ANA LAURA DE ARAÚJO MOURA

Percepção de Contraste e Perdas Neurais na

ESCLEROSE MÚLTIPLA

São Paulo

2010

Ana Laura de Araújo Moura

Percepção de Contraste e Perdas Neurais na

Esclerose Múltipla

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Doutor

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dora Fix Ventura

São Paulo

2010

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

Moura, Ana Laura de Araújo.

Percepção de contraste e perdas neurais na esclerose múltipla / Ana Laura de Araújo Moura; orientadora Dora Selma Fix Ventura. --São Paulo, 2010.

155f.

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. Sensibilidade de contraste visual 3. Campo visual 4. Psicofísica 5. Eletrofisiologia I. Título.

RC377

Ana Laura de Araújo Moura Percepção de contraste e perdas neurais na esclerose múltipla.

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia Da Universidade de São Paulo para Obtenção do grau de Doutor. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento.

Aprovado em: _____ / ____ / _____

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Dora Fix Ventura ______ Instituto de Psicologia – USP

Prof. Dr. _______Instituição

| Prof. Dr | | |
|-------------|------|--|
| Instituição | | |

| Prof. Dr | | |
|-------------|--|--|
| Instituição | | |

| Prof. Dr | | |
|-------------|------|--|
| Instituição | | |

Dedico esta tese a meus pais, Claudio e Socorro, e aos meus irmãos, Maria Claudia, Roberto e Ricardo. Vocês todos são parte desta história.

E claro, à Julia e ao Caio.

AGRADECIMENTOS

À Dora, um agradecimento especial, não apenas pela orientação acadêmica e científica, mas também pela orientação para a vida. É sempre uma grande alegria trabalhar com alguém que sabe ser chefe, orientadora e amiga nos momentos certos.

To Don Hood, an outstanding teacher and a wonderful person. I agree, this is just the beginning...

Ao Dr. Dagoberto Callegaro, que gentilmente encaminhou os pacientes para que este trabalho pudesse ser realizado.

Aos colegas da Faculdade de Medicina do ABC, em especial Prof. José Ricardo Rehder, Paulo Sampaio, Vagner Loduca e Fábio Soccol pelos votos de confiança, incentivo e paciência ao longo destes anos.

Aos queridos colegas de longa data: Marcelo, Mirella Gualtieri, Rosani e Mirella Barboni, com quem tive a alegria de trabalhar intensamente e conviver durante muito tempo e que tiveram papéis fundamentais em todas as etapas desta pesquisa.

Às queridas "peoples" do Laboratório da Visão (Labvis), que em algum momento e de alguma forma contribuíram para o êxito de todo este trabalho.

Aos amigos de longe e de perto, espalhados pelo mundo, mas sempre presentes e incansáveis, continuamente apoiando e incentivando meus sonhos.

A todos os voluntários que aceitaram participar deste estudo, contribuindo de uma forma notável para a pesquisa científica.

"Sempre que o homem conquista a certeza de alguma coisa: redondeza da terra, heliocentrismo, etc., acaba por se chatear soberanamente e, passando por cima de esfinges mortas, parte em busca de novos enigmas, de novas dúvidas, ante a indiferença das pedras, das velhas comadres e das estrelas."

Mário Quintana (1906-1994)

APOIO FINANCEIRO

Esta tese foi realizada no Laboratório de Psicologia Sensorial do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, durante a vigência dos seguintes projetos:

Projeto Temático FAPESP 2008/58731-2

Projeto Temático FAPESP 2002/12733-8

CAPES/PROCAD 182/2007

FINEP 172301.060842-00 - Rede IBN Net – Instituto Brasileiro de Neurociências

A autora recebeu bolsa de mestrado FAPESP (01/07/2007 a 31/08/2008; Processo 2006/58915-0) e bolsa de doutorado direto FAPESP (01/09/2008 até o momento; Processo 2008/52427-0).

Durante o período de doutorado, a autora realizou estágio de doutorado no exterior (doutorado sanduíche), na Columbia University (NY – EUA), entre Janeiro de 2009 e Janeiro de 2010, com apoio da CAPES, processo BEX 4181/08-5.

RESUMO

Moura, A.L.A. Percepção de contraste e perdas neurais na esclerose multipla. 2010. 155p. Tese (doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.

Objetivos: Avaliar a integridade das vias magnocelular (M) e parvocelular (P) através da percepção de contraste e avaliar a sensibilidade no campo visual e respostas no ERG multifocal, em pacientes com esclerose múltipla.

Métodos e Resultados: Foram avaliados 29 pacientes (20F; 9M; idade média = 35,76 ±10,91 anos) com diagnóstico de esclerose múltipla (15 com histórico de neurite óptica). Todos os pacientes apresentavam acuidade visual entre 0 e 0,1 logMAR. A percepção de contraste foi avaliada através da função de sensibilidade ao contraste (programa PSYCHO; Cambridge Research System), com os limiares medidos em 0.2, 0.5, 1.0, 1.9, 5.3, 9.7 e 19.4 ciclos por grau; e do teste do Pedestal (Pokorny & Smith, 1997). O campo visual foi medido com o Campímetro Automático de Humphrey, algoritmo SITA, estratégia central 24-2. O ERGmf foi registrado, utilizando o sistema VERIS, com 103 hexágonos. A análise foi baseada nos valores de amplitude e latência de N1 e P1 das respostas de seis regiões predeterminadas de acordo com o mapa sugerido por Garway-Heath et al (2000), para os kernels de primeira e segunda ordem. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: NO (antecedente de neurite óptica) e SNO (sem antecedente de neurite óptica). Resultados: O grupo NO não diferiu do grupo SNO em nenhum dos testes, exceto nas medidas de amplitude do kernel de segunda ordem no ERGmf (Tukey HSD Test, PostHoc). Todos os pacientes mostraram uma redução na percepção de contraste, quando comparados ao grupo controle. Os resultados diferiram significativamente do grupo controle em todas as freqüências espaciais avaliadas na função de sensibilidade ao contraste (p < 0.001; ANOVA), e nos dois paradigmas avaliados pelo teste do Pedestal (p < 0.05 ANOVA de medidas repetidas). As respostas do kernel de primeira ordem do ERGmf para ambos os grupos, quando comparados com o grupo controle, não apresentaram diferença estatística significativa para as regiões analisadas (p > 0.05; ANOVA de medidas repetidas). As respostas de amplitude dos pacientes, para o kernel de segunda ordem apresentaram-se diferentes do grupo controle, com significância estatística para as áreas 2, 3, 4, 5 e 6 (p < 0.05; ANOVA de medidas repetidas). Os resultados do campo visual mostraram redução de sensibilidade nos pacientes em estudo, comparados ao grupo controle, com diferença estatisticamente significante para todas as regiões (p < 0.05; ANOVA de medidas repetidas).

Conclusões: Aumento nos limiares de detecção de contraste foram encontrados nos pacientes com esclerose múltipla, em ambos os testes. O padrão de perda nas várias freqüências espaciais e em ambos os paradigmas analisados no teste do Pedestal, sugere um comprometimento não seletivo das vias visuais, afetando tanto a via parvo como a magnocelular. As alterações nas respostas do ERG multifocal detectadas apenas no *kernel* de segunda ordem poderiam estar relacionadas a danos retrógrados à camada de fibras nervosas da retina causados pela desmielinização. Não foram encontradas correlações com as perdas de sensibilidade no campo visual.

ABSTRACT

Moura, A.L.A. Contrast perception and neural losses in multiple sclerosis. 2010. 155p. Thesis (doctoral) – Psychology Institute, University of São Paulo.

Purpose: To assess the integrity of the magnocellular (M) and parvocellular (P) pathways by measuring contrast perception and to evaluate the visual field and multifocal ERG responses in patients with multiple sclerosis. Methods: 29 patients (20F, 9M, mean age = 35.76 ± 10.91 years) diagnosed with multiple sclerosis were evaluated (15 with optic neuritis). All patients had visual acuity between 0 and 0.1 logMAR. The contrast perception was assessed by the measurement of contrast sensitivity function (program PSYCHO, Cambridge Research System) using spatial frequencies 0.2, 0.5, 1.0, 1.9, 5.3, 9.7 and 19.4 cycles per degree and the pedestal test (Pokorny & Smith, 1997). The visual field was measured using the central 24-2 SITA algorithm of the Humphrey Field Analyzer. The mfERG was recorded using the Veris system with 103 hexagons in which N1 and P1 amplitude and latency values of six predetermined areas according to the map suggested by Garway-Heath et al (2000) were used (first and second order kernels). Patients were divided into two groups: NO (with optic neuritis) and SNO (without optic neuritis).

Results: The NO group did not differ from the SNO in any of the tests except for the second order kernel amplitudes in the mfERG (Tukey HSD posthoc test). All patients showed a reduction in contrast perception compared to the control group. The patients' results were significantly different from the control group's at all spatial frequencies tested (p <0.001, ANOVA), and for the two paradigms of the pedestal test (p <0.05, ANOVA). The first order kernel responses in the mfERG showed no significant difference for both patient groups when compared with the control group (p> 0.05, ANOVA). The second order kernel amplitudes were different between patients and controls, with statistical significance for areas 2, 3, 4, 5 and 6 (p <0.05, ANOVA). The visual field results showed sensitivity reductions in the patients compared to controls, which was statistically significant for all regions (p <0.05, ANOVA).

Conclusions: Increased thresholds for contrast detection were found in patients with multiple sclerosis in both tests. The pattern of loss in the various spatial frequencies and in both test paradigms of the Pedestal suggests a non-selective impairment of the visual pathways affecting both the parvo and magnocellular pathways. Changes in multifocal ERG responses found only in the second order kernel may be related to retrograde damage of the nerve fiber layer of the retina caused by demyelization. No significant correlation with the visual field losses was found.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2. Representação esquemática da curva de aumento do limiar em função da intensidade do fundo. A região onde a inclinação é igual a 1 corresponde a Lei de Weber. (Modificada de <u>http://webvision.med.utah.edu/</u>).......47

Figura 4. Representação da organização das vias visuais desde a retina até o córtex visual primário (Modificada de Walsh, 1996)......49

Figura 10. Representação dos valores do desvio total utilizados para o cálculo das médias de cada região. Estes valores estão em escala logarítmica. Quanto mais negativo, menor a sensibilidade. Divisão em áreas no campo visual (A) e os setores

Figura 22. Valores de amplitude do componente P1, para o *kernel* de segunda ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal......90

Figura 25. Gráfico tridimensional da densidade de respostas do *kernel* de primeira ordem. Em (A) está representada a média do grupo controle, em (B) as respostas do,olho de um paciente sem história de neurite óptica e em (C) as respostas do olho de um paciente com história de neurite óptica (C)......92

Figura 28. Representação dos valores de amplitude do componente P1, do *kernel* de primeira ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados =

Figura 36: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo controle. Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma pulsado......112

Figura 37: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo controle. Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma estacionário......112

Figura 38: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes com EM Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma estacionário.....114

Figura 39: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes com EM. Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma pulsado......115

Figura 44: Função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial. A média do grupo controle está representada pelos quadrados vermelhos e o intervalo de confiança de 5-95% pelas linhas vermelhas. Os círculos cinza ilustram os resultados de 11 pacientes com esclerose múltipla. CPG: ciclos por grau de ângulo visual......120

Figura 48: Limiares de discriminação de contraste medidos pelo paradigma pulsado. O ponto central, compartilhado pelo paradigma estacionário, não é incluído no cálculo da inclinação função em V. Modificada de Pokorny e Smith, 1997......129

LISTA DE TABELAS

Tabela 2. Apresentação dos dados demográficos do grupo controle. AV: acuidadevisual (LogMAR); OD: Olho direito; OS: Olho esquerdo......67

Tabela 10. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas......100

Tabela 12. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas......101

Tabela 13. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas......101

Tabela 15. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1,do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......102

Tabela 16. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1,do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......102

Tabela 18. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1,do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......103

Tabela 19. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas......103

Tabela 21. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deN1, do kernel de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas.....104

Tabela 22. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deN1, do kernel de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas.....104

Tabela 24. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deP1, do kernel de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas.....105

Tabela 25. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deP1, do kernel de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......105

Tabela 27. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deN1, do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......106

Tabela 28. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deN1, do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......106

Tabela 30. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deP1, do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......107

Tabela 31. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 deP1, do kernel de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neuriteóptica, para cada uma das regiões analisadas......107

Tabela 32. Médias dos limiares de sensibilidade ao contraste e desvios padrão dosgrupos de pacientes em estudo e do grupo controle. Cpg: ciclos por grau......109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| c/g | Ciclos por grau |
|----------|--|
| cd/m² | candelas por metro quadrado |
| DAR | Defeito pupilar aferente |
| dB | Decibéis |
| Dpi | Pontos por polegada |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| EM | Esclerose Múltipla |
| ERG | Eletrorretinograma |
| ERGmf | Eletrorretinograma multifocal |
| FSC | Função de sensibilidade ao contraste |
| FTF | Função de transferência de fase |
| FTM | Função de transferência de modulação |
| FTO | Função de transferência óptica |
| ISCEV | International Society for Clinical Electrophysiology of Vision |
| к | Sistema koniocelular |
| L | Luminância |
| Lmax | Luminância máxima |
| Lmin | Luminância mínima |
| LOCS III | Lens Opacities Classification System III |
| М | Magnocelular |
| ms | milisegundos |
| NO | Neurite óptica |

| nV | nanovolts |
|------|--|
| Ρ | Parvocelular |
| PERG | Eletrorretinograma de padrão |
| РРР | Paradigma do pedestal pulsado |
| SITA | Swedish Interactive Thresholding Algorithm |
| SNO | Sem neurite óptica |
| SPP | Paradigma do pedestal estacionário |
| Th1 | T helper tipo 1 |

ÍNDICE

| 1. INTRODUÇÃO | 24 |
|--|----|
| 1.1 ESCLEROSE MULTIPLA | 24 |
| 1.1.1 FISIOPATOLOGIA | 24 |
| 1.1.2 EPIDEMIOLOGIA | 25 |
| 1.1.3 FORMAS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 27 |
| 1.1.4 DIAGNÓSTICO | 28 |
| 1.1.5 TRATAMENTO | 29 |
| 1.2 ESCLEROSE MULTIPLA E A VISÃO | 29 |
| 1.2.1 SISTEMA VISUAL AFERENTE | 30 |
| a. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA | 31 |
| b. VISÃO DE CORES | 32 |
| 1.2.2 CORRELAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS | 33 |
| 1.3 O PROCESSAMENTO VISUAL EM VIAS PARALELAS | 35 |
| 1.4 FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA | 39 |
| 1.5 CAMPIMETRIA VISUAL | 46 |
| 1.6 ELETRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL | 51 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 60 |
| 3. OBJETIVOS | 62 |
| 4. METODOLOGIA | 63 |
| 4.1 SUJEITOS | 63 |
| 4.1.1 GRUPO EXPERIMENTAL | 63 |
| 4.1.2 GRUPO CONTROLE | 66 |
| 4.2 FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA | 68 |

| 4.3 TESTE DO PEDESTAL | 69 |
|--|-----|
| 4.4 CAMPO VISUAL | 72 |
| 4.5 ELETRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL | 76 |
| 4.6 ANLISE ESTATÍSTICA | 81 |
| | |
| 5. RESULTADOS | 82 |
| 5.1 CAMPO VISUAL | 82 |
| 5.2 ELETRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL | 87 |
| 5.3 FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA | 108 |
| 5.4 TESTE DO PEDESTAL | 111 |
| | |
| 6. DISCUSSÃO | 118 |
| 6.1 FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA | 118 |
| 6.2 TESTE DO PEDESTAL | 123 |
| 6.3 AVALIAÇÃO DAS PERDAS NEURAIS / REPERCUSSOES FUNCIONAIS | 130 |
| 6.3.1. ELETRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL | 130 |
| 6.3.2. CAMPO VISUAL | 134 |
| | |
| 7. CONCLUSÕES | 137 |
| | |

| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 138 |
|-------------------------------|-----|
| | |

| 9. ANEX | C |
|---------|---|
|---------|---|

1. INTRODUÇÃO

1.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla foi primeiramente descrita em 1868 pelo neurologista francês Jean-Martin Charcot, em 1868 (Poser e Brinar, 2004), após a observação de células inflamatórias perivasculares na substância branca do cérebro e medula espinhal de pacientes com episódios intermitentes de disfunção neurológica. (Hafler *et al.,* 2005). Tal observação deu origem ao termo *sclérose en plaques disseminées* ou esclerose múltipla.

A esclerose múltipla (EM) pode ser considerada uma das mais importantes doenças neurológicas em virtude de sua freqüência, cronicidade e tendência em afetar adultos jovens. É caracterizada clinicamente por episódios de desordens focais no nervo óptico, medula espinhal e parênquima cerebral, com comprometimento variável e longos períodos de recorrência. As manifestações neurológicas são determinadas pelo local e pela extensão dos focos desmielinizantes. Suas lesões apresentam uma preferência por determinados locais do sistema nervoso central, resultando em sinais, sintomas e achados radiológicos que podem ser reconhecidas como características da esclerose múltipla. (Ropper e Brown, 2005)

1.1.1. Fisiopatologia

A fisiopatologia da esclerose múltipla difere das de outras doenças inflamatórias do sistema nervoso central devido à presença de placas de desmielinização grandes e em vários locais, levando à formação de cicatrizes gliais (Lassmann, 1998). Estudos realizados na década de guarenta já descreviam estruturas, células e compostos relacionados a atividades inflamatórias no SNC de pacientes com EM (Hafler et al., 2005). A associação da doença com genes de complexos de histocompatibilidade, infiltrados inflamatórios na substância branca, semelhanças experimentais com modelos animais e a constatação de que a esclerose múltipla responde bem а terapias imunomodulatórias е imunossupressoras, apóiam a hipótese de que a auto-imunidade possui um papel importante na fisiopatologia desta doença.

Este processo desmielinizante faz com que a esclerose múltipla seja considerada uma doença auto-imune, induzida quando células específicas do sistema imunológico, os linfócitos T *helper* tipo 1 (Th1) reconhecem componentes da bainha de mielina, levando ao recrutamento de macrófagos e ativação da microglia.(Hafler *et al.*, 2005).

Apesar da intensa participação da resposta imunológica celular na fisiopatologia da esclerose múltipla, a imunidade humoral também contribui para a ocorrência da doença, devido à presença de imunoglobulinas e auto anticorpos no líquido cefalorraquidiano de pacientes com esclerose múltipla. (Hafler *et al.*, 2005)

1.1.2. Epidemiologia

Apesar da causa exata da esclerose múltipla permanecer indeterminada, um número de fatores epidemiológicos foi claramente estabelecido e, eventualmente foram incorporados em muitas hipóteses etiológicas. A doença tem uma prevalência variada ao redor do mundo. Menos de 1 em cada 100.000 pessoas em áreas equatoriais; 6 a 14 em cada 100.000 no sul dos Estados Unidos e sul da Europa, e 50 a 150 em cada 100.000 no Canadá e norte da Europa e dos Estados Unidos. No Brasil foram relatados 14 casos a cada 100.000 pessoas em São Paulo e 5 em cada 100.000 no Rio de Janeiro (Rosati, 2001). O risco de desenvolvimento da esclerose múltipla seria diretamente proporcional ao aumento da latitude, de acordo com Kurtzke (1977).

Além dos fatores geográficos, uma relação familiar é bem estabelecida. Cerca de 15% dos pacientes com esclerose múltipla possuem um parente afetado (Ebers, 1983) O fator hereditário foi reforçado após um estudo realizado em gêmeos, no qual a doença foi diagnosticada em 34% nos monozigóticos e em apenas 4% dos dizigóticos. (Ebers, 1983) Entretanto, em famílias com mais de um membro afetado, não foi detectado nenhum padrão de herança mendeliana, sugerindo que este aumento na incidência familiar possa ser devido apenas a uma exposição às mesmas condições ambientais, e não totalmente à hereditariedade. Devido a esta dificuldade em determinar um padrão hereditário, a EM pode ser considerada como uma doença com complexidade genética, na qual indivíduos susceptíveis encontram condições ambientais desencadeantes do processo de desmielinização e degeneração. (Hafler *et al.*, 2005)

A incidência da EM é cerca de duas a três vezes maior em mulheres do que em homens, mas o significado deste fato não está totalmente claro. Em crianças a incidência é baixa (2,7 a 5%, abaixo de 16 anos) (Hauser *et al*, 1982; Patel *et al*, 2009). Dois terços dos casos de EM surgem entre 20 e 40 anos de idade.

1.1.3. Formas e manifestações clínicas

Identificam-se duas formas clínicas da esclerose múltipla: a forma recorrenteremitente e a forma progressiva.

Na forma recorrente-remitente, os pacientes apresentam exacerbações clínicas, seguidas por recuperação parcial ou total da função. Por outro lado, na forma progressiva, os pacientes apresentam uma incapacidade acumulativa e gradual, com ou sem superposição das crises. A forma progressiva pode ainda ser dividida em primária, na qual a progressão está presente desde o início da doença, e secundária, em que o paciente apresenta sintomas iniciais da forma recorrente-remitente e, posteriormente, esta torna-se progressiva. O tipo remitente-recorrente é o mais comum, ocorrendo em aproximadamente 85% dos pacientes (Poser *et al.*, 1983; Ropper e Brown, 2005).

As manifestações clínicas variam de acordo com o local atingido pela crise de desmeilinização. De uma forma geral, as manifestações sensoriais (parestesias de membros e face) são as mais freqüentes (31%), seguidas pelas oftalmológicas (26%) (redução da acuidade visual, perda de campo visual ou discromatopsia, além da diplopia), distúrbios motores (17%), distúrbios cerebelares, medulares e do tronco encefálico (26%). Mas esta incidência é variável em outros estudos (Moreira *et al.*, 2000; Deryck *et al*, 2006).

Publicações datadas do início do século passado já enfatizavam a importância funcional da destruição axonal nas lesões da esclerose múltipla, que levavam a uma degeneração secundária ou *Walleriana* dos tratos neuronais e atrofia cerebral. Os danos axonais nas lesões desmielinizantes ativas da esclerose múltipla resultam em uma redução de 50 a 70 % na densidade neuronal em placas crônicas de desmielinização, quando comparadas a tecidos normais. (Kornek & Lassmann, 1999)

Este aspecto da patogenia da esclerose múltipla vem recebendo atenção redobrada após estudos relacionando áreas de lesões e atrofia cerebrais detectáveis por ressonância magnética com prejuízos funcionais progressivos e permanentes (Kornek & Lassmann, 1999). Esta perda axonal pode ocorrer durante uma fase aguda de destruição da bainha de mielina, como por exemplo, durante uma crise de desmielinização, ou de forma crônica e contínua, a partir de placas inativas (Kornek *et al.*, 2000). A extensão do dano neuronal é variável e depende da intensidade do processo inflamatório durante a fase aguda. Outros fatores que também influenciam na gravidade da perda axonal são os mecanismos fisiopatológicos e possivelmente a susceptibilidade individual de cada paciente. (Lassmann *et al.*, 2001).

1.1.4. Diagnóstico

A esclerose múltipla pode ser de difícil diagnóstico devido às múltiplas formas de início e o curso da doença. Um episódio isolado de desmielinização não é suficiente para o diagnóstico devido à existência de um grande número de doenças neurológicas que também cursam com desmielinização.

Apesar de serem utilizados testes laboratoriais, exames do líquor, potenciais provocado¹s corticais e ressonância nuclear magnética auxiliarem no diagnóstico, ainda não existe um teste específico para o diagnóstico. Muitos critérios para o

¹ A designação Potencial Evocado Cortical é uma tradução questionável de *Visual Evoked Potential*, pois evocar tem sentido diverso do inglês na língua portuguesa. Portanto preferimos aqui adotar o termtencial Visual Cortical Provocado.

diagnóstico clínico foram propostos, sendo os propostos por Poser (Poser *et al.*, 1983), os mais utilizados.

1.1.5. Tratamento

O tratamento medicamentoso da esclerose múltipla ainda é motivo de discussão, mas basicamente, as formas de tratamento propostas para a esclerose múltipla, baseiam-se na redução da atividade inflamatória e regulação do sistema imunológico, na tentativa de reduzir os danos e controlar a progressão da doença.

Durantes as crises, as drogas mais utilizadas são os corticosteróides (metilprednisolona e prednisona) em doses e intervalos de tempo variados. Para a forma remitente-recorrente, o uso do interferon- β , com a finalidade de retardar a história natural da doença, vem apresentando bons resultados. O acetato de glatiramer, neste grupo de pacientes, também pode ser utilizado em casos de resistência. Para os pacientes com a forma progressiva, os agentes imunossupressores como a ciclofosfamida e mitoxantrona podem ser prescritos. Entretanto, estes agentes apresentam uma eficácia modesta e estão associados a altos níveis de toxicidade (Rudick *et al.*, 1997; Ropper e Brown, 2005; Hafler *et al.*, 2005b).

1.2. ESCLEROSE MÚLTIPLA E A VISÃO

1.2.1 SISTEMA VISUAL AFERENTE

O sistema visual aferente é um dos locais mais frequentemente afetados na esclerose múltipla e cerca de 50% dos pacientes apresentam algum tipo de disfunção visual durante o curso da doença.

O processo de desmielinização pode acometer tanto o sistema visual aferente, envolvendo as funções visuais, quanto o eferente, responsável pela motilidade ocular.

A neurite óptica é frequentemente a manifestação clínica inicial da esclerose múltipla. Tipicamente apresenta-se como uma perda visual monocular acompanhada de dor à movimentação ocular em 90% dos casos. Esta perda visual é rápida e progressiva, evoluindo em cerca de 7 a 10 dias. (Ebers, 1985).

Muito do que se conhece hoje acerca do comprometimento visual durante e após uma crise de neurite óptica deve-se a um grande estudo multicêntrico iniciado no final na década de oitenta (Beck, 1988) O ONTT (*Optic Neuritis Treatment Trial*) acompanhou cerca de 370 pacientes durante 15 anos, e desde então vem fornecendo informações importantes sobre a evolução clínica da neurite, resposta ao tratamento e risco de desenvolvimento de esclerose múltipla no futuro, além de avaliações de campo visual, sensibilidade ao contraste, acuidade visual e percepção de cores. (Beck, 1988; Cleary PA et al, 1993; ONTT, 2008).

O grau de comprometimento visual pode variar desde uma discromatopsia leve até ausência de percepção luminosa. Ao exame oftalmológico observa-se uma redução da acuidade visual, defeito pupilar aferente relativo, podendo ou não haver edema de papila. Geralmente está presente uma perda de campo visual, sendo freqüente um escotoma cecocentral. O quadro clínico melhora espontaneamente após cerca de 30 dias, as funções visuais voltam que quase todas ao normal progressivamente (Beck et al, 2004; Frohman *et al.*, 2005a)

Além do nervo óptico, outros locais das vias visuais aferentes podem ser afetados, incluindo o quiasma, os tractos, as radiações e o córtex estriado. Nestes casos, pode ser observado qualquer tipo de alteração campimétrica, dependendo da localização da lesão. (Plant *et al.*, 1992; Miller *et al.*, 2008)

Quadros de inflamação ocular também podem ser vistos em pacientes com esclerose múltipla. Tais manifestações incluem uveíte anterior, geralmente do tipo granulomatosa, uveíte posterior, pars planite e periflebite, sendo que esta última pode ser considerada um reflexo da inflamação perivascular no sistema nervoso central. A ocorrência de uveítes é cerca de dez vezes mais freqüente nestes pacientes do que na população geral (Miller *et al*, 2008).

Apesar da recuperação da acuidade visual após um episódio de neurite óptica, as demais funções visuais podem permanecer alteradas (ONTT, 2008). Este estudo longitudinal de 15 anos, confirmou inúmeros trabalhos anteriores que havia descrito perdas subclínicas de sensibilidade ao contraste, percepção de cores e campo visual, e que serão abordados a seguir.

a. Sensibilidade ao Contraste de Luminância

Estudos envolvendo a medida da sensibilidade ao contraste de luminância em pacientes com neurite óptica/esclerose múltipla tiveram início na década de 70, com Regan e colaboradores (1977), após o surgimento de hipóteses sugerindo que a percepção visual ao contraste variava em função da freqüência espacial e que esta medida forneceria informações mais detalhadas sobre a visão do que a acuidade visual (Campbell e Robson, 1968; Regan et al, 1977; Arden e Gucukoglu, 1978). A partir de então foram desenvolvidos e aperfeiçoados métodos psicofísicos e eletrofisiológicos para a avaliação da sensibilidade ao contraste de luminância, nas suas modalidades espacial e temporal. Plant e colaboradores, em uma série de estudos bem estruturados, descreveu perdas seletivas às freqüências espaciais médias e altas, além de alterações na sensibilidade ao contraste temporal, através de métodos psicofísicos e pelo potencial cortical provocado visual (Plant, 1983; Hess e Plant, 1983; Plant e Hess, 1985; Plant e Hess, 1987). Alguns trabalhos posteriores apresentaram resultados semelhantes (Dain *et al*, 1990; Balcer *et al.*, 2003; ONTT, 2008) enquanto outros sugeriram novas interpretações para perdas mais difusas (Logi *et al.*, 2001; Murav'eva *et al*, 2009), porém todos concordaram quanto à sensibilidade destas medidas como complementação da acuidade visual.

b. Visão de Cores

Bem antes dos estudos com sensibilidade ao contraste de luminância, alterações na percepção cromática em pacientes com neurite óptica já haviam sido descritas (Uhthoff, 1890; apud Volpe, 2001).

Alterações na percepção de cores foram observadas em pacientes com esclerose múltipla, sendo que a existência prévia de episódios de neurite óptica eram um fator de piora para este quadro (Harrison *et al*, 1987; Porciatti e Sartucci, 1996; Flanagan e Zele, 2004; Moura et al, 2008). Estudos que avaliaram apenas a visão de cores, apresentaram resultados diversos quanto aos danos às vias de processamento cromático. Mullen e Plant (1986) descreveram perdas difusas em relação aos canais de processamento verde-vermelho e azul-amarelo, nestes pacientes. Resultados semelhantes foram descritos por Fallowfield e Krauskopf (1984) e por Moura et al (2008).

A idéia das perdas seletivas também ocorrendo no processamento cromático é apoiada por resultados que mostram perdas maiores para o canal verde-vermelho (Flanagan e Zele, 2004; Flanagan e Makulev, 2005). Estudos que compararam canais de processamento cromático e acromático descreveram comprometimento maior nos primeiros, reforçando a ideeia das perdas seletivas (Fallowfield & Krauskopf, 1984; Mullen & Plant, 1986; Sartucci et al., 2001; Flanagan & Zele, 2004).

1.2.2 CORRELAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS

Sempre existiu o interesse em saber se perdas visuais funcionais descritas em pacientes com esclerose múltipla, estariam relacionadas a alterações estruturais. Uma vez determinada esta relação, seria possível quantificar perdas neurais a partir de testes clínicos.

A camada de fibras nervosas da retina exerce um papel importante nesta questão. Desde que Frisen e Hoyt (1974) descreram alterações estruturais observadas nesta camada em pacientes com esclerose múltipla, abriu-se um leque de oportunidades para investigaçnao do sistema nervoso central através da retina e do nervo óptico. Posteriormente Feinsod e Hoyt (1975) demonstraram que componentes das respostas do potencial cortical provocado visual estariam relacionados diretamente a perdas neuronais e a defeitos de condução, concordando com o trabalho anterior de Halliday *et al*, (1973), no qual ele primeiramente associou atrasos de latência das respostas visuais à esclerose múltipla. Além do potencial cortical visual provocado, o eletrorretinograma de padrão (PERG) também estaria relacionado às respostas das células ganglionares da retina e registros obtidos com esta técnica sugeririam um comprometimento funcional em pacientes com esclerose múltipla. Esta redução funcional estaria relacionada à perda de células da camada de fibras nervosas da retina secundária à morte neuronal (Persson & Wanger, 1984; Porciatti & Sartucci, 1996; Holder, 2001; Holder, 2004)

Recentemente, uma nova tecnologia foi desenvolvida para avaliar *in vivo*, alterações qualitativas e quantitativas do nervo óptico e das camadas da retina. A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *optic coherence tomography*) possibilita a medida da espessura axonal e permitindo uma infinidade de combinações e análises com estudos funcionais. Parisi *et al.* (1999) descreveram uma redução na camada de fibras nervosas da retina em pacientes com antecedentes de neurite óptica e visão preservada, assim como Trip *et al* (2006). Cheng *et al* (2007) encontraram boa correlação entre a espessura da camada de fibras nervosas e perdas de sensibilidade no campo visual. Outros estudos funcionais mostraram resultados semelhantes (Fisher *et al.*, 2006; Frohman *et al.*, 2006). Por outro lado, comparações entre OCT e os potencias corticais visuais provocados sugeriram que o OCT seria menos sensível na detecção de lesões em decorrência da esclerose múltipla (Laron *et al*, 2010).

1.3 O PROCESSAMENTO VISUAL EM VIAS PARALELAS

Descrições fisiológicas e anatômicas do sistema visual de primatas, bem como evidências clínicas em humanos, sugerem que o sistema visual processa a informação que chega até ele de forma diferenciada, organizada em vias paralelas distintas que se iniciam na retina e se prolongam até o córtex visual, transmitido informações detalhadas e especializadas (Livingstone e Hubel, 1987; Merigan e Maunsell, 1993; Lee, 1996; Pokorny e Smith, 1997; Valberg e Rudvin, 1997; Souza *et al*, 2007, 2008).

Em primatas, estas vias compreendem dois sistemas importantes, o magnocelular (M) e o parvocelular (P) (Derrington *et al.,* 1984). Mais recentemente foi descrito o sistema koniocelular (K) (Dacey e Lee, 1994; Dacey, 1999). O perfeito entendimento sobre o papel de cada uma destas vias e sobre como ocorre esta diferenciação ainda permanece controverso e representa um grande desafio no estudo da visão e das disfunções visuais.

É de grande interesse prático e teórico investigar como as vias M e P podem ser diferenciadas por suas propriedades fisiológicas, uma vez que esse conhecimento pode ajudar a compreender o papel de cada uma dessas vias isoladamente no sistema visual em condições normais e patológicas.

Em relação à sensibilidade cromática, um grande número de células ganglionares responde de forma oponente às cores verde/vermelha, de acordo com a organização antagônica centro/periferia dos seus campos receptivos. Estudos baseados em semelhanças fisiológicas e projeções para o núcleo geniculado lateral,

classificaram este grupo em células do tipo *midget* como pertencentes à via parvocelular, responsável pela detecção cromática verde/vermelho (Perry *et al.*, 1984; Kremers *et al.*, 1992; Lee, 2004, Martin, 2004)

Um segundo grupo de células ganglionares, menos numerosa, mas não menos importante, compreende aquelas que respondem de forma oponente às cores azul/amarelo. As células deste grupo correspondem morfologicamente às biestratificadas de campo pequeno (do ingllês *small-field bistratified),* e projetam para as camadas koniocelulares do núcleo geniculado lateral (de Monasterio e Gouras, 1975; Dacey e Lee, 1994; Martin *et al.*, 1997, Martin, 2004).

O canal acromático é mediado por um grupo celular quase insensível a cor. Esta classe de células, de maneira semelhante às da via parvocelular, responde de forma oponente a variações de luminância, em todos os comprimentos de onda. De acordo com suas propriedades fisiológicas e projeções axonais para o núcleo geniculado lateral, foi proposto que as células *parasol* corresponderiam às da via magnocelular (Perry *et al.*, 1984; Shapley & Perry, 1986).

As respostas das vias M e P diferem também em relação a estímulos espaciais e temporais, dependendo totalmente dos níveis de contraste empregados em cada uma destas situações. Estas peculiaridades são atribuídas a diferenças anatômicas entre as classes celulares, como por exemplo, em relação à sensibilidade a estímulos espaciais. De acordo com Derrington & Lennie (1984), o tamanho dos campos dendríticos das células M é cerca de 2 a 3 vezes maior do que o das células P, na mesma excentricidade. Isto justificaria, em parte, a sensibilidade maior das células P em responder a estímulos com freqüências espaciais mais altas, enquanto que as células M seriam mais sensíveis aos estímulos com freqüências espaciais mais baixas.
O aumento dos campos dendríticos de ambos os tipos celulares em função da excentricidade retiniana, exceto para as células P dentro dos 10 graus centrais, ajudaria a reforçar esta teoria de sensibilidade espacial (de Monasterio e Gouras, 1975). Como a percepção de detalhes, representada pela acuidade visual, é inicialmente processada na região foveal, faz muito sentido que haja um predomínio de células com campo receptivo menor, resultando em uma sensibilidade maior para estímulos com freqüências espaciais altas. Por outro lado, na periferia da retina, onde a percepção de detalhes é menos nítida e a acuidade visual é menor, os campos receptivos são bem maiores, quando comparados às regiões mais centrais (de Monasterio e Gouras, 1975).

Esta variação no tamanho dos campos receptivos certamente exerce algum efeito na percepção de estímulos temporais (Silveira, 1996). Estudos recentes relataram um aumento no ganho de contraste temporal em função do aumento do tamanho celular e da excentricidade retiniana (Kremers *et al.*, 2001; Kilavik *et al.*, 2003).

As funções de respostas a impulsos das células M e P foram avaliadas a partir de pulsos temporais com durações e intensidades diferentes (Lee *et al.*, 1994), sugerindo que as células M apresentem uma resposta temporal mais rápida que as células P, ou seja, as células M possuam a capacidade de sinalizar um evento no tempo com uma precisão maior que as células P (Silveira, 1996; Sun *et al*, 2003).

Em relação à percepção de contraste de luminância, a sensibilidade das células M e P varia consideravelmente. Isto foi inicialmente demonstrado por Kaplan & Shapley (1986) em neurônios do núcleo geniculado lateral, sendo depois demonstrado em experimentos na retina (Lee *et al.*, 1994). As células M são cerda

37

oito a dez vezes mais sensíveis a variações de contraste do que as células P, mas sua resposta satura em níveis mais baixos de contraste. De forma contrária, as células P são menos sensíveis a variações de contraste, mas sua resposta mostra pouca saturação quando o contraste é aumentado (Figura 1).



Figura 1. Médias das funções de resposta ao contraste das células M (círculos abertos) e P (círculos fechados). Modificada de Kaplan e Shapley, 1986.

Estas diferenças nas amplitudes de resposta em função do contraste entre as células M e P, podem ser observadas em diferentes excentricidades da retina, em níveis diferentes de iluminância retiniana, em tamanhos de estímulos espaciais, na duração de pulsos luminosos e na maioria das freqüências espaciais e temporais em que ambas as células sejam sensíveis (Silveira *et al.*, 2004).

Percebe-se, desta forma, que o sistema visual processa as informações ambientais de uma forma peculiar, orquestrada e harmoniosa, resultando em um desempenho sensorial adequado às necessidades visuais de cada espécie. A compreensão destes mecanismos fisiológicos possibilitará o estudo destas condições em modelos patológicos, com a finalidade de entender a fisiopatogenia, ainda pouco clara, de doenças que afetam o sistema nervoso central.

1.4. FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA ESPACIAL

A importância da sensibilidade do sistema visual ao contraste surge quando consideramos a natureza do sentido da visão. O sistema visual evoluiu em um ambiente no qual os objetos são iluminados pela luz do sol. Durante o dia, ocorrem grandes variações na intensidade da luz solar, e conseqüentemente, na luz emitida pelos objetos. Sendo assim, o nível da luminância do *mundo visual* sofre grandes variações, influenciando diretamente o nível de contraste dos objetos. Conseqüentemente, o sistema visual desenvolveu uma capacidade extraordinária para detectar diferenças sutis de luminância entre superfícies adjacentes. (Shapley & Lam, 1996).

Na avaliação de disfunções visuais e patologias do globo ocular é importante a avaliação das habilidades visuais do paciente. Inicialmente, um grande número de habilidades pode ser testado como, por exemplo, a percepção de movimento, estereopsia, visão de contraste e de cores, entre outras. Entretanto, na rotina oftalmológica, o primeiro e quase sempre único aspecto da visão a ser testado é a sensibilidade espacial foveal.

O termo visão espacial refere-se à habilidade em discriminar padrões bidimensionais cromáticos ou acromáticos. A medida clínica mais comum da visão espacial é a acuidade visual, a qual consiste no menor detalhe espacial distinguível visualmente. Os testes de acuidade visual utilizam apenas variações no tamanho do estímulo, mantendo o contraste constante. Dentre estes, o mais conhecido é a tabela de optotipos de *Snellen*, na qual, letras com tamanhos decrescentes dispostas em colunas são apresentadas a um paciente, mantido em uma determinada distância.

Entretanto, a medida da acuidade visual não contém todas as informações necessárias para descrever a visão espacial. Os padrões espaciais variam em tamanho e contraste, preenchendo um espaço bidimensional (tamanho x contraste). A função que descreve o desempenho do sistema visual nesse espaço é a função de sensibilidade ao contraste (FSC), a qual nos informa o valor de contraste mínimo para que um objeto de um determinado tamanho seja detectado.

Apesar da medida da função de sensibilidade ao contraste não ser amplamente utilizada na rotina clínica, existem inúmeras vantagens no seu emprego. As primeiras tentativas de quantificá-la datam de 1760 (Bouguer, 1760 *apud* Shapley & Lam, 1996). Posteriormente, inúmeros testes e métodos de avaliação foram desenvolvidos, para a mesma finalidade (Shapley & Lam, 1996). A utilização da FSC como ferramenta clínica se justifica devido à existência de numerosos aspectos no desempenho do sistema visual que podem ser medidos abaixo da acuidade visual.

Em muitos casos, alterações neurológicas ou oftalmológicas são mais aparentes para o clínico através de medidas da sensibilidade ao contraste do que os resultados da avaliação com um cartão de acuidade visual de alto contraste.

A função de sensibilidade ao contraste é tipicamente medida usando-se um padrão de ondas senoidais como estímulo visual. Schade (1956), Arnulf e Dupuy (1960), Westheimer e Campbell (1962), Campbell e Green (1965) e Campbell & Robson (1968), entre outros, aparecem como os primeiros pesquisadores a medir a sensibilidade ao contraste utilizando redes senoidais. Normalmente para se medir a função de sensibilidade ao contraste de luminância, são utilizadas barras escuras e claras, de um determinado matiz e uma determinada saturação, evitando assim, a ativação das vias que processam a informação sobre cor. Geralmente empregam-se barras pretas e brancas, de mesma largura, cuja luminância, varia de acordo com uma função senoidal numa mesma direção. Esse tipo de estímulo foi empregado inicialmente em pesquisa básica e logo em seguida em diversos estudos clínicos, tanto oftalmológicos quanto neurológicos (Bodis-Wollner, 1972).

Nas últimas quatro décadas, um grande número de pesquisadores vem utilizando padrões periódicos senoidais como ferramentas para o estudo de diversas propriedades fisiológicas. A razão para o uso de funções senoidais é que elas oferecem a configuração mais simples para a obtenção da resposta a um estímulo. Por exemplo, estímulos auditivos complexos podem ser gerados a partir da combinação de vários tons puros os quais são ondas sonoras, cuja intensidade varia de forma senoidal. Assim, é possível, pelo menos teoricamente, construir qualquer

41

imagem visual complexa pela combinação, em determinadas proporções, de certo número de padrões visuais senoidais. Esta operação, baseada no teorema de *Fourier*, descreve matematicamente como uma função complexa pode ser considerada como a soma de certo número de funções senoidais. Desta forma, sabendo-se como um observador detecta padrões visuais senoidais, pode-se imaginar como o observador responderá a qualquer outro padrão complexo. (Campbell & Robson, 1968)

A freqüência espacial de um padrão de barras é expressa em ciclos por grau (c/g) de ângulo visual e guarda uma relação única com a largura de uma barra, L, expressa em minutos de arco, de acordo com a equação:

$$FE = \frac{60}{2L}$$
(Equação 1)

Portanto, um ciclo é um par de barras adjacentes - uma escura e uma clara. Outra vantagem de se utilizar padrões de ondas senoidais em testes de sensibilidade ao contraste é que, como as barras não possuem bordas finas, alterações nos meios ópticos que causam deterioração da qualidade da imagem não afetam a forma geral da onda resultando apenas, na diminuição do contraste. (Bobak *et al.*, 1987)

Para a obtenção da função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial, tanto o contraste quanto a freqüência espacial são variados, mantendo-se a luminância média, a freqüência temporal ou a cromaticidade do estímulo. O contraste espacial, ou contraste simultâneo, de um estímulo é definido como a diferença de luminância entre duas superfícies adjacentes que, neste caso, é uma barra clara e outra escura, segundo a Equação 2:

$$C = \frac{(Lm \ddagger x - Lm'n)}{(Lm \ddagger x + Lm'n)}$$
(Equação 2)

A luminância média do padrão é definida como a metade da soma da luminância de uma barra clara ($L_{máx}$) e de uma barra escura ($L_{mín}$), de acordo com a Equação 3:

$$Lmed = \frac{(Lm_{\pm}^{\dagger}x + Lm'n)}{2}$$
(Equação 3)

O contraste mínimo necessário para uma pessoa discriminar um padrão é chamado contraste limiar, e seu inverso corresponde expressa sensibilidade ao contraste. Desta forma, quanto menor o limiar, maior a sensibilidade. O gráfico da sensibilidade ao contraste em função da freqüência espacial nos dá a FSC, a qual é análoga da empregada em óptica, a função de transferência óptica (FTO). Esta é uma função complexa de uma variável real, que pode ser decomposta em duas funções reais de uma variável real: a função de transferência de modulação (FTM) e a função de transferência de fase (FTF). A FTM pode ser obtida em sistemas ópticos para qualquer nível de contraste, enquanto que a FSC é obtida ao nível do limiar de contraste para cada freqüência espacial (Williams et al, 1994).

Em níveis fotópicos de luminância, o gráfico da função de sensibilidade ao contraste do ser humano apresenta uma forma de U invertido, atinge um pico entre de 5 e 6 c/g e tem a freqüência de corte entre 50 e 60 c/g. Estas freqüências espaciais muito altas só podem ser detectadas pelo ser humano com alto nível de contraste e sob ótimas condições de observação (Campbell & Green, 1965). À

medida que o nível de luminância é reduzido, o ponto de maior sensibilidade também se reduz progressivamente em direção às freqüências espaciais mais baixas, mudando o pico de sensibilidade de 6 para 2 c/g (De Valois, 1974).

Observa-se que a sensibilidade máxima está localizada nas freqüências espaciais médias, entre 2 e 6 c/g, com uma queda abrupta nas freqüências espaciais altas e uma redução gradativa, porém não menos acentuada, nas freqüências espaciais baixas. A forma da FSC muda entre as várias espécies de animais testadas. Isto certamente deve-se ao fato de que de acordo com o *habitat* de cada animal, o sistema visual é exigido de forma diferente, desenvolvendo assim, aspectos da função visual, adaptados para cada situação. Entretanto, em todas as espécies a FSC apresenta uma porção ascendente, um pico e uma porção descendente. (Cornsweet, 1970)

O ponto de intersecção da FSC com a abscissa de freqüências espaciais é chamado freqüência de corte, sendo esta a freqüência espacial mais alta que uma espécie detecta. O teste de acuidade visual feito na clínica procura determinar essa freqüência de corte, sendo aceitável como normal um valor que corresponde a cerca de 20 c/g, portanto cerca de um terço do máximo que o ser humano pode detectar nas melhores condições.

A forma da FSC é um produto de fatores ópticos, retinianos e neurais. O sistema óptico do globo ocular e as características dos fotorreceptores promovem as limitações que resultam na acuidade visual. A redução da capacidade de detecção de uma grade aumenta à medida que aumentam as freqüências espaciais e torna-se completa em cerca de 60 c/g. Sob condições normais, as características ópticas do olho não permitem projetar freqüências espaciais acima de 60 c/g sem que esta

44

projeção sofra intenso borramento que reduz quase todo o contraste, impedindo sua detecção (Campbell & Gubisch, 1966; Williams *et al.*, 1994; McMahon *et al.*, 2000). Além disso, a própria densidade dos fotorreceptores na fóvea também limita a acuidade visual, já que a distância entre eles, de aproximadamente 2,5 µm, não é suficiente para extrair uma informação espacial mais detalhada do que aquela transmitida pelos meios ópticos (Nadler *et al.*, 1990).

Em relação aos fatores retinianos situados além dos fotorreceptores nas vias visuais, os primeiros estudos em retinas de gatos anestesiados descreveram a existência de campos receptores de células ganglionares que consistiam de duas áreas de formas circulares, sendo o centro excitatório e a periferia inibitória ou viceversa (Kuffler, 1952). Os sinais do centro e da periferia seriam somados, podendo então, ser cancelados. Desta forma, para cada célula ganglionar retiniana, existe um tamanho de estímulo ótimo que causa uma excitação máxima e uma inibição mínima. Conclui-se então, que a atenuação nas freqüências espaciais baixas que ocorre na FSC, pode ser atribuída à organização centro-periferia dos campos receptores das células ganglionares retinianas, resultando em um mecanismo de inibição lateral (Rovamo *et al.*, 1999).

1.5. CAMPIMETRIA VISUAL

Dentre os exames que avaliam a função visual, a campimetria é um dos mais utilizados na clínica oftalmológica. A técnica baseia-se no limiar diferencial de luminância, definido como o menor acréscimo de intensidade de luz necessário para que um estímulo seja distinguível de um fundo uniforme. Existe uma importante relação entre as duas intensidades luminosas (estímulo e fundo). Esta relação pode ser observada na Figura 1, que mostra que em baixa intensidade luminosa não há muita influência da luminância (L) do fundo no limiar, ou seja, uma quantidade constante de luz é suficiente para a detecção do estímulo em uma faixa de fundos de intensidade crescente. Neste caso, o acréscimo limiar (ΔL) é quase uma constante $(\Delta L = C)$. Por outro lado, em situações de luminâncias médias e altas, o limiar aumenta em função da luminância do fundo. Neste caso, a variação é proporcional à luminância de fundo e obedece à seguinte equação: $\Delta L / L = C$ (Lei de Weber). Finalmente, em luminâncias extremamente altas esta relação não se sustenta, e os aumentos necessários são maiores que a proporção constante com o fundo. (Wandell, 1995)

A luminância de fundo geralmente utilizada para os exames de campo visual corresponde a 31,5 apostilbs ou 10 cd/m², situando-se na metade superior da região correspondente à Lei de Weber. Isto é importante, pois situações que afetam a iluminação retiniana podem influenciar a luminância do fundo e do estímulo, deslocando todo o conjunto para as porções não lineares da curva, o que causaria erros de interpretação dos resultados.



Figura 2. Representação esquemática da curva de aumento do limiar em função da intensidade do fundo. A região onde a inclinação é igual a 1 corresponde a Lei de Weber. (Modificada de http://webvision.med.utah.edu/)

O aumento do limiar varia também em função da localização na retina. Na condição de 31.5 apostilbs, a fóvea apresenta o menor limiar de sensibilidade. Há um aumento progressivo do limiar, diretamente proporcional à excentricidade retiniana, caracterizando a chamada ilha de visão. Segundo Loyd (1936), esta idéia do campo visual como uma ilha de visão em um mar de cegueira foi originalmente proposta por Euclides e Heliodoro, que imaginaram o campo visual com a forma de

um cone com uma base circular, fora do qual nada poderia ser visto (apud Traquair,

1949) (Figura 3).



Figura 3. Representação da ilha de visão para um campo visual monocular normal. A mancha cega corresponde ao local da papila óptica. Na ilustração superior tem-se uma vista lateral; na ilustração inferior uma vista superior do mesmo campo. (Modificado de Miller *et al.*, 2008)

A perda da sensibilidade ao longo do campo visual ou em regiões específicas é útil como um instrumento não invasivo na identificação de doenças e disfunções nas vias visuais. Isto só é possível devido à organização das fibras aferentes que conduzem a informação visual, desde a retina até o corte visual primário (Figura 4).



Vias do Campo Visual

Figura 4. Representação da organização das vias visuais desde a retina até o córtex visual primário (Modificada de Walsh, 1996)

O campo visual monocular possui uma forma elíptica, abrangendo cerca de: 60 graus superiormente, 75 graus inferiormente, 60 graus nasais e 100 graus temporalmente. O campo visual binocular possui extensão de aproximadamente 180 graus ao longo do meridiano horizontal e os 120 graus centrais podem ser vistos simultaneamente por ambos os olhos (Walsh, 1996).

Há diferentes métodos para avaliar o campo visual. Algumas técnicas são mais simples e podem ser realizadas durante o exame oftalmológico, quando há a suspeita de alteração de campo visual. Dentre elas, são muito utilizados o campo visual de confrontação e a Tela de Amsler (Miller *et al.*, 2008; Elliott *et al.*, 1997).

Nas últimas décadas foram desenvolvidos equipamentos que permitem uma avaliação mais objetiva do campo visual, controlando os parâmetros dos estímulos. Os perímetros manuais e, posteriormente os campímetros computadorizados tornaram-se equipamentos clinicamente utilizáveis e confiáveis para o estudo do campo visual.

A campimetria manual ou cinética, realizada com o perímetro de *Goldmann* é um teste psicofísico que permite a delimitação de isópteras concêntricas, através da apresentação de estímulos luminosos de tamanho e intensidades constantes, que são movidos, geralmente, de fora para dentro do campo visual, a uma velocidade de aproximadamente 4 graus/segundo. Neste exame também pode ser pesquisada a sensibilidade com estímulos estáticos (Miller *et al.*, 2008)

A campimetria computadorizada, também chamada estática, é um teste psicofísico que mede a sensibilidade visual para a detecção de luz, em diferentes pontos do campo visual. Os estímulos consistem de pequenos pontos de luz acromática, com intensidades variáveis, projetadas sobre um fundo acromático. Através do método da escada, o limiar de sensibilidade para detecção de luz é medido em diferentes regiões do campo visual. A comparação dos limiares com os dados normativos permite investigar a superfície da ilha de visão e a existência de irregularidades. (Walsh, 1996)

A avaliação do campo visual fornece informações valiosas sobre a localização anatômica e o provável mecanismo do processo patológico responsável pela anormalidade na via aferente. Devido a todas estas vantagens, a campimetria visual é útil na detecção precoce de patologias oftalmológicas e neurológicas; diagnósticos diferenciais entre lesões nos mais variados níveis da via visual aferente; acompanhamento da evolução de patologias, bem como avaliação da eficácia terapêutica. (Miller *et al.*, 2008)

1.6. ELETRORETINOGRAMA MULTIFOCAL

As células nervosas ou neurônios são capazes de responder a vários tipos de estímulos físicos ou químicos. Tais respostas são possíveis, porque os estímulos produzem alterações temporárias na condutância da membrana celular a determinados íons que se deslocam para dentro ou para fora das células, guiados por forças eletroquímicas, criando um fluxo de corrente elétrica através da membrana celular. Dependo da sua intensidade, a corrente elétrica, ao passar pela resistência da membrana celular, pode produzir alterações na diferença de potencial entre o exterior e o interior da célula conhecida como potencial de repouso da membrana celular, culminando em respostas ativas ou passivas da célula, também conhecidas como potenciais de ação e potenciais eletrotônicos respectivamente. Em conseqüência disto, toda vez que uma célula nervosa responde a estímulos, a variação de voltagem em decorrência disso pode ser registrada através de técnicas apropriadas. Através do uso de eletrodos extracelulares, é possível registrar variações nesta voltagem, da ordem de *microvolts*. Quando esses eletrodos estão posicionados na superfície do corpo, a voltagem registrada é na verdade a somatória das respostas de várias células no tempo, criando padrões específicos, também chamadas de ondas, para cada tipo de registro.

Apesar da corrente gerada por um único neurônio ser pequena, uma corrente bem maior pode ser produzida quando muitas células são ativadas simultaneamente (Robson & Frishman, 1999). Esta situação é observada durante a realização do eletrorretinograma (ERG), que consiste no registro da soma dos sinais elétricos produzidos pelas células da retina em resposta à estimulação produzida por *flashes* de luz de curta duração (Brown, 1968).

O número de neurônios e o tipo celular variam enormemente com a excentricidade da retina, a partir da fóvea em direção à periferia. Desta forma, a contribuição das células retinianas para o ERG de campo total é diferente nas várias regiões da retina. Como resultado, a resposta do ERG é uma somatória de vários tipos celulares em diferentes excentricidades, sem que se possa identificar a localização espacial de origem desta resposta. (Hood *et al.*, 2000)

Sutter e colaboradores desenvolveram uma técnica que tornou possível a avaliação de respostas celulares a um estímulo luminoso, em vários pontos da retina, partindo da fóvea em direção à periferia. (Sutter, 1991; Sutter & Tran, 1992)

O eletrorretinograma multifocal (ERGmf) é uma técnica capaz de produzir 100 ou mais respostas focais em até 7 minutos de registro. Apesar de ser uma técnica relativamente nova, tem mostrado resultados interessantes acerca do funcionamento fisiológico e patológico da retina, porém ainda há muito que investigar sobre o seu funcionamento e a origem da resposta que está registrando.

Nesta técnica, durante a estimulação, são apresentados hexágonos pretos e brancos, cuja luminância individual é modulada de forma independente de acordo com uma seqüência binária m. As respostas focais resultantes de um estímulo individual são extraídas a partir do sinal retiniano, usando o algoritmo de uma transformada m, sendo desta forma, gerado um mapa de distribuição da densidade das respostas (amplitude por unidade de área). (Figura 5) (Sutter, 1991).

As respostas principais do ERGmf (Figura 5 - C) são os *kernels* de primeira ordem, que podem ser obtidos após o registro resultante da estimulação por um *flash* subtraído da resposta após a apresentação de um hexágono escuro. Inicialmente acreditou-se que o *kernel* de primeira ordem seria o registro da resposta apenas dos fotorreceptores, devido a grande variação de amplitude em função da densidade celular (Sutter & Tran, 1992). Posteriormente, sabendo-se que a densidade de outras células retinianas, em particular as bipolares, também variava da mesma forma que os cones, acredita-se que exista contribuição de outros tipos celulares e não apenas dos fotorreceptores (Hood, 2000).



Figura 5. Estímulos e respostas no ERGmf. Em A, um exemplo do estímulo no qual os hexágonos alternam entre preto e branco seguindo uma seqüência-m. B, os elementos são dispostos de forma concêntrica, em anéis, cujo centro é a fóvea. C, após o registro, uma correlação cruzada associa as respostas a cada hexágono (Modificada de Hood, 2000).

Ao longo das várias localizações na retina, a amplitude da resposta e a forma da onda mudam sensivelmente. Devido à alta densidade celular na fóvea e nas áreas adjacentes, a resposta do anel central tem a maior amplitude. Estas características vão mudando à medida que aumenta a excentricidade e observa-se uma redução na amplitude das ondas e aumento da latência. (Figura 6).



Figura 6. Exemplo da variação das médias dos registros do eletrorretinograma multifocal, de acordo com a distribuição em anéis concêntricos.

No exemplo da Figura 5 a estão indicados por setas dois hexágonos, correspondentes aos dois estados da estimulação: aceso (branco) e apagado (preto). Considerando-se um hexágono, estes estados se sucedem no tempo conforme a seqüência m. Ao final de uma série de apresentações as respostas retinianas (o ERG) obtidas cada vez que o estado aceso ocorria podem ser somadas, o que resultará numa resposta média. O mesmo pode ser feito para as respostas que ocorriam no estado apagado, resultando uma segunda resposta média. Subtraindo-se esta última da primeira, isola-se a resposta focal produzida por um hexágono. Esta operação constitui o que se denomina *kernel* de primeira ordem.

O componente dominante do kernel de primeira ordem, portanto, resulta da diferença na resposta retiniana entre um *flash* focal e a ausência do *flash*, em uma série de estímulos. Quando flashes multifocais pseudoaleatórios são separados no tempo por uma série de estímulos escuros intercalados, um segundo componente torna-se visível no kernel de primeira ordem. Este componente resulta de interações da resposta primária com as respostas aos flashes das seqüências m subseqüentes e é chamado componente induzido pelo kernel de primeira ordem (Sutter, 2000). Assim, se uma resposta a um *flash* altera a resposta do *flash* seguinte, este componente é gerado. De forma semelhante, o kernel de segunda ordem (primeira fatia ou first slice) também representa interações entre resposta a flashes de seqüências m adjacentes, ou seja, é uma medida de como a resposta do ERGmf é influenciada por mecanismos adaptativos decorrentes de flashes sucessivos. De forma geral, as respostas a dois estímulos consecutivos são subtraídas, sendo que a segunda resposta sempre terá sofrido a influência do flash precedente, e portanto será menor ou maior, dependendo do estado de adaptação. Figura 7 (Bearse, Jr. et al., 2000). A forma da onda do kernel de segunda ordem é claramente diferente da do kernel de primeira ordem, e estas diferenças no formato da onda contêm informações importantes sobre os mecanismos de não-linearidade da retina (Hood, 2000).

O eletrorretinograma multifocal está sendo utilizado rotineiramente na clínica para relatar retinopatias e diferenciar patologias que afetam a retina externa

56

daquelas que acometem a camada de células ganglionares e nervo óptico (Hood, 2000).

Trabalhos mostrando redução de amplitude a aumento da latência das ondas no *kernel* de primeira ordem, associadas a perdas localizadas de campo visual foram realizados em pacientes com retinose pigmentar (Kondo *et al.*, 1995; Hood *et al.*, 1998). De forma semelhante à que ocorre com os fotorreceptores, danos às células bipolares também levam a alterações do ERGmf e que, dependendo da extensão e do mecanismo, esses danos podem até mesmo resultar na extinção da resposta (Mizener *et al.*, 1997; Frishman *et al.*, 2000).

Outros estudos procuraram caracterizar os danos ocorridos na camada de fibras nervosas, através do ERGmf multifocal em pacientes com diagnóstico de patologias que afetam diretamente a camada de células ganglionares, como o glaucoma, retinopatia diabética em vários estágios de evolução e a neuropatia óptica isquêmica anterior em que foram descritas alterações na forma das ondas, quando comparadas às respostas provenientes das retinas nasal e temporal (Hood *et al.*, 1999; Sutter e Bearse Jr, 1999; Hood, 2000; Hasegawa *et al.*, 2000)

Apesar dos relatos sugerindo a influência da camada de fibras nervosas na resposta do ERGmf, na maioria dos trabalhos não foi possível associar estas alterações com as perdas localizadas no campo visual e alguns pacientes, com quadros realmente avançados da doença apresentaram esta variação naso-temporal normal, sugerindo que a retina interna contribui de alguma forma para a resposta do *kernel* de primeira ordem do eletrorretinograma multifocal, mas a perda das células ganglionares não seria uma condição suficiente para eliminar esta contribuição (Hood, 2000).

57

Com o objetivo de identificar o papel desempenhado pelas células ganglionares no registro do ERGmf, alguns estudos têm voltado sua atenção para a análise do *kernel* de segunda ordem. (Sutter e Bearse Jr., (1999) sugeriram a participação de um componente originado no nervo óptico e que exerceria um papel importante na forma da onda do segundo *kernel*.

Na avaliação de pacientes com danos presentes na camada de fibras nervosas, como no caso da neuropatia óptica hereditária de *Leber* e no glaucoma, foram descritas alterações em ambos os *kernels* de primeira e segunda ordem (Hood, 2000; Kurtenbach *et al.*, 2004) da mesma forma que em estudos experimentais que bloquearam a atividade da retina interna (Hood *et al.*, 2002). Apesar das evidências citadas ainda é questionável a participação das células ganglionares da retina na formação das ondas do *kernel* de segunda ordem (Hood *et al.*, 2003).



Figura 7. Representação esquemática da formação dos *kernels* de primeira e segunda ordens no ERGmf. Os hexágonos brancos indicam a ocorrência de um flash, os hexágonos pretos a ausência do flash e os hexágonos listrados indicam que pode ter ocorrido um flash ou não. (Modificada de Sutter, 2001).

2. JUSTIFICATIVA

A detecção de contrastes representa o mecanismo fundamental para a percepção visual, e talvez por isso esta função tenha despertado tanto interesse em ser estudada, tanto em condições fisiológicas quanto patológicas.

A utilização de métodos não invasivos para avaliação da percepção de contrastes tem se mostrado útil para caracterizar doenças do sistema nervoso central que acometem as vias visuais.

Regan e colaboradores (1977) avaliaram a sensibilidade ao contraste em pacientes com esclerose múltipla e sugeriram a hipótese de perdas seletivas visuais, apoiados pela idéia da existência de vias de processamento paralelo (Campbell e Maffei, 1970). A partir de então, muitos outros trabalhos surgiram com a intenção de estudar as vias de processamento visual em situações de mudanças de contraste, em pacientes com esclerose múltipla (Regan et al, 1982; Plant, 1983; Plant e Hess, 1985; 1987; Flanagan e Zele, 2004), entretanto os resultados apresentados geralmente eram controversos, sugerindo por vezes perdas não seletivas.

Acredita-se que as deficiências visuais funcionais que geralmente acompanham os pacientes com esclerose múltipla tenham origem em uma perda neural. Avaliar esta perda, entretanto, ainda é uma tarefa delicada, pois as ferramentas disponíveis para tal, não são capazes de responder a todas as questões. Exames que avaliam indiretamente as respostas celulares vêm sendo utilizados há algumas décadas, como por exemplo os potenciais visuais provocados convencionais e multifocais (Halliday, 1972; Plant, 1983; Porciatti e Sartucci, 1996; Grover, et al, 2008), e podem fornecer informações acerca da quantidade de células viáveis. Seguindo o mesmo raciocínio, o estudo da camada de células ganglionares da retina também seria de grande utilidade, uma vez que alterações anatômicas e/ou funcionais já foram bem descritas (Hoyt et al, 1972; Porciatti e Sartucci, 1996; Holder, 2001) em pacientes com neurite óptica e esclerose múltipla.

Existe, portanto, uma necessidade crescente de firmar tecnologias que possibilitem estudos funcionais relacionados a perdas neurais em pacientes com doenças neurodegenerativas visando o esclarecimento de questões acerca da fisiopatologia da doença, bem como controle e acompanhamento adequado dos pacientes.

3. **OBJETIVOS**

- Avaliar a percepção de contraste de luminância em pacientes com esclerose múltipla.
 - a. Identificar perdas seletivas nas vias de processamento visual paralelo através do teste de sensibilidade ao contraste de luminâncias espacial e através do teste do Pedestal
- 2- Identificar neste grupo de pacientes, perdas neurais através do estudo da camada de fibras nervosas da retina, utilizando como ferramenta o eletrorretinograma multifocal
- 3- Avaliar a sensibilidade ao longo do campo visual e correlacionar possíveis danos estruturais e funcionais secundários a perdas neurais.

4. METODOLOGIA

4.1. SUJEITOS

4.1.1. GRUPO EXPERIMENTAL

Foram avaliados 29 pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla, de acordo com os critérios de Poser (1983), da forma remitente-recorrente, com idade variando entre 19 e 55 anos (Idade média de 35,76 anos ±10,91), 9 do sexo masculino e 20 do sexo feminino.

Os pacientes foram encaminhados pelo Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde eram submetidos à avaliação neurológica. Todos os pacientes apresentavam valores entre 0 e 3 pontos na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Dos 29 testados, 15 pacientes referiram um ou mais episódios de neurite óptica durante o curso da doença, em um ou ambos os olhos.

Foi obtido consentimento livre e esclarecido dos pacientes e o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (Protocolo número 1407/CEPH-IP)

Todos os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico, que incluía avaliação dos reflexos pupilares e da motilidade extrínseca ocular, biomicroscopia com classificação de opacidade de meios de acordo com o *Lens Opacities Classification System III* (LOCS III) (Chylack *et al*, 1993), medida da pressão intraocular com tonômetro de aplanação de *Goldman* e exame de fundo de olho com oftalmoscopia direta ou biomicroscopia de fundo, sob midríase medicamentosa. A acuidade visual foi medida a uma distância de 3 metros, usando a tabela ETDRS logMAR (logaritmo do mínimo ângulo de resolução). Foi observado defeito pupilar aferente relativo (DAR) em três dos 15 pacientes com história de neurite óptica, bem como palidez de papila em três olhos deste grupo. Em nenhum dos 14 pacientes sem esta queixa foi observado DAR, bem como palidez de papila.

Os pacientes foram então divididos em dois grupos: a) grupo de olhos com história de neurite óptica (NO), b) grupo de olhos sem história de neurite óptica (SNO). Nenhum dos pacientes referia episódios recentes de desmielinização há pelo menos 30 dias antes da data dos exames. O tempo médio de doença era de aproximadamente 8,5 anos, variando entre 9 meses e 26 anos. (Tabela 1)

Os critérios de inclusão para o grupo de pacientes foram: acuidade visual de 0,1 logMAR ou melhor, ausência de doenças oftalmológicas ou doenças sistêmicas com repercussões neuroftalmológicas exceto a esclerose múltipla, ausência de opacidade de meios ou no máximo C1 (opacidade cortical), NC1 (coloração nuclear) ou NO1 (opacidade nuclear), de acordo com o LOCS III, pressão intra ocular < 20 mmHg e ausência de sinais oftalmoscópicos de neuropatia óptica glaucomatosa.

Foram excluídos pacientes tabagistas, etilistas ou com históricos de uso / contato com substâncias tóxicas, além de pacientes com erro refrativo maior que 5 dioptrias esféricas e 3 dioptrias cilíndricas.

| | Paciente | Sexo | Idade | T.D. | FO | NO | AV | с٧ | ERGmf | SC | Ped |
|----|--------------|------|-------|------|-----|----|-----|----|--------|--------|-----|
| 1 | ALC280606 OD | F | 25 | 8 | NDN | | 0 | S | S | S | S |
| | | | | | NDN | | 0 | S | S | S | S |
| 2 | CCS041006 OD | F | 34 | 2.5 | NDN | S | 0 | S | | | S |
| _ | CCS041006_OS | | | _,_ | NDN | - | 0 | S | | | S |
| 3 | CG260508 OD | М | 36 | 6 | NDN | S | 0 | S | S | S | - |
| - | CG260508_OS | | | - | NDN | - | 0 | S | S | S | |
| 4 | CPN050706_0D | М | 49 | 26 | NDN | | 0 | S | | | S |
| | CPN050706_0S | | 10 | 20 | NDN | | 0 | S | | | S |
| 5 | FF150508_OD | F | 26 | 2 | NDN | S | 0 | S | S | S | 0 |
| 9 | EF150508_OS | • | 20 | - | NDN | S | 0 | S | S | s | |
| 6 | EM030608_0D | М | 55 | 12 | NDN | 5 | 0 | S | 3 | 5 | |
| 0 | EM030608_05 | | 55 | 12 | NDN | | 0 | s | | | |
| 7 | EFC170506_0D | F | 32 | 10 | NDN | s | 0 | s | s | | s |
| , | FEC170506_00 | • | 52 | 10 | NDN | 5 | 0 | s | s | | s |
| Q | GM311006_0D | F | 24 | 2 | | | 0 | 5 | s | | 5 |
| 0 | GM311000_00 | | 24 | 2 | | | 0 | 5 | 5 C | | |
| ٥ | | N/L | 26 | 5 | | | 0 | 5 | 5 | | c |
| 10 | | | 26 | 7 | | | 0.1 | 5 | S | ç | 3 |
| 10 | | | 20 | 4 | | c | 0,1 | 5 | 5 | s | |
| 11 | | N/L | 27 | 10 | | 3 | 0 | 5 | 5 | 3 | c |
| 11 | LA130906_0D | IVI | 57 | 10 | | | 0 | 5 | 5 | | 5 |
| 10 | LA130906_03 | Г | F 4 | 20 | | | 0 | 5 | 3 | | 5 |
| 12 | LEG120706_0D | F | 54 | 20 | | c | 0 | 5 | | | 5 |
| 10 | LEG120706_05 | - | 25 | 1 | | 3 | 0 | 5 | | | S |
| 13 | LP181006_0D | F | 35 | 1 | | | 0 | 5 | | | 5 |
| | LP181006_0S | - | 22 | 4 5 | NDN | | 0 | 5 | 6 | 6 | S |
| 14 | LSS130906_OD | F | 23 | 1,5 | NDN | | 0 | S | S | S | S |
| | LSS130906_OS | _ | | | NDN | S | 0 | S | S | S | S |
| 15 | MAA300506_OD | F | 54 | 1/ | NDN | | 0 | S | S | S | S |
| 10 | MAA300506_OS | - | | | NDN | | 0 | S | S | S | S |
| 16 | MAB071106_OD | F | 52 | 1 | NDN | | 0 | S | S | S | |
| | MAB071106_OS | | | - | NDN | - | 0 | S | S | S | |
| 17 | MAS030708_OD | M | 41 | 9 | NDN | S | 0 | S | S | S | |
| | MAS030708_OS | _ | | | NDN | | 0 | S | S | S | |
| 18 | MBA070606_OD | F | 47 | 11 | NDN | | 0 | S | S | | S |
| | MBA070606_OS | | | | NDN | | 0 | S | S | | S |
| 19 | MM140606_OD | F | 35 | 8 | NDN | | 0 | S | S | | S |
| | MM140606_OS | | | | NDN | | 0 | S | S | | S |
| 20 | MMD010806_OD | M | 32 | 3 | NDN | S | 0 | S | | | S |
| 24 | MMD010806_05 | - | 10 | 6 | NDN | | 0 | S | | | 6 |
| 21 | MQ190706_0D | F | 19 | 6 | | | 0 | S | | | S |
| 22 | MQ190706_0S | F | 10 | 0.00 | | | 0 | 5 | c | c | 5 |
| 22 | PCG170806_0D | F | 19 | 9m | | | 0 | 5 | S | 5 | 5 |
| 22 | PCG170806_03 | E | 26 | 2 | | | 0 | 5 | s | S C | 5 |
| 25 | PRG291106_0D | Г | 20 | 2 | | | 0 | 5 | с С | s | 5 |
| 24 | RD061106_0D | F | 35 | 2 | | | 0 | S | s | s | S |
| 24 | RD061106_0D | | 55 | 2 | NDN | s | 0 | S | S | S | S |
| 25 | RM260706_0D | F | 42 | 13 | NDN | 5 | 0 | S | 5 | 5 | S |
| 23 | RM260706_05 | | 12 | 13 | NDN | S | 0 | S | | | S |
| 26 | RR0150806 OD | М | 46 | 26 | NDN | S | 0 | S | S | S | S |
| | RR0150806_05 | | | 10 | NDN | S | 0 | S | S | S | S |
| 27 | VM241006 OD | F | 20 | 2 | NDN | 5 | 0 | S | 2 | | S |
| | VM241006_OS | | | - | NDN | S | 0 | S | | | S |
| 28 | VS210606 OD | М | 38 | 3 | NDN | | 0 | S | S | S | S |
| | VS210606 OS | | | | NDN | S | 0 | S | S | S | S |
| 29 | VTM170506 OD | F | 39 | 14 | PP | S | 0 | S | S | S | |
| | VTM170506_OS | | | | PP | S | 0 | S | S | S | |

Tabela 1. Apresentação dos dados demográficos dos pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla. T.D.: Tempo de doença em anos; AV: acuidade visual (LogMAR); OD: Olho direito; OS: Olho esquerdo; FO: Fundoscopia; NDN: Nada Digno de Nota; PP: Palidez de Papila; CV: campo visual; ERGmf: eletrorretinograma multifocal; SC: sensibilidade ao contraste; Ped: Pedestal

4.1.2. GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi formado por alunos e funcionários da universidade, além de acompanhantes dos pacientes. Todos os integrantes do grupo controle foram submetidos a exame oftalmológico de forma semelhante aos pacientes.

Os critério de inclusão foram os mesmos adotados para o grupo de pacientes, exceto que os voluntários controles não podiam apresentar nenhuma doença sistêmica. Foram obedecidos também os mesmos critérios de exclusão anteriormente citados.

Foram avaliados 62 voluntários. A idade media foi de 39,77 anos (± 12,48 anos); 34 do sexo feminino e 28 do sexo masculino. Este total de voluntários foi divido de acordo com a disponibilidade de tempo individual, entre os testes psicofísicos e eletrofisiológico, de forma que nenhum sujeito realizou todos os 4 testes.

| | Paciente | Sexo | Idade | ۵٧/ | Olho Testado |
|----|----------|--------|-------|-----|--------------|
| 1 | DMB | F | 25 | 0 | |
| 2 | WC | M | 50 | 0 | OS |
| 3 | MBC | F | 32 | 0 | 00 |
| 4 | PDP | F | 35 | 0 | OD |
| 5 | IF | M | 36 | 0 | 05 |
| 6 | PG | M | 23 | 0 | OD |
| 7 | W/K | M | 59 | 0 | OD |
| 8 | | M | 26 | 0 | |
| 9 | HM | M | 55 | 0 | OD |
| 10 | AM | F | 32 | 0 | OD |
| 11 | 0 | F | 24 | 0 | 00 |
| 12 | SP | M | 36 | 0 | OD |
| 13 | OR | F | 47 | 0 | 05 |
| 14 | IR | M | 37 | 0 | 05 |
| 15 | IS | F | 45 | 0 | 00 |
| 16 | FAS | M | 38 | 0 | 05 |
| 17 | EAS | M | 17 | 0 | 00 |
| 18 | VS | N/ | 55 | 0 | |
| 10 | V3 DT | N/ | 12 | 0 | |
| 20 | | | 42 | 0 | OD |
| 20 | ALIVI | г г | 52 | 0 | 00 |
| 21 | | F M | 52 | 0 | 03 |
| 22 | EEA | | 19 | 0 | OD |
| 23 | SEA | | 41 | 0 | OD |
| 24 | SGA | F | 20 | 0 | OD |
| 25 | MH | F | 47 | 0 | US |
| 26 | SIB | M | 33 | 0 | OD |
| 27 | AP | F | 35 | 0 | OS |
| 28 | DJ | M | 43 | 0 | OD |
| 29 | SEM | M | 32 | 0 | OS |
| 30 | SJH | F | 58 | 0 | OD |
| 31 | SAS | F | 19 | 0 | OS |
| 32 | FLB | M | 61 | 0 | OD |
| 33 | FLIM | F | 19 | 0 | OS |
| 34 | ALC | M | 40 | 0 | OD |
| 35 | NAV | F | 26 | 0 | OD |
| 36 | OPG | M | 58 | 0 | OD |
| 37 | TRA | F | 35 | 0 | OS |
| 38 | IR | F | 38 | 0 | OD |
| 39 | LSA | F | 42 | 0 | OD |
| 40 | PSI | F | 51 | 0 | OS |
| 41 | SV | M | 46 | 0 | OD |
| 42 | BWO | F | 50 | 0 | OD |
| 43 | KWR | F | 20 | 0 | OD |
| 44 | ALP | F | 46 | 0 | OD |
| 45 | ALS | M | 53 | 0 | OD |
| 46 | ASS | F | 54 | 0 | OE |
| 47 | CAB | F | 60 | 0 | OE |
| 48 | CO | F | 23 | 0 | OD |
| 49 | СТ | F | 25 | 0 | OS |
| 50 | ELP | F | 49 | 0 | OD |
| 51 | FOR | М | 30 | 0 | OS |
| 52 | GAS | M | 37 | 0 | OS |
| 53 | GSS | M | 21 | 0 | OD |
| 54 | JAS | F | 58 | 0 | OD |
| 55 | JB | M | 45 | 0 | OD |
| 56 | LTF | F | 38 | 0 | OD |
| 57 | MB | M | 22 | 0 | OS |
| 58 | ML | F | 46 | 0 | OS |
| 59 | PAS | F | 37 | 0 | OD |
| 60 | RSJ | М | 55 | 0 | OS |
| 61 | SAR | F | 48 | 0 | OD |
| 62 | SRT | F | 58 | 0 | OS |

Tabela 2. Apresentação dos dados demográficos do grupo controle. AV: acuidade visual (LogMAR);OD: Olho direito; OS: Olho esquerdo.

4.2. FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA ESPACIAL

A função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial foi avaliada com metodologia psicofísica, utilizando-se um programa para microcomputador IBM compatível (PSYCHO-2.36, Cambridge Research Systems – CRS-Ltd). Os estímulos foram apresentados em um monitor em cores de 19" (Trinitron GFD-420, Sony Inc.), através de uma placa gráfica, com freqüência de varredura de 100 Hertz e resolução de 800 x 600 pontos por polegada (dpi) (VSG 2/4, Cambridge Research Systems).

O estímulo utilizado foi apresentado seguindo um padrão espacial periódico, cuja luminância foi modulada obedecendo a uma função senoidal, em um nível médio de luminância de aproximadamente 34,4 cd/m², mantido constante durante todo o exame. Para a medida da curva de sensibilidade ao contraste, foram utilizadas redes senoidais com freqüências espaciais de 0,2; 0,5; 1,0; 1,9; 5,3; 9,7; 19,4 ciclos por grau, correspondendo a uma área de 4º de ângulo visual.

O método psicofísico do ajuste foi empregado para a determinação dos limiares de contraste utilizando séries ascendentes e descendentes. A determinação do limiar era iniciada com uma série descendente, apresentando-se um estímulo com contraste máximo para o sujeito. O contraste era então reduzido em passos de 1% até o ponto em que o sujeito referisse não estar mais vendo o estímulo. Em seguida, era iniciada uma série ascendente, apresentando-se um estímulo com contraste muito abaixo do limiar. O contraste era aumentado, também seguindo passos de 1%, até o momento em que o sujeito voltasse a enxergar o estímulo, com o menor contraste possível. O examinador controlava a variação de contraste e este procedimento era repetido três vezes. A ordem de apresentação das freqüências espaciais era aleatória. O limiar de contraste era calculado como a média das três determinações, compreendendo 6 séries, três ascendentes e três descendentes, alternadas.

4.3. TESTE DO PEDESTAL

O Teste do Pedestal originalmente desenvolvido por Pokorny & Smith (1997), foi adaptado no Laboratório da Visão do IP/USP, para uma versão mais rápida, com a finalidade de viabilizar a aplicação clínica (Gualtieri *et al*, 2006).

O teste consiste na apresentação de uma luminância de fundo constante sobre a qual existia um pedestal de luminância de 7, 12 ou 19 cd/m², formado por quatro quadrados, cada um correspondendo a um 1 grau de ângulo visual, sobre um fundo com luminância fixa de 12 cd/m². Em um dos quadrados do pedestal, no quadrado teste, determinado aleatoriamente, a luminância era alterada durante um curto intervalo de tempo, e o sujeito devia indicar o quadrado em que isso ocorria. A luminância do quadrado teste sempre era mais alta que a do pedestal e era aumentada ou diminuída até ser obtido um limiar de detecção. Duas durações de apresentação do teste foram usadas: 17 ou de 133 ms. A apresentação deste pedestal variava de acordo com o paradigma em uso.

A descrição acima corresponde ao paradigma do pedestal estacionário (SPP), em que os quatro quadrados eram mantidos com luminância constante sobre a luminância de fundo, durante todo a sessão (em 7, 12 ou 19 cd/m²) e o estímulo teste era apresentado em um dos quadrados como descrito acima. Neste primeiro paradigma acredita-se que haja uma estimulação preferencial da via magnocelular (Pokorny & Smith, 1997). (Figura 7) No paradigma do pedestal pulsado (PPP), a luminância de fundo permanecia durante toda a sessão, mas o pedestal não era apresentado de forma constante. Neste paradigma o pedestal era apresentado nas mesmas durações do estímulo de teste, ou seja, todos os quatro quadrados apareciam ao mesmo tempo, "pulsando", com a luminância acima ou abaixo da do fundo, que permanecia constante. Como no paradigma estacionário, as luminâncias do pedestal foram apresentadas nos valores de 7, 12 ou 19 cd/m² e a luminância do quadrado teste era variada até a determinação do contraste limiar. Neste segundo paradigma, acredita-se que haja uma estimulação preferencial da via parvocelular. (Figura 8)

O programa para este teste foi desenvolvido em Pascal (Delphi 7.0, Borland Cupertino, CA). O estímulo foi gerado utilizando uma placa gráfica VSG com 15 bits (2/5, CRS, Kent, UK) e apresentado em um monitor com correção gama, de alta resolução (FD Triniton GMD-F500T9, Sony®, Tóquio, Japão), com resolução temporal de 100 Hz e resolução espacial de 800 x 600. A resposta dos pacientes era registrada em uma caixa de resposta (CB3, CRS, Kent, UK).

O paciente era posicionado à distância de três metros do monitor, fixando um ponto central. A esta distância, cada quadrado do pedestal era equivalente a 1 grau de ângulo visual, separados por 0,054°. No início do teste o paciente era adaptado à luminância do fundo durante dois minutos. Para o paradigma do pedestal estacionário (SPP), havia ainda mais um minuto de adaptação à luminância do pedestal. O teste era realizado monocularmente, com a correção óptica adequada. O intervalo entre as apresentações era de três segundos. Os limiares de discriminação foram medidos usando o método da escolha forçada, de quatro alternativas, com um procedimento de escada dupla dinâmica. Após a realização do teste, as escadas foram avaliadas individualmente e os resultados considerados com baixa confiabilidade, foram excluídos.



Figura 8: Exemplo de estímulo utilizado no Teste do Pedestal. A e B representam os tempos 1 e 2 da condição SPP, com o pedestal de 19 cd/m². C e D representam os tempos 1 e 2 da condição PPP, com o pedestal de 7 cd/m². Lembrar que em ambas as condições SPP e PPP, o pedestal é apresentado nas intensidades de 7, 12 e 19 cd/m². QT: Quadrado-teste.

4.4. CAMPO VISUAL

Para a avaliação do campo visual, foi utilizado um campímetro automatizado (Humprhey Field Analyser II-model 750i, Humprhey Instruments, San Leandro, Califórnia, USA), onde era determinada a sensibilidade a um estímulo luminoso branco, medindo 0,43° de ângulo visual (equivalente a 4 mm², a uma distância de 30 cm) e duração de 200 ms, apresentado sobre um fundo com luminância constante de 10 cd/m².

A estratégia selecionada para o exame foi a 24-2 SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm), na qual são testados 52 pontos no campo visual, abrangendo 24 graus centrais. O algoritmo SITA reduz o tempo do teste em cerca de 50% em relação ao programa *Full Threshold*, devido a redução de 29% no número de apresentação dos estímulos (Bengtsonn, 1997). Este é um paradigma psicofísico considerado confiável para medir limiares localizados. A estratégia de SITA leva em consideração as respostas dos pontos adjacentes testados anteriormente, utiliza valores de limiares de acordo com a média de um grupo controle de mesma idade, ajusta a velocidade do teste de acordo com o tempo de reação do paciente. (Bengtsonn, 1997).

O paciente era orientado a permanecer com a cabeça posicionada no local indicado no aparelho, olhando para um ponto fixo interno do campímetro. O exame era realizado monocularmente, com a correção óptica adequada para cada paciente, em uma sala escura. A fixação do olho do paciente era controlada pelo experimentador.

72
Inicialmente, foi realizada a medida da sensibilidade foveal. Era pedido ao paciente que fixasse quatro pontos luminosos localizados logo abaixo do ponto de fixação. Projetava-se, no centro, um estímulo, inicialmente com 30 decibéis (dB), e a intensidade era aumentada a passos de 4 dB até ser detectada e então reduzida, a passos de 2 dB até a determinação do limiar. Após ser realizado este procedimento, os quatro pontos luminosos eram removidos e o sujeito era orientado a fixar o alvo central.

Os estímulos eram então, apresentados de maneira aleatória, em vários pontos do campo visual, evitando respostas ao acaso por parte do paciente, o qual era orientado a manter sempre os olhos imóveis e apertar uma campainha sempre que percebesse uma luz - forte ou fraca - piscando em qualquer local da cúpula à sua frente.,.

Os resultados eram expressos como desvio médio (do inglês *mean deviation*-MD), que representa a média de todo o campo visual, e é fortemente influenciada por perdas difusas. Seus valores negativos representam redução de sensibilidade. Além do MD, os resultados também eram expressos pelo desvio padrão (do inglês *pattern standard deviation*- PSD) que representa a desigualdade ou irregularidade entre os vários pontos do campo visual, que é fortemente influenciado por perdas localizadas. (Walsh, 1996)

Para cada paciente, foram avaliados os valores dos índices globais MD e PSD. Além destes, foram realizadas análises dos limiares foveais e das médias de sensibilidade em cada uma das regiões, de acordo com o mapa proposto por Garvey-Heath e colaboradores (Garway-Heath *et al*, 2000). Para a construção deste mapa, os autores basearam-se no fato de que os axônios das células ganglionares trafegam em grupos pelo nervo óptico, sem misturarem-se uns aos outros, mantendo uma organização retinotópica paralela. Desta forma, o nervo óptico foi dividido em seis setores, cujas fibras originárias de cada um destes setores representam uma região específica no campo visual. Cada área recebeu a seguinte numeração, com seu correspondente no nervo óptico: Área 1= macular (311 - 40°); área 2= arqueada superior (271 – 310°); área 3= arqueada inferior (41 – 80°); área 4= superior (231 – 270°), área 5= inferior (81 – 120°), área 6= nasal (121 – 230°). (Figura 9).



Figura 9. Representação das áreas para as seis regiões analisadas no campo visual. Divisão em áreas no campo visual (A) e os setores correspondentes no disco óptico. Os resultados são representados pelas médias dos limiares de sensibilidade visual de cada ponto dentro de uma área. (Modificada de Garway-Heath *et al*, 2000).

Após a divisão por áreas, foram utilizados os valores numéricos correspondentes ao gráfico do desvio total (*total deviation*), para o cálculo das medias de cada região (Figura 10)



Figura 10. Representação dos valores do desvio total utilizados para o cálculo das médias de cada região. Estes valores estão em escala logarítmica. Quanto mais negativo, menor a sensibilidade. Divisão em áreas no campo visual (A) e os setores correspondentes no disco óptico (B). (Modificada de Garway-Heath *et al*, 2000).

Como citado anteriormente, a sensibilidade no campo visual varia segundo uma função logarítmica, de acordo com a lei de Weber. Desta forma, para ser possível uma correlação linear com as respostas obtidas através do ERG multifocal foi necessário o cálculo do anti-log de cada um dos valores de sensibilidade, após dividir por 10 (1dB = 0.1 log), antes de realizar o cálculo da média para uma das seis regiões previamente separadas, como sugerido por Hood & Kardon, 2007.

4.5. ELETRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL

O eletrorretinograma multifocal foi realizado seguindo as normas da Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão (ISCEV) (Hood et al, 2008). O protocolo de avaliação visual teve início após a midríase medicamentosa com 1 gota de colírio de cloridrato de fenilefrina a 10% (Allergan), e tropicamida a 1% (Mydriacyl, Alcon). As respostas foram registradas em ambos os olhos, utilizando-se um eletródio bipolar em lente de contato (Burian-Allen, Doran Instruments). O olho do paciente foi anestesiado com colírio de cloridrato de proximetacaína a 0,5% (Anestalcon, Alcon) para reduzir o incômodo, e a lente era preenchida com uma solução de metilcelulose a 2% (Ophthalmos), para evitar danos à superfície da córnea durante a realização do exame.

As respostas focais retinianas foram obtidas através de um flicker acromático. Os estímulos visuais foram gerados pelo programa *Visual Evoked Response Imaging System* (VERIS[™] 5.0, EDI, San Mateo, USA) (Sutter & Tran, 1992), utilizando um microcomputador (Macintosh, Apple, Cupertino, CA, USA) e consistiam de 103 hexágonos pretos e brancos, apresentados a uma freqüência temporal de 60 Hz. Os tamanhos dos hexágonos eram alterados de forma crescente, de acordo com a excentricidade, de forma a produzir uma relação sinal/ruído aproximadamente semelhante, ao longo de toda a área estimulada do campo visual. Suas luminâncias eram alternadas, entre 0,45 e 280 cd/m² seguindo uma ordem binária pseudo-aleatória, denominada següência-m. Os hexágonos eram apresentados em um pequeno monitor de alta resolução, cuja luminância média era de 100 cd/m². Para reduzir efeitos de espalhamento de luz, um fundo uniforme, igual a luminância média do estímulo, foi aplicado na periferia do monitor. Como ponto de fixação foi utilizado um *X* vermelho no centro da tela. Cada seqüência m durava aproximadamente 4 minutos e era dividida em oito segmentos de 28 segundos cada.

O paciente era posicionado de tal forma que permitisse a observação do estímulo através da microcâmera e orientado a olhar para o ponto de fixação localizado na mesma, após ajustar a nitidez da imagem. Em seguida, era colocado um eletrodo terra no lóbulo da orelha do paciente. O olho contralateral permanecia fechado com ajuda de um oclusor durante todo o exame.

Os sinais elétricos foram amplificados 100.000 vezes através de um sistema composto por um amplificador diferencial de alta impedância de entrada (*Grass P511J preamplifier*, Grass Instrument, Quincy, MA) e por um conversor análogo/digital conectado a um computador. Os sinais eletrofisiológicos foram filtrados em uma faixa de frequências entre 10 e 300 Hz e digitalizados em 1200 Hz. (ISCEV) e armazenados em disco rígido para posterior análise em *off-line* utilizando o programa fornecido pelo fabricante do sistema de aquisição (VERIS[™] 5.0, EDI, San Mateo, USA).

As respostas dos *kernels* de primeira e segunda ordem foram avaliadas através da análise de correlação entre os padrões de estimulação e os sinais registrados. Três configurações de apresentação das respostas foram utilizadas para a análise dos dados: ondas dos 103 ERGs focais extraídos, apresentadas topograficamente, médias das densidades de respostas para seis regiões previamente selecionadas, representando as amplitudes (em nV) e tempo implícito (ms) para cada agrupamento e densidade de respostas para cada elemento do arranjo de estímulos representada tridimensionalmente.

A análise das ondas do *kernel* de primeira ordem consistiu na medida dos valores de amplitude e latência de N1 e P1, conforme protocolo sugerido pela ISCEV (Hood et al, 2008). Para as respostas do *kernel* de segunda ordem, como ainda não existe um consenso sobre a melhor forma de interpretar a resposta, procurou-se identificar a existência de respostas consistentes dentre os registros do grupo controle e, tomá-los como pontos de referência para a análise dos grupos de pacientes. (Figuras 12 e 13). Utilizamos as médias das áreas seguindo as mesmas divisões feitas para o campo visual, de acordo com Garway-Heath *et al*, 2000, num total de seis (Figura 14).



Figura 11. Representação esquemática dos 103 hexágonos usados para o estímulo do ERG multifocal. O tamanho dos hexágonos muda do centro em direção à periferia para compensar a variação da densidade dos cones em função da excentricidade retiniana e para garantir que cada hexágono produza uma resposta eletrorretinográfica multifocal de aproximadamente mesma amplitude (Modificada de Sutter & Tran, 1992)



Figura 12. Representação de uma resposta do *kernel* de primeira ordem do ERGmf, indicando os componentes mais consistentes e os métodos de medidas recomendados pela ISCEV para amplitude e tempo implícito. (Modificada de Hood et al, 2008).



Figura 13. Representação de uma resposta do *kernel* de segunda ordem do ERGmf, indicando os componentes mais consistentes e os métodos de medidas adotados para amplitude e tempo implícito.



Figura 14. Representação das seis áreas do ERGmf analisadas, seguindo o padrão adotado para o campo visual. O mapa topográfico está invertido de acordo com o campo visual, de forma que cores iguais correspondem às mesmas regiões. A média de cada área corresponde à soma dos registros de cada hexágono da mesma cor. A área correspondente ao nervo óptico não foi considerada, bem como os 4 hexágonos à esquerda.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa *Statistica 6.0* (*StatSoft, Inc., USA*). Para comparação de resultados do mesmo grupo, no teste de sensibilidade ao contraste de luminância, foi utilizado o teste estatístico Tukey HSD Test, PostHoc. Para comparação entre os grupos foi usado o teste ANOVA para medidas repetidas, seguindo a distribuição paramétrica dos dados. Foram considerados como significativos os valores de $p \le 0.05$. As faixas de normalidade do grupo controle, utilizada em algumas figuras foram calculadas pelo valor da média ±desvio padrão.

Para o Teste do Pedestal, foi utilizado Tukey HSD Test para comparação no mesmo grupo e o ANOVA de medidas repetidas para a comparação entre os grupos, seguindo a distribuição não paramétrica dos dados. As faixas de normalidade do grupo controle, utilizadas em algumas figuras foram calculadas pelo valor da média ±erro padrão.

A ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) sugere que sejam utilizados testes estatísticos não paramétricos, devido à grande variabilidade interpessoal observada nos testes eletrofisiológicos. Pelo mesmo motivo, orienta que sejam adotados valores de mediana, ao invés de média, e que a faixa de normalidade seja estabelecida entre os percentis 5 e 95%. (Hood et al, 2008). Como nossos resultados seguiram a distribuição não paramétrica, foram utilizados estes parâmetros para as análises do campo visual e ERG multifocal e considerados como significativos os valores de $p \leq 0.05$.

Foi utilizada a correlação de Spearman para quantificar a relação existente entre o campo visual e o ERG multifocal.

81

5. **RESULTADOS**

5.1. CAMPO VISUAL

Foi realizado o exame de campo visual em 29 pacientes. Após a análise dos resultados, foram excluídos 4 olhos devido a baixa confiabilidade do exame. Quando comparados com o grupo controle (n=29), ambos os grupos apresentaram uma redução significativa nos índices globais MD e PSD (p < 0,005; ANOVA de medidas repetidas) (Figura 15). Não houve diferença estatística entre os grupos com e sem história de neurite óptica. (ANOVA de medidas repetidas). Os valores das medianas e intervalos de confiança dos pacientes e do grupo controle estão representados nas Tabelas 3 e 4.

| MD | Mediana | P5 | P95 |
|--------------------|---------|-------|------|
| Controle | -0.79 | -3.44 | 1.61 |
| Sem neurite óptica | -2.00 | -7.31 | 1.90 |
| Neurite óptica | -2.71 | -9.75 | 3.07 |

Tabela 3. Valores de mediana e intervalos de confiança dos índices globais mean deviation, para osgrupos em estudo.

| PSD | Mediana | P5 | P95 |
|--------------------|---------|-------|------|
| Controle | 1.88 | 0.91 | 3.07 |
| Sem neurite óptica | 2.20 | -0.27 | 6.12 |
| Neurite óptica | 2.45 | -0.56 | 6.83 |

Tabela 4. Valores de mediana e intervalos de confiança dos índices globais do pattern standarddeviation, para os grupos em estudo.



Figura 15. Índices globais MD (*mean deviation*) e PSD (*pattern standard deviation*). A faixa de normalidade do grupo controle está representada entre as barras vermelhas e a média pelos quadrados vermelho. Os círculos em preto representam os valores individuais de pacientes sem história de neurite óptica e os pontos em cinza os pacientes com história de neurite óptica.

Em relação à sensibilidade ao longo do campo visual, de uma maneira geral, foram encontrados valores de sensibilidade dentro e fora da média de normalidade, para os pacientes com e sem história de neurite óptica apresentaram-se reduzidos quando comparados com grupo controle (Figura 16). Entre os dois grupos de pacientes, não houve diferença estatística.



Figura 16. Representação das perdas de sensibilidade individuais dos pacientes com história de neurite óptica (símbolos cinza) e sem história de neurite óptica (símbolos pretos). A média do grupo controle está representada em vermelho. As barras correspondem ao desvio padrão. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

Na avaliação dos valores de sensibilidade por área do campo visual, observou-se uma diferença significativa do grupo de pacientes em relação ao grupo controle, para as todas as áreas (p < 0,05) (ANOVA de medidas repetidas) (Figura 17). Os valores de mediana e percentis dos três grupos em estudo estão representados nas Tabelas 5, 6 e 7.



Figura 17. Mediana e percentil para a sensibilidade no campo visual em função das áreas. O grupo de pacientes está representado pelos círculos (neurite óptica = cinza; sem neurite óptica = preto), o grupo controle está representado pelos quadrados vermelhos. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

| | Mediana | P5 | P95 |
|-------------------|---------|-------|------|
| Mácula | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Arqueada Superior | 0.27 | -0.80 | 2.01 |
| Arqueada Inferior | 0.20 | -0.95 | 1.39 |
| Superior | 0.18 | -2.29 | 3.24 |
| Inferior | 0.71 | -1.55 | 2.34 |
| Nasal | 0.46 | -2.25 | 3.39 |

Tabela 5. Valores de mediana, percentil 5 e 95, da sensibilidade do campo visual para o grupocontrole, de acordo com cada área analisada.

| | Mediana | P5 | P95 |
|-------------------|---------|-------|------|
| Mácula | 0 | 0 | 0 |
| Arqueada Superior | -0.25 | -3.76 | 2.89 |
| Arqueada Inferior | -0.36 | -2.88 | 1.64 |
| Superior | -0.68 | -5.4 | 2.21 |
| Inferior | -0.59 | -3.73 | 2.28 |
| Nasal | -0.55 | -7.51 | 2.69 |
| | | | |

Tabela 6. Valores de mediana, percentil 5 e 95, da sensibilidade do campo visual para o grupo sem neurite óptica, de acordo com cada área analisada.

| | Mediana | P5 | P95 |
|-------------------|---------|-------|------|
| Mácula | 0 | 0 | 0 |
| Arqueada Superior | -0.64 | -3.96 | 1.27 |
| Arqueada Inferior | -0.29 | -3.88 | 1.12 |
| Superior | -1.11 | -4.57 | 2.4 |
| Inferior | -0.03 | -3.92 | 2.05 |
| Nasal | -1.84 | -8.6 | 1.4 |

Tabela 7. Valores de mediana, percentil 5 e 95, da sensibilidade do campo visual para o grupo com neurite óptica, de acordo com cada área analisada.

5.2. ELETRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL

A Figura 18-A mostra o gráfico tridimensional de densidade de respostas para o *kernel* de primeira ordem representando a média do grupo controle (n=20). Esta resposta varia de acordo com a excentricidade retiniana e pode ser melhor observada na Figura 18-B.



Figura 18. (A) Gráfico tridimensional da densidade de respostas do *kernel* de primeira ordem, e (B) representação das resposta individuais para cada área de retina estimulada, para o grupo controle.

Os registros gerados em resposta a cada área estimulada pela sequência-m foram agrupados de acordo com o procedimento descrito por Garway-Heath e comentado na parte referente a metodologia. Os gráficos nas Figuras 19 a 22 ilustram os valores medidos de amplitude e latência dos componentes N1 e P1 para o grupo controle. Pode-se observar que as maiores respostas medidas para ambos os componentes são encontrados na área 1, que corresponde à região macular. Esta área também representa a região com maior variabilidade de respostas entre os voluntários do grupo controle. Nas demais regiões, as respostas são menores, a variabilidade diminui e não existe uma diferença muito grande entre elas. Outro achado interessante foi a diferença de respostas entre os *kernels* avaliados. Amplitudes maiores foram encontradas nos componentes do *kernel* de primeira ordem.



Figura 19. Valores de amplitude do componente N1, para o *kernel* de primeira ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 20. Valores de amplitude do componente P1, para o *kernel* de primeira ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 21. Valores de amplitude do componente N1, para o *kernel* de segunda ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 22. Valores de amplitude do componente P1, para o *kernel* de segunda ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

As medidas correspondentes ao tempo implícito dos componentes N1 e P1 encontram-se representadas nas Figuras 23 e 24. Pode-se observar que os valores individuais do grupo controle variaram pouco, com exceção apenas da região macular do *kernel* de segunda ordem, quando comparada com as demais regiões. Esta pequena variação interpessoal observada tanto nas medidas correspondentes ao *kernel* de primeira ordem quanto nas do *kernel* de segunda ordem, sugere que os componentes identificados e escolhidos para este estudo, apesar de não serem propostos pela ISCEV, são consistentes e estão presentes em todos os sujeitos do grupo controle.



Figura 23. Gráfico representando os valores de tempo implícito dos componente P1 (preto) e N1 (cinza), para o *kernel* de primeira ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 24. Gráfico representando os valores de tempo implícito dos componente P1 (preto) e N1 (cinza), para o *kernel* de segunda ordem, para o grupo controle. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

A Figura 25 ilustra a resposta do ERGmf de um paciente com esclerose múltipla, quando apresentada na forma de um gráfico de densidades, para o *kernel* de primeira ordem. Em A, está a resposta da média do grupo controle, em B as respostas do olho sem história de neurite óptica e em C as respostas do olho com história de neurite óptica, do mesmo paciente. Através desta representação é possível avaliar a fixação do paciente através da identificação do pico foveal e da depressão correspondente ao nervo óptico. Além disso, percebe-se uma redução difusa nas respostas do paciente quando comparadas ao grupo controle. De forma semelhante as respostas do *kernel* de segunda ordem podem ser representados através do gráfico de densidades (Figura 26). Neste caso percebe-se uma redução generalizada de respostas já para o grupo controle e o pacientes utilizado como exemplo mostra respostas um pouco mais evidentes.



Figura 25. Gráfico tridimensional da densidade de respostas do *kernel* de primeira ordem. Em (A) está representada a média do grupo controle, em (B) as respostas do olho de um paciente sem história de neurite óptica e em (C) as respostas do olho de um paciente com história de neurite óptica.



Figura 26. Gráfico tridimensional da densidade de respostas do *kernel* de segunda ordem. Em (A) está representada a média do grupo controle, em (B) as respostas do olho de um paciente sem história de neurite óptica e em (C) as respostas do olho de um paciente com história de neurite óptica.

As Figuras 27 e 28 ilustram os resultados do grupo de pacientes com esclerose múltipla. Como pode ser observado, o comportamento individual dos pacientes seguiu o mesmo padrão apresentado pelo grupo controle. Nas medidas dos componentes N1 e P1 do *kernel* de primeira ordem, tanto os olhos com história de neurite óptica quanto os olhos sem história de neurite óptica apresentaram resultados dentro da faixa de normalidade, quando comparados ao grupo controle. Não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos (Anova de medidas repetidas, *p* <0.05).



Figura 27. Representação dos valores de amplitude do componente N1, do *kernel* de primeira ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 28. Representação dos valores de amplitude do componente P1, do *kernel* de primeira ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

Diferente dos resultados anteriores, as medidas de amplitude obtidas a partir dos componentes N1 e P1 do *kernel* de segunda ordem, sugerem um comportamento diferente, ilustrado nas Figuras 29 e 30. Em relação ao componente N1, muitos pacientes apresentaram amplitudes maiores de resposta quando comparados ao grupo controle. E isto foi mais evidente nos olhos com história de neurite óptica. Para as outras áreas este grupo diferiu de forma significativa do grupo controle (*p* <0.05; Anova de medidas repetidas).

Em relação ao componente P1, os resultados não foram diferentes. O grupo de pacientes com esclerose múltipla, de uma forma geral, apresentou amplitudes maiores quando comparadas ao grupo controle, e isto foi mais evidente nos olhos com história de neurite óptica. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para todas as áreas, com exceção da mácula, na qual o grupo de pacientes manteve-se dentro dos limites de normalidade (p <0.05; Anova de medidas repetidas).



Figura 29. Representação dos valores de amplitude do componente N1, do *kernel* de segunda ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 30. Representação dos valores de amplitude do componente P1, do *kernel* de segunda ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

Em relação ao tempo implícito dos componentes N1 e P1, o grupo de pacientes seguiu o mesmo padrão do grupo controle, porém resultados interessantes foram encontrados nas respostas referentes ao *kernel* de primeira ordem. Os valores do tempo implícito do componente N1 do grupo de pacientes foram de uma maneira geral, maiores que o do grupo controle, entretanto sem apresentar diferença estatisticamente significativa (p > 0.05; ANOVA de medidas repetidas) (Figuras 31 e 32)



Figura 31. Representação dos valores de tempo implícito do componente N1, do *kernel* de primeira ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 32. Representação dos valores de tempo implícito do componente P1, do *kernel* de primeira ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

Para o *kernel* de segunda ordem, os valores do tempo implícito dos componentes N1 e P1 para o grupo de pacientes com esclerose múltipla permaneceram dentro do limites de normalidade, quando comparado ao grupo controle (*p* >0.05; ANOVA de medidas repetidas) (Figuras 33 e 34). Todos os valores de medianas e intervalos de confiança estão representados nas Tabelas 8 a 31.



Figura 33. Representação dos valores de tempo implícito do componente N1, do *kernel* de segunda ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.



Figura 34. Gráfico representando os valores de tempo implícito do componente P1, do *kernel* de segunda ordem. O grupo controle está representado em vermelho (quadrados = mediana; barras = intervalo de confiança de 5 a 95%). Os valores individuais dos olhos sem história de neurite óptica estão representados em preto e os valores individuais dos olhos com história de neurite óptica em cinza. Área 1= macular; área 2= arqueada superior; área 3= arqueada inferior; área 4= superior, área 5= inferior, área 6= nasal.

| Amplitude N1 - K1 | | | | |
|-------------------|---------|-------|-------|--|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | -18.45 | -29.7 | -5.89 | |
| Arqueada Superior | -10.75 | -18.6 | -2.62 | |
| Arqueada Inferior | -8.8 | -16.5 | -2.51 | |
| Superior | -7.85 | -13.8 | -2.34 | |
| Inferior | -6.65 | -12 | -2.7 | |
| Nasal | -6.65 | -12.1 | -1.68 | |

Tabela 8. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do kernel deprimeira ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude N1 - K1 | | | | |
|-------------------|---------|--------|-------|--|
| SNO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | -17.70 | -26.61 | -7.51 | |
| Arqueada Superior | -10.40 | -17.34 | -3.82 | |
| Arqueada Inferior | -7.50 | -14.97 | -1.95 | |
| Superior | -8.40 | -13.35 | -3.57 | |
| Inferior | -6.20 | -11.89 | -1.21 | |
| Nasal | -6.80 | -12.84 | -2.18 | |

Tabela 9. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude N1 - K1 | | | |
|-------------------|---------|--------|--------|
| NO | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | -18.0 | -25.42 | -43.73 |
| Arqueada Superior | -11.2 | -15.82 | -26.78 |
| Arqueada Inferior | -9.4 | -15.33 | -24.72 |
| Superior | -8.4 | -14.06 | -22.57 |
| Inferior | -8.1 | -12.32 | -20.20 |
| Nasal | -8.0 | -12.85 | -20.96 |

Tabela 10. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude P1 - K1 | | | |
|-------------------|---------|-------|-------|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 49 | 16.18 | 82.65 |
| Arqueada Superior | 30.5 | 8.68 | 54.42 |
| Arqueada Inferior | 26.9 | 9.03 | 49.77 |
| Superior | 24.8 | 8.07 | 44.79 |
| Inferior | 22.4 | 8.98 | 39 |
| Nasal | 23.6 | 7.07 | 39.45 |

Tabela 11. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude P1 - K1 | | | | |
|-------------------|---------|-------|-------|--|
| SNO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 49.70 | 15.89 | 78.69 | |
| Arqueada Superior | 31.50 | 5.63 | 57.52 | |
| Arqueada Inferior | 22.60 | 5.13 | 47.29 | |
| Superior | 27.90 | 7.35 | 46.06 | |
| Inferior | 18.60 | 2.81 | 39.06 | |
| Nasal | 24.30 | 4.97 | 44.06 | |

Tabela 12. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude P1 - K1 | | | | |
|-------------------|---------|-------|-------|--|
| NO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 49.10 | 34.20 | 65.72 | |
| Arqueada Superior | 30.70 | 21.04 | 43.72 | |
| Arqueada Inferior | 27.30 | 14.36 | 42.80 | |
| Superior | 24.00 | 11.92 | 41.56 | |
| Inferior | 24.90 | 11.39 | 36.92 | |
| Nasal | 26.60 | 11.40 | 39.61 | |

Tabela 13. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude N1 - K2 | | | | |
|-------------------|---------|-------|-------|--|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 35.4 | 30.32 | 41.48 | |
| Arqueada Superior | 32.3 | 27.46 | 39.25 | |
| Arqueada Inferior | 32.3 | 26.3 | 39.6 | |
| Superior | 31.2 | 24.85 | 39.25 | |
| Inferior | 31.2 | 23.96 | 40.09 | |
| Nasal | 30.2 | 23.71 | 38.69 | |

Tabela 14. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude N1 - K2 | | | | |
|-------------------|---------|------|------|--|
| SNO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 34.4 | 30.3 | 38.4 | |
| Arqueada Superior | 32.3 | 29.0 | 35.8 | |
| Arqueada Inferior | 32.3 | 28.4 | 34.7 | |
| Superior | 31.2 | 27.4 | 35.5 | |
| Inferior | 32.3 | 28.3 | 35.3 | |
| Nasal | 31.2 | 27.5 | 35.2 | |

Tabela 15. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude N1 - K2 | | | | |
|-------------------|---------|------|------|--|
| NO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 34.4 | 30.3 | 38.4 | |
| Arqueada Superior | 32.3 | 29.0 | 35.8 | |
| Arqueada Inferior | 32.3 | 28.4 | 34.7 | |
| Superior | 31.2 | 27.4 | 35.5 | |
| Inferior | 32.3 | 28.3 | 35.3 | |
| Nasal | 31.2 | 27.5 | 35.2 | |

Tabela 16. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude P1 - K2 | | | | |
|-------------------|---------|-------|-------|--|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | -5.9 | -9.93 | -0.24 | |
| Arqueada Superior | -3.5 | -6.35 | -1.27 | |
| Arqueada Inferior | -2.55 | -4.72 | -0.81 | |
| Superior | -2 | -3.87 | -0.25 | |
| Inferior | -1.8 | -3.93 | -0.02 | |
| Nasal | -1.75 | -3.62 | -0.1 | |

Tabela 17. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude P1 - K2 | | | | |
|-------------------|---------|--------|-------|--|
| SNO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | -5.90 | -12.16 | 0.63 | |
| Arqueada Superior | -4.10 | -8.06 | -0.65 | |
| Arqueada Inferior | -3.70 | -6.99 | -0.65 | |
| Superior | -2.90 | -5.27 | -0.23 | |
| Inferior | -2.90 | -4.72 | -0.80 | |
| Nasal | -2.50 | -5.00 | -0.19 | |

Tabela 18. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Amplitude P1 - K2 | | | | |
|-------------------|---------|--------|-------|--|
| NO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | -6.50 | -15.10 | -0.68 | |
| Arqueada Superior | -6.40 | -9.08 | -3.03 | |
| Arqueada Inferior | -5.00 | -7.71 | -2.52 | |
| Superior | -3.30 | -6.19 | 0.07 | |
| Inferior | -3.50 | -5.77 | -1.31 | |
| Nasal | -4.00 | -6.58 | -0.79 | |

Tabela 19. Medianas dos valores de amplitude (nV), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito N1 - K1 | | | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|--|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 16.7 | 14.52 | 18.39 | |
| Arqueada Superior | 15.6 | 13.5 | 17.52 | |
| Arqueada Inferior | 15.6 | 14.1 | 16.68 | |
| Superior | 15.6 | 14.06 | 16.36 | |
| Inferior | 15.6 | 13.55 | 17.31 | |
| Nasal | 15.6 | 13.38 | 17.57 | |

Tabela 20. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de N1, do kernelde primeira ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito N1 - K1 | | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|
| SNO | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 16.7 | 14.58 | 19.51 |
| Arqueada Superior | 15.6 | 13.13 | 18.19 |
| Arqueada Inferior | 15.6 | 13.05 | 19.13 |
| Superior | 15.6 | 13.82 | 17.75 |
| Inferior | 15.6 | 13.22 | 19.01 |
| Nasal | 15.6 | 13.82 | 17.42 |

Tabela 21. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito N1 - K1 | | | | |
|-------------------------|---------|-------|--------|--|
| NO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 17.7 | 15.57 | -15.57 | |
| Arqueada Superior | 16.7 | 14.17 | -14.17 | |
| Arqueada Inferior | 15.6 | 14.08 | -14.08 | |
| Superior | 16.7 | 14.36 | -14.36 | |
| Inferior | 16.7 | 14.27 | -14.27 | |
| Nasal | 15.6 | 14.46 | -14.46 | |

Tabela 22. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito P1 - K1 | | | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|--|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 30.2 | 28.84 | 32.14 | |
| Arqueada Superior | 30.2 | 28.55 | 31.06 | |
| Arqueada Inferior | 30.2 | 28.72 | 30.75 | |
| Superior | 30.2 | 28.65 | 31.1 | |
| Inferior | 30.2 | 28.61 | 31.36 | |
| Nasal | 30.2 | 28.6 | 31.23 | |

Tabela 23. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de P1, do kernelde primeira ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito P1 - K1 | | | | | |
|-------------------------|---------|-------|--------|--|--|
| SNO | Mediana | P5 | P95 | | |
| Mácula | 31.2 | 28.40 | -28.40 | | |
| Arqueada Superior | 30.2 | 28.79 | -28.79 | | |
| Arqueada Inferior | 30.2 | 29.03 | -29.03 | | |
| Superior | 30.2 | 29.13 | -29.13 | | |
| Inferior | 30.2 | 28.94 | -28.94 | | |
| Nasal | 30.2 | 28.88 | -28.88 | | |

Tabela 24. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito P1 - K1 | | | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|--|
| NO | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 31.2 | 29.70 | 61.09 | |
| Arqueada Superior | 30.2 | 28.19 | 58.32 | |
| Arqueada Inferior | 30.2 | 28.53 | 58.89 | |
| Superior | 30.2 | 28.36 | 58.81 | |
| Inferior | 30.2 | 28.33 | 58.70 | |
| Nasal | 30.2 | 28.55 | 58.99 | |

Tabela 25. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de primeira ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito N1 - K2 | | | | |
|-------------------------|---------|------|------|--|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 | |
| Mácula | 52.1 | 49.4 | 54.9 | |
| Arqueada Superior | 50.0 | 47.5 | 51.9 | |
| Arqueada Inferior | 50.0 | 47.4 | 52.0 | |
| Superior | 49.0 | 46.9 | 51.2 | |
| Inferior | 49.0 | 46.3 | 52.1 | |
| Nasal | 49.0 | 46.5 | 50.8 | |

Tabela 26. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de N1, do kernelde segunda ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito N1 - K2 | | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|
| SNO | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 52.1 | -26.8 | 130.4 |
| Arqueada Superior | 50.0 | -20.7 | 120.8 |
| Arqueada Inferior | 50.0 | -18.4 | 118.6 |
| Superior | 49.0 | -6.3 | 105.0 |
| Inferior | 50.0 | -20.8 | 120.3 |
| Nasal | 50.0 | -1.5 | 100.5 |

Tabela 27. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito N1 - K2 | | | |
|-------------------------|---------|------|------|
| NO | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 53.1 | 46.9 | 56.8 |
| Arqueada Superior | 50.0 | 46.1 | 53.7 |
| Arqueada Inferior | 50.0 | 47.6 | 53.6 |
| Superior | 50.0 | 47.5 | 52.0 |
| Inferior | 50.0 | 47.7 | 53.1 |
| Nasal | 50.0 | 47.1 | 53.5 |

Tabela 28. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de N1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito P1 - K2 | | | |
|-------------------------|---------|------|-------|
| CTRL | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 11.20 | 2.10 | 20.93 |
| Arqueada Superior | 7.15 | 3.23 | 12.40 |
| Arqueada Inferior | 6.65 | 3.07 | 10.74 |
| Superior | 4.90 | 1.99 | 8.07 |
| Inferior | 4.95 | 1.78 | 8.84 |
| Nasal | 4.50 | 1.91 | 7.89 |

Tabela 29. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de P1, do kernelde segunda ordem, para o grupo controle, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito P1 - K2 | | | |
|-------------------------|---------|------|-------|
| SNO | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 11.60 | 1.74 | 22.27 |
| Arqueada Superior | 9.10 | 3.83 | 15.08 |
| Arqueada Inferior | 7.80 | 3.98 | 12.21 |
| Superior | 7.10 | 2.71 | 10.49 |
| Inferior | 6.50 | 2.77 | 10.02 |
| Nasal | 6.90 | 3.19 | 9.82 |

Tabela 30. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes sem história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

| Tempo Implícito P1 - K2 | | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|
| NO | Mediana | P5 | P95 |
| Mácula | 14.60 | 0.74 | 28.29 |
| Arqueada Superior | 12.00 | 1.75 | 19.59 |
| Arqueada Inferior | 10.60 | 2.65 | 16.92 |
| Superior | 6.80 | -0.40 | 13.45 |
| Inferior | 7.20 | 1.10 | 13.48 |
| Nasal | 6.80 | 0.67 | 13.58 |

Tabela 31. Medianas dos valores de tempo implícito (ms), com os percentis 5 e 95 de P1, do *kernel* de segunda ordem, para o grupo de pacientes com história de neurite óptica, para cada uma das regiões analisadas.

Seguindo a idéia proposta de identificar correlações entre as perdas encontradas no exame de campo visual e possíveis alterações retinianas registradas pelo ERG multifocal, foi realizada uma análise de correlação entre ambos os testes para o grupo de pacientes com esclerose múltipla. As áreas do campo visual que apresentaram redução da sensibilidade no grupo experimental, não se correlacionaram com as amplitudes ou com os valores de tempo implícito dos componentes N1 e P1, nas áreas correspondentes do eletrorretinograma multifocal, tanto em relação ao *kernel* de primeira ordem, quanto em relação ao de segunda ordem (p > 0.05) (Spearman Rank Order Correlation).

5.3. FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA ESPACIAL

A avaliação da sensibilidade ao contrate de luminância espacial foi realizada em 15 pacientes com esclerose múltipla e estes foram separados em dois grupos. O grupo sem história de neurite óptica foi formado por 14 olhos e o grupo com história de neurite por 16 olhos. Os resultados dos pacientes foram comparados a um grupo controle formado por 20 voluntários saudáveis. As médias e desvios padrão para os três grupos do estudo estão apresentados na Tabela 32.

Ambos os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa, em comparação com o grupo controle, para todas as freqüências espaciais testadas: 0,2 (F=16,91; p < 0,001); 0,5 (F=9,28; p < 0,001), 1,0 (F=12,51; p < 0,001), 1,9 (F=8,63; p = 0,001), 5,3 (F=11,86; p < 0,001), 9,7 (F=15,38; p < 0,001), 19,4 (F=15,38; p < 0,001),
(ANOVA e Tukey HSD Test, PostHoc Test). A análise realizada comparando os dois grupos de pacientes com esclerose múltipla mostrou que entre eles não foi observada diferença estatística, em todas as freqüências espaciais testa das (Tukey HSD Test, PostHoc Test), vistos na Figura 35.

Frequência espacial Controle Sem neurite óptica Neurite óptica 57,3 (±14,59) 23.44 (±15,87) 18.18 (±17,16) 0.2 (cpg) 0.5 (cpg) 97,6 (±58,49) 26.64 (±16,16) 26.19 (±12,10) 1 (cpg) 176,79 (±61,39) 72.33 (±48,67) 59.00 (±45.85) 1.9 (cpg) 205.8 (±62,13) 99.00 (±59,25) 90.38 (±77.73) 5.3 (cpg) 182,9 (±58,31) 80.25 (±58,77) 55.44 (±46.53) 9.7 (cpg) 91,7 (±31,72) 28.54 (±26,85) 24.82 (±26.39) 19.4 (cpg) 49,1 (±17,98) 9.85 (±12,67) 6.12 (±4.77)

Tabela 32. Médias dos limiares de sensibilidade ao contraste e desvios padrão dos grupos de pacientes em estudo e do grupo controle. Cpg: ciclos por grau.



Figura 35. Função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial. A média do grupo controle está representada pelos quadrados vermelhos e o intervalo de confiança de 5-95% pelas linhas vermelhas. Os círculos pretos representam os valores individuais de pacientes sem história de neurite óptica e os círculos cinza, os pacientes com história de neurite óptica. CPG: ciclos por grau de ângulo visual.

5.4. TESTE DO PEDESTAL

Neste teste foram avaliados 20 pacientes neste teste e comparados a 20 sujeitos do grupo controle.

As Figuras 36 e 37 ilustram os resultados do grupo controle, para as condições testadas. No paradigma pulsado (PPP) observou-se que os limiares de detecção de contraste eram mais altos nas condições mais extremas (7 e 19 cd/m²), ou seja aumentavam à medida que a luminância do Pedestal aumentava ou diminuía em relação ao fundo, enquanto que na condição central (12 cd/m²), o valor do limiar era menor, resultando em uma função em forma de "V" (Figura 36). Um achado interessante foi a variação do limiar de acordo com o tempo de apresentação do estímulo. Para a condição de apresentação de 17 ms, os limiares eram mais altos, enquanto que para a condição de 133 ms, os limiares diminuíram (Figura 36).

De forma diferente, no paradigma estacionário (SPP), os valores dos limiares aumentaram de forma progressiva á medida que a luminância do Pedestal em relação ao fundo aumentava. Novamente foram observados valores mais altos de limiares para a condição de 17 ms e valores vais baixos na condição de apresentação do estímulo de 133 ms. (Figura 37)



Figura 36: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo controle. Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma pulsado.



Figura 37: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo controle. Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma estacionário.

O grupo de pacientes foi inicialmente dividido em olhos com história de neurite óptica (11 olhos) e sem história de neurite óptica (29 olhos), entretanto como não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos (p > 0.05; Tukey Test), adotou-se apenas um grupo único para as comparações com o grupo controle. Os valores de média e erro padrão para cada uma das condições testadas estão apresentados na Tabela 33.

| SPP | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------|----------------------|--------------|--|--|--|--|
| | | | 133 ms | | | | | | | | |
| | 7 cd/m² | 12 cd/m² | 19 cd/m² | 7 cd | /m² | 12 cd/m ² | 19 cd/m² | | | | |
| Controles | 0,82 (±0,07) | 0,97 (±0,13) | 1,42 (±0,11) | 0,52 (± | :0,11) | 0,60 (±0,07) | 0,96 (±0,09) | | | | |
| SNO | 2,64 (±0,44) | 5,51 (±0,98) | 4,84 (±1,90) | 1,69 (± | :0,22) | 3,56 (±0,51) | 2,30 (±0,52) | | | | |
| NO | 2,34 (±0,38) | 6,05 (±1,01) | 4,64 (±0,54) | 1,59 (± | :0,15) | 3,08 (±0,55) | 2,21 (±0,37) | | | | |

| PPP | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------|----------------------|--------------|---------------------|----------------------|--------------|--|--|--|--|--|
| | | 17 ms | | | 133 ms | | | | | | |
| | 7 cd/m² | 12 cd/m ² | 19 cd/m² | 7 cd/m ² | 12 cd/m ² | 19 cd/m² | | | | | |
| Controles | 2,85 (±0,31) | 0,97 (±0,13) | 3,42 (±0,58) | 1,30 (±0,1 | 9) 0,60 (±0,07) | 1,66 (±0,22) | | | | | |
| SNO | 7,86 (±2,23) | 5,51 (±0,98) | 6,11 (±0,86) | 5,03 (±0,8 | 6) 3,56 (±0,51) | 3,33 (±0,45) | | | | | |
| NO | 7,75 (±2,61) | 6,05 (±1,01) | 7,77 (±1,34) | 6,92 (±2,0 | 5) 3,08 (±0,55) | 4,79 (±0,93) | | | | | |

Tabela 33: Valores de médias dos limiares de contraste e erros padrão dos grupos de pacientes em estudo e do grupo controle no teste do Pedestal. PPP: Paradigma pedestal pulsado. SPP: Paradigma pedestal estacionário. MS: milissegundos. SNO: Sem neurite óptica. NO: Com história de neurite óptica.

Quando comparados ao grupo controle, os pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla apresentaram um aumento nos limiares de contraste em todas as condições. Esta variação nos limiares de contraste apresentou diferença significativa para o paradigma pedestal pulsado (PPP) de 7 cd/m² (F=24,0; p =0,001), 12 cd/m² (F=25,8; p <0,01) e 19 cd/m² (F=11,2; p =0,007) em 17 ms, e de 7 cd/m² (F=20,3; p<0,001), 12 cd/m² (F=12,8; p <0,004) e 19 cd/m² (F= 13,2; p =0,004) em 133 ms. Para o paradigma pedestal estacionário (SPP), as diferenças foram observadas em 7 cd/m² (F= 10,6; p = 0,007), 12 cd/m² (F=25,8; p <0,001) e 19 cd/m² (F=5,8; p =0,034) em 17 ms, e em todas as luminâncias, em 133 ms: 7 cd/m² (F=7,1; p =0,021); 12 cd/m² (F=12,8; p =0,004) e 19 cd/m² (F=9,5; p =0,010). (ANOVA de medidas repetidas) Estes resultados estão representados nas Figuras 38 a 43.



Figura 38: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes com EM Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma estacionário.



Figura 39: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes com EM. Em cinza a condição de 133 ms e em preto a condição de 17 ms. Paradigma pulsado.



Figura 40: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes (cinza) e para o grupo controle (preto). Paradigma pulsado, tempo de apresentação do estímulo de 17 ms.



Figura 41: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes (cinza) e para o grupo controle (preto). Paradigma pulsado, tempo de apresentação do estímulo de 133 ms.



Figura 42: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo de pacientes (cinza) e para o grupo controle (preto). Paradigma estacionário, tempo de apresentação do estímulo de 17 ms.



Figura 43: Representação das médias (quadrados) e erros padrão (barras) dos limiares de detecção de contraste para o grupo experimental (cinza) e para o grupo controle (preto). Paradigma estacionário, tempo de apresentação do estímulo de 133 ms.

6. DISCUSSÃO

Aspectos relacionados a percepção de contraste de luminância e ao processamento visual foram avaliados neste trabalho, tanto em condições fisiológicas, descritas através de experimentos com o grupo controle saudável, quanto em uma condição patológica, representada por um grupo de pacientes com esclerose múltipla.

6.1. FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA

As vias de processamento retino-corticais em primatas compartilham muitas propriedades mas também apresentam diferenças interessantes. O interesse científico nestas diferenças pode trazer informações importantes sobre a contribuição de cada uma destas vias no processamento visual.

Nosso trabalho avaliou a sensibilidade ao contraste de luminância espacial em um grupo de pacientes, ao longo de sete frequências espaciais estacionárias. De acordo com os resultados, 19 de 28 pacientes apresentaram um desempenho abaixo da normalidade, em alguma faixa de freqüência espacial testada..

A literatura de como o sistema visual processa informações espaciais através da medida da sensibilidade ao contraste em pacientes com esclerose múltipla é vasta. O padrão de perda que nós encontramos em nossos pacientes é condizente com estudos anteriores. Plant e Hess (1987) avaliaram a sensibilidade ao contraste em pacientes com esclerose múltipla, em várias localizações do campo visual e encontraram apenas as freqüências espaciais baixas preservadas. Apesar da média do nosso grupo ter apresentado perda em todas as freqüências espaciais, se analisarmos individualmente, a concentração maior destas perdas ocorreu na faixa de frequências espaciais médias e altas. Regan e colaboradores (1977), descreveram achados semelhantes e sugeriram um comprometimento preferencial por algumas faixas de freqüências espaciais em um grupo semelhante de pacientes, reforçando a idéia de que mecanismos neurais responsáveis pela detecção de freqüências espaciais diferentes poderiam ser prejudicados de forma desigual na neurite óptica (Regan et al, 1977, Regan e Maxner, 1987; Plant e Hess, 1987). Achados semelhantes também foram descritos através de métodos eletrofisiológicos por Plant (1983), que encontrou atrasos maiores na latência dos componentes do potencial cortical visual provocado de pacientes com esclerose múltipla à medida que a freqüência espacial do estímulo aumentava. Entretanto, em um estudo complementar ao de 1977, Regan e colaboradores descreveram resultados de pacientes com perdas de sensibilidade ao contraste também nas frequências espaciais altas, sugerindo menor seletividade que a anteriormente descrita (Regan et al, 1981). De forma semelhante, outros estudos descreveram perdas não seletivas de sensibilidade ao contraste (Dain et al 1990; Vleugels et al, 1998; Logi et al, 2001; Rucker et al, 2006; Murav'eva et al, 2009).

Uma explicação para esta variação de achados pode estar relacionada com a variabilidade de manifestações clínicas da esclerose múltipla quando acomete o sistema visual aferente. Os sintomas visuais variam de acordo com a localização da lesão, a intensidade e a duração da crise, podendo variar desde uma discromatopsia leve até casos de perda visual grave na qual o paciente é incapaz de perceber um estímulo luminoso. Esta heterogeneidade de sintomas associada à organização anatômica das fibras nervosas que conduzem a informação visual pode dar origem a esta ampla lista de resultados descritos na literatura, pois a forma com que a doença se manifesta pode ser completamente diferente entre dois pacientes. As Figuras 44, 45 e 46 exemplificam esta variação e ilustram os resultados de acordo com a faixa de perdas de sensibilidade. Na Figura 44, os pacientes apresentaram uma perda difusa, em todas a frequências espaciais; na Figura 45 2 as perdas maiores estão localizadas nas frequências altas e a Figura 46 ilustra o único exemplo de um paciente com uma perda maior nas frequências espaciais baixas.



Figura 44: Função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial. A média do grupo controle está representada pelos quadrados vermelhos e o intervalo de confiança de 5-95% pelas linhas vermelhas. Os círculos cinza ilustram os resultados de 11 pacientes com esclerose múltipla. CPG: ciclos por grau de ângulo visual.



Figura 45: Função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial. A média do grupo controle está representada pelos quadrados vermelhos e o intervalo de confiança de 5-95% pelas linhas vermelhas. Os círculos cinza ilustram os resultados de 07 pacientes com esclerose múltipla. CPG: ciclos por grau de ângulo visual.



Figura 46: Função de sensibilidade ao contraste de luminância espacial. A média do grupo controle está representada pelos quadrados vermelhos e o intervalo de confiança de 5-95% pelas linhas vermelhas. Os círculos cinza ilustram os resultados de 01 paciente com esclerose múltipla. CPG: ciclos por grau de ângulo visual.

Quando utilizamos a média para avaliar o grupo, estamos sujeitos a encontrar resultados variados que caracterizam amplamente o comportamento de um grupo e todas as suas variáveis, entretanto falham quando tentamos caracterizar mecanismos patológicos seletivos em certos casos.

Muitos estudos já utilizaram a função de sensibilidade ao contraste espacial como ferramenta de avaliação do processamento paralelo visual, em situações fisiológicas e patológicas. A participação preferencial de células M e P mediando a detecção dos limiares de contraste em função da freqüência espacial deve estar relacionada aos tamanhos dos campos receptivos de cada grupo celular, o que explica a redução de sensibilidade das células M em função do aumento da freqüência espacial, quando aumentaria a sensibilidade das células P (Kaplan e Shapley, 1982). Merigan, em uma série de trabalhos, apresentou evidências da participação seletiva das vias M e P, ao longo da curva de sensibilidade ao contraste. De acordo com seus experimentos, lesões na via parvocelular resultariam em perdas de sensibilidade ao contraste nas freqüências espaciais médias e altas, enquanto que lesões na via magnocelular causariam perdas nas freqüências espaciais baixas (Merigan et al, 1991; Merigan e Maunsell, 1993).

A não ocorrência de uma perda preferencial descrita nos resultados médios do nosso grupo, sugere que existe preferencialmente um comprometimento difuso das vias magno e parvocelulares, avaliado pela função de sensibilidade ao contraste. A vantagem de termos utilizado um teste bem aceito e documentado pela literatura científica para caracterizar nosso grupo de pacientes ajudaria a confirmar as alterações relacionadas à percepção de contraste e, posteriormente permitiria partir para uma segunda etapa de avaliação utilizando metodologias mais recentes e menos conhecidas para melhor entender o papel das vias M e P na visão de contraste.

6.2. TESTE DO PEDESTAL

Apresentamos neste trabalho resultados que confirmam a idéia proposta por Pokorny e Smith (1997), de diferenciação psicofísica das vias magno e parvo celulares através da análise de variações de contraste em protocolos projetados para diferenciar essas vias. De acordo com o comportamento do grupo controle apresentado no paradigma pulsado, encontramos a assinatura descrita por Pokorny e Smith (1997) mostrando que a sensibilidade ao contraste para diferentes luminâncias é uma função em forma de V (Figura 36), característica da via parvocelular, com incremento do limiar de detecção de contraste para valores de luminância acima e abaixo da luminância do fundo (Smith e Pokorny, 2003; Smith, Pokorny e Sun, 2000). Também confirmamos a assinatura por eles descrita para o paradigma estacionário mostrando que a função apresenta um comportamento ascendente linear, relacionado à via magnocelular (Figura 37). Estes achados foram reproduzidos por muitos autores (Alexander et al, 2004; Sampson et al, 2008; Gualtieri et al, 2008, Gualtieri et al, 2010). O que estes achados, interpretados à luz da fisiologia retiniana, revelam, é que uma das vias, a parvocelular, sinaliza mudança de contraste, seja esta para estímulos mais ou menos intensos que o fundo de adaptação, enquanto para a outra via, a magnocelular, sinaliza contraste de forma diretamente dependente da intensidade do fundo de adaptação e não do sinal relativo ao fundo. Em outras palavras, para a via parvocelular, o que importa é a existência de uma diferença de contraste, havendo a mesma magnitude de resposta para contrastes positivos ou negativos. A resposta é ao contraste absoluto, não importando seu sinal. Por outro lado, para a via magnocelular, a resposta é dependente da intensidade do fundo.

Na retina e no núcleo geniculado lateral, as células ganglionares que compõem as vias M e P respondem de forma diferente a variações de contraste (Derrington e Lennie, 1984; Kaplan e Shapley, 1986). Esta resposta está diretamente relacionada à taxa de disparos de uma célula ganglionar em função do contraste, o que determina o ganho de contraste (*contrast gain*) (Figura 1) (Kaplan e Shapley, 1986). De acordo com esta figura, as células M apresentam maior sensibilidade ao contraste, mostrando um ganho de contraste bem maior do que o das células P e isto determinaria a forma da função adquirida por cada uma das vias em resposta a variações de contraste dadas pelo incremento ou decremento de luminância de um pulso em função da luminância (Pokorny e Smith, 1997).

As propriedades de respostas destas células frente a variações espaçotemporais associadas a processos corticais, predizem a sensibilidade do sistema visual a variações de contraste. Estas propriedades têm sido utilizadas para explicar a função linear atribuída à via M, cujos limiares de detecção de contraste aumentam monotonicamente de acordo com o aumento da iluminância retiniana em função do incremento do pedestal, comportando-se de acordo com a Lei de Weber (Figura 2) (Smith, Pokorny, Lee, & Dacey, 2008). Por outro lado, a função em V atribuída à via P, deve-se a uma menor saturação das células que formam esta via, e o ângulo de inclinação da função estaria diretamente relacionado à porcentagem do ganho de contraste deste grupo celular.

Nossos resultados do grupo controle também mostraram na situação do pedestal pulsado uma tendência a limiares menores em condições de decremento de luminância do pedestal que em situações de incremento (Figura 36) o que concorda com os descritos por Whittle (1986) e Pokorny e Smith (1997).

Em relação ao grupo de pacientes avaliado, um achado interessante pode ser visto nas Figuras 38 e 39. Ao analisarmos o formato das funções associadas à vias M e P, podemos observar que no paradigma pulsado ocorre uma redução da inclinação da função em V, quando comparada ao grupo controle. Aparentemente esta redução foi mais evidente frente a incrementos de iluminância retiniana (19 cd/m²). De forma semelhante, quando analisamos os resultados do paradigma estacionário, a função que no grupo controle seguia um aumento linear dos limiares, no grupo de pacientes apresentou uma quebra desta linearidade mostrando limiares mais altos na condição em que a iluminância retiniana era igual a do fundo (12 cd/m²).

Esta alteração no formato das funções de resposta ao contraste pode ser resultado de mudanças nas propriedades relacionadas ao ganho de contraste, cujo processo tem início ao nível das células ganglionares da retina (Kaplan e Shapley, 1986, Lee et al, 1990). Se pensarmos que a esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa com repercussões neuroftalmológicas, podemos sugerir que seja possível encontrar alterações na função retiniana, como descrito no nosso grupo de pacientes, devido a degenerações transneuronais no sistema retino-geniculocalcarino. Ao mostrar alterações em funções dependentes da atividade diferencial de diferentes tipos de células ganglionares da retina, nosso estudo confirma a existência de uma disfunção retiniana, também encontrada por Parisi e colaboradores em 1999, quando utilizaram o ERG de padrão para um estudo funcional e o OCT para avaliar morfologicamente a camada de fibras nervosas e de células ganglionares da retina em pacientes com esclerose múltipla.

Como Kaplan e Shapley (1986) afirmaram, a retina é a responsável pela grande diferença de detecção de contraste entre as vias M e P, porém para que esta diferença seja utilizada de uma forma útil, as vias que conectam o olho ao córtex visual precisam estar íntegras.

De acordo com Zele (Zele et al., 2010), alguns achados podem ocorrer em situações patológicas quando avaliamos a sensibilidade ao contraste através do teste do Pedestal. O paciente pode apresentar um comprometimento preferencial da via parvocelular, o que resultaria no aumento dos limiares de detecção de contraste apenas na função em forma de V (Figura 47-A); poderia apresentar um comprometimento preferencial da via magnocelular, resultando no deslocamento da função linear monotônica (Figura 47-B); ou ainda, poderia apresentar comprometimento em ambas as vias visuais, o que caracterizaria uma perda generalizada de sensibilidade ao contraste , observada pelo deslocamento de ambas as funções (Figura 47-C).



Figura 47: Exemplos de resultados do teste do Pedestal de acordo com o comprometimento da via visual. Em (A) ocorre um deslocamento da função em V, sugerindo danos ao sistema parvocelular; em (B) ocorre um deslocamento da função monotônica, sugerindo um dano ao sistema magnocelular; e em (C) ambas as funções estão deslocadas, sugerindo um comprometimento difuso das vias M e P. Modificada de Zele et al, 2010.

Seguindo o raciocínio proposto por Zele (Zele et al, 2010), os resultados dos pacientes avaliados neste estudo, mostram um aumento dos limiares de detecção de contraste no paradigma pulsado ilustrado pelo deslocamento da função em forma de V (Figura PED-3), sugerindo um comprometimento da via parvocelular, além de um aumento nos limiares detecção de contraste também no paradigma estacionário, observado na figura PED-4, sugerindo um comprometimento também da via magnocelular.

O presente estudo não permite comentar o controle de ganho pois para isso seria necessário medir ao menos dois pontos acima e dois pontos abaixo da intensidade de fundo. Por se tratar de um estudo com pacientes restringimos a situação de teste ao mínimo e medimos apenas um ponto acima e um abaixo da intensidade do pedestal. Assim, a inclinação das retas que uniriam os pontos acima e abaixo da intensidade de fundo não pode ser determinada. Nos dados originais de Pokorny e Smith (1997) pode-se observar que estas retas não incluem o limiar correspondente à intensidade em que o pedestal é igual ao fundo (Figura 48).



Figura 48: Limiares de discriminação de contraste medidos pelo paradigma pulsado. O ponto central, compartilhado pelo paradigma estacionário, não é incluído no cálculo da inclinação função em V. Modificada de Pokorny e Smith, 1997.

Nos nossos dados, a ligação desses pontos é feita apenas para facilitar a visualização dos resultados, não devendo ser interpretada como revelando uma inclinação correspondente ao fator de ganho. Apesar disso, pode-se ver que nos resultados dos pacientes, há uma forte assimetria entre as respostas acima e abaixo da intensidade do fundo, mostrando uma menor sensibilidade a mudanças de contraste para intensidades mais altas que o fundo.

<u>Comentários</u>

Mostramos duas formas diferentes de avaliação do processamento paralelo visual e do papel das vias M e P na percepção de contraste. Os resultados do grupo de pacientes avaliados pelos teste de sensibilidade ao contraste de luminância espacial confirmaram os descritos na literatura, caracterizando um grupo de pacientes com esclerose múltipla com perdas não seletivas em todas as faixas de frequências espaciais.

O teste do Pedestal apresentou bons resultados na avaliação retino cortical em grupos de pacientes com retinose pigmentar, glaucoma, neuropatia óptica de Leber e diabetes (Alexander et al, 2004; Sampson et al, 2008; Gualtieri et al, 2008, Gualtieri et al, 2010), caracterizando bem a percepção de contraste. Nada ainda foi publicado utilizando esta metodologia em pacientes com esclerose múltipla. Nossos dados sugerem um comprometimento não seletivo das vias magno e parvocelulares, confirmando os achados descritos pelo avaliação da sensibilidade ao contraste espacial.

6.3. AVALIAÇÃO DAS PERDAS NEURAIS E SUAS REPERCUSSÕES FUNCIONAIS

6.3.1. ERG MULTIFOCAL

Este estudo descreveu a utilização do ERG multifocal como ferramenta de avaliação da funcionalidade retiniana em pacientes com comprometimento do nervo óptico. O emprego desta técnica para a avaliação da camada de células ganglionares da retina já foi descrito em pacientes com glaucoma (Palmowski et al, 1997; Chan e Brown, 1999; Hasegawa et al, 2000; Hood et al, 2000; Palmoswki et al, 2004; Palmowski-Wolfe et al, 2006), neuropatia óptica hereditária de Leber (Kurtenbach et a, 2004) e em neurite óptica secundária a esclerose múltipla (Gundogan et al, 2007).

Nossos resultados concordam em parte com os resultados apresentados por Gundogan e colaboradores (2007) entretanto fomos um pouco mais a fundo na análise dos componentes do ERG multifocal. Nosso interesse foi estimulado pela possibilidade de utilizar apenas um teste para diferenciar lesões de retina das do nervo óptico, o que seria de grande utilidade clínica. Procuramos identificar contribuições da retina interna nos componentes do *kernel* de primeira ordem e no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem das respostas.

Em relação ao kernel de primeira ordem, nosso trabalho mostrou que a amplitude dos componentes N1 e P1 do grupo de pacientes com esclerose múltipla manteve-se dentro dos limites de normalidade quando comparada ao grupo controle. Frishman e colaboradores (2000), através de experimentos em primatas não humanos, sugeriram que a maior contribuição para o ERG multifocal seria originária das células bipolares. Hood e colaboradores (1999), identificaram uma variação na forma da onda do ERG multifocal também em primatas não humanos, após a utilização de uma substância bloqueadora dos potenciais de ação das células ganglionares, confirmando a teoria de Sutter e Bearse (1999) de que cada uma das respostas focais seria formada por dois componentes: 1 componente retiniano local e um 1 componente do nervo óptico; este último estaria relacionado aos potenciais de ação disparados pelas células ganglionares. Nossas medidas basearam-se na idéia de Sutter e Bearse, de que a atividade das células ganglionares estaria escondida de alguma forma em um componente da onda e acreditamos que seríamos capazes de medir através da amplitude de respostas a quantidade de células disparando em uma determinada região. Hood e colaboradores (1999) identificaram estes componentes em pacientes com glaucoma e retinopatia diabética, entretanto eram muito discretos, o que provavelmente justifica os resultados normais encontrados no nosso grupo de pacientes.

131

No parâmetro tempo implícito, encontramos um atraso nos valores do componente N1 entre o grupo de pacientes e o grupo controle apenas para o *kernel* de primeira ordem, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Hasegawa e colaboradores (2000) descreveram um aumento no tempo implícito nos componentes N1, P1 e N2 do *kernel* de primeira ordem em pacientes com glaucoma avançado. De forma semelhante, Fortune e colaboradores (1999) mostraram resultados de pacientes com retinopatia diabética e atraso no tempo implícito em todos os componentes da resposta do *kernel* de primeira ordem. Estes atrasos foram mais observados nos componentes mais tardios, ou seja, P1 e N2, os quais foram associados a resposta do primeiro slice do *kernel* de segunda ordem. Acreditamos que o fato de não termos encontrado este atraso significativo nos nossos pacientes deva-se a que nosso grupo não apresentava perdas grandes de campo visual, como o grupo estudado por Hasegawa, e que esta ocorrência esteja relacionada à quantidade de células ganglionares afetadas.

Em relação ao *kernel* de segunda ordem, nossos resultados foram interessantes. Os componentes N1 e P1 dos pacientes com esclerose múltipla apresentaram diferença estatística significativa, principalmente para o grupo com história de neurite óptica. Estes resultados foram encontrados em quase todas as áreas analisadas, com exceção da mácula. O fato da região macular não ter apresentado esta diferença deve-se provavelmente a grande variabilidade interpessoal de respostas, identificada inclusive no próprio grupo controle. Apesar do controle cuidadoso da fixação tanto nos voluntários do grupo controle quanto nos pacientes, acreditamos que pequenos desvios de fixação possam ter influenciado esta variabilidade maior da região macular, por se tratar de uma área menor em comparação às demais. Os valores de amplitude que apresentaram diferença significativa foram, entretanto surpreendentemente mais elevados do que os do grupo controle.

De acordo com Hood (2000), o *kernel* de segunda é uma medida de como a resposta do ERGmf é influenciada pela adaptação sucessiva a vários flashes. O primeiro *slice* mede o efeito imediato após um flash, o segundo *slice* mede o efeito após 2 flashes e assim por diante. Em resumo, o *kernel* de segunda ordem é obtido através de uma operação matemática que subtrai 2 respostas seguidas: a primeira obtida num estado inicial ou zero de adaptação e a segunda, obtida após esta área da retina ter sofrido a influência de um flash. Sendo assim, *kernel* de segunda ordem pode fornecer informações importantes acerca dos mecanismos adaptativos não lineares da retina.

O processo de adaptação que ocorre na retina existe para modular a sensibilidade neuronal de acordo com a intensidade dos sinais que chegam até a retina, aumentando ou diminuindo a resposta das células envolvidas neste processo (Demb, 2008). Este processo é mediado pelas células ganglionares da retina e, nos primatas, ocorre através de interações, muitas vezes inibitórias, com as células bipolares e amácrinas (Baccus e Meister, 2002).

As alterações nas respostas do *kernel* de segunda ordem, descritas no nosso trabalho podem estar relacionadas a mudanças nestes mecanismos adaptativos, em decorrência de danos crônicos à camada de células ganglionares da retina nestes pacientes com esclerose múltipla.

6.3.2. CAMPO VISUAL

Na oftalmologia a campimetria visual pode ser considerada como exame padrão para a avaliação funcional visual. Muitos estudos vêm tentando relacionar os defeitos campimétricos a perdas nas células ganglionares da retina em doenças do nervo óptico, entretanto esta relação não segue um padrão linear devido a um grande número de variáveis, como a perda de células ganglionares antecedendo a alteração campimétrica (Harwerth et al, 1999), e a grande variação interpessoal de perdas de sensibilidade que ocorrem em casos de perdas de células ganglionares (Swanson et al, 2004; Drasdo et al, 2008), provavelmente devido à grande diversidade anatômica desta células (Curcio e Allen, 1990).

Em nosso trabalho procuramos uma forma de minimizar esta variação anatômica adotando uma análise que respeitasse a anatomia do nervo óptico projetada na retina. O mapa proposto por Garway-Heath (Garway-Heath et al, 2000) foi uma ferramenta importante para que pudéssemos simplificar o estudo das perdas funcionais em pacientes com esclerose múltipla e buscar correlações localizadas com a camada de células ganglionares da retina através das respostas eletrofisiológicas.

Mostramos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem história de neurite óptica, na avaliação realizada fora dos períodos de crise, para os para os índices globais MD e PSD, bem como para todas as áreas analisadas. Em relação ao grupo controle, os pacientes apresentaram um desempenho abaixo da media, para todos os índices avaliados. Não houve uma região mais afetada, sendo a perda de sensibilidade considerada difusa.

Nossos resultados confirmam achados anteriores (Keltner et al, 1999; Sisto et al, 2005; ONTT, 2008) que descreveram perdas difusas de sensibilidade, entretanto nossos pacientes com história de neurite óptica apresentaram desempenho semelhante ao grupo sem história de NO, diferente de Lycke et al (2001).

A relação entre a perda neural e medidas psicofísicas de sensibilidade visual envolve mecanismos de detecção espaciais e temporais. Isto significa que se existirem mecanismos diferentes participando da detecção de um estímulo, este estímulo será detectado quando algum destes mecanismos responder (Robson e Graham, 1981). Este princípio é conhecido como somação de probabilidade (*probability summation*), baseia-se nos campos receptivos das células ganglionares e pode explicar parte da não linearidade entre danos neuronais e perdas de sensibilidade do campo visual (Harwerth, 2002). As perdas difusas encontradas nos nossos pacientes, mesmo após episódios de neurite óptica são um bom exemplo de que o sistema visual encontra maneiras de equilibrar danos anatômicos localizados através de mecanismos funcionais compensatórios.

Tentamos buscar correlações entre as perdas de sensibilidade no campo visual e alterações de respostas no ERGmf entre os pacientes com esclerose múltipla. Realizamos as análises esperando combinar as respostas das células ganglionares nas mesmas áreas do campo visual, mas não foi possível traçar nenhum paralelo.

As tentativas de comparar respostas psicofísicas e eletrofisiológicas localizadas devem ser realizadas com cuidado. Devemos lembrar que a campimetria visual mede um limiar psicofísico e as respostas eletrofisiológicas, como as do

135

ERGmf, são resultado de medidas supralimiares, além do que estes testes avaliam a participação de grupos celulares diferentes (Hood e Zhang, 2000).

Uma outra dificuldade que deve ser levada em consideração é que a posição dos pontos testados pelo campo visual não corresponde exatamente aos pontos testados pelo ERGmf. Por este motivo e pela perda difusa observada no nosso grupo de pacientes, preferimos analisar grandes áreas em ambos os testes, ao invés de realizar comparações ponto a ponto.

Apesar de todos estes cuidados, como mencionado anteriormente, ainda assim não foi possível encontrar correlações entre os dois testes. Sugerimos duas hipóteses para explicar este resultado. Primeiro, a contribuição da retina interna para o ERGmf existe, porem é pequena, e por este motivo não foi suficiente para confirmar as perdas de sensibilidade nas mesmas regiões do campo visual. Segundo, a medida do campo visual é uma medida psicofísica que envolve a avaliação da via visual como um todo, desde a retina até o córtex occipital. Não sabemos ao certo a origem da perda de sensibilidade apresentada pelo grupo de pacientes com esclerose múltipla, pois era um grupo heterogêneo quanto à sintomatologia durante as crises, portanto corremos o risco de ter tentado medir respostas celulares em pontos diferentes da via visual.

Apesar dos resultados variados, acreditamos que a avaliação psicofísica pela campimetria visual fornece informações importantes acerca da qualidade de visão de pacientes com esclerose múltipla durante períodos assintomáticos da doença, e concordamos com a idéia de que este exame ainda seja considerado o "padrão ouro" para a neuroftalmologia.

136

7. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste trabalho possibilitaram as seguintes conclusões:

- Pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla apresentam perda de sensibilidade ao contraste de luminância, sendo esta não relacionada a existência de episódios de neurite óptica.
- 2- Para a média do grupo analisado, a perda de sensibilidade ao contraste ocorre em todas as frequências espaciais, entretanto 36% dos pacientes com resultados alterados apresentaram uma perda mais seletiva às frequências espaciais médias e altas. Acreditamos que esta diferenciação ocorra devido à heterogeneidade dos pacientes em conseqüência da variedade de sintomas visuais durante os episódios de desmielinização.
- 3- De acordo com o teste do Pedestal, a percepção de contraste mediada tanto pela via magnocelular quanto pela via parvocelular estão prejudicadas, não havendo um comprometimento seletivo.
- 4- É possível identificar contribuições da camada de células ganglionares da retina nos componentes do eletrorretinograma multifocal, entretanto esta contribuição é pequena, o que torna este exame pouco sensível para o diagnóstico e acompanhamento de neuropatias ópticas.
- 5- O exame de campo visual mostrou perdas difusas de sensibilidade em todos os pacientes com esclerose múltipla, durante a fase assintomática da doença; estas perdas não foram não relacionadas às alterações observadas no ERG multifocal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Arden G. B. & Gucukoglu, A. G. (1978) Grating test of contrast sensitivity in patients with retrobulbar neuritis. *Archives of Ophthalmology*, 96, 1626-1629.
- Arnulf, A. & Dupuy, O. (1960). The transmission of contrasts by the optical system of the eye and the retinal thresholds of contrast. *C R. Hebd.* Seances Academy of Science, 250, 2757-2759.
- Alexander, K. R., Barnes, C. S., Fishman, G. A., Pokorny, J., & Smith, V. C. (2004). Contrast-processing deficits in melanoma-associated retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45, 305–310.
- 4. Baccus, S. A., & Meister, M. (2002). Fast and Slow Contrast Adaptation in Retinal Circuitry. *Neuron*, 36, 909 919.
- Balcer, L. J., Baier, M. L., Cohen, J. A., Kooijmans, M. F., Sandrock, A. W., Nano-Schiavi, M. L., Pfohl, D. C., Mills, M., Bowen, J., Ford, C., Heidenreich, F. R., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Stuart, W. H., Ying, G. S., Galetta, S. L., Maguire, M. G. & Cutter, G. R. (2003). Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*, *61*, 1367-1373.
- Bearse, M. A., Jr., Shimada, Y. & Sutter, E. E. (2000). Distribution of oscillatory components in the central retina. *Documenta Ophthalmologica*, 100, 185-205.
- Beck, R. W. (1988) The Optic Neuritis Treatment Trial. Archives of Ophthalmology, 106(8), 1051-3
- Beck, R. W., Trobe, J. D., Moke, P. S., Brodsky, M. C., Buckley, E. G., Chrousos, G. A., Goodwin, J. A., Guy, J. R., Katz, B., Kaufman, D. I., Keltner, J. L., Kupersmith, M. J., Miller, N. R., OrengoNania, S., Savino, P. J., Shults, W. T., Smith, C. H., Thompson, H. S. & Wall, M. (1997). Visual function 5 years after optic neuritis experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Archives of Ophthalmology, 115,* 1545-1552.
- *9.* Beck RW, Gal RL, Bhatti MT *et al.* (2004). Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial.

American Journal of Ophthalmology, 137, 77–83.

- Bengtsson, B., Olsson, J., Heijl, A., Rootzén, H. (1997). A new generation of alghoritms for computerized threshold perimetry SITA. <u>Acta</u> <u>Ophthalmologica Scandinavica</u>, 75, 368-375.
- Bobak, P., Bodis-Wollner, I. & Guillory, S. (1987). The effect of blur and contrast on VEP latency: comparison between check and sinusoidal and grating patterns. *Electroencephalography and Clinical.Neurophysiology*, <u>68</u>, 247-255.
- 12. Bodis-Wollner, I. (1972). Visual acuity and contrast sensitivity in patients with cerebral lesions. *Science*, *178*, 769-771.
- 13. Brown, K. T. (1968) The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Research, 8,* 633-677.
- Brusa, A., Jones, S. J., Kapoor, R., Miller, D. H. & Plant, G. T. (1999). Longterm recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials. *Journal of Neurology, 246,* 776-782.
- 15. Campbell, F. W. & Green, D. G. (1965). Optical and retinal factors affecting visual resolution. *Journal of Physiology*, *181*, 576-593.
- 16. Campbell, F. W. & Gubisch, R. W. (1966). Optical quality of the human eye. *Journal of Physiology*, 186(3), 558-578.
- 17. Campbell, F. W. & Robson, J. G. (1968). Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *Journal of Physiology, 197,* 551-566.
- Campbell, F. W. & Maffei, L. (1970) Electrophysiological evidence for the existence of orientation and size detectors in the human visual system. *Journal of Physiology*, 207; 635-652.
- Chan, H. L., Brown, B. (1999) Multifocal ERG changes in glaucoma.
 Ophthalmic Physiol Opt, 19(4), 306-316.
- Cheng, H., Laron, M., Schiffman, J. S., Tang, R. A., Frishman, L.J. (2007) The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 48(12), 5798-805.

- Chylack, L. T., Wolfe, J. W., Singer, D. M., Leske, M. C., Bullimore, M. A., Bailey, I.L., Friend, J., MacCarthy, D & Wu, S.Y. (1993). The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch Ophthalmol, 111(6): 831-836.
- Cleary, P. A., Beck, R. W., Anderson, M. M. *et al.* (1993) Design, methods, and conduct of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Control Clinical Trials*, 14, 123–142.
- 23. Cornsweet, T. (1970). Visual Perception. Oxford: Academic Press.
- 24. Curcio, C. A., & Allen, K. A. (1990) Topography of Ganglion Cells in Human Retina. *The Journal of Comparative Neurology*, 300, 5-25.
- 25. Dacey, D.M. & Lee, B.B. (1994). The "blue-on" opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature, 367,* 731-735.
- 26. Dacey, D. M. (1999). Primate retina: cell types, circuits and colour opponency. *Progress in Retina and Eye Research, 18,* 737-763.
- Dain, S. J., Rammohan, K. W., Benes, S.C., King-Smith, P. E. (1990) Chromatic, spatial and temporal losses of sensitivity in multiple sclerosis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 31, 548-558.
- De Monasterio, F. M. & Gouras, P. (1975) Functional properties of ganglion cells of the reshus monkey retina. *Journal of Physiology*, 251, 197-216.
- 29. Demb, J. (2008) Functional circuitry of visual adaptation in the retina. *Journal of Physiology*, 586(18), 4377-4384.
- 30. Derrington, A. M., Krauskopf, J. & Lennie, P. (1984). Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *Journal of Physiology*, *357*, 241-265.

- 31. Derrington, A. M., Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivity of neurons in lateral geniculate nucleous of macaque. *Journal of Physiology*, *357*, 219-240.
- Deryck, O., Ketelaer, P., Dubois, B. (2006). Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 720-723.
- De Valois, R. L., Morgan, H., Snodderly, D. M. (1974) Psychophysical studies of monkey vision - 3. Spatial luminance contrast sensitivity tests of macaque and human observers. *Vision Research*, 14(1):75-81.
- Drasdo, N., Mortlock, K. E., and North, R. V. (2008) Ganglion Cell Loss and Dysfunction: Relationship to Perimetric Sensitivity. *Optometry and Vision Science*, 85, 1036-1042.
- Ebers, G. C. (1983). Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurology Clinics*, 1, 645-654.
- 36. Ebers, G. C. (1985). Optic neuritis and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 42(7), 702-704.
- Elliot D. B., North, I., Flanagan, J. (1997). Confrontation visual field tests.
 Ophthalmic and Physiological Optics, 17, S17-S24.
- Fallowfield, L. & Krauskopf, J. (1984). Selective loss of chromatic sensitivity in demyelinating disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 25, 771–773
- 39. Feinsod, M. & Hoyt, W.F. (1975) Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis: how early VER components reflect axon loss and conduction defects in optic pathways. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 38, 1109–1114.
- Fisher, J. B., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Galetta, S. L., Volpe, N. J., Nano-Schiavi, M. L., Baier, M. L., Frohman, E. M., Winslow, H., Frohman, T. C., Calabresi, P. A., Maguire, M. G., Cutter, G. R. & Balcer, L. J. (2006). Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiplesclerosis. *Ophthalmology*, *113*, 324-332.

- 41. Flanagan, P. & Markulev, C. (2005). Spatio-temporal selectivity of loss of colour and luminance contrast sensitivity with multiple sclerosis and optic neuritis. *Ophthalmic and Physiology Optics*, *25*, 57-65.
- 42. Flanagan, P. & Zele, A. J. (2004). Chromatic and luminance losses with multiple sclerosis and optic neuritis measured using dynamic random luminance contrast noise. *Ophthalmic and Physiology Optics, 24,* 225-233.
- 43. Fortune, B., Schneck, M.E., Adams, A.J. (1999) Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology Vision Science*, 40(11):2638-51.
- Fraser, C. L., Klistorner, A., Graham, S. L., Garrick, R., Billson, F. A. & Grigg,
 J. R. (2006). Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. *Ophthalmology*, *113*, 315-323.
- 45. Frisen, L. & Hoyt, W.F. (1974) Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopic identification in patients with and without visual complaints. *Archives of Ophthalmology*, 92, 91–97.
- Frishman, L. J., Saszik, S., Harwerth, R. S., Viswanathan, S., Li, Y., Smith, E. L., III, Robson, J. G. & Barnes, G. (2000). Effects of experimental glaucoma in macaques on the multifocal ERG. Multifocal ERG in laser-induced glaucoma. *Documenta Ophthalmologica*, 100, 231-251.
- Frohman, E., Costello, F., Zivadinov, R., Stuve, O., Conger, A., Winslow, H., Trip, A., Frohman, T. & Balcer, L. (2006). Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, *5*, 853-863.
- Frohman, E. M., Frohman, T. C., Zee, D. S., McColl, R. & Galetta, S. (2005a). The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, *4*, 111-121.
- Frohman, E. M., Stuve, O., Havrdova, E., Corboy, J., Achiron, A., Zivadinov, R., Sorensen, P. S., Phillips, J. T., Weinshenker, B., Hawker, K., Hartung, H. P., Steinman, L., Zamvil, S., Cree, B. A., Hauser, S., Weiner, H., Racke, M. K. & Filippi, M. (2005b). Therapeutic considerations for disease progression in multiple sclerosis: evidence, experience, and future expectations. *Archives of Neurology, 62,* 1519-1530.

- 50. Garway-Heath, D.F., Poinoosawmy, D., Fitzke, F.W., Hitchings, R.A. (2000) Mapping the visual fields to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*, *107*, 1809-1815.
- Grover, L. K., Hood, D. C., Ghadiali, Q., Grippo, T. M., Wenick, A. S., Greenstein, V. C., Behrens, M. M., Odel, J. G. (2008) A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Documenta Ophthalmologica*, 117; 121-128.
- 52. Gualtieri, M., Bandeira, M., Reis, D., et al. (2006). Desenvolvimento e aplicação do programa para avaliação psicofísica de processamentos magno e parvocelulares. In <u>FeSBE 2006</u>, On-line.
- 53. Gualtieri, M., Bandeira, M., Hamer, R. D., Costa, M. F., Oliveira, A. G., Moura, A. L., et al. (2008). Psychophysical analysis of contrast processing segregated into magnocellular and parvocellular systems in asymptomatic carriers of 11778 Leber's hereditary optic neuropathy. Visual Neuroscience, 25, 469–474
- 54. Gualtieri, M., Bandeira, M., Hamer, R.D., Damico, F. M., Moura, A. L. A., Ventura, D. F. (2010) Contrast sensitivity mediated by inferred magnoand parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without nonproliferative retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Aceito para publicação.
- 55. Gundogan, F. C., Demirkaya, S., Sobaci, G. (2007) Is Optical Coherence Tomography Really a New Biomarker Candidate in Multiple Sclerosis?—A Structural and Functional Evaluation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48, 5773-5781.
- Hafler, D. A., Slavik, J. M., Anderson, D. E., O'Connor, K. C., De, J. P. & Baecher-Allan, C. (2005). Multiple sclerosis. *Immunology Review, 204*, 208-231.
- 57. Halliday, A. M., McDonald, W. I., Mushin J. (1972). Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 6;1(7758), 982-5.

- 58. Halliday, A. M., McDonald, W. I. & Mushin, J. (1973). Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *British Medical Journal, 4,* 661-664.
- Harrison, A. C., Becker, W. J. & Stell, W. K. (1987). Color-Vision Abnormalities in Multiple-Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 14, 279-285.
- Harwerth, R. S., Carter–Dawson, L., Shen, F., Smith, E. L., and Crawford,
 M. L., J. (1999) Ganglion Cell Losses Underlying Visual Field Defect from
 Experimental Glaucoma. *. Investigative Ophthalmology & Visual Science*,
 10, 2242-2250.
- Harwerth, R. S., Crawford, M. L., Frishman, L.J., Viswanathan, S., Smith, E.
 L. 3rd, Carter-Dawson, L. (2002) Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Progress in Retina and Eye Research*, 21(1); 91-125.
- 62. Hasegawa, S., Takagi, M., Usui, T., Takada, R., Abe, H. (2000). Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 41,* 1597-1603.
- Hauser, S. L., Bresnan, M. J., Reinherz, E. L. & Weiner, H. L. (1982). Childhood multiple sclerosis: clinical features and demonstration of changes in T cell subsets with disease activity. *Annals of Neurology*, *11*, 463-468.
- 64. Hess, R. & Plant, G. (1983) The effect of temporal frequency variation on threshold contrast sensitivity deficits in optic neuritis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 46, 322-330
- 65. Holder, G. E. (2001). Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Progress in Retinal and Eye Research, 20,* 531-561.
- 66. Holder, G. E. (2004). Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye, 18,* 1133-1143.
- 67. Hood, D. C. (2000). Assessing retinal function with the multifocal technique. *Progress in Retina.and Eye Research, 19,* 607-646.
- 68. Hood, D. C., Frishman, L. J., Saszik, S. & Viswanathan, S. (2002). Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *43*, 1673-1685.
- Hood, D. C., Karen Holopigian, Vivienne Greesnstein, William Seiple, Ju Li, Erich E. Sutter & Ronald E. Carr (1998). Assessment of Local Retinal Function in Patients with Retinitis Pigmentosa Using the Multi-focal ERG Technique. *Vision Research, 38,* 163-179.
- 70. Hood, D. C., Odel, J. G., Chen, C. S. & Winn, B. J. (2003). The multifocal electroretinogram. *Journal of Neuroophthalmology*, *23*, 225-235.
- Hood, D. C., Vivienne Greenstein, Laura Frishman, Karen Holopigian, Suresh Viswanathan, William Seiple, Jameel Ahmed & John G. Robson (1999). Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. *Vision Research, 39,* 2285-2291.
- 72. Hood, D. C., Zhang, X., Greenstein, V. C., Kangovi, S., Odel, J. G., Liebmann, J. M. & Ritch, R. (2000). An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Investigative Ophthalmolology and Visual Science, 41,* 1580-1587.
- Hood, D. C. & Zhang, X. (2000) Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Documenta Ophthalmologica*, 100; 115–137.
- 74. Hood, D.C. and Kardon, R.H. (2007) A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in Retina and Eye Research, 26* (6): 688-710.
- Hood, D. C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J. S., Palmowski-Wolfe, A. M. (2008). ISCEV Guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Documenta Ophthalmologica*, 116, 1-11.
- Hoyt, W. F., Schlicke, B., Eckelhoff, R. J. (1972). Fundoscopic appearance of a nerve-fibre-bundle defect. *Brithish Journal of Ophthalmology*, 56; 577.

- 77. Kaplan, E. & Shapley, R. M. (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleous of macaque monkeys. *Journal of Physiology*, 330, 125-143.
- 78. Kaplan, E. & Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of National Academy of Science, USA, 83,* 2755-2757.
- Keltner, J. L., Johnson, C. A., Spurr, J. & Beck, R. W. (1999) Comparison of Central and Peripheral Visual Field Properties in the Optic Neuritis Treatment Trial. *American Journal of Ophthalmology*, 543-553.
- Kilavik, B. E., Silveira, L. C. L. & Kremers, J. (2003). Centre and surround responses of marmoset lateral geniculate neurons at different temporal frequencies. *Journal of Physiology*, *546* (3), 903-919.
- Kondo, M, Myiake, Y., Horiguchi, M., Suzuki, S., Tanikawa, A. (1995).
 Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 36,* 2146-2150.
- Kornek, B. & Lassmann, H. (1999). Axonal pathology in multiple sclerosis.A historical note. *Brain Pathology*, *9*, 651-656.
- Kornek, B., Storch, M. K., Weissert, R., Wallstroem, E., Stefferl, A., Olsson, T., Linington, C., Schmidbauer, M. & Lassmann, H. (2000). Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *American Journal of Pathology*, 157, 267-276.
- 84. Kremers, J., Lee, B. B. and Kaiser, P. K. (1992). Sensitivity of macaque retinal ganglion cells and human observers to combined periodic waveforms. *Vision Research, 33,* 1997-2011.
- 85. Kremers, J., Silveira, L. C. L. & Kilavik, B. E. (2001). Influence of contrast on the responses of marmoset lateral geniculate cells to drifting gratins. *Journal of Neurophysiology*, *85*, 235-246.
- 86. Kuffler, S.W. (1952). Neurons in the Retina Organization, Inhibition and Excitation Problems. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 17,* 281-292.
- 87. Kurtenbach, A., Leo-Kottler, B. & Zrenner, E. (2004). Inner retinal contributions to the multifocal electroretinogram: patients with Leber's

hereditary optic neuropathy (LHON). Multifocal ERG in patients with LHON. *Documenta Ophthalmologica, 108,* 231-240.

- Kurtzke, J. F. (1977). Geography in multiple sclerosis. Journal of Neurology, 215, 1-26.
- Laron, M., Cheng, H., Zhang, B., Schiffman, J. S., Tang, R. A., Frishman, L. J. (2010) Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 16 (4), 412-426.
- Lassmann, H. (1998) Multiple Sclerosis Pathology. In: Compston, A. (Ed.), Mc Alpine's Multiple Sclerosis (3RD ed), Churchill Livingstone.
- Lassmann, H., Bruck, W. & Lucchinetti, C. (2001). Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 7, 115-121.
- 92. Lee, B. B., Smith, V. C., Martin, P., Valberg, A. (1990) Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers. *Journal of Optical Society of America*, 12, 2223-2236.
- 93. Lee, B. B., Pokorny, J., Smith, V. C, Kremers, J. (1994). Responses to pulses and sinusoids in macaque ganglion cells. *Vision Research, 35,* 2743-2758.
- 94. Lee B. B. (1996). Minireview. Receptive field structure in the primate retina. *Vision Research 36* (5), 631-644.
- 95. Lee, B. B. (2004) Paths to colour in the retina. *Clinical & Experimental Ophthalmology. 87,* (4–5), 239–248.
- 96. Livingstone M. S., Hubel, D. H. (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement and depth. *The Journal of Neuroscience*, *7* (11), 3416-3468.
- 97. Lycke, J., Tollesson, P. O., Frisén, L. (2001) Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 248, 1079-1086.
- 98. Logi, F., Pellegrinetti, A., Bonfiglio, L., Baglini, O., Siciliano, G., Ludice, A. & Sartucci, F. (2001). Effects of grating spatial orientation on visual evoked

potentials and contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Acta Neurology Scandinavia*, *103*, 97-104.

- Lloyd, R. I. (1936). Evolution of Perimetry. *Archives of Ophthalmology*, 15, 713.
- 100. Martin, P. R. (2004). Colour through the thalamus. *Clinical & Experimental Ophthalmology. 87,* (4–5), 249–257.
- Martin, P. R., White, A. J., Goodchild, A. K., Wilder, H. D. and Sefton, A. E.
 (1997) Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *European Journal of Neuroscience*, *9*, 1536-1541.
- 102. McMahon, M. J., Lankheet, M. J., Lennie, P., Williams, D. R. (2000) Fine structure of parvocellular receptive fields in the primate fovea revealed by laser interferometry. *Journal of Neuroscience*, 20(5); 2043-2053.
- 103. Merigan, W. H., Katz, L. M., Maunsell, J. H. R. (1991). The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *11*, 994-1001.
- 104. Merigan, W. H. & Maunsell, J. H. R. (1993). How parallel are the primate visual pathways? *Annual Review Neuroscience*. *16*, 369-402.
- 105. Miller N. R., Newman, N. J., Biousse, V., Kerrison, J. B. (2008). Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology: the essentials (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- 106. Mizener, J. B., Kimura, A. E., Adamus, G., Thirkill, C. E., Goeken, J. A. & Kardon, R. H. (1997). Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *American Journal of Ophthalmology, 123,* 607-618.
- 107. Moreira, M. A., Felipe, E., Mendes, M. F. & Tilbery, C. P. (2000). Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases. *Arquivos de Neuropsiquiatria, 58,* 460-466.
- Moura, A.L., 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, 463-468.

- 109. Murav'eva, S. V., Deshkovich, A. A., Shelepin, Y. E. (2009) The human magno and parvo systems and selective impairments of their functions. *Neuroscience and Behaviour Physiology*, 39. 535-543.
- 110. Mullen, K. T. & Plant, G. T. (1986). Colour and luminance vision in human optic neuritis. *Brain, 109,* 1-13.
- 111. Nadler, M. P., Miller, D., Nadler, D. J. (1990). *Glare and Contraste Sensitivity for Clinicians. New York:* Springer-Verlag.
- 112. Optic Neuritis Study Group (2008). Visual Function 15 Years after Optic Neuritis. *Ophthalmology*, 115, 1079-1082.
- Palmowski, A. M., Sutter, E. E., Bearse, M. A., Fung, W. (1997) Mapping of Retinal Function in Diabetic Retinopathy Using the Multifocal Electroretinogram. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 38, 2586-2596.
- 114. Palmowski, A. M., & Ruprecht, K. W. (2004) Follow up in open angle glaucoma. A comparison of static perimetry and the fast stimulation mfERG. *Documenta Ophthalmologica*, 108, 55-60.
- Palmowski-Wolfe, A. M., Allgayer, R. J., Vernaleken, B., Scho⁻⁻ tzau, A. & Ruprecht, K. W. (2006) Slow-stimulated multifocal ERG in high- and normal-tension glaucoma. *Documenta Ophthalmologica*, 112, 157, 168.
- 116. Parisi, V., Manni, G., Spadaro, M., Colacino, G., Restuccia, R., Marchi, S., Bucci, M. G. & Pierelli, F. (1999). Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science, 40,* 2520-2527.
- 117. Patel, Y., Bhise, V., Krupp, L. (2009). Pediatric multiple sclerosis. *Annals of the Indian Academy of Neurology*, 12(4), 238-245.
- 118. Perry, V. H., Oehler, R., Cowey, A. (1984) Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience, 12,* 1101-1123.
- 119. Persson, H. E. & Wanger, P. (1984). Pattern-reversal electroretinograms and visual evoked cortical potentials in multiple sclerosis. *Brithish Journal of Ophthalmology, 68,* 760-764.

- 120. Plant, G. (1983) Transient visually evoked potentials to sinusoidal gratings in optic neuritis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46, 1125-1133.
- 121. Plant, G., & Hess, R. (1985) Temporal frequency discrimination in optic neuritis and multiple sclerosis. *Brain*, 108; 647-676.
- 122. Plant, G. & Hess, R. (1987) Regional threshold contrast sensitivity within the central visual field in optic neuritis. *Brain*, 110; 489-515.
- 123. Plant, G. T., Kermode, A. G., Turano, G., Moseley, I. F., Miller, D. H., MacManus, D. G., Halliday, A. M. & McDonald, W. I. (1992). Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42, 68-76.
- 124. Pokorny, J. & Smith, V. C. (1997). Psychophysical signatures associated with magnocellular and parvocellular contrast gain. *Optical Society of America*, *14*(*9*), 2477, 2485.
- 125. Porciatti, V. & Sartucci, F. (1996). Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. *Brain, 119*, 723-740.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H. & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, *13*, 227-231.
- 127. Poser, C. M., Brinar, V. V. (2004). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 106, 147-158.
- 128. Regan, D., Silver, R., Murray, T. J. (1977) Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis--hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. *Brain*, 100(3), 563-579
- 129. Regan, D., Raymond, J., Ginsburg, A. P. & Murray, T. J. (1981) Contrast sensitivity, visual acuity and the discrimination of Snellen letters in multiple sclerosis. *Brain*, 104, 333-350.

- 130. Regan, D., Bartol, S., Murray, T. J. & Beverley, K. I. (1982) Spatial frequency discrimination in normal vision and in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 105; 735-754.
- 131. Regan, D., Maxner, C. (1987) Orientation-selective visual loss in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110, 415-432.
- Robson, J.G., Graham, N. (1981) Probability summation and regional variation in contrast sensitivity across the visual field. *Vision Research*, 21(3), 409-18.
- 133. Robson, J. G. & Frishman, L. J. (1999). Dissecting the dark-adapted electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 95, 187-215.
- 134. Ropper, A. H. & Brown, R. H. (2005). *Adams & Victor's Principles of Neurology* (8th ed.). McGraw Hill Companies, Inc.
- 135. Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological Science*, 22, 117-139.
- 136. Rovamo, J. M., Kankaanpaa, M. I., Kukkonen, H. T. & Hallikainen, J. (1999).
 Modelling the red-green chromatic channel of human spatial vision.
 Investigative Ophthalmology & Visual Science, 40, S354.
- Rucker, J., Sheliga, B. M., FitzGibbon, E. J., Miles, F. A., Leigh, R. J. (2006) Contrast sensitivity, first-order motion and initial ocular following in demyelinating optic neuropathy. *Journal of Neurology*, 253, 1203-1209.
- 138. Rudick, R. A., Cohen, J. A., Weinstock-Guttman, B., Kinkel, R. P. & Ransohoff, R. M. (1997). Management of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *337*, 1604-1611.
- Sampson, G. P., Badcock, D. R., Walland, M. J., & McKendrick, A. M. (2008). Foveal contrast processing of increment and decrement targets is equivalently reduced in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 92, 1287–1292.
- 140. Sartucci, F., Murri, L., Orsini, C. & Porciatti, V. (2001). Equiluminant redgreen and blue-yellow VEPS in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18, 583–591.
- 141. Schade, O. H. Sr. (1956). Optical and photoelectric analog of the eye. Journal of Optometry Society American, 46, 721-739.

- 142. Silveira, L. C. L. (1996). Joint entropy loci of M and P cells: a hypothesis for parallel processing in the primate visual system. *Brazilian Journal of Biology, 56* (1), 345-367.
- Silveira, L. C. L., Saito, C. A., Lee, B. B., Kremers, J., da Silva Filho, M., Kilavik, B. E., Yamada, E. S., Perry, V. H. (2004). Morphology and physiology of primate M and P cells. *Progress in Brain Research*, 144, 21-46.
- 144. Shapley, R. M. and Perry, V. H. (1986). Cat and monkey ganglion cells and their visual functions roles. *Trends in Neuroscience*, *9*, 229-235.
- 145. Shapley R., Lam, D. M. K. (1996). Contrast Sensitivity. *Proceedings of the Retina Research Foundation Symposia.* Vol. 5, M.I.T.
- 146. Sisto, D., Trojano, M., Vetrugno, M., Trabucco, T., Iliceto, G. & Sborgia, C. (2005) Subclinical Visual Involvement in Multiple Sclerosis: A Study by MRI, VEPs, Frequency-Doubling Perimetry, Standard Perimetry, and Contrast Sensitivity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46, 1264-1268.
- Smith, V. C. & Pokorny, J. (2003). Psychophysical correlates of Parvo- and Magnocellular function. *Normal and defective colour vision*. J. Mollon, J. Pokorny & K. Knoblauch (Eds.) Oxford University Press: 91-107
- 148. Smith, V. C., Pokorny, J., Sun, H. (2000) Chromatic Contrast Discrimination: Data and Prediction for Stimuli Varying in L and M Cone Excitation. *Color research and application*, 25, 105-115.
- 149. Smith, V. C., Pokorny, J., Lee, B. B., Dacey, D. M. (2008) Sequential processing in vision: The interaction of sensitivity regulation and temporal dynamics. *Vision Research*, 48, 2649-2656.
- 150. Souza, G., Gomes, B., Saito, C. A., Filho, M. S., Silveira, L. C. L. (2007) Spatial luminance contrast sensitivity measured with transient VEP: Comparison with psychophysics and evidence of multiple mechanisms. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 48(7), 3396-3404.
- 151. Souza, G., Gomes, B., Lacerda, E. M. C. B., Saito, C. A., Filho, M. S., Silveira,L. C. L. (2008). Amplitude of the transient visual evoked potential (tVEP)

as a function of achromatic and chromatic contrast: Contribution of different visual pathways. *Visual Neuroscience*, 25, 317-325.

- 152. Steinmetz, R. D. & Kearns, T. P. (1956) H-R-R pseudo-isochromatic plates; as a diagnostic aid in retrobulbar neuritis of multiple sclerosis. *American Journal of Ophthalmology*, 41(5); 833-7.
- 153. Sun, H., Lee, B. B. & Rüttiger, L. (2003). Coding of position of achromatic and chromatic edges by retinal ganglion cells. In *Normal and Defective Colour Vision*,(pp. 79–87). Ed. Mollon, J.D., Pokorny, J. & Knoblauch, K.
- 154. Sun, H., Rüttiger, L. & Lee, B. B. (2004). The spatiotemporal precision of ganglion cell signals: A comparison of physiological and psychophysical performance with moving gratings. *Vision Research*, *44*, 19–33.
- 155. Sutter, E. (2000). The interpretation of multifocal binary kernels. *Documenta Ophthalmologica, 100,* 49-75.
- 156. Sutter, E. E. (2001) Imaging visual function with the multifocal msequence technique. *Vision Research*, 41, 1241-1255.
- 157. Sutter, E. E. (1991). The fast m-transform: a fast computation of crosscorrelations with binary m-sequences. *SIAM Journal on Computing, 20,* 686-694.
- 158. Sutter, E. E. & Marcus A. Bearse Jr. (1999). The optic nerve head component of the human ERG. *Vision Research, 39,* 419-436.
- 159. Sutter, E. E. & Tran, D. (1992). The field topography of ERG components in man I. The photopic luminance response. *Vision Research, 32*, 433-446.
- Swanson, W. H., Felius, J., Pan, F. (2004) Perimetric Defects and Ganglion Cell Damage: Interpreting Linear Relations Using a Two-Stage Neural Model. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 45, 466-472.
- 161. Traquair, H. M. (1949). An Introduction to Clinical Perimetry. (6th ed) St.
 Louis, C. V. Mosby Company.
- 162. Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Jones, S. J., Li, W. Y., Garway-Heath, D. F., Thompson, A. J., Plant, G. T. & Miller, D. H. (2006). Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage, 31*, 286-293.

- Valberg, A. & Rudvin, I. (1997) Possible contributions of magnocellularand parvocellular-pathway cells to transient VEPs. *Visual Neuroscience*, 14, 1-11.
- Vleugels, L., van Nunen, A., Lafosse, C., Ketelaer, P., Vandenbussche, E. (1998) Temporal and spatial resolution in foveal vision of multiple sclerosis patients. *Vision Research*, 38, 2987-2997.
- 165. Volpe, N.J. (2001). Optic neuritis: Historical aspects. *Journal of Neuroophthalmology*
- 166. 21, 302–309.
- 167. Walsh, T. J. (1996). Visual Fields. Examination and Interpretation (2nd ed.).
 American Academy of Ophthalmology.
- 168. Wandell, Brian A. (1995) *Foundations of vision*. Massachussets, Sinauer Associates.
- 169. Westheimer, G. & Campbell, F. W. (1962). Light distribution in the image formed by the living human eye. *Journal of Optic Society American*, *52*, 1040-1045.
- 170. Williams, D. R., Brainard, D. H., McMahon, M. J. e Navarro, R. (1994). Double pass and interferometric measures of the optical quality of the eye. *Journal of Optical Society of America*, 11, 3123-3135.
- 171. Wittle, P. (1986) Increments and decrements: Luminance discrimination.*Vision Research*, 26, 1677-1691.
- 172. Zele, A. J., Wood, J. M., Girgenti, C. C. (2010) Magnocellular and parvocellular pathway mediated luminance contrast discrimination in amblyopia. *Vision Research*, 50(10), 969-976.

9. ANEXO