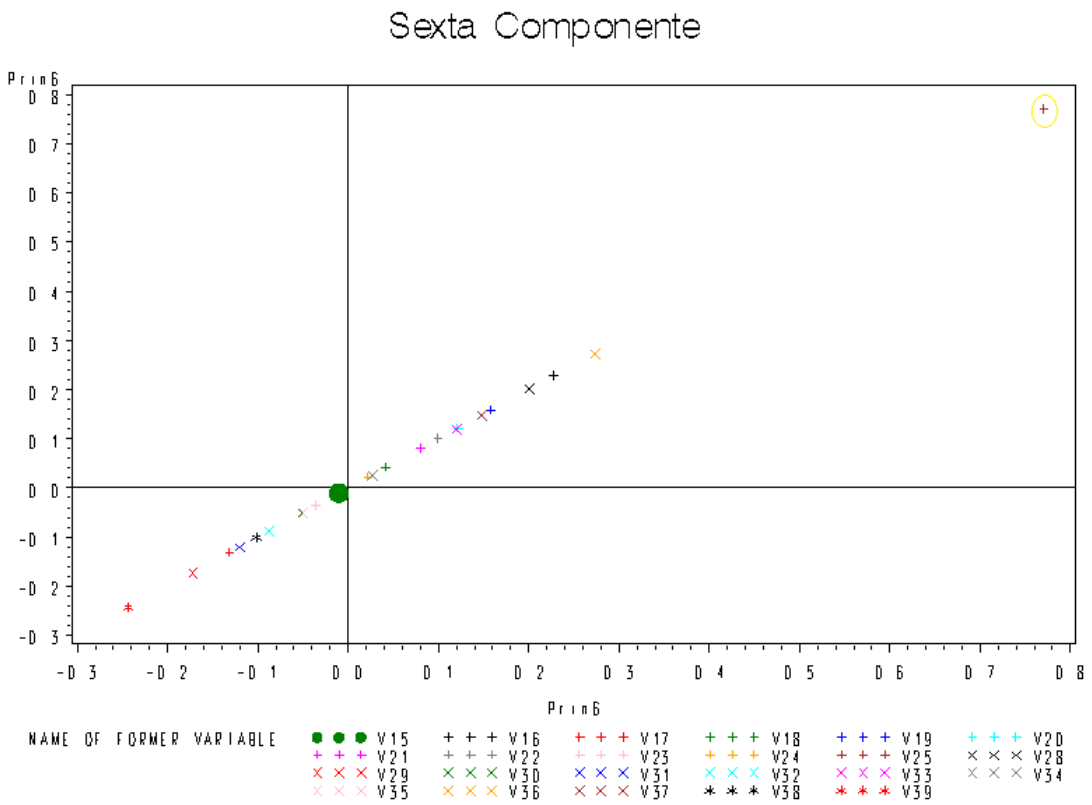


Figura 55 - Sexto componente das variáveis negativas.