

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

JÁKINA GUIMARÃES VIEIRA GUTEMBERG

IMPORTÂNCIA DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E DE
REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NA ANÁLISE DO PREJUÍZO
VISUAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

RECIFE - PE
2015



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

Jákina Guimarães Vieira Gutemberg

**IMPORTÂNCIA DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E DE REDES
NEURAIS ARTIFICIAIS NA ANÁLISE DO PREJUÍZO VISUAL DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Orientadora: Professora Dra. Maria Lúcia de Bustamante Simas

RECIFE – PE
2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

G983i Gutemberg, Jákina Guimarães Vieira.
 Importância da sensibilidade ao contraste e de redes neurais
 artificiais na análise do prejuízo visual da esclerose múltiplo / Jákina
 Guimarães Vieira Gutemberg. – Recife: O autor, 2015.
 208 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientadora: Maria Lúcia de Bustamante Simas.
 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
 Comportamento, 2015.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Esclerose múltipla. 2. Síndrome clínica isolada. 3. Sensibilidades
 de contraste. 4. Redes neurais. I. Simas, Maria Lúcia de Bustamante
 (Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2015-090)

JÁKINA GUIMARÃES VIEIRA GUTEMBERG

**IMPORTÂNCIA DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E DE REDES NEURAIS
ARTIFICIAIS NA ANÁLISE DO PREJUÍZO VISUAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Aprovada em: 03/03/2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (Presidente da Banca)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Germano Crispim Vasconcelos
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Dr^a. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Givago da Silva Souza
Universidade Federal do Pará



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

COORDENADOR

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADOR

Prof^a. Dra. Sandra Lopes de Souza

CORPO DOCENTE

Prof^a. Dra. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Prof. Dr. Luiz Ataíde Junior

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof^a. Dra. Maria Lúcia de Bustamante Simas

Prof. Dr. Murilo Duarte Costa Lima

Prof. Dr. Ótávio Gomes Lins

Prof. Dr. Othon Bastos Filho

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro

Prof^a. Dra. Sandra Lopes de Souza

Prof^a. Dra. Silvia Regina Arruda de Moraes

A mim que com muita superação e esperança, nunca desisti de lutar pelos meus sonhos. A minha mãe Maria de Fátima Guimarães e ao meu pai José Vieira (*in memoriam*) que com seu amor infinito me fizeram forte para a vida. Ao meu esposo Rodrigo Gutemberg, tão paciente e sensível comigo, que sempre abriu caminhos de calma em momentos difíceis. Aos meus irmãos, Paloma e Wesley eternos torcedores de minha vitória e companheiros de minha jornada. E a todos os voluntários que gentilmente doaram seu tempo para que esta pesquisa fosse realizada.

AGRADECIMENTOS

- À minha orientadora professora Dra. Maria Lúcia de Bustamante Simas que, gentilmente, sempre esteve solícita as minhas dificuldades e me trouxe segurança diante de suas contundentes correções e por partilhar seus profundos conhecimentos sobre a psicofísica.
- Ao professor Dr. Natanael Antonio dos Santos que me apontou as oportunidades para meu investimento na pesquisa do sistema visual em esclerose múltipla e sempre foi um crítico importante na minha caminhada científica.
- Ao professor Ms. Miguel Archanjo Muniz Leal, o professor mais ético e respeitado que já conheci na academia, meu eterno amigo que melhor contribuiu na minha formação como pesquisadora.
- Ao professor Dr. Laudízio da Silva Diniz, pela amizade, pela ajuda constante, por abrir os primeiros horizontes da minha pesquisa com redes neurais artificiais e por ajudar a consolidá-la neste trabalho.
- A neurologista Bianca Etelvina Santos de Oliveira, referência profissional e humana na assistência às pessoas com esclerose múltipla, que sempre me atendeu em todas as circunstâncias e foi um elo importante de confiança na minha interação com as pessoas com esclerose múltipla.
- A Severino José Araújo, presidente da Associação Paraibana de Esclerose Múltipla, por sua amizade e gentil disposição.
- A minha psicóloga Liliane da Silva Santos, ser humano incrível, companheira edificadora de minha paz à luz da ciência e da vida.
- A Dra. Katyanne Dantas Godeiro, oftalmologista, pela aprendizagem, colaboração e auxílio em muitas horas.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

“Combati o bom combate, completei a corrida,
guardei a fé”.

(Timóteo 2, 4-7)

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central, desmielinizante, inflamatória, degenerativa e com fator autoimune associado. O diagnóstico precoce da EM ainda apresenta desafios e depende da exclusão de outras doenças neurológicas com características clínicas semelhantes como a Síndrome Clínica Isolada (SCI). Os prejuízos visuais estão entre os sintomas clínicos mais comuns à EM e à SCI. A sensibilidade ao contraste (SC) é um parâmetro importante para avaliação do sistema visual. A Rede Neural Artificial (RNA) é uma técnica de aprendizagem de máquinas útil na classificação de padrões, emulando o cérebro humano na tarefa de armazenar conhecimento e torná-lo disponível para uso. **Objetivo:** Estimar a SC de adultos com e sem EM e verificar se a RNA é capaz de classificar adultos com EM e controle com menor número possível de frequências espaciais. **Método:** Participaram da pesquisa 27 voluntários na faixa etária de 22 a 50 anos, sendo 12 deles com EM, com e sem história de neurite óptica (NO), três com SCI e 12 do Grupo Controle (GC). Os dados somente foram coletados após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Para estimar a SC foram utilizadas as frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° do estímulo de frequência angular e 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 ciclos por grau de ângulo visual (cpg); da grade senoidal. O método empregado foi o psicofísico da escolha forçada de dois intervalos temporais. A estrutura da retina e do disco óptico foi avaliada pela tomografia por coerência óptica. Para classificar pessoas com EM e controle foi empregada uma RNA do tipo perceptron de múltiplas camadas, com aprendizagem supervisionada e com algoritmo de retropropagação de erro. **Resultados/Discussão:** A SC foi melhor no GC, seguida por SCI, EM e EMNO. A análise com o teste t para amostras independentes mostrou diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° quando se avalia o GC com a SCI, EM e a EMNO. O mesmo foi observado $p < 0,0001$ em todas as frequências 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 cpg da grade senoidal. Quando a comparação foi feita entre SCI e GC as diferenças foram menores. As frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg foram as que melhor diferenciam os grupos pesquisados. A RNA 44221 conseguiu classificar pessoas com EM e controle através das frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg com resultados equivalentes aos da RNA 412661. **Conclusões:** Suscita o interesse em saber como a SC se comporta no período de diagnóstico diferencial da EM e da SCI. A aplicação da tecnologia de RNA tornou mais rápida a classificação de pessoas com EM e controle, por meio da análise do prejuízo visual da EM à partir da SC, apenas com as frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Síndrome clínica isolada. Sensibilidades de contraste. Redes neurais.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system, inflammatory, demyelinating, degenerative and an associated autoimmune factor. Early diagnosis of MS still presents challenges and depends on the exclusion of other neurological diseases with similar clinical features, such as the Clinically Isolated Syndrome (CIS). Visual damages are among the most common clinical symptoms of MS and CIS. Contrast Sensitivity (CS) is an important parameter for evaluating the visual system. The Artificial Neural Network (ANN) is a machine learning technique useful in the classification of patterns, emulating the human brain in the task of storing knowledge and make it available for later use. **Objective:** To estimate CS in adults with and without MS and to test whether or not two built ANNs are successful in the precocious separation of adults with MS from their respective controls. **Method:** Twenty seven volunteers, 22-50 years old, participated in the experiment. Twelve of them with MS, with and without history of Optic Neuritis (ON), three with CIS and Twelve of the Control Group (CG). Data were collected only after signing the informed consent. The CS was measured for 1, 3, 4, 24 and 48 cycles/360° angular frequency stimuli and 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cycles per degree of visual angle (cpd) sine-wave gratings. The psychophysical procedure of forced-choice was used to obtain estimates of CS for each pattern of spatial frequency to be discriminated in two consecutive temporal intervals presented in a random order. The structure of the retina and the optic disc were evaluated by optical coherence tomography. To classify people with MS and belonging to CG a ANN of type multilayer perceptron with supervised learning and with error backpropagation algorithm was used. **Results/Discussion:** CS was higher for the CG, followed by CIS, MS and MSON. A t-test for independent samples showed differences for all frequencies 1, 3, 4, 24 and 48 cycles/360° when comparisons between the CG and CIS, CG and MS, CG and MSON, and MS and MSON ($p < 0.0001$). The same was observed for all frequencies 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cpd with sine-wave gratings tested. When the comparison was made between CIS and CG the differences were small. Spatial frequencies of 24 cycles/360° and 4.0 cpd are the ones that best differentiate the groups surveyed. The ANN 44221 was successful in classifying people with MS and CG using the spatial frequencies of 24 cycles/360° and of 4.0 cpd with results equivalent to those of ANN 412661. **Conclusions:** A matter of interest is learning that CS behaves in a different manner, and can be used as differential diagnosis, to separate people with MS and with CIS. The use of the ANN technique yielded a faster discrimination of people with MS from controls, by employing the CS results of only two spatial frequencies 24 cycles/360° (angular) and 4.0 cpd (cartesian).

Keywords: Multiple sclerosis. Clinically isolated syndrome. Contrast sensitivity. Neural networks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Forma clínica RR. Os picos representam os surtos neurológicos e as linhas horizontais, a fase de remissão deles.....	19
Figura 2. Forma clínica SP. O segmento inicial (antes da barra vertical) representa uma forma clínica semelhante à RR, contudo as linhas retas na posição horizontal começam a ficar tortuosas, porque as sequelas começam a surgir.....	19
Figura 3. Forma clínica PP. O segmento sem picos mostra os prejuízos neurológicos seguindo uma crescente sem remissões.....	20
Figura 4. Forma clínica PR. Existe uma progressão ascendente da EM com um ou mais episódios de surtos (pico), com recuperação deste e retorno ao estado de progressão.....	20
Figura 5. O esquema superior representa as camadas estruturais da retina (a) - camada de células ganglionares, (b) – camada plexiforme interna, (c) – camada nuclear interna, (d) – camada plexiforme externa, (e) camada nuclear externa, (f) – segmento interno dos fotorreceptores, (g) – segmento externo dos fotorreceptores e (h) – camada pigmentar da retina. O esquema inferior ilustra a retina em plano de secção transversal numa TCO de um adulto saudável de 37 anos.....	23
Figura 6. Adultos com SCI após um período de, no mínimo, três anos podem continuar como SCI ou converter-se para EM. As lesões desmielinizantes e a NO são comuns a essas duas entidades clínicas. Porém, a disseminação das lesões desmielinizantes no tempo e no espaço, simultaneamente, e o resultado positivo quanto aos critérios de McDonald e aos exames paraclínicos são condições necessárias ao diagnóstico da EM.....	26
Figura 7. Variação da luminância no padrão de grade senoidal composta de uma onda senoidal.....	27
Figura 8. FSC com baixos valores de frequências espaciais à esquerda e com altos valores de frequências espaciais à extrema direita do eixo x. O eixo y representa a variação da SC em escala logarítmica e o eixo x, a faixa de frequências espaciais. As linhas brancas e a vermelha simbolizam a FSC de grupos de estudo com maior ou menor SC. A linha vermelha seria o parâmetro normal da FSC. A linha branca inferior representaria um grupo com baixa SC; e a superior, com alta SC.....	28

Figura 9. Padrões de estímulos visuais elementares. À esquerda estímulo radial; e à direita, estímulo de frequência angular. No padrão à esquerda, a variação da luminância existe em função do raio; e no padrão à direita, em função do ângulo num ciclo inteiro de 360° 30

Figura 10. Neurônio artificial no modelo de grafo de fluxo de sinal composto pelos esquemas (a) e (b). O esquema (a) representa um elo (ramo) sináptico orientado por uma relação entrada-saída linear cujo sinal de entrada x_j é multiplicado pelo peso sináptico w_{kj} para produzir o sinal de saída y_k . O esquema (b) é o elo de ativação governado por uma entrada-saída não-linear onde $\varphi(.)$ é a função de ativação. O símbolo v_k é o potencial de ativação ou o campo local induzido do neurônio k 32

Figura 11. Grafo arquitetural da RNA com fluxo de sinal de informação sempre adiante, ilustrado pela convergência das setas. A arquitetura desta RNA é do tipo 43551 com um total de 14 neurônios (círculos – nós computacionais). A função de saída y atribui valor 0 ou 1 para classificação de grupos..... 34

Figura 12. Grafo arquitetural de uma RNA ilustrando o fluxo adiante das informações (setas contínuas), passos para frente e o fluxo de retropropagação de erro (linhas pontilhadas – sinal de erro), passos para trás..... 36

Figura 13. Ilustração do comportamento do erro médio ao quadrado (eixo y) em função do número de épocas (ciclos), eixo x . O erro baseado apenas na amostra de treinamento decresce até o infinito. Quando o erro médio quadrado é analisado pela amostra de validação, os valores diminuem e num ponto de parada começa a crescer novamente. Neste instante, sugere que a sessão de treinamento seja interrompida..... 37

Figura 14. Exemplos das duas possibilidades de tarefas requerido do voluntário para mensurar seu limiar de contraste numa sessão experimental com método psicofísico da escolha forçada. Na condição à esquerda, a frequência espacial do estímulo de frequência angular 4 ciclos/ 360° , que o voluntário deve escolher, veio antes do campo uniforme de luminância média. Nesta ocasião, o participante deve pressionar o botão esquerdo do *mouse*. Na condição à direita, a frequência espacial veio depois do campo uniforme. O participante deve pressionar, para responder corretamente, o botão direito do *mouse*. A resposta do voluntário somente deve ser dada quando surgir a seta no centro da tela, conforme quadrado inferior da ilustração. O tempo mínimo para emitir a resposta é de 3 segundos. O tempo de apresentação da frequência espacial e do campo uniforme é igual, ou seja, 2 segundos..... 42

Figura 15. Exame de TCO (*Spectral Domain*) de uma participante de 25 anos com EMNO. A TCO investigou a espessura retiniana central (da camada limitante interna até a camada pigmentar). A imagem superior representa a retina em plano de secção transversal. As áreas vermelhas (cores quentes) representam áreas de hiperreflexia..... 45

Figura 16. Protocolo GCC da TCO (*Spectral Domain*) de uma participante de 25 anos com EMNO. Este protocolo examina o complexo ganglionar do nervo óptico próximo à fóvea. Distribuição simétrica das cores ao redor da fóvea: normal. Assimetria sugere glaucoma..... 45

Figura 17. Protocolo ONH da TCO (*Spectral Domain*) de uma participante de 25 anos com EMNO. A imagem superior representa o nervo óptico em plano de secção frontal ao nível do disco óptico. O gráfico na posição média apresenta a espessura das fibras nervosas do nervo óptico em cada quadrante. A linha azul deste gráfico representa o padrão de normalidade e a linha roxa, o desempenho do participante. A imagem na posição inferior mostra a quantificação de cada quadrante. Este protocolo examina a espessura da cabeça do nervo óptico. As escavações dos quadrantes I: inferior, S: superior, N: nasal e T: temporal se encontram sem alterações. A regra para a análise de normalidade é que os valores dos quadrantes devam seguir a regra: $I > S > N > T$. Assimetria sugere glaucoma..... 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCI – *Color Confusion Index*

cd - candela

CFN – Camada de Fibras Nervosas

cpg – ciclos por grau de ângulo visual

D15d – Lanthony Dessaturado

EDSS - *Expanded Disability Status Scale*

EM – Esclerose Múltipla

EMNO – Esclerose Múltipla com história de neurite óptica

FSC – Função de Sensibilidade ao Contraste

GCC – *Ganglion Cell Complex*

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

NO – Neurite Óptica

OD – Olho Direito

OE – Olho Esquerdo

ONH – *Optic Nerve Head*

PMC – Perceptron de Múltiplas Camadas

PME – Potencial Motor Evocado

PP – Primária-Progressiva

PR – Progressiva-Recorrente

PVE – Potencial Visual Evocado

RNA – Rede Neural Artificial

RR – Recorrente-Remitente

SC – Sensibilidade ao Contraste

SCI – Síndrome Clínica Isolada

SNC – Sistema Nervoso Central

SP – Secundária-Progressiva

TCO – Tomografia por Coerência Óptica

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA E SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA.....	24
2.2 AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DO SISTEMA VISUAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	26
2.3 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NAS PESQUISAS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	31
3 OBJETIVOS.....	38
3.1 OBJETIVO GERAL.....	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4 MÉTODOS.....	39
4.1 PARTICIPANTES.....	39
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	39
4.3 EQUIPAMENTOS.....	40
4.4 ESTÍMULOS VISUAIS.....	40
4.5 LOCAL DO ESTUDO.....	41
4.6 PROCEDIMENTO.....	41
4.7 TESTE DE LANTHONY DESSATURADO.....	43
4.8 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS.....	44
4.9 TOMOGRAFIA POR COERÊNCIA ÓPTICA.....	44
4.10 IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	46
4.11 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS.....	47
4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
5 RESULTADOS.....	48
5.1 ARTIGO ORIGINAL 1.....	48
5.2 ORIGINAL ARTICLE 1.....	65
5.3 ARTIGO ORIGINAL 2.....	86
5.4 ORIGINAL ARTICLE 2.....	107
6 DISCUSSÃO GERAL.....	130
7 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	133
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	134
REFERÊNCIAS.....	135
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	144
APÊNDICE B Termo de consentimento livre e esclarecido para informações de prontuários médicos.....	146
APÊNDICE C – Questionário sócio demográfico.....	147
APÊNDICE D - Questionário para dados de anos de estudo.....	149
APÊNDICE E – Dados de notificação da população de esclerose múltipla do Estado da Paraíba.....	150
ANEXO A - Certidão do Comitê de Ética e Pesquisa.....	152
ANEXO B – Protocolo de avaliação clínica neurológica.....	153
ANEXO C – Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Esclerose Múltipla.....	156
ANEXO D – Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS.....	158
ANEXO E – Escala para pesquisa de doenças cumulativas prevalentes	

<i>Cumulative Illness Research Scale (CIRS)</i>	159
ANEXO F - Teste para identificação de problemas relacionados ao uso de álcool. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT).....	160
ANEXO G - Folha de resposta do método psicofísico da escolha forçada.....	162
ANEXO H – Teste neuropsicológico de procurar símbolos.....	163
ANEXO I - Teste neuropsicológico dos códigos.....	168
ANEXO J – Teste neuropsicológico de stroop.....	169
ANEXO K - Teste neuropsicológico de dígitos direto e inverso.....	172
ANEXO L - Teste neuropsicológico de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT).....	173
ANEXO M – Resultados do teste de normalidade para os dados do artigo 1..	175
ANEXO N - Resultados do teste de normalidade para os dados do artigo 2....	179
ANEXO O – Estatística descritiva dos resultados do artigo 1.....	187
ANEXO P – Estatística descritiva e arquiteturas das redes neurais artificiais do artigo 2.....	191
ANEXO Q – Análise de covariância para o estímulo de frequência angular e para o estímulo grade senoidal do artigo 2.....	206
ANEXO R – Comprovante de submissão do artigo 1	207
ANEXO S – Comprovante de submissão do artigo 2	208

1 APRESENTAÇÃO

A tese de doutorado foi estruturada de acordo com as normas regulamentares da Dissertação e Tese: regulamentação da defesa e norma de apresentação, elaborada pela Coordenação da Comissão dos Coordenadores dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Foi elaborada uma seção 2 sobre a revisão da literatura, na qual se descrevem a relevância e a caracterização do problema, além da justificativa para a realização da tese. Esta seção foi redigida de acordo com as normas vigentes da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 6023 e 10520. A seção 3 expõe de forma clara e concisa o objetivo geral e os objetivos específicos da tese. A seção 4 descreve os métodos da tese também redigida de acordo com a ABNT NBR 6023 e 10520.

A seção 5 representa os resultados e contém dois artigos originais redigidos de acordo com as normas das revistas *Trials* e *Brain Research*, respectivamente. O primeiro artigo trata de um estudo de protocolo sobre a avaliação da sensibilidade ao contraste na esclerose múltipla e na síndrome clínica isolada. A questão de pesquisa norteadora para a estruturação deste artigo foi: 1) A síndrome clínica isolada altera a sensibilidade ao contraste com os padrões de estímulo de frequência angular e de grade senoidal? Em quais frequências? É semelhante ou diferente do grupo com esclerose múltipla? O presente artigo foi intitulado: *Contribution of contrast sensitivity to angular frequencies in the recognition of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome* e submetido ao periódico *Trials* (ANEXO R). Os resultados do referido artigo são preliminares e serviram como estudo piloto da avaliação da sensibilidade ao contraste, com estímulo de frequência angular, em pessoas com esclerose múltipla com e sem história de neurite óptica.

O segundo artigo é sobre o estudo da sensibilidade ao contraste na esclerose múltipla e a utilização das redes neurais artificiais para classificar padrões e para facilitar o uso da sensibilidade ao contraste na prática clínica da esclerose múltipla.

As questões de pesquisa norteadoras para a estruturação deste artigo foram: 1) A esclerose múltipla, com ou sem neurite óptica, altera a sensibilidade ao contraste com o padrão de estímulo de frequência angular? Em quais frequências? Em que magnitude?

2) As funções cognitivas de atenção, de memória e de funções executivas interferem nos resultados da sensibilidade ao contraste? Em que magnitude?

3) A rede neural artificial consegue, a partir de dados clínicos, de exames de imagem e da sensibilidade ao contraste, classificar pessoas com esclerose múltipla e controle? E consegue tornar mais rápida o método de avaliação da sensibilidade ao contraste? O presente artigo foi intitulado: *Contribution of contrast sensitivity to high and low spatial frequency and artificial neural networks for assessment of visual impairment in multiple sclerosis* e submetido ao periódico *Brain Research* (ANEXO S).

A discussão geral da tese se encontra na seção 6. Na seção 7, encontram-se as considerações finais. A seção 8 contém as perspectivas para futuros trabalhos seguidas pelas referências, apêndices e anexos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica complexa do Sistema Nervoso Central (SNC), com características desmielinizante, inflamatória e degenerativa, além de importantes achados autoimune, genético (FRICKSKA-NAGY et al., 2007) e ambiental na sua manifestação. A etiologia da doença ainda não está totalmente elucidada, embora sua expressão clínica seja bem conhecida por acometer adultos jovens e mais frequente em mulheres, na proporção de 3:1 (COURTNEY et al., 2009; HALPER, 2007; KALINOWSKA-LYSZCZARZ et al., 2011; PIERROT-DESEILLIGNY e SOUBERBIELE, 2010; ROTSTEIN et al., 2006; TINTORÉ e ARRAMBIDE, 2009).

A desmielinização é a característica clínica primeiramente mais identificada e juntamente com o processo inflamatório, em que radicais livres derivados dos macrófagos e micróglia induzem a morte de oligodendrócitos e a degeneração axonal, são os responsáveis pelas disfunções neurológicas agudas da EM (LASSMANN, 2008). A fisiopatologia degenerativa acontece na substância branca e cinzenta do SNC e sucede à desmielinização e à inflamação (HORSSEN et al., 2011).

Os sinais e sintomas neurológicos agudos, a exemplo de perdas sensoriais em parte do corpo, ataxia, nistagmo, diplopia, perda visual, Neurite Óptica (NO), entre outros, são denominados de surtos neurológicos e para serem considerados como tal, esses sintomas devem ocorrer por mais de 24 horas. A EM se caracteriza por surtos e remissões de sintomas neurológicos. A remissão está convencionada na literatura como a melhora ou o desaparecimento total ou parcial desses sintomas presentes nas 24 horas. E, para ser considerada remissão, a melhora deve permanecer por, no mínimo, um mês (ROXBURGH et al., 2005).

A EM afeta mais de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo (GREEN et al., 2013; MILO e KAHANA, 2010) e apresenta elevada prevalência na América do Norte, no Norte da Europa (CABRE, 2009; COCCO et al., 2011; KOUTSOURAKI, COSTA e BALOYANNIS, 2010) e no Oriente Médio (MORTAZAVI et al., 2012). Estudos geoepidemiológicos no Brasil e em outros países da América Latina apresentam dados isolados e incipientes em relação à EM quando comparados aos locais de maior incidência e prevalência.

A partir da interpretação de que a EM é uma doença manifestada, na sua maioria, por surtos e remissões, ela possui outra característica: se apresenta em diferentes formas clínicas (HOHMANN et al., 2014). A mais frequente delas é a Recorrente-Remitente (RR), correspondendo a 85% do curso inicial da doença (MILO e KAHANA, 2010; CAINE et al., 2012).

A forma clínica RR se caracteriza por episódios de surtos e remissão parcial ou total dos sintomas neurológicos (Figura 1).

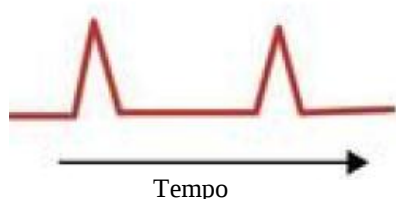


Figura 1. Forma clínica RR. Os picos representam os surtos neurológicos e as linhas horizontais, a fase de remissão deles. Fonte: Teixeira, 2012.

De acordo com as pesquisas de Remndon (2002), após 10 anos de evolução da doença, 50% da forma clínica RR evolui para a apresentação Secundária-Progressiva (SP). Nesta forma, existe uma progressão dos prejuízos neurológicos que se superpõe às remissões - Figura 2 - (CONFAVREUX e VUKUSIC, 2006; 2008). Uma das explicações para essa mudança se deve ao dano axonal seguido de falhas no transporte de substâncias do corpo do neurônio para seus prolongamentos.



Figura 2. Forma clínica SP. O segmento inicial (antes da barra vertical) representa uma forma clínica semelhante à RR, contudo as linhas retas na posição horizontal começam a ficar tortuosas, porque as sequelas começam a surgir. Fonte: adaptado de Teixeira, 2012.

A forma Primária-Progressiva (PP), 9%, apresenta disfunções neurológicas acumuladas também de maneira progressiva, mas na ausência de remissão (Figura 3). Essa expressão clínica apresenta começo insidioso com queixas, às vezes, inespecíficas e a idade do começo é ligeiramente superior à forma RR, ou seja, em torno de 40 anos.

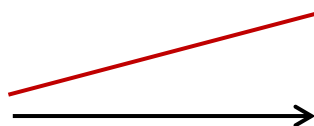


Figura 3. Forma clínica PP. O segmento sem picos mostra os prejuízos neurológicos seguindo uma crescente sem remissões. Fonte: Teixeira, 2012.

Outra expressão clínica é a Progressiva-Recorrente (PR), que inicia como a forma PP, mas que em algum momento de sua evolução tem um ou mais surtos ou exacerbação da enfermidade. O adulto com EM se recupera deste surto e volta ao estado de progressão (Figura 4).

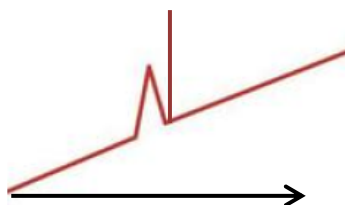


Figura 4. Forma clínica PR. Existe uma progressão ascendente da EM com um ou mais episódios de surtos (pico), com recuperação deste e retorno ao estado de progressão. Fonte: adaptado de Teixeira, 2012.

Existe um subgrupo de pessoas com EM que apresenta progressão e incapacidade mínimas da doença após os sintomas iniciais e é conhecida como a forma benigna da EM. Os números de prevalência desta forma clínica variam muito na literatura, desde 5% até 64%, dependendo do número de casos da EM, da localização geográfica e de onde foi retirada a amostra para o estudo. O parâmetro clínico mais usado para aceitar essa classificação é o adulto com EM apresentar um valor $< 3,0$ na escala expandida do estado de incapacidade, *Expanded*

Disability Status Scale (EDSS), após 10 anos da doença (CORREALE, PEIRANO e ROMANO, 2011). Porém, a escala EDSS (SOLARI et al., 2005), usada internacionalmente, tem uma estruturação mais voltada para avaliação das incapacidades motoras. Por isso, a comunidade científica amplia suas pesquisas sobre essa forma clínica e considera que uma avaliação mais ampla deve existir.

O diagnóstico precoce da EM ainda apresenta desafios, mesmo com auxílio das imagens de ressonância magnética, investigação de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e potenciais visuais e motores evocados. Um dos fatores que demonstra a referida dificuldade é a necessária exclusão de outras doenças neurológicas com características clínicas semelhantes a exemplo da Síndrome Clínica Isolada (SCI).

As primeiras tentativas para estabelecer os critérios diagnósticos da EM foram iniciadas por Charcot em 1868, que denominou, na ocasião, esclerose em placas disseminadas, mais tarde como esclerose disseminada e, finalmente, em 1960, como esclerose múltipla (GAFSON, GIOVANNONI e HAWKES, 2012).

Os critérios para o diagnóstico de EM têm evoluído nos últimos 50 anos com um consenso internacional de que deve existir disseminação da doença no tempo e no espaço documentado por critérios clínicos, paraclínicos (imagem de ressonância magnética, potencial visual e motor evocados) e laboratoriais (MILLER et al., 2008).

A disseminação no tempo é o aparecimento de dois ou mais episódios de surtos neurológicos por mais de um mês. A disseminação no espaço representa sinais e sintomas neurológicos justificados por duas ou mais lesões localizadas em áreas distintas do SNC (KORNEK et al., 2012).

Os critérios propostos por Poser et al. (1983) permitiam estabelecer um diagnóstico mais preciso da EM, porém não o diagnóstico precoce. De acordo com estes pesquisadores, a EM é classificada basicamente em definida e provável com subgrupos apoiados por evidência clínica e laboratorial. As possíveis classificações postuladas por estes autores categorizam a EM como sendo clinicamente definida quando existem dois surtos e a evidência de lesões separadas no tempo em diferentes áreas do SNC.

A EM laboratorialmente definida caracteriza-se por dois surtos com evidência clínica ou paraclínica de uma lesão e bandas oligoclonais no líquido. Uma variante desta classificação

poderia ser descrita por um surto com evidência clínica de uma ou duas lesões separadas, bandas oligoclonais e imunoglobulinas IgG no líquido.

A terceira classificação, baseada no diagnóstico provável da EM, é definida como clinicamente provável e se caracteriza por dois surtos e evidência clínica de uma lesão; um surto com evidência clínica de duas lesões separadas ou um surto com evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra, ambas separadas no tempo e no espaço. Por último, a EM poderia ser diagnosticada como laboratorialmente provável na existência de dois surtos e na presença de bandas oligoclonais e imunoglobulinas IgG no líquido.

Um grupo internacional sobre o diagnóstico de EM (McDONALD et al., 2001) propôs novos critérios com alta sensibilidade e especificidade, conhecidos como os "Critérios de McDonald", em homenagem ao presidente deste grupo W. Ian McDonald. Estes critérios incorporam formalmente a imagem de ressonância magnética e exames paraclínicos que permitem adiantar o diagnóstico de EM para iniciar precocemente o tratamento.

De acordo com os critérios de McDonald originais, a imagem de ressonância magnética de uma pessoa com EM deve apresentar três das quatro provas a seguir: uma lesão realçada pelo contraste gadolínio ou nove lesões T2 hiperintensas, se não houver lesão realçada pelo gadolínio; uma lesão infratentorial, uma lesão justacortical, ou, pelo menos, três periventriculares.

Os critérios de McDonald 2001 passaram por avaliações importantes e novas recomendações, em 2005 e 2011, foram acrescentadas. Destaca-se que, numa análise hierárquica, a demonstração rigorosa da disseminação do tempo é mais importante do que a disseminação no espaço (POLMAN et al., 2005). Isto implica dizer que uma nova lesão ocorrendo em qualquer ponto no tempo, pelo menos, 30 dias após o início do acontecimento clínico inicial da doença, pode satisfazer os critérios de diagnóstico por imagem com disseminação no tempo. Outra consideração importante foi a incorporação de lesões na medula espinal na análise da imagem (POLMAN et al., 2011).

A NO é considerada a primeira manifestação clínica em aproximadamente 20% dos adultos com EM (BURTON, GREENBERG e FROHMAN, 2011; KORSHOLM et al., 2007; HENDERSON et al., 2008) e pode chegar a 50% durante a progressão da doença (BALCER e FROHMAN, 2010). Frequentemente, pessoas com EM desenvolvem lesão na via visual anterior que pode ser explicada pela desmielinização no segmento retrobulbar do nervo óptico e ao nível axonal desde a retina. Existem relatos também de comprometimento idiossincrático na

discriminação da saturação de cores, sobretudo após NO aguda. Reis et al. (2011) encontraram alterações na discriminação de cores mesmo nos casos de EM sem história de NO.

Numa investigação mais ampla, pode-se verificar que a EM pode comprometer a retina, nervo óptico, quiasma e trato óptico, bem como o núcleo geniculado lateral, radiações, córtex visual primário e processamento nas áreas visuais acessórias (VILLOSLADA et al., 2012).

A busca de uma melhor compreensão de como se manifesta e/ou se correlaciona o comprometimento visual na EM, e em outras entidades clínicas desmielinizantes, tem feito o exame de Tomografia por Coerência Óptica (TCO) ganhar mais atenção nas pesquisas de pessoas com EM (BOCK et al., 2010). A TCO analisa os axônios das células ganglionares da retina, de forma não invasiva, detecta e monitora as camadas de fibras nervosas (CFN) da retina (GARCIA-MARTIN et al., 2012). Estudos apontam a existência de um afinamento na CFN da retina em pessoas com EM com ou sem história de NO, quando comparado a adultos saudáveis na mesma faixa etária - Figura 5 - (ALBRECHT et al., 2012; GRAVES et al., 2013; GREEN et al., 2010; TUGCU et al., 2013).

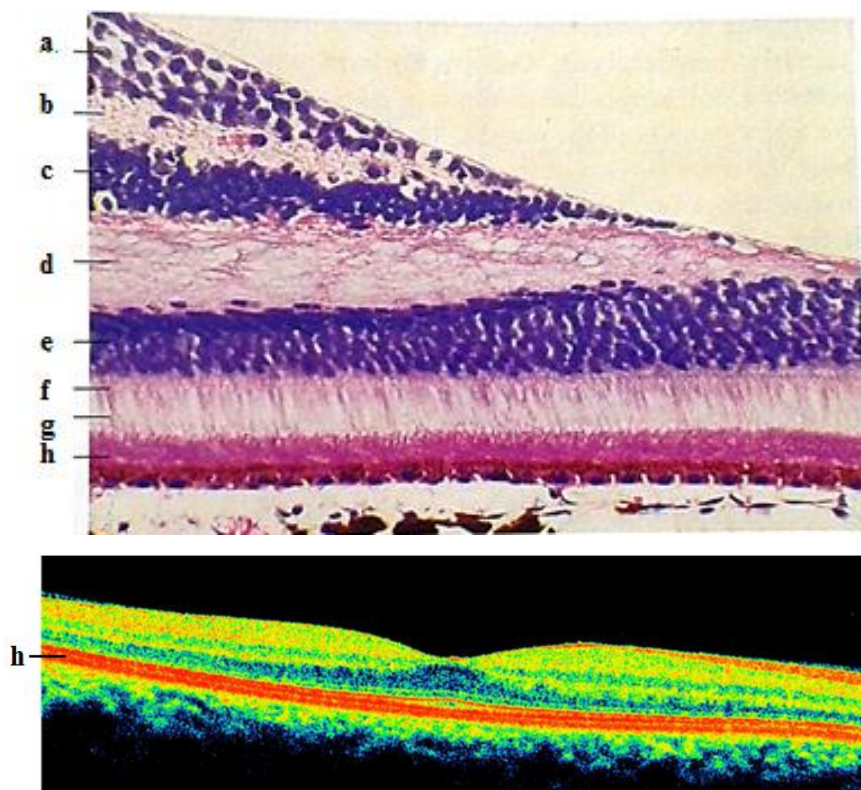


Figura 5. O esquema superior representa as camadas estruturais da retina (a) - camada de células ganglionares, (b) - camada plexiforme interna, (c) - camada nuclear interna, (d) - camada plexiforme externa, (e) camada nuclear externa, (f) - segmento interno dos fotorreceptores, (g) - segmento externo

dos fotorreceptores e (h) – camada pigmentar da retina. O esquema inferior ilustra a retina em plano de secção transversal numa TCO de um adulto saudável de 37 anos. Fonte: American Academy of Ophthalmology, 2005.

As fibras do nervo óptico são consideradas extensões do cérebro sob o ponto de vista filogenético e histológico. Tais características fazem desse nervo um bom modelo para se estudar doenças que comprometam quaisquer áreas do cérebro com lesões desmielinizantes ou perdas axonais como as observadas na EM (GLISSON e GALETTA, 2009). Além disso, o comprometimento visual tem uma prevalência expressiva na EM, como bem observada em condições de baixo contraste, nos casos de NO, entre outras. Porém, a introdução de uma ferramenta na investigação clínica de uma doença, requer uma exaustiva análise de achados de vários recursos simultaneamente, suas correlações e o monitoramento da progressão de uma doença em particular.

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA E SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA

A SCI é a mais comum doença desmielinizante do SNC que, com a progressão, pode se converter ou não para EM (MARCUS e WAUBANT, 2012). O foco mais recente das pesquisas concentra-se na observância do dano cerebral pronunciado, seja ele focal ou difuso, em pessoas com SCI sugestivo de EM (PRINSTER et al., 2006; SBARDELLA et al., 2011). As análises de Pérez-Miralles et al. (2013) mostraram que a atrofia da substância cinzenta é frequentemente observada, independente da substância branca, naqueles pacientes que têm SCI e se convertem para EM (Figura 6).

As apresentações mais frequentes da SCI envolvem um único nervo óptico, a medula espinal ou o tronco encefálico, embora possam ocorrer outras síndromes isoladas, tais como aquelas que afetam os hemisférios cerebrais (por exemplo, hemianopsia). Então, o foco no diagnóstico precoce de pacientes com SCI sugestivo de EM se volta para os casos de NO unilateral, oftalmoplegia internuclear e meilopatia parcial.

Pacientes com suspeita de EM podem apresentar síndromes neurológicas no exame clínico inicial e serem monofocais, quando uma única lesão no SNC pode explicar os sinais e sintomas, ou seja, não há disseminação no espaço. As síndromes neurológicas podem ser também multifocais, quando os sinais e sintomas somente são justificados por pelo menos duas lesões, em

áreas diferentes do SNC, ou seja, há disseminação no espaço. As síndromes monofocais podem ser monofásica (uma única ocorrência), multifásica (reincidente) ou de natureza progressiva.

A partir dessas possíveis formas de apresentação da SCI, Miller et al. (2008) descrevem as seguintes possibilidades de classificá-la: SCI tipo 1 – clinicamente monofocal com pelo menos uma lesão assintomática; SCI tipo 2 – clinicamente multifocal com pelo menos uma lesão assintomática; SCI tipo 3 – clinicamente monofocal, a ressonância magnética pode parecer normal, com lesões sintomáticas; SCI tipo 4 – clinicamente multifocal, a ressonância magnética pode parecer normal, com lesões sintomáticas e SCI tipo 5 – não apresenta sintomas clínicos sugestivos de doenças desmielinizantes, mas as imagens de ressonância magnética mostram que sim.

O termo SCI sempre foi utilizado para sinalizar a primeira apresentação de uma doença desmielinizante. Esse termo é amplamente utilizado num grupo de pacientes com um único acontecimento clínico e sinais neurológicos que indicam uma única lesão (nesse caso a doença é isolada no tempo e no espaço) ou em pessoas com uma única lesão e episódios clínicos recorrentes, como exemplo da NO recorrente (nesse caso a doença é isolada no espaço, mas não no tempo) ou em pacientes com um único episódio clínico na existência de duas ou mais lesões em áreas distintas do SNC (isolada no tempo, mas não no espaço).

A atrofia das substâncias branca e cinzenta do SNC, bem como os prejuízos visuais, está entre as características clínicas mais comuns à EM e à SCI (ORBACH, GUREVICH e ACHIRON, 2014; PÉREZ-MIRALLES et al., 2013; SCOLDING, 2001).

Existem dados na literatura de pesquisas de acompanhamento em curto prazo (a partir de três meses a um ano) e em longo prazo (mais de dois ou três anos) de pessoas com SCI, sobre análise de atrofia da substância cinzenta em imagens de ressonância magnética, como medida prognóstica de conversão da SCI para EM. Mas, até o momento, não se encontram dados de avaliação da Sensibilidade ao Contraste (SC) de outras doenças desmielinizantes em relação à EM que apontem marcadores visuais preditivos da EM. Além disso, não se encontram também, pesquisas longitudinais que correlacionem os dados de SC e TCO em pessoas com SCI antes e após um período de três anos considerado crítico para a conversão ou não para EM.

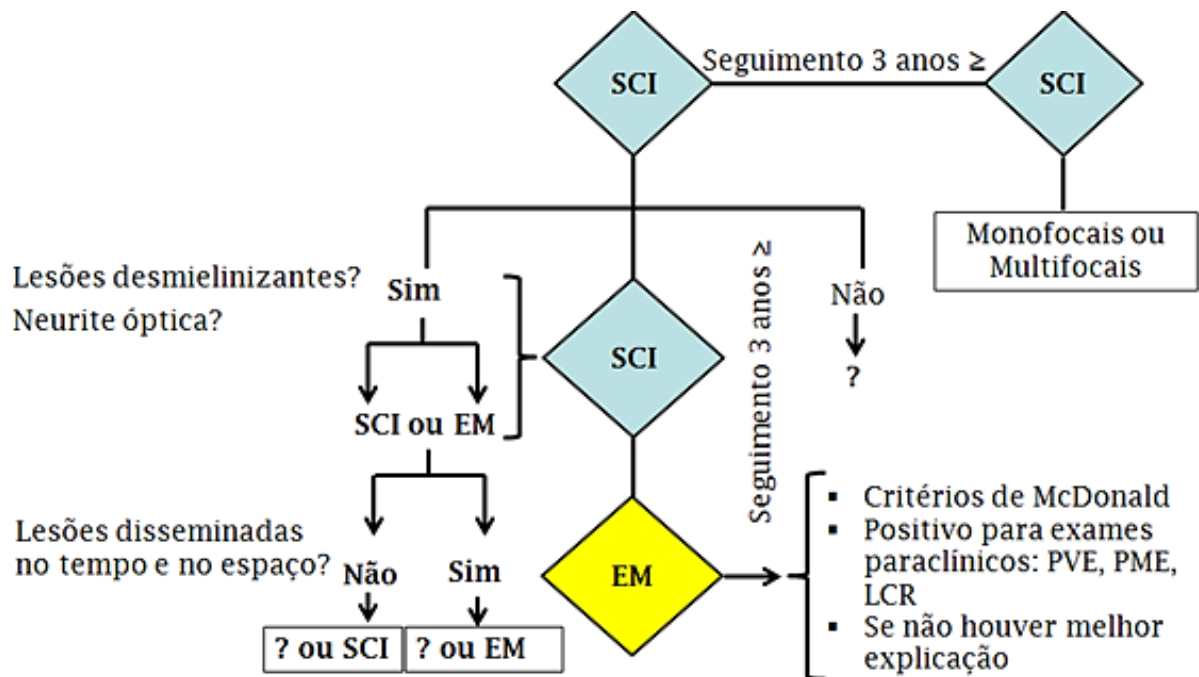


Figura 6. Adultos com SCI após um período de, no mínimo, três anos podem continuar como SCI ou converter-se para EM. As lesões desmielinizantes e a NO são comuns a essas duas entidades clínicas. Porém, a disseminação das lesões desmielinizantes no tempo e no espaço, simultaneamente, e o resultado positivo quanto aos critérios de McDonald e aos exames paraclínicos são condições necessárias ao diagnóstico da EM. Fonte: Vieira-Gutemberg, 2015.

2.2 AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DO SISTEMA VISUAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Regan et al. (1977) foram os primeiros a identificar alterações visuais subclínicas em pessoas com EM mesmo quando elas apresentam Acuidade Visual (AV) normal medida em condições de alto contraste e com frequências espaciais altas. As alterações encontradas nas pesquisas destes autores foram a diminuição da SC nas frequências espaciais baixas e médias, que incluem frequências de maior sensibilidade da visão humana. Isso talvez justificasse o fato de algumas pessoas com EM reclamarem de visão embaçada mesmo quando tinham AV normal e não tinham história de NO.

Os paradigmas psicofísicos procuram encontrar relações existentes entre as características físicas (sensoriais) de um objeto ou cena visual, considerados estímulos, com o comportamento (percepção). O atributo físico do estímulo seria a modulação de luminância; e as características perceptuais, o contraste. O contraste é um parâmetro físico resultante da razão de

luminância máxima menos a mínima, dividida pela luminância máxima mais a mínima (MICHELSON, 1927) em torno de uma luminância média (DÍEZ-AJENJO e CAPILLA, 2010).

Quando a modulação do contraste é senoidal ou cossenoidal, trata-se de um estímulo elementar para uma análise de Fourier. Esta análise é compreendida como a decomposição de uma onda complexa ou arbitrária em uma onda simples modulada na função seno ou cosseno (DE VALOIS e DE VALOIS, 1988). O sistema visual, portanto, seria o responsável pela decomposição desta onda complexa em ondas simples, elementares. Exemplos de estímulos elementares aplicados em pesquisas que avaliam a SC visual humana em doenças neurológicas são o de frequência angular e a grade senoidal cujas luminâncias podem ser moduladas na função seno (Figura 7).

Um padrão de estímulo visual elementar é espacialmente periódico, ou seja, representa o número de ciclos ou períodos por unidade de espaço, como demonstrado na Figura 7. A unidade de espaço é convencionada em ângulo visual. No processamento visual da forma, a frequência espacial é representada em ciclos por grau de ângulo visual (cpg) (MANOOKIN e DEMB, 2010).

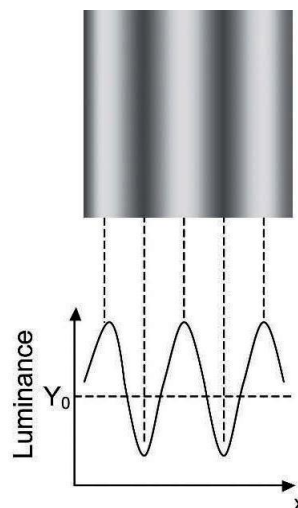


Figura 7. Variação da luminância no padrão de grade senoidal composta de uma onda senoidal. Fonte: Díez-Ajenjo e Capilla, 2010, p. 3).

A medida da SC é uma maneira de inferir o contraste mínimo necessário que o sistema visual precisa para detectar um estímulo elementar ou uma frequência espacial específica de

acordo com a análise de Fourier. A SC seria, então, a recíproca do limiar de contraste. E a variação da SC ao longo de uma faixa de frequência espacial é descrita como a Função de Sensibilidade ao Contraste (FSC) (CAMPBELL e ROBSON, 1968). A FSC é representada por uma curva em coordenadas logarítmicas que relaciona frequências espaciais a intensidades de contraste (CAMPBELL, 1983) e reproduz a forma invertida da letra “U” (LEGUIRE et al., 2011), cujo pico se refere às frequências espaciais médias (de máxima sensibilidade da visão humana); e as atenuações, às baixas e altas frequências espaciais - Figura 8 - (SCHWARTZ, 2004).

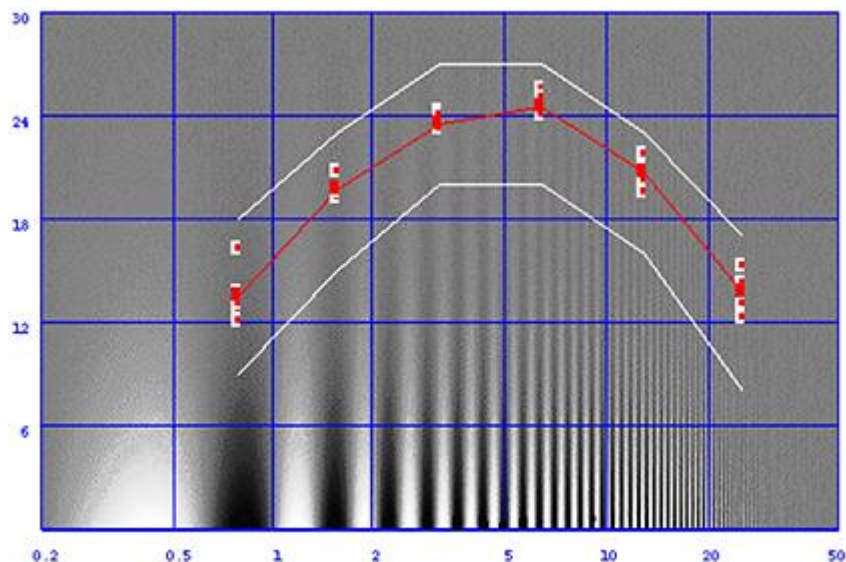


Figura 8. FSC com baixos valores de frequências espaciais à esquerda e com altos valores de frequências espaciais à extrema direita do eixo x. O eixo y representa a variação da SC em escala logarítmica e o eixo x, a faixa de frequências espaciais. As linhas brancas e a vermelha simbolizam a FSC de grupos de estudo com maior ou menor SC. A linha vermelha seria o parâmetro normal da FSC. A linha branca inferior representaria um grupo com baixa SC; e a superior, com alta SC. Fonte: adaptado de Campbell, 1983, p. 89.

Do ponto de vista neurofisiológico, para cada faixa do espectro de frequências espaciais encontradas na FSC, existem neurônios distintos envolvidos com o processamento da imagem (BEX, 2010). No paradigma psicofísico, esses neurônios são denominados de canais. Campbell e Robson (1968) postularam a existência de diferentes canais, cada um sensível a uma faixa de frequências espaciais. Essa é a base para compreender a teoria dos canais múltiplos no

processamento visual da forma nas pesquisas de SC (CAMPBELL e ROBSON, 1968; GRAHAM e NACHMIAS, 1971).

A SC é um parâmetro importante para avaliar o desempenho visual, sobretudo, em condições variadas de luminância e de contraste (GREIN et al., 2010). No cenário clínico, através da SC é possível fazer observações quanto às mudanças nos segmentos da FSC que podem representar consequências de uma doença específica que afeta direta ou indiretamente o processamento sensorial da visão.

Pesquisas com métodos psicofísicos empregaram vários padrões de estímulos visuais, sendo que, no estudo do contraste, predominaram aquelas com o uso de grades senoidais desde a proposta inicial de Campbell e Robson (1968). As primeiras pesquisas utilizaram a grade senoidal definida em coordenadas cartesianas e processadas em áreas primárias da visão V1 e também em áreas secundárias como V4 e temporal inferior (DE VALOIS e DE VALOIS, 1988; MANAHILOV e SIMPSON, 2001; WILKINSON et al., 2000). Essas áreas secundárias, além de V2 são processadas por estímulos visuais definidos em coordenadas polares como o angular (WILKINSON et al., 2000).

Logi et al. (2001) estudaram diferentes orientações vertical, horizontal e oblíqua da grade senoidal e verificaram que os adultos com EM apresentavam maior sensibilidade, ou seja, percebiam melhor os estímulos visuais na posição vertical.

O termo estímulo de frequência angular foi introduzido por Simas (1985); Simas e Dodwell (1990) e é definido em coordenadas polares onde o contraste varia em ciclos inteiros por 360°. Trata-se de um estímulo adimensional, de valores inteiros e a configuração de suas frequências espaciais independe da distância do observador (SIMAS, 1985). O estímulo de frequência angular foi conceituado como o componente ortogonal ao estímulo alvo radial J_0 (circulares e simétricos) sugerido por Kelly (1960) e utilizado por Kelly e Magnuski (1975) - Figura 9.

O estímulo de frequência angular tem uma característica peculiar em relação aos demais padrões, pelo fato da visão humana ser mais sensível a ele, ou seja, a detecção de suas frequências espaciais apresenta maiores valores de SC. Uma das razões que sustentam essa observação é que a configuração do padrão do estímulo de frequência angular consegue estimular, ao mesmo tempo, um conjunto de neurônios que respondem a várias orientações.

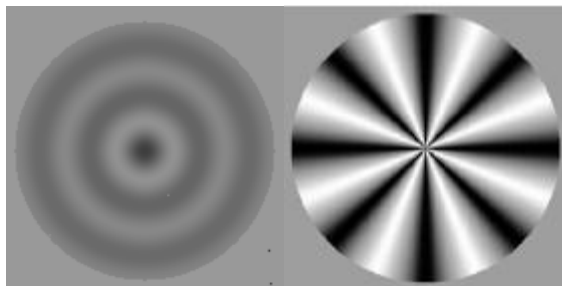


Figura 9. Padrões de estímulos visuais elementares. À esquerda estímulo radial; e à direita, estímulo de frequência angular. No padrão à esquerda, a variação da luminância existe em função do raio; e na direita, em função do ângulo num ciclo inteiro de 360°. Fonte: Vieira-Gutemberg, 2015.

O estímulo de frequência angular foi empregado pela primeira vez na avaliação da SC em adultos com EM por Vieira-Gutemberg et al. (2014). Eles observaram que apesar da visão humana ser mais sensível ao estímulo de frequência angular quando comparado com o estímulo de grade senoidal vertical, os adultos com EM, sem história de NO, apresentaram prejuízos na SC em frequências de máxima sensibilidade da visão humana, como por exemplo, 24 ciclos/360°. Para compreender melhor como a visão humana é mais sensível a um estímulo em relação a outro, ou seja, o processamento visual é mais fácil; o contraste supralimiar aplicado para visualizar um estímulo de frequência angular é menor do que para o estímulo de grade senoidal. Uma frequência espacial de 4 ciclos/360° já é possível ser vista com um contraste de 0,055; enquanto que a frequência espacial de 4,0 cpg da grade senoidal precisaria de 0,094 para ser vista na mesma distância, no caso particular desta pesquisa com EM.

O emprego do estímulo de frequência angular para o estudo da SC da EM continua com novas abordagens e questionamentos.

As pesquisas mostram rotineiramente prejuízo cognitivo mesmo em estágios precoces da EM. A própria degeneração da substância cinzenta aumenta as possibilidades destes prejuízos ocorrerem. Os domínios cognitivos mais frequentemente destacados com comprometimento são a atenção, a memória de trabalho, as funções executivas e também falta de controle inibitório (BENEDICT e ZIVADINOV, 2006; FIELDING, 2009). Cresce o interesse de pesquisas que demonstram não apenas o declínio cognitivo em função da doença, mas que também procuram

encontrar relações com baterias de testes neuropsicológicos e medidas visuais experimentais. Em outras palavras, se existe prejuízo cognitivo em pessoas com EM o quanto ele interfere no processamento visual de estímulos elementares avaliados pela SC?

2.3 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NAS PESQUISAS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Existem vários métodos de inteligência artificial e de aprendizagem de máquinas que buscam reconhecer e classificar padrões, como por exemplo, classificar ou reconhecer pessoas com ou sem uma determinada doença. A Rede Neural Artificial (RNA) é um modelo matemático que aproxima funções (KÉMAJOU, MBA e MEUKAM, 2012), dentre um conjunto de propriedades, e que procura imitar o funcionamento do cérebro atuando como um processador paralelo que armazena conhecimento e o torna disponível para uso (HAYKIN, 2004).

O campo de aplicação da RNA em pesquisas neurobiológicas é amplo. Existem, por exemplo, algoritmos de RNA para rastreamento de tumores (JIANG, TRUNDLE e REN, 2010), para a detecção de lesões na EM, a partir de imagens de ressonância magnética, (CERASA et al., 2012) bem como para distinguir lesões inflamatórias de lesões antigas da EM, retirando-se os artefatos de imagens (GOLDBERG-ZIMRING et al., 1998).

As pesquisas de Kuwazuru et al. (2012) aplicaram a metodologia de RNA para identificar lesões específicas de EM, a fim de inferir possíveis candidatos a terem ou não a doença. No entanto, até o momento, não se encontra uma metodologia de RNA para seleção de melhores parâmetros de entrada que possam reconhecer pessoas com EM, quando comparadas com pessoas saudáveis, a partir da SC.

O conhecimento se caracteriza pelo armazenamento da informação, utilizado por pessoas ou máquinas, para interpretar, prever e responder ao mundo exterior. O projeto de uma RNA depende primeiro da definição de uma arquitetura apropriada. A primeira fase desse projeto é a aprendizagem para qual é necessário um subconjunto de exemplos para treinar a rede neural por meio de um algoritmo (regra) apropriado. Para elucidar melhor com um problema a ser solucionado na área clínica, os exemplos seriam o número total de sujeitos de uma amostra e o subconjunto; uma fração retirada desta amostra para a RNA ser treinada e, por conseguinte, aprender.

A segunda fase do projeto da RNA, que compreende o teste, a rede neural reconhece dados novos a partir do conhecimento adquirido na fase de treinamento. Na etapa do teste é que ocorre a generalização que, de acordo com Garcia-Martin et al. (2013), seria a propriedade da RNA de produzir saídas (respostas) adequadas para dados que não estavam presentes durante o treinamento. A generalização é influenciada pelo tamanho e pela qualidade do conjunto de treinamento, da arquitetura da rede neural e da complexidade do problema em questão.

O elemento constituinte básico para o funcionamento de uma RNA é o neurônio matemático (nó computacional) ou neurônio artificial (Figura 10). Este neurônio é composto por sinais de entrada (parâmetros de entradas: x_1, x_2, x_m – nós de fonte), pesos sinápticos (w_{k1}, w_{k2}, w_{km}) que são ajustados durante o processo de aprendizagem da RNA, função de combinação (Σ) que representa a soma ponderada de todas as entradas com os respectivos pesos e a função de ativação [$\varphi(\cdot)$] ou restritiva que limita o sinal de saída do neurônio a valores finitos num intervalo entre (0 e 1) ou entre (-1 e 1). Assim, o neurônio artificial pode ser entendido como uma microarquitetura de RNA e sua representação matemática é descrita pela fórmula $y_k = f(\sum_j^m w_{kj} \cdot x_j)$.

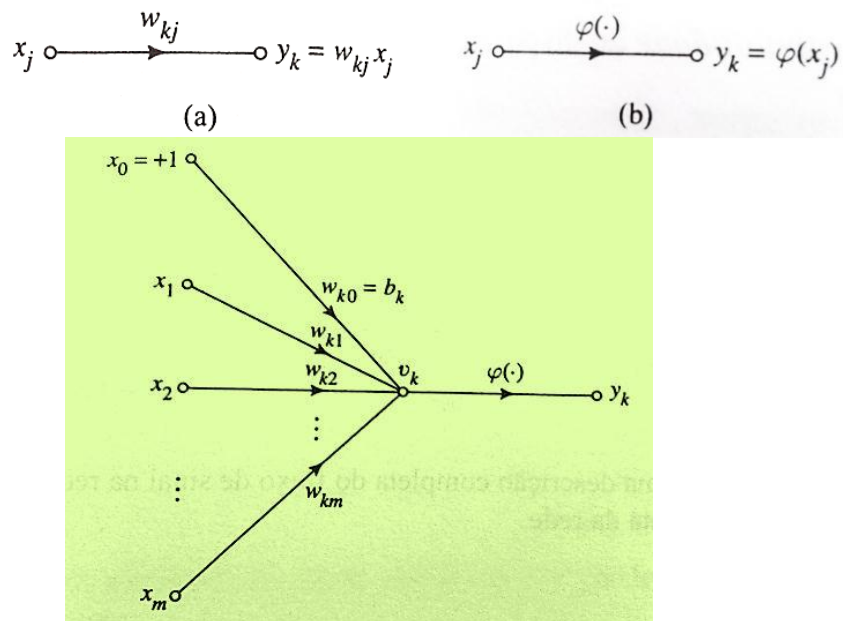


Figura 10. Neurônio artificial no modelo de grafo de fluxo de sinal composto pelos esquemas (a) e (b). O esquema (a) representa um elo (ramo) sináptico orientado por uma relação entrada-saída linear cujo sinal de entrada x_j é multiplicado pelo peso sináptico w_{kj}

para produzir o sinal de saída y_k . O esquema (b) é o elo de ativação governado por uma entrada-saída não-linear onde $\phi(.)$ é a função de ativação. O símbolo v_k é o potencial de ativação ou o campo local induzido do neurônio k . Fonte: adaptado de Haykin, 2004, p. 42-43.

A arquitetura do neurônio artificial de uma RNA pode ser comparada à morfologia de um neurônio biológico da seguinte forma: os parâmetros de entrada x seriam as informações passadas de um neurônio a outro, o elo sináptico representaria os dendritos, a função soma $\sum = w_{k0} + w_{k1} + w_{k2} + \dots + w_{km}$ simboliza o corpo do neurônio, o v_k seria o próprio potencial de ação, a função de ativação $[\phi(.)]$ seria o axônio; e o valor y_k , a resposta do neurônio.

Segundo Haykin (2004), a definição matemática de uma classe de RNA dentro do paradigma com informações alimentadas adiante (fluxo adiante) segue esse modelo de neurônio artificial em grafo de fluxo de sinal da Figura 10, que é um grafo composto por nós (neurônios) com elos sinápticos e com elos de ativação caracterizada por quatro propriedades. A primeira propriedade é que cada neurônio é representado por um conjunto de elos sinápticos lineares (esquema “a” da Figura 10), um bias ($w_{k0} = b_x$, para o qual a entrada x_0 é fixada em 1) aplicado externamente e um elo de ativação (esquema “b” da Figura 10) possivelmente não-linear. O bias é um elo sináptico conectado a uma entrada fixa em +1.

A segunda propriedade define que os elos sinápticos de um neurônio ponderam os seus respectivos sinais de entrada. A terceira propriedade mostra que a soma ponderada dos sinais de entrada define o potencial de ação v_k (campo local induzido) do referido neurônio. O campo local induzido é a soma ponderada de todas as entradas sinápticas acrescidas do bias. A última propriedade demonstra que o elo de ativação limita (restringe) o campo local induzido do neurônio para produzir uma saída.

A maneira como os neurônios estão organizados define a arquitetura da rede neural que pode ser de fluxo adiante, recorrente, construtiva, entre outras. A classe de redes alimentadas adiante com múltiplas camadas é estruturada com uma ou várias camadas ocultas e um número de neurônios ocultos escolhidos para cada uma delas. A função desses neurônios ocultos é intervir entre a camada externa e a camada de saída de uma rede neural de modo a permitir que relações estatísticas mais complexas entre os dados de um problema possam ser extraídas. Isso é

conseguido graças ao fato das camadas ocultas disponibilizarem conexões e interações sinápticas extras que constroem funções ou modelagem de problemas de natureza não-linear.

De acordo com a Figura 11, a arquitetura da RNA de múltiplas camadas ilustrada é do tipo 43551. O número (4) representa o total de camadas da RNA (uma de entrada, duas ocultas e uma de saída). O número (3) significa a quantidade de parâmetros de entrada escolhidos para a solução do problema em estudo da RNA, por exemplo, x_1 , x_2 e x_3 ; os números repetidos 55 simbolizam duas camadas ocultas cada uma delas contendo cinco neurônios (nós computacionais). O número 1 desta arquitetura representa a camada de saída, a qual se limita, neste caso, apenas a um resultado: 0 ou 1.

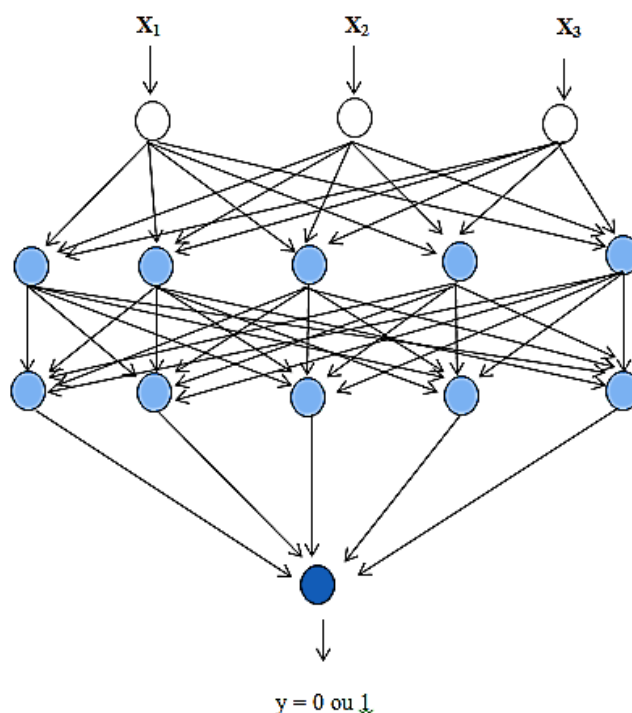


Figura 11. Grafo arquitetural da RNA com fluxo de sinal de informação sempre adiante, ilustrado pela convergência das setas. A arquitetura desta RNA é do tipo 43551 com um total de 14 neurônios (círculos – nós computacionais). A função de saída y atribui valor 0 ou 1 para classificação de grupos. Fonte: Vieira-Gutemberg, 2015.

A aprendizagem da RNA se dá a partir de exemplos e a rede neural constrói um mapeamento de entrada-saída para um determinado problema. Um modelo bastante popular de

aprendizagem é o supervisionado que implica no ajustamento dos pesos sinápticos da RNA na fase de treinamento a partir de informações de respostas desejadas (Figura 11). Durante este processo, os pesos são modificados com o propósito de diminuir a diferença entre a resposta desejada e a resposta real da RNA. Essa diferença é definida como sinal de erro (ϵ), ajustado passo a passo durante a etapa de treinamento da rede neural. Para compreender melhor, o sinal de saída (y_k) de uma RNA de um dado neurônio k é comparado com uma resposta desejada representada por d_k . Então, o erro $\epsilon_k = d_k - y_k$ aciona um mecanismo de controle com o objetivo de realizar correções aos pesos do neurônio k .

O reconhecimento de padrões é uma tarefa de aprendizagem bastante utilizada pelo cérebro humano. Essa atividade tão complexa, não superada pelas máquinas inteligentes, fornece dados do mundo a nossa volta e capacita os humanos, por exemplo, a reconhecer rostos familiares mesmo sofrendo as mudanças provocadas pelo envelhecimento. As redes neurais também fazem o reconhecimento de padrões através de um processo pelo qual um padrão (sinal) recebido é atribuído a uma classe dentre um número predeterminado de categorias.

O processo que atribui um sinal a uma classe ou categoria específica possui etapas e a primeira delas, já comentada, é o treinamento no qual a RNA recebe repetidamente um conjunto de padrões de entrada junto com a categoria a que cada padrão pertence. Posteriormente, na segunda etapa, apresenta-se à rede neural um novo padrão, não visto antes, mas que pertence a mesma população de padrões utilizados para treinar a RNA. Esta tem a capacidade de identificar a classe deste novo padrão porque a rede neural extraiu informações dos dados de treinamento. Para buscar soluções para problemas semelhantes, existe a regra de aprendizagem supervisionado por correção de erro com a tarefa de reconhecimento de padrões.

A aprendizagem por correção de erro surgiu como o algoritmo de aprendizagem mais difundido no treinamento de RNA do tipo Perceptron de Múltiplas Camadas (PMC). O PMC é um tipo de RNA alimentada adiante, constituída por uma camada de entrada (com nós de fonte), uma ou mais camadas ocultas (com nós computacionais) e uma de saída, também, com nós computacionais. Os neurônios da camada oculta capacitam a rede neural a aprender tarefas complexas extraindo as características mais significativas dos padrões de entrada. O PMC tem sido utilizado na solução de problemas com treinamento supervisionado com algoritmo de retropropagação de erro o qual se baseia na regra de aprendizagem por correção de erro (Figura 12).

Quando ocorre o passo de propagação, os pesos sinápticos são todos fixos e durante o passo para trás, os pesos são ajustados de acordo com a regra de correção de erro. Como esclarecido anteriormente, a resposta real da RNA é subtraída de uma resposta desejada (alvo) para produzir um sinal de erro. Esse sinal, portanto, é propagado para trás, na direção contrária às conexões sinápticas, e os pesos são ajustados.

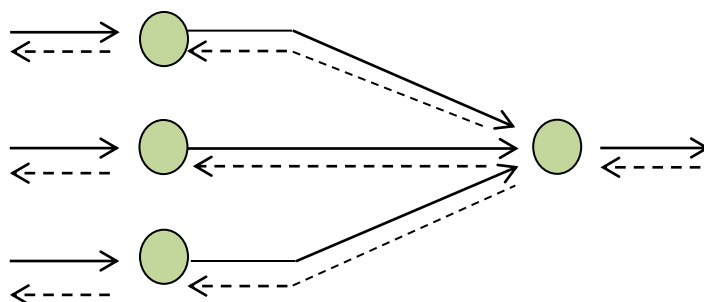


Figura 12. Grafo arquitetural de uma RNA ilustrando o fluxo adiante das informações (setas contínuas), passos para frente e o fluxo de retropropagação de erro (linhas pontilhadas – sinal de erro), passos para trás. Fonte: adaptado de Haykin, 2004, p. 186.

Entre o processo de treinamento de uma RNA, em que esta armazena conhecimento e, subsequentemente, passa a fase de teste com o objetivo de ter uma boa generalização dos dados, existe uma questão pontual a ser administrada: o momento ideal para encerrar o treinamento da rede neural. Quando o protocolo de treinamento de uma RNA se baseia apenas na curva de erro de aprendizagem, essa tarefa se torna muito difícil e pode ter como resultado o superajustamento ou subajustamento dos dados. No primeiro fenômeno, ocorre treinamento exaustivo e a rede neural perde sua capacidade de generalização. No segundo, ou seja, diante de uma parada precoce, a RNA igualmente perde seu poder de generalização por não ter tido tempo suficiente para aprender a partir dos exemplos.

A validação cruzada é uma técnica que pode identificar o excesso de treinamento ao dividir o conjunto de dados do treinamento da RNA em dois subconjuntos: o de estimação e o de validação. A validação cruzada pode também determinar a escolha do melhor número de neurônios ocultos e o melhor momento de parar o treinamento numa RNA do tipo PMC.

A Figura 13 mostra que o erro médio ao quadrado decresce com o aumento do número de épocas durante o treinamento. Inicialmente o erro é grande e decai lentamente até um mínimo

local na superfície de erro. De modo diferente, a curva de aprendizagem de validação decresce para um mínimo e então começa a crescer conforme o treinamento continua. A partir deste ponto, o que a RNA aprende é o ruído dos dados do treinamento, sugerindo que o ponto de início do crescimento da curva de validação seja o critério norteador para encerrar a sessão de treinamento. Essa heurística se justifica porque os erros de estimação e os de validação não são levados a zero ao mesmo tempo. A importância de se saber o ponto ideal de parada da validação cruzada é evitar a memorização dos dados.

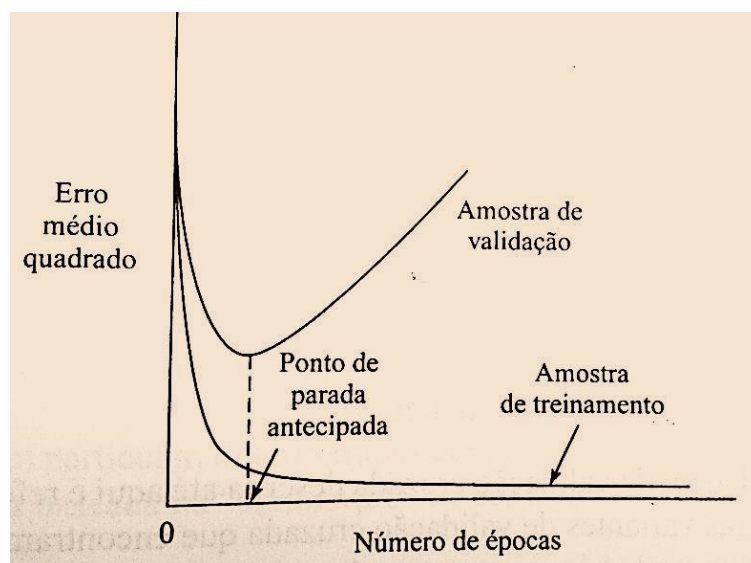


Figura 13. Ilustração do comportamento do erro médio ao quadrado (eixo y) em função do número de épocas (ciclos), eixo x. O erro baseado apenas na amostra de treinamento decresce até o infinito. Quando o erro médio quadrado é analisado pela amostra de validação, os valores diminuem e num ponto de parada começa a crescer novamente. Neste instante, sugere que a sessão de treinamento seja interrompida. Fonte: adaptado de Haykin, 2004, p. 243.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a sensibilidade ao contraste de adultos com e sem esclerose múltipla e verificar se uma rede neural artificial é capaz de classificar adultos com esclerose múltipla e controle com menor número possível de frequências espaciais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a sensibilidade ao contraste com o estímulo de frequência angular e com a grade senoidal de adultos com esclerose múltipla sem história neurite óptica (Grupo 1), esclerose múltipla com história de neurite óptica (Grupo 2), com síndrome clínica isolada (Grupo 3) e de adultos controle (Grupo 4);
- Mensurar a função de sensibilidade ao contraste dos grupos 1, 2, 3 e 4;
- Correlacionar os dados da tomografia por coerência óptica da retina e do disco óptico com os dados de sensibilidade ao contraste;
- Verificar as funções cognitivas de memória, de atenção e de funções executivas dos Grupos 1, 2 e 4;
- Construir arquiteturas de redes neurais artificiais que classifiquem pessoas com esclerose múltipla e controle a partir de dados de sensibilidade ao contraste de frequências espaciais.

4 MÉTODOS

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil, e aprovada segundo nº de protocolo: 0529/13; CAAE: 20171613.4.0000.5188 (Anexo A). A participação foi voluntária e os dados foram coletados somente após a assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido (Apêndices A e B).

4.1 PARTICIPANTES

Participaram do estudo 27 voluntários (na faixa etária de 22 a 50 anos) sendo 12 deles com EM clinicamente definida das formas clínicas RR (10) e SP (2), de acordo com os critérios de McDonald (McDONALD et al., 2005; POLMAN et al., 2011). Do total dos participantes com EM (10 do sexo feminino e dois do sexo masculino, com média de idade de 39 anos $\pm$ 7,24 desvio padrão), oito não tinham e quatro tinham história de NO. Participaram três voluntários com SCI (dois do sexo feminino e um do sexo masculino, com média de idade de 44 anos $\pm$ 6,65). Todos foram acompanhados por uma neurologista especializada no diagnóstico de EM e por dois neurooftalmologistas. Os outros 12 voluntários do grupo controle (sete do sexo feminino e cinco do sexo masculino, com média de idade de 33 anos $\pm$ 9,63 desvio padrão) possuíam saúde geral preservada (Anexo E).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram selecionados, aleatoriamente, adultos da cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil que estivesse na faixa etária de 20 a 50 anos e que tivessem tempo disponível para participar da pesquisa. No caso particular dos adultos com EM (Apêndice E) e SCI seria necessário ter passado por avaliação clínica neurológica e neurooftalmológica há pelo menos seis meses e está na ausência de surto neurológico por igual período.

Os voluntários, com EM, com SCI e controle deveriam ter bom desempenho nos testes cromáticos com lâminas de Ishihara e com fichas plásticas circulares cobertas com papel de Munsell. Esse teste é denominado de ordenamento de matizes ou Lanthony dessaturado (D15d).

Além disso, deveriam ter AV monocular de, no mínimo 20, normal ou corrigida, mensurada através de optotipos “E” de Rasquin em alto contraste localizados a 400 cm de distância.

Seriam retirados da pesquisa os voluntários que apresentassem neuropatia periférica, catarata, ambliopia, estrabismo, glaucoma (MARRIE, CUTTER e TYRY, 2011) astigmatismo não corrigido, discromatopsia, neuropatia óptica (MERLE et al., 2010), AV monocular 20 >, hipertensão arterial, história de acidente vascular encefálico, migrânea Simpson et al. (2014), depressão não reacional, síndrome do pânico, tabagismo e alcoolismo.

4.3 EQUIPAMENTOS

Para a realização dos testes visuais foi utilizado um monitor de vídeo LG (*Cathodic Ray Tube*) colorido de 19 polegadas com entrada VGA e DVI. Para aumentar a resolução espacial e temporal do monitor foi conectado um BITS ++ (*Cambridge Research Systems, Rochester, United Kingdom*) que aumenta o contraste dinâmico e linear em 256 níveis de cinza para cada cor do monitor. A luminância da tela foi calibrada (Long To et al., 2013) com correção gama com 64 pontos e mensurada com um fotômetro ColorCAL (*Cambridge Research Systems*). As cores vermelho, verde e azul da tela do monitor foram ajustadas com luminância máxima de 31,11 cd/m² (candela por metro ao quadrado), 80,97 cd/m² e 16,31 cd/m², respectivamente. Foram disponibilizadas uma cadeira e uma mesa, sendo esta equipada com um fixador frontal e mental. Para responder aos estímulos visuais os participantes utilizaram como chave de comando um *mouse*.

4.4 ESTÍMULOS VISUAIS

Para mensurar a FSC foram utilizados os estímulos de frequência angular e de grade senoidal na direção vertical em tons de cinza, com uma janela circular e estática com 3,76° de ângulo visual apresentados em tempo real no monitor. As frequências espaciais dos dois estímulos foram calibradas para serem vistas a uma distância de 300 cm entre o centro da tela do monitor e a linha horizontal da visão do observador.

As frequências espaciais testadas para o estímulo de frequência angular foram: 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° e para a grade senoidal foram 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 ciclos por grau de ângulo

visual (cpg). Os contrastes iniciais padrão (supralimiar) (ANEXO G) utilizados para cada frequência espacial foram: 1 (0,071); 3 (0,063); 4 (0,055); 24 (0,024) e 48 (0,024) e 0,5 (0,079); 1 (0,087); 3 (0,094); 4 (0,094) e 7,5 (0,102), respectivamente. A padronização do contraste supralimiar teve como referência o olho não dominante (HANDA et al., 2004; RUBIN et al., 2000) e/ou o olho com história de NO da amostra com EM. O critério para a escolha deste olho foi rígido no sentido de escolher aquele olho com menor desempenho esperado. Pois, a seleção de um menor contraste poderia resultar num resultado falso positivo naqueles participantes que tivessem prejuízo na SC. Os estímulos foram gerados na condição fotópica, com luminância média de 41,05 cd/m² e a luminosidade da sala ajustada em 286 luxes.

4.5 LOCAL DO ESTUDO

Os testes visuais e neuropsicológicos foram realizados no Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, pertencente ao Departamento de Psicologia do Centro de Ciências Humanas Letras e Artes.

4.6 PROCEDIMENTO

Para avaliar a SC foi empregado o método psicofísico da escolha forçada de dois intervalos temporais (WETHERILL e LEVITT, 1965), que se baseia na probabilidade de acertos do voluntário. Neste método, o participante tem que escolher a posição da frequência espacial do teste em relação a um campo uniforme de luminância média (ruído) de 41,05 cd/m².

Os voluntários eram orientados, antes da sessão, a pressionarem o botão esquerdo do *mouse* quando julgassem que o estímulo teste (de frequência angular ou de grade senoidal) tivesse sido apresentado primeiro; e o botão direito do *mouse*, quando julgassem que o estímulo teste tivesse apresentado em segundo lugar, isto é, após o campo uniforme. Assim sendo, a tarefa do voluntário era escolher corretamente o estímulo que continha o padrão de frequência angular ou de grade senoidal conforme a Figura 14.

Durante cada sessão experimental era apresentada uma sequência de pares de estímulos. A sessão iniciava-se com um sinal sonoro seguido imediatamente pela apresentação do primeiro estímulo (estímulo teste ou campo uniforme) por 2s. Depois de um intervalo de 1s, o próximo

estímulo (estímulo teste ou campo uniforme) aparecia também durante 2s para então depois o participante responder. A ordem de apresentação era aleatória e controlada por um programa desenvolvido em linguagem C++. Se a resposta do voluntário fosse correta, seria seguida por outro sinal sonoro e um intervalo de 3s para a sequência se repetir. O intervalo entre tentativas era de 3s, independente de a resposta ser correta ou não.

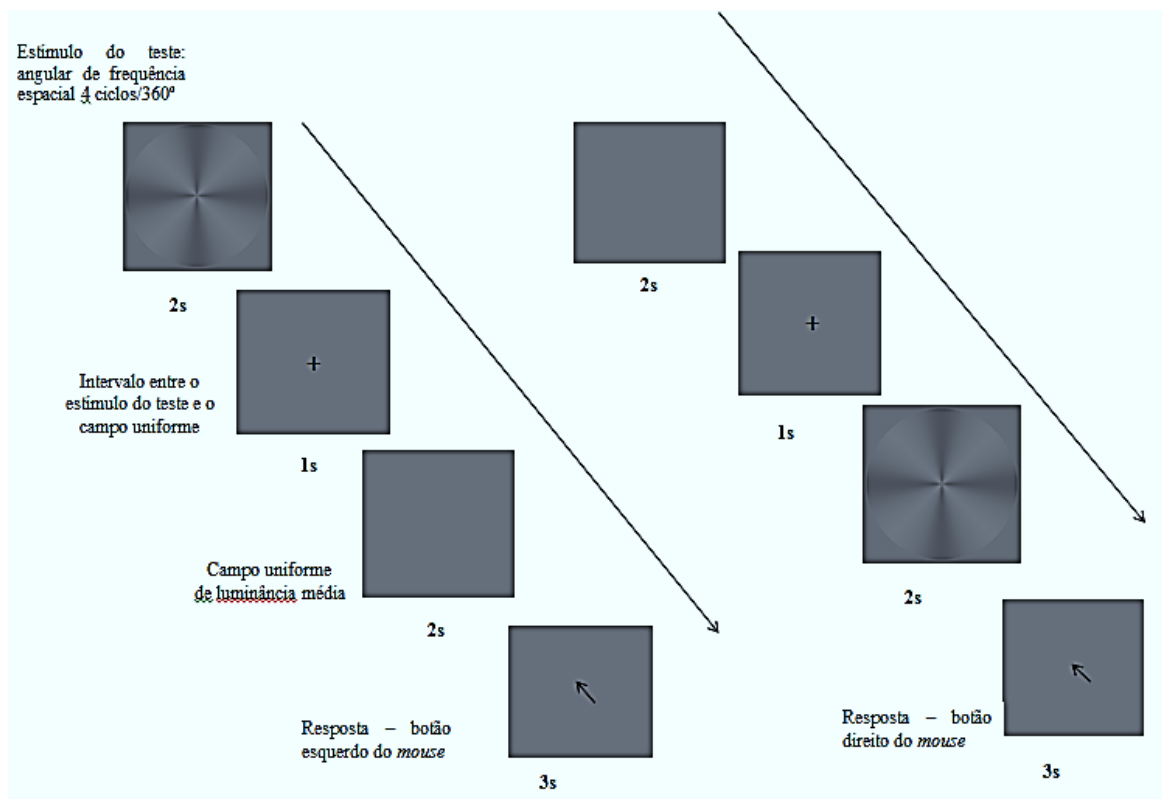


Figura 14. Exemplos das duas possibilidades de tarefas requeridas ao voluntário para mensurar seu limiar de contraste numa sessão experimental com método psicofísico da escolha forçada. Na condição à esquerda, a frequência espacial do estímulo de frequência angular 4 ciclos/360°, que o voluntário deve escolher, veio antes do campo uniforme de luminância média. Nesta ocasião, o participante deve pressionar o botão esquerdo do mouse. Na condição à direita, a frequência espacial veio depois do campo uniforme. O participante deve pressionar, para responder corretamente, o botão direito do mouse. A resposta do voluntário somente deve ser dada quando surgir a seta no centro da tela, conforme quadrado inferior da ilustração. O tempo mínimo para emitir a resposta é de 3 segundos. O tempo de apresentação da frequência espacial e do campo uniforme é igual, ou seja, 2 segundos. Fonte: Vieira-Gutemberg, 2015.

Os voluntários não tinham conhecimentos prévios sobre os testes e passaram pelo mesmo período de aprendizagem. O protocolo de aprendizagem da tarefa foi padronizado com

um pré-teste com quatro reversões (valores de contraste máximos e mínimos) tanto para o estímulo de frequência angular como para o de grade senoidal. A sessão de teste era iniciada somente após a certificação de que o participante compreendeu a tarefa.

O critério adotado para mensurar a FSC das frequências espaciais é o de três acertos consecutivos para diminuir o contraste de uma unidade; e de um erro para aumentar o contraste da mesma unidade em 20%. Desta forma, no decorrer de, no mínimo, 40 oportunidades de escolhas entre os dois estímulos, de teste e do campo uniforme, foram obtidos oito reversões. Assim, os estímulos de frequência angular e de grade senoidal foram percebidos por cada voluntário 79% das apresentações. O tempo de duração da sessão experimental variava de acordo com os erros e acertos de cada participante até proporcionarem um total de oito reversões (Anexo G), conforme requerido para o final automático da sessão para cada frequência espacial testada.

Todos os participantes com EM e controle passaram por todas as condições, em dias diferentes. As estimativas das curvas de SC foram registradas com visão monocular na condição fotópica e com luminância média da tela do monitor de 41,05 cd/m². Foi realizada a técnica de contrabalanceamento entre olhos, estímulos e frequências espaciais.

4.7 TESTE LANTHONY DESSATURADO

O protocolo de teste D15d (Lanthony, 1978) foi aplicado de forma binocular. O teste é realizado com 15 fichas circulares no espaço de cores Munsell. Na parte posterior de cada ficha está fixado um número, num intervalo de 1 a 15, para a correta ordenação das fichas. O teste foi conduzido sobre uma mesa coberta com um tecido preto e iluminada apenas por uma lâmpada incandescente de 60 W com angulação de 45° em relação à mesa.

As fichas foram apresentadas na ordem correta dentro de uma caixa ao voluntário, no momento em que ele usava óculos de filtros azuis. Na caixa, existe uma ficha fixa de referência para orientar o ordenamento das fichas. O examinador misturou aleatoriamente as 15 fichas e descreveu a tarefa a ser executada que consistia no arranjo de cores na ordem correta. O participante tinha o tempo que considerasse necessário para concluir a tarefa.

Os dados foram analisados de acordo com o procedimento de Bowman (1982), que fornece o *Total Color Distance Score* como indicativo de sensibilidade, e com o *Color Confusion Index* (CCI) (VILLOSLADA et al., 2012). O voluntário que não comete nenhum erro no

ordenamento recebe um CCI de valor 1,0. Quanto menor o CCI, melhor a discriminação de cores do participante.

4.8 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

A pesquisa das funções cognitivas de atenção, de memória e de funções executivas dos adultos com EM e controle foi realizada por um único pesquisador e foram aplicados os seguintes testes neuropsicológicos nesta ordem: Dígitos direto (atenção sustentada) e inverso (memória de trabalho) (Anexo K); Teste dos códigos (Anexo I) e procurar símbolos (Anexo H), ambos para análise de atenção seletiva; Teste de stroop (inibição de respostas) (Anexo J) e Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (Anexo L).

4.9 TOMOGRAFIA POR COERÊNCIA ÓPTICA

A camada de fibras nervosas da retina e o complexo ganglionar do nervo óptico foram analisados com TCO optovue (Fremont, Califórnia, United States of America) usando o programa Ivue versão 1.4. Foram adquiridos três diâmetros de varredura circulares com 3,4 milímetros (HERRERO, et al., 2012) em mais de 1,92s. Foram realizados dois protocolos de TCO (OCT - *Spectral Domain*) em cada olho: o protocolo da cabeça do nervo óptico, *Optic Nerve Head* (ONH) que calcula a espessura da camada de fibra nervosa da retina ao longo de 2,4 mm de círculos de diâmetro ao redor do disco óptico e o protocolo complexo de células ganglionares, *Ganglion Cell Complex* (GCC) centrado na fóvea Figuras 15, 16 e 17.

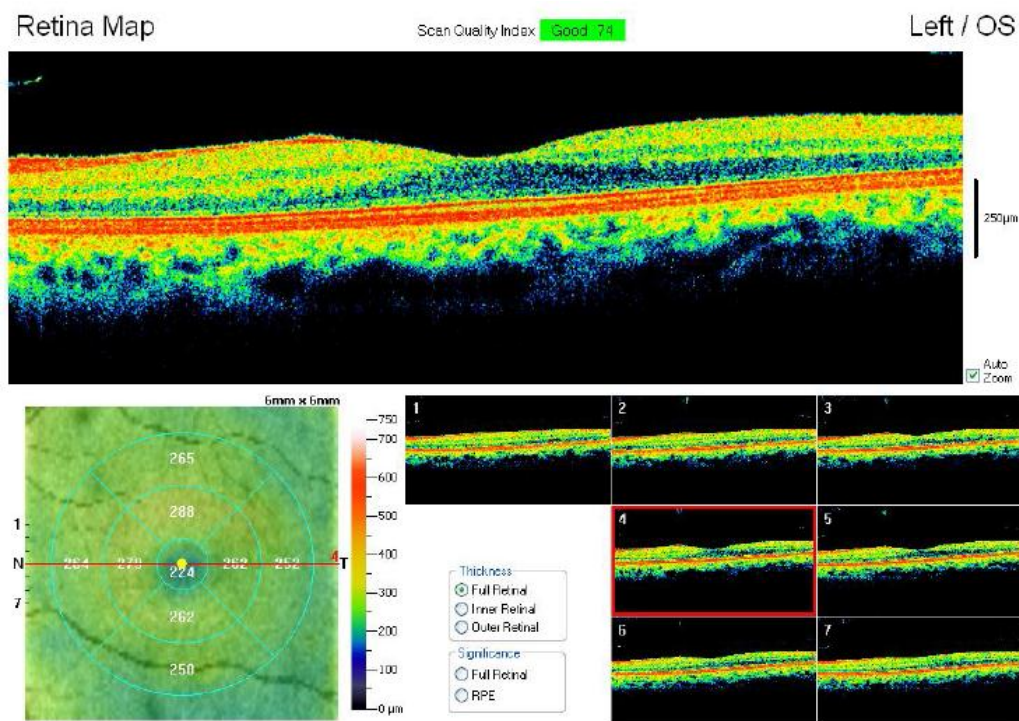


Figura 15. Exame de TCO (*Spectral Domain*) de uma participante de 25 anos com EMNO. A TCO investigou a espessura retiniana central (da camada limitante interna até a camada pigmentar). A imagem superior representa a retina em plano de secção transversal. As áreas vermelhas (cores quentes) representam áreas de hiperreflexia. Fonte: Exame.

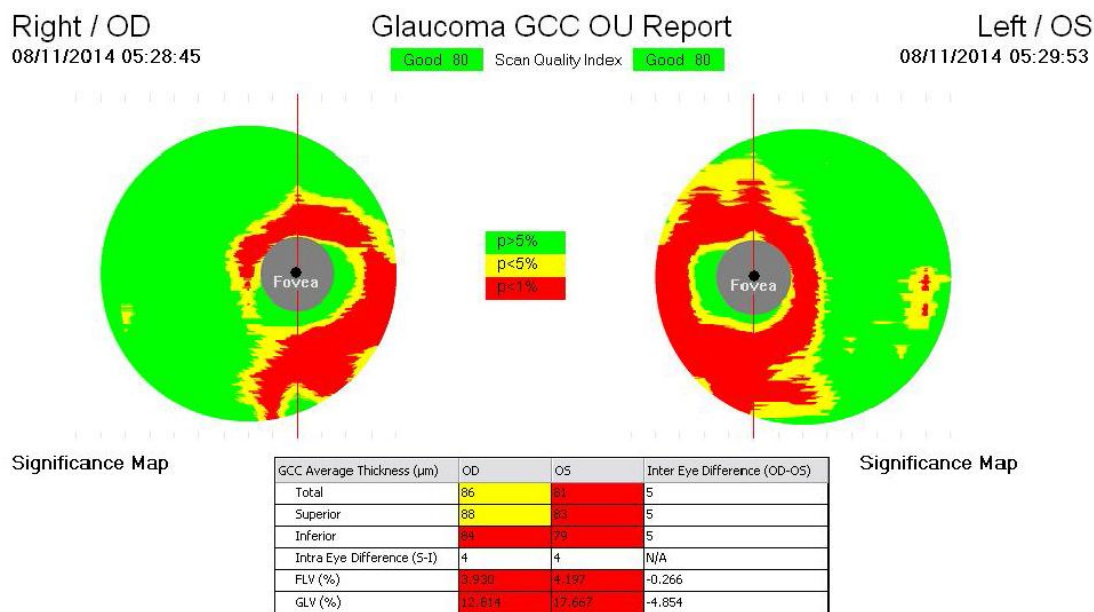


Figura 16. Protocolo GCC da TCO (*Spectral Domain*) de uma participante de 25 anos com EMNO. Este protocolo examina o complexo ganglionar do nervo óptico próximo à fóvea. Distribuição simétrica das cores ao redor da fóvea: normal. Assimetria sugere glaucoma. Fonte: Exame.

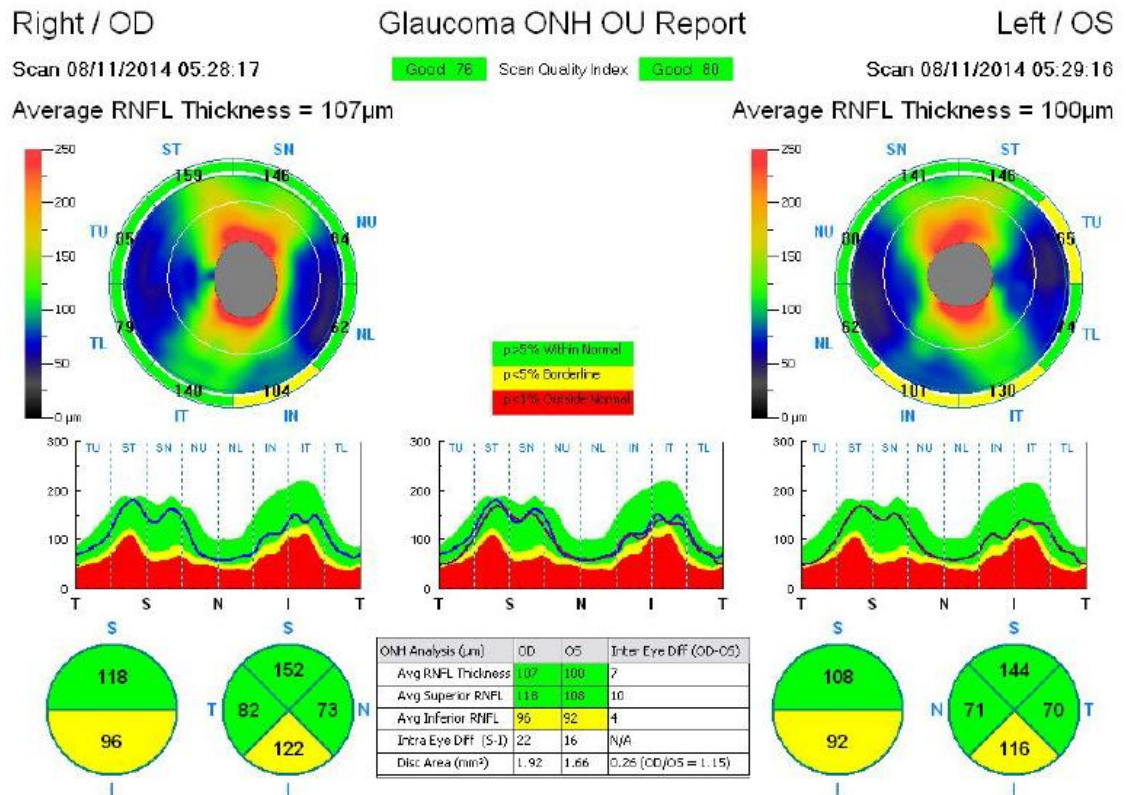


Figura 17. Protocolo ONH da TCO (*Spectral Domain*) de uma participante de 25 anos com EMNO. Este protocolo examina a espessura da cabeça do nervo óptico. A imagem superior representa o nervo óptico em plano de secção frontal ao nível do disco óptico. O gráfico na posição média apresenta a espessura das fibras nervosas do nervo óptico em cada quadrante. A linha azul deste gráfico representa o padrão de normalidade e a linha roxa, o desempenho do participante. A imagem na posição inferior mostra a quantificação de cada quadrante. As escavações dos quadrantes I: inferior, S: superior, N: nasal e T: temporal se encontram sem alterações. A regra para a análise de normalidade é que os valores dos quadrantes devam seguir a regra: I>S>N>T. Assimetria sugere glaucoma.

4.10 IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O protocolo de registro da localização das lesões desmielinizantes dos adultos com EM foi feito com contraste gadolínico no tempo de magnetização T2 e pela técnica *weighted* no tempo T1. Foram utilizadas as seguintes sequências: *Fluid Acquisition Inversion Recovery* (FLAIR) com contraste ponderado em T2; Turbo Spin Eco com contraste ponderado em T1 e T2; *Susceptibility-Weighted Imaging* (SWI) e *Short T1 Inversion-Recovery* (STIR).

4.11 REDES NEURAIIS ARTIFICIAIS

O programa utilizado para a construção da RNA foi o *Qnet for Windows* com o objetivo de encontrar a melhor e mais simples arquitetura de RNA para classificar pessoas com EM e controle. Foi utilizada uma RNA do tipo PMC alimentada adiante e treinada com o algoritmo de retropropagação de erro. Foram realizados treinamento, validação cruzada e teste separadamente. Todos os dados foram aleatoriamente divididos em três subconjuntos assim distribuídos: 12 pessoas para o treinamento, seis para a validação cruzada e seis para o teste.

Foram empregados como parâmetros de entrada da RNA os valores de SC das frequências espaciais do estímulo de frequência angular e da grade senoidal. Quando os valores de y da RNA forem $y < 0,5$; a saída da RNA é considerada o valor 0 (zero) que seria a classificação para o grupo controle. Quando o valor $y > 0,5$; a saída da RNA é considerada o valor 1 (um), ou seja, grupo com EM.

4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o programa *Statistica* (versão 10, Tulsa, Oklahoma, United States of America). Os dados foram expressos como média e desvio padrão (Anexos O e P). Foi realizado o teste de normalidade para os resultados da SC, do teste de stroop, do teste D15d, dos anos de estudo e da TCO com o programa *SPSS Statistics* (versão, 17.0, Chicago, Illinois, United States of America) (Anexo M). Para as variáveis discretas foi empregado o teste *Mann -Whitney U*.

Foi realizada análise de regressão múltipla entre os anos de estudo e os testes neuropsicológicos, entre o GCC e ONH com a SC, entre D15d e SC e entre o teste de stroop e SC. A análise de SC dos grupos com EM sem história de NO (EM), com EM e história de NO (EMNO) e controle foi realizada com o teste *t-student*. Com o objetivo de verificar o peso de cada fator (frequências espaciais 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° do estímulo de frequência angular e 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 cpg da grade senoidal) como parâmetros de entrada da RNA, foi realizada a análise de covariância (Ancova). Foi avaliado o desempenho de uma RNA para classificar pessoas com EM e controle, a partir dos dados obtidos da SC.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO ORIGINAL 1

Estudo de protocolo

Importância da sensibilidade ao contraste de frequências angulares no reconhecimento da esclerose múltipla e da síndrome clínica isolada

VIEIRA-GUTEMBERG, Jákina Guimarães¹, DR; SIMAS, Maria Lúcia de Bustamante ^{1,2}, PhD; GADELHA, Fernando Melo ^{5,6}, MD, MS; SANTOS, Natanael Antonio^{3,4}, DR.

Resumo

Introdução: O presente estudo analisa, pela primeira vez, a sensibilidade ao contraste (SC) com o estímulo de frequência angular em adultos com síndrome clínica isolada (SCI). A SCI altera a SC, com estímulo de frequência angular, de maneira diferente da esclerose múltipla (EM). A SC auxilia no reconhecimento de doenças desmielinizantes, na conversão da SCI para EM e na forma clínica benigna da EM. O objetivo desta pesquisa é estabelecer um protocolo de estimativa da SC, a partir dos estímulos de frequência angular e de grade senoidal, da EM sem história de neurite óptica (NO), da EM com história de NO (EMNO), da SCI e do grupo controle (GC). **Métodos:** Esta pesquisa longitudinal compreende uma etapa de construção do protocolo de SC e outra de delineamento. A SC é estimada com o método psicofísico da escolha forçada de dois intervalos temporais. **Resultados/Discussão:** Os resultados da SC com o estímulo de frequência angular mostram diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° na EM, na EMNO e na SCI quando comparadas com o GC. A SCI apresenta SC menor que o GC, mas SC superior aos grupos com EM e EMNO na frequência 24 ciclos/360°. Os resultados, com o estímulo grade senoidal, mostram diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 cpg quando se avalia a SC entre EM e EMNO com o GC. Contudo, houve diferença $p < 0,0001$ entre a SCI e o GC apenas nas frequências 0,5 e 1,0 cpg. As frequências 3,0 e 4,0 cpg apresentam diferença $p < 0,0001$ entre SCI e EMNO; e a frequência 3,0 cpg, entre EM e SCI. Esse estudo aponta para relevantes contribuições sobre o que já se conhece sobre o prejuízo visual da EM e da SCI. Busca-se saber como a SC se comporta no período de diagnóstico diferencial da EM e da SCI, durante a progressão destas doenças e na expressão benigna da EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Síndrome clínica isolada. Sensibilidade ao contraste. Estímulo de frequência angular. Psicofísica.

1 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife–Pernambuco, Brasil.

2 Departamento de Psicologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife–Pernambuco, Brasil.

3 Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa–Paraíba, Brasil.

4 Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa–Paraíba, Brasil.

5 Membro da Sociedade Americana de Catarata e Cirurgia Refratária e membro do Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

6 Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais – Biomedicina – Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande - Paraíba, Brasil.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica complexa, degenerativa, desmielinizante e inflamatória do sistema nervoso central (SNC) mais frequente em adultos jovens com importantes achados autoimunes¹⁻⁴. A EM afeta mais de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo^{2,5} e apresenta elevada prevalência na América do Norte, no Norte da Europa e no Oriente Médio⁶.

A neurite óptica (NO) é considerada a primeira manifestação clínica em aproximadamente 20% dos adultos com EM⁷⁻¹¹ e pode chegar a 50% durante a progressão da doença¹². Pessoas com e sem EM podem apresentar comprometimento idiossincrático na discriminação da saturação de cores^{13,14}.

Pesquisas mostram¹⁵ que a perda axonal do nervo óptico é a principal causa de prejuízos nos parâmetros funcionais da visão, a exemplo da acuidade visual (AV), em pessoas com EM. Além da AV, a sensibilidade ao contraste (SC) também está prejudicada na EM¹⁶ e já existem terapias neuroprotetoras com *Alemtuzumab* que buscam melhorar a SC nesta população¹⁷.

O diagnóstico precoce da EM ainda apresenta desafios, mesmo com auxílio das imagens de ressonância magnética (IRM), investigação de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e potenciais visuais e motores evocados. Um dos fatores que demonstram a referida dificuldade é a necessária exclusão de outras doenças neurológicas desmielinizantes e degenerativas com características clínicas semelhantes.

A atrofia das substâncias branca e cinzenta do SNC, bem como os prejuízos visuais, está entre as características clínicas mais comuns à EM e à síndrome clínica isolada (SCI)¹⁸⁻²¹. A SCI é a mais comum doença desmielinizante do SNC que, com a progressão, pode se converter ou não para EM. O foco mais recente das pesquisas concentra-se na observância do dano cerebral pronunciado, seja ele focal ou difuso, em pessoas com SCI sugestivo de EM^{22,23}. Pesquisas¹⁹ mostraram que a atrofia da substância cinzenta é frequentemente observada, independente da substância branca, naqueles pacientes que têm SCI e se convertem para EM.

Existem estudos de acompanhamento de pessoas com SCI em curto prazo (a partir de três meses a um ano) e em longo prazo (mais de dois ou três anos) que relatam a atrofia da substância cinzenta em IRM como medida prognóstica de conversão da SCI para EM. Mas, até o momento, não se encontram dados de avaliação da SC da SCI e de outras doenças desmielinizantes em relação à EM que apontem marcadores visuais preditivos da EM. Além disso, não se encontram também, pesquisas longitudinais que correlacionem os dados de SC e tomografia por coerência óptica (TCO) ²⁴ em pessoas com SCI antes e após um período de três anos considerado crítico para a conversão ou não para EM. A TCO é uma técnica de neuroimagem de avaliação quantitativa das camadas da retina e da espessura do disco óptico ²⁵.

Psicofísica visual da forma

A psicofísica procura estabelecer relações existentes entre as características físicas (sensoriais) de um objeto ou cena visual com o comportamento (percepção). O atributo físico do estímulo seria a modulação de luminância e as características perceptuais; o contraste. O contraste é um parâmetro físico resultante da razão de luminância máxima menos a mínima, dividida pela luminância máxima mais a mínima ²⁶ em torno de uma luminância média ²⁷. Quando a modulação do contraste é senoidal ou cossenoidal, trata-se de um estímulo considerado elementar para uma análise de Fourier. Exemplos de estímulos elementares aplicados em pesquisas que avaliam a SC visual humana são a grade senoidal (mais empregado) e o de frequência angular, cuja luminâncias são moduladas na função seno ²⁸.

A estimativa da SC é uma maneira de inferir o contraste mínimo necessário que o sistema visual precisa para detectar um estímulo elementar ou uma frequência espacial específica de acordo com a análise de Fourier. A SC seria, então, a recíproca do limiar de contraste. E a variação da SC ao longo de uma faixa de frequência espacial é descrita como a função de sensibilidade ao contraste (FSC)²⁹. A FSC é representada por uma curva em coordenadas logarítmicas, que relaciona frequências espaciais a intensidades de contraste, ³⁰ cujo pico se refere às frequências espaciais médias (de máxima sensibilidade da visão humana); e as atenuações, às baixas e altas frequências espaciais ^{31,32}.

A SC é um parâmetro importante para avaliar o desempenho visual, sobretudo, em condições variadas de luminância e de contraste ³³.

Pesquisas com métodos psicofísicos empregam vários padrões de estímulos visuais, sendo que, no estudo do contraste, predominam aqueles com o uso de grades senoidais desde as propostas iniciais de Campbell e Robson²⁹. As primeiras pesquisas utilizaram a grade senoidal, definida em coordenadas cartesianas e processada, inicialmente, nas áreas primárias da visão V1 e, em seguida, em áreas secundárias como V4 e temporal inferior³⁴⁻³⁶. Mais tarde, as pesquisas de Logi e colaboradores³⁷ investigaram diferentes orientações, vertical, horizontal e oblíqua da grade senoidal e verificaram que os adultos com EM apresentavam maior sensibilidade, ou seja, percebiam melhor a grade senoidal na posição vertical.

O termo estímulo de frequência angular foi introduzido por Simas e Simas e Dodwell^{38,39} e definido em coordenadas polares onde o contraste varia em ciclos inteiros por 360°. Trata-se de um estímulo adimensional, de valores inteiros e a configuração de suas frequências espaciais independe da distância do observador³⁸. O estímulo de frequência angular foi conceituado como o componente ortogonal ao estímulo alvo radial J_0 (circulares e simétricos) sugerido por Kelly⁴⁰ e utilizado por Kelly e Magnuski⁴¹.

O estímulo de frequência angular tem uma característica peculiar em relação aos demais padrões, pelo fato da visão humana ser mais sensível a ele, ou seja, a detecção de suas frequências espaciais apresenta maiores valores de SC. Uma das razões que sustentam essa observação é que o padrão de estímulo de frequência angular consegue estimular, ao mesmo tempo, um conjunto de neurônios que respondem a várias orientações. Esse estímulo foi primeiramente estudado na população com EM por Vieira-Gutemberg e colaboradores²⁸. Essa pesquisa identificou prejuízo da SC na EM exatamente na faixa de máxima sensibilidade da FSC, ou seja, 4, 24 e 48 ciclos/360° para o estímulo de frequência angular e 0,5; 1,25 e 2,5 cpg para o de grade senoidal. Esses resultados são semelhantes aos de Jasse e colaboradores¹⁶ que identificaram prejuízo na SC na EM nas frequências 5,8 e 11,7 cpg e aos de Saidha et al²⁵ que encontraram comprometimento na SC da EM nos contrastes 1,25% e 2,5% pesquisados com cartelas de Sloan.

Objetivo

O objetivo (desfecho primário) desta pesquisa é estabelecer um protocolo de estimativa da SC, a partir dos estímulos de frequência angular e de grade senoidal, de adultos com

diagnóstico de EM clinicamente definido, com e sem história de NO (EM e EMNO), e de SCI com diagnóstico superior a três anos. Os desfechos secundários desta pesquisa buscam avaliar a SC durante dois anos, de adultos com SCI (com diagnóstico de um ano, dois e três anos), com EM, EMNO e controle; a fim de verificar se a SC auxilia no reconhecimento dessas duas doenças desmielinizantes. Busca-se também, verificar se a SC auxilia na análise de progressão da EM, da conversão ou não da SCI para EM e se a SC é útil para identificar a expressão benigna da EM.

Método

Tipo de desenho

Trata-se de uma pesquisa experimental *ex post facto* com corte longitudinal.

Descrição do estudo

A pesquisa compreende duas etapas, com as seguintes fases: fase 1 se refere ao desfecho primário (etapa 1) e representa a elaboração e aplicação do protocolo de avaliação da SC de adultos com diagnóstico de EM, EMNO e SCI ($3 \geq$ anos da doença) e controle. Já as fases 2, 3, 4 e 5 se referem ao desfecho secundário (etapa 2) e compreendem a aplicação de uma bateria de testes visuais, exames paraclínicos como o líquido, potencial visual evocado (PVE), campimetria, TCO e IRM a cada seis meses (ver Tabela 1 e Figura 1).

Participantes

Participarão do estudo voluntários, na faixa etária de 20 a 50 anos, uns com diagnóstico de EM clinicamente definida EM e EMNO ⁴²⁻⁴⁴ e outros com diagnóstico de SCI, quer seja do tipo NO unilateral ou oftalmoplegia internuclear ou mielopatia parcial com um, dois, três ou mais anos da doença. Todos esses passarão por avaliação clínica neurológica e neurooftalmológica em cada fase da pesquisa. Participarão ainda adultos controle com faixa etária, sexo e profissão equivalentes. A participação requer a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os estudos da etapa 1 foram concluídos em outubro de 2014. Neles foi feita a avaliação da SC de 12 adultos (10 do sexo feminino e dois do sexo masculino), sendo três deles com EMNO (39 anos $\pm$ 3,60), três com EM (45 anos $\pm$ 5,29), três com SCI (44 anos $\pm$ 6,65) do tipo NO unilateral e três controle (39 anos $\pm$ 8,18). Foram avaliados um total de 24 olhos, sendo seis deles com NO.

Crêterios de inclusão e de exclusão

O Estado da Paraíba tem um total de 166 pessoas diagnosticadas com EM e notificadas no Centro de Referência de Esclerose Múltipla da Paraíba (CREMPB) até março de 2014. Das 166 pessoas diagnosticadas com EM no Estado da Paraíba, 90 nasceram ou residem na capital João Pessoa. Foram notificadas 57 pessoas com SCI na cidade de João Pessoa até outubro de 2014.

Serão selecionados, aleatoriamente, voluntários adultos com EM, SCI e controle da cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil que estiverem na faixa etária de 20 a 50 anos e, no caso particular da EM e da SCI, estarem na ausência de surto neurológico.

Todos os voluntários deverão ter tempo disponível para participar das etapas da pesquisa, desempenho satisfatório nos testes cromáticos com lâminas de Ishihara e com fichas plásticas circulares cobertas com papel de Munsell. Esse teste é denominado de ordenamento de matizes ou Lanthony dessaturado (D15d). Além disso, devem ter AV monocular de, no mínimo 20, normal ou corrigida, mensurada através de optotipos “E” de Rasquin em alto contraste localizados a 400 cm de distância.

Serão retirados da pesquisa os voluntários que apresentarem neuropatia periférica, catarata, ambliopia, estrabismo, glaucoma⁹ astigmatismo não corrigido, discromatopsia, neuropatia  tica⁴⁵, AV 20/20, hipertensão arterial, história de acidente vascular encefálico, migrânea, depressão não reacional, síndrome do pânico, tabagismo e alcoolismo (Figura 1). Os adultos com SCI incluídos no estudo deverão ter CID: 48.1.

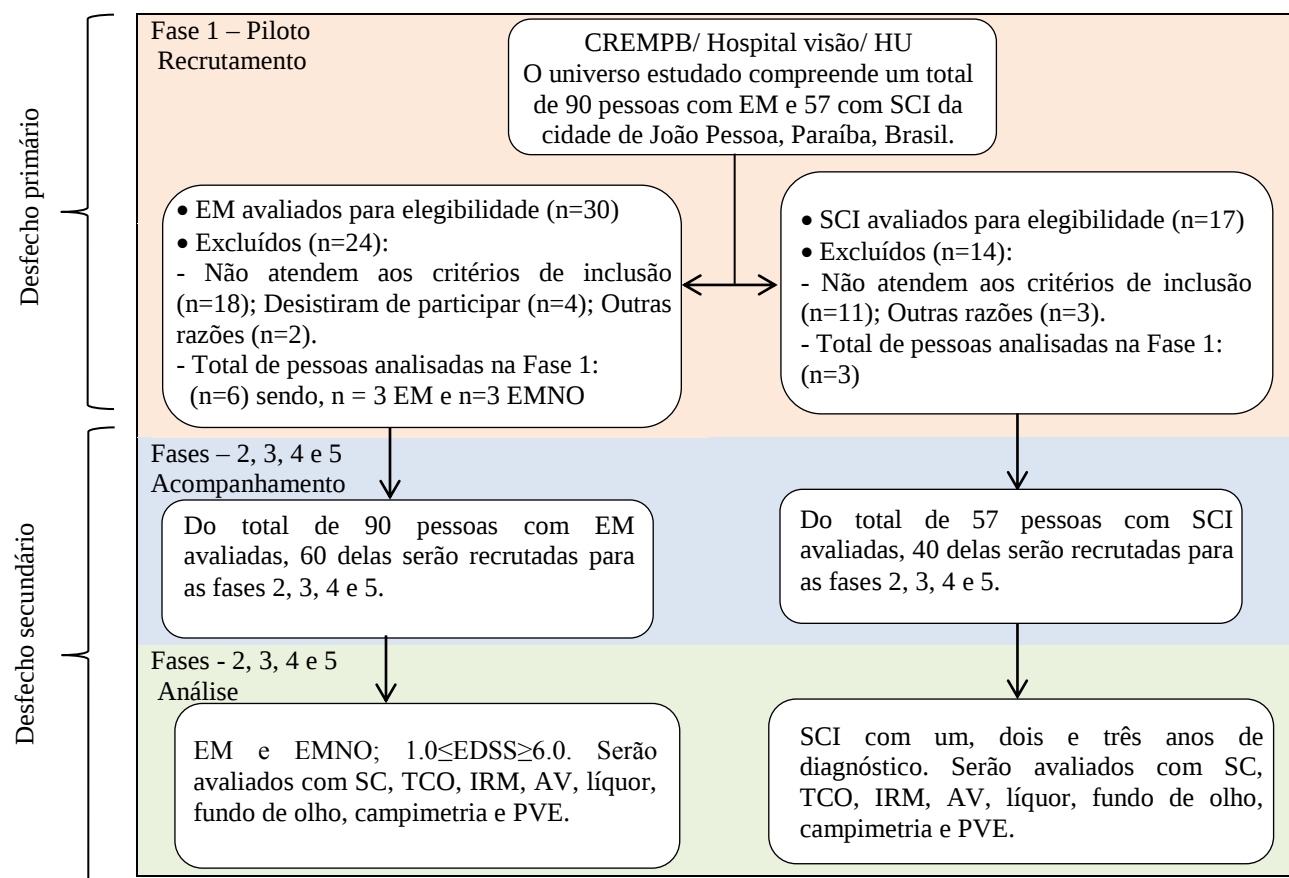


Figura 1. Descrição espacial das etapas da pesquisa e suas respectivas fases.

Tabela1. Etapas de desenvolvimento do estudo

	Linha	Acompanhamento	Acompanhamento	Acompanhamento	Acompanhamento
	de base	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Desfecho primário					
Estimativa da SC da EM, EMNO, SCI (3 anos $\geq$ da doença), GC	x	x	x	x	x
TCO	x	x	x	x	x
D15d	x	x	x	x	x
IRM	x	x	x	x	x
AV	x	x	x	x	x
Placas de Ishihara	x				
Desfecho secundário					
Estimativa da SC da EM, EMNO, SCI (1 $\geq$ ano da doença), (2 $\geq$ anos da doença), GC		x	x	x	x
TCO		x	x	x	x
IRM		x	x	x	x
AV		x	x	x	x
Líquor		x	x	x	x
Fundo de olho		x	x	x	x
Campimetria		x	x	x	x
PVE		x	x	x	x

Equipamentos

Para a realização dos testes visuais será utilizado um monitor de vídeo LG (*Cathodic Ray Tube*) colorido de 19 polegadas com entrada VGA e DVI. Para aumentar a resolução espacial e temporal do monitor foi conectado um BITS ++ (*Cambridge Research Systems, Rochester, United Kingdom*) que aumenta o contraste dinâmico e linear em 256 níveis de cinza para cada cor do monitor. A luminância da tela será calibrada ⁴⁶ com correção gama com 64 pontos e mensurada com um fotômetro ColorCAL (*Cambridge Research Systems*). As cores vermelho, verde e azul da tela do monitor serão ajustadas com luminância máxima de 31,11 cd/m² (candela por metro ao quadrado), 80,97 cd/m² e 16,31 cd/m², respectivamente. Serão disponibilizadas uma cadeira e uma mesa, sendo esta equipada com um fixador frontal e mental. Para responder aos estímulos visuais os participantes utilizarão como chave de comando um *mouse*.

Estímulos

Para mensurar a FSC serão utilizados os estímulos de frequência angular e de grade senoidal em tons de cinza, com uma janela circular e estática com 3,76° de ângulo visual apresentados em tempo real no monitor. As frequências dos dois estímulos serão calibradas para serem vistas a uma distância de 300 cm entre o centro da tela do monitor e a linha horizontal da visão do observador.

As frequências espaciais testadas para o estímulo de frequência angular serão 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° e para a grade senoidal serão 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 ciclos cpg. Os contrastes iniciais padrão (supralimiar) utilizados para cada frequência espacial serão: 1 (0,071); 3 (0,063); 4 (0,055); 24 (0,024) e 48 (0,024) e 0,5 (0,079); 1,0 (0,087); 3,0 (0,094); 4,0 (0,094) e 7,5 (0,102), respectivamente.

A padronização do contraste supralimiar terá como referência o olho não dominante ⁴⁷ e/ou o olho com história de NO da amostra com EM. O critério para a escolha deste olho é rígido no sentido de escolher aquele olho com menor desempenho esperado. Pois, a seleção de um menor contraste poderia resultar num resultado falso positivo naqueles participantes que tivessem prejuízo na SC. Os estímulos serão gerados na condição fotópica, com luminância média de 41,05 cd/m² e a luminosidade da sala ajustada em 286 luxes.

Procedimento experimental: psicofísica

O método empregado para avaliar a SC é o psicofísico da escolha forçada ⁴⁸ de dois intervalos temporais, que se baseia na probabilidade de acertos do voluntário. Neste método, o participante tem que escolher entre a frequência espacial do teste e um campo uniforme de luminância média (ruído) de $41,05 \text{ cd/m}^2$, sucessivamente apresentados no monitor (ver Figura 2).

Os voluntários são orientados, antes da sessão, a pressionarem o botão esquerdo do *mouse* quando julgarem que o estímulo teste (de frequência angular ou de grade senoidal) foi apresentado primeiro; e o botão direito do *mouse*, quando julgarem que o estímulo teste foi apresentado em segundo lugar, isto é, após o campo uniforme. Assim sendo, a tarefa do voluntário é escolher corretamente o estímulo que contém o padrão de frequência angular ou de grade senoidal.

Durante cada sessão experimental é apresentada uma sequência de pares de estímulos. A sessão inicia-se com um sinal sonoro seguido imediatamente pela apresentação do primeiro estímulo (estímulo teste ou campo uniforme) por 2s. Depois de um intervalo de 1s, o próximo estímulo (estímulo teste ou campo uniforme) aparece também durante 2s para então depois o participante responder. A ordem de apresentação é aleatória e controlada por um programa desenvolvido em linguagem C++. Se a resposta do voluntário for correta, é seguida por outro sinal sonoro e um intervalo de 3s para a sequência se repetir. O intervalo entre tentativas é de 3s, independente de a resposta ser correta ou não.

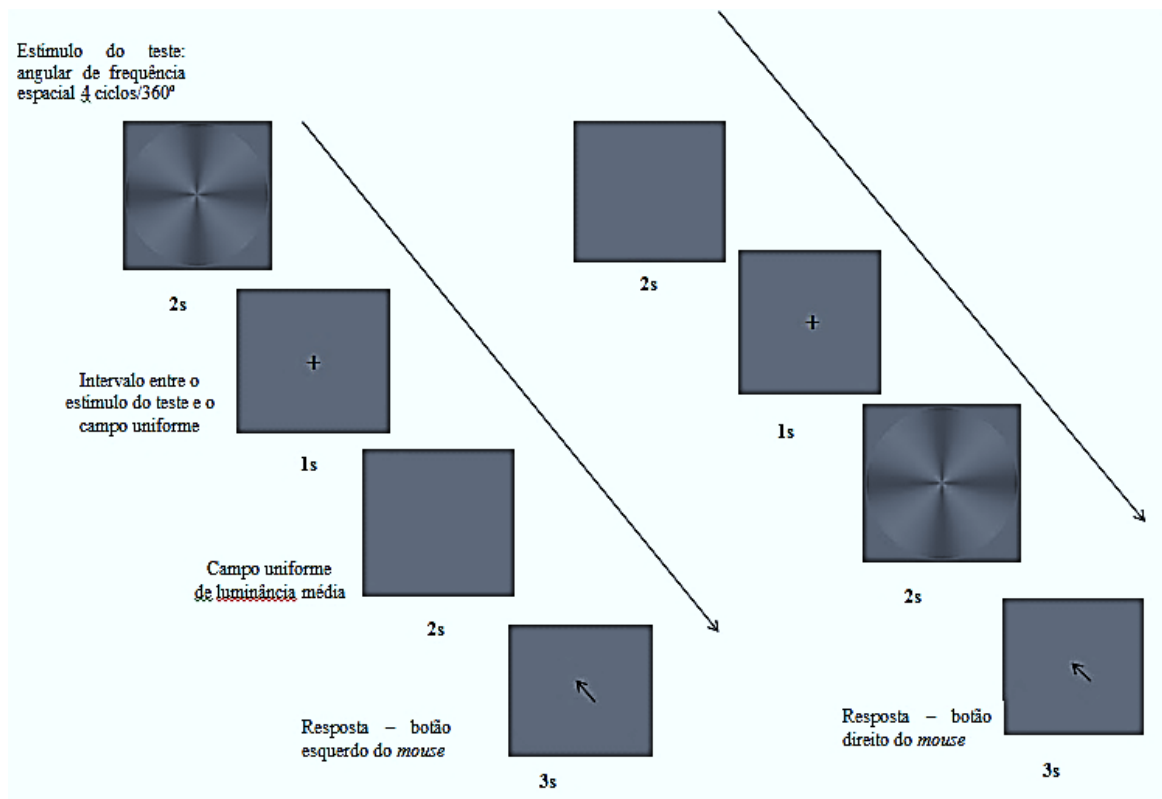


Figura 2. Exemplos das duas possibilidades de tarefas requeridas ao voluntário para mensurar seu limiar de contraste visual numa sessão experimental com método psicofísico da escolha forçada. Na condição à esquerda, a frequência espacial do estímulo de frequência angular 4 ciclos/360°, que o voluntário deve escolher, veio antes do campo uniforme de luminância média. Nesta ocasião, o participante deve pressionar o botão esquerdo do *mouse*. Na condição à direita, a frequência espacial veio depois do campo uniforme. O participante deve pressionar, para responder corretamente, o botão direito do *mouse*. A resposta do voluntário somente deve ser dada quando surgir a seta no centro da tela, conforme quadrado inferior da ilustração. O tempo mínimo para emitir a resposta é de 3 segundos. O tempo de apresentação da frequência espacial e do campo uniforme é igual, ou seja, 2 segundos.

Os voluntários não têm conhecimentos prévios sobre os testes e passam pelo mesmo período de aprendizagem. O protocolo de aprendizagem da tarefa é padronizado com um pré-teste com quatro reversões (valores de contraste máximos e mínimos) tanto para o estímulo de frequência angular como para o de grade senoidal. A sessão de teste é iniciada somente após a certificação de que o participante compreendeu a tarefa.

O critério adotado para mensurar a FSC das frequências espaciais é o de três acertos consecutivos para diminuir o contraste de uma unidade; e de um erro para aumentar o contraste da mesma unidade em 20%. Desta forma, no decorrer de, no mínimo, 40 oportunidades de escolhas entre os dois estímulos, de teste e do campo uniforme; são obtidas oito reversões. Assim, os estímulos de frequência angular e o de grade senoidal são percebidos por cada

voluntário 79% das apresentações. O tempo de duração da sessão experimental varia de acordo com os erros e acertos de cada participante até proporcionarem um total de oito reversões, conforme requerido para o final automático da sessão para cada frequência espacial testada.

Todos os participantes com EM, EMNO, SCI e controle passam por todas as condições, em dias diferentes. As estimativas das curvas de SC são registradas com visão monocular. Foi realizada a técnica de contrabalanceamento entre olhos, estímulos e frequências espaciais.

Teste Lanthony dessaturado

O protocolo de teste D15d ⁴⁹ é aplicado de forma binocular. Esse teste é realizado com 15 fichas circulares no espaço de cores Munsell. Na parte posterior de cada ficha está fixado um número, num intervalo de 1 a 15, para a correta ordenação das fichas. O teste é conduzido sobre uma mesa coberta com um tecido preto e iluminada apenas por uma lâmpada incandescente de 60 W com angulação de 45° em relação à mesa.

As fichas são apresentadas na ordem correta dentro de uma caixa ao voluntário que, no momento, usa óculos de filtros azuis. Na caixa, existe uma ficha fixa de referência para orientar o ordenamento das fichas. O examinador mistura aleatoriamente as 15 fichas e descreve a tarefa a ser executada que consiste no arranjo de cores na ordem correta. O participante tem o tempo que considera necessário para concluir a tarefa.

Os dados são analisados de acordo com o procedimento de Bowman ⁵⁰, que fornece o *Total Color Distance Score* como indicativo de sensibilidade, e com o *Color Confusion Index* (CCI)¹¹. O voluntário que não comete nenhum erro no ordenamento recebe um CCI de valor 1,0. Quanto menor o CCI, melhor a discriminação da saturação de cores do participante.

Tomografia por coerência óptica

A camada de fibras nervosas da retina e o complexo ganglionar do nervo óptico são analisados por TCO optovue (Fremont, Califórnia, United States of America) usando o programa Ivue versão 1.4. São adquiridos três diâmetros de varredura circulares com 3,4 milímetros em mais de 1,92s. São realizados dois protocolos de TCO (OCT - *Spectral Domain*) em cada olho: o protocolo cabeça do nervo óptico, *Optic Nerve Head* (ONH), que calcula a espessura da camada

de fibra nervosa da retina ao longo de 2,4 mm de círculos de diâmetro ao redor do disco óptico, e o protocolo complexo de células ganglionares, *Ganglion Cell Complex* (GCC). Todos os exames da retina e do nervo óptico foram realizados pelo mesmo examinador.

Imagens de ressonância magnética

O protocolo de registro da localização das lesões desmielinizantes dos adultos com EM, EMNO, SCI é feito com contraste gadolínico no tempo de magnetização T2 e pela técnica *weighted* no tempo T1. Foram utilizadas as seguintes sequências: *Fluid Acquisition Inversion Recovery* (FLAIR) com contraste ponderado em T2; Turbo Spin Eco com contraste ponderado em T1 e T2; *Susceptibility-Weighted Imaging* (SWI) e *Short T1 Inversion-Recovery* (STIR).

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa *Statistica* (versão 10, Tulsa, Oklahoma, United States of America). Os dados foram expressos como média e desvio padrão (Anexo O). Foi realizado o teste de normalidade para os resultados da SC, do teste D15d e da TCO com o programa *SPSS Statistica* (versão, 17.0, Chicago, Illinois, United States of America) (Anexo M). A análise de SC foi feita com o teste *t*. Foi realizado teste de correlação entre os dados de SC e de TCO e de D15d e de SC.

Resultados

As Figuras 3 e 4 mostram a FSC para os estímulos de frequência angular e de grade senoidal, respectivamente, dos grupos com EM, EMNO, SCI e controle. A análise com o teste *t* para amostras independentes mostrou melhor desempenho da SC no GC, seguida pelo SCI, EM e EMNO.

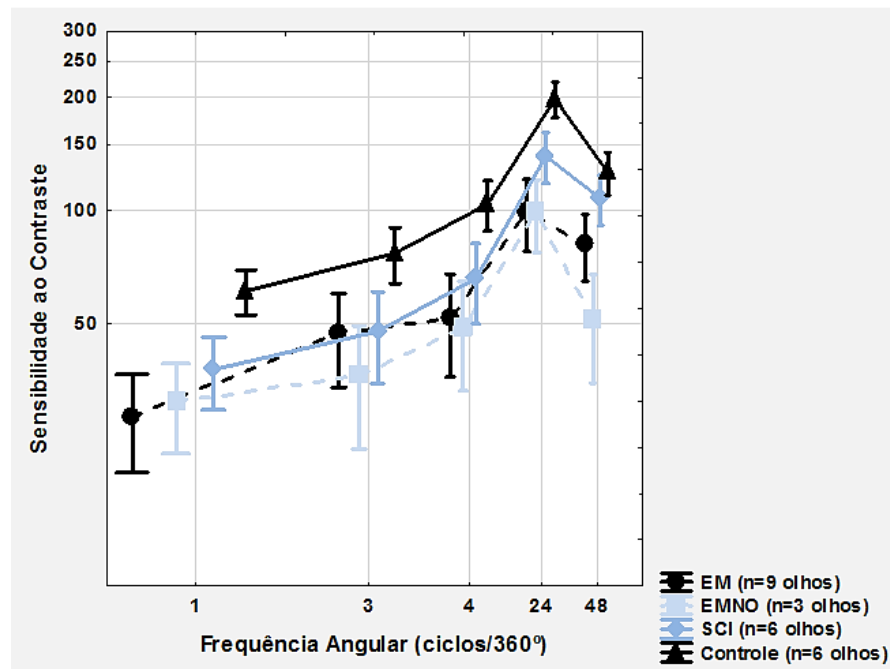


Figura 3. Curva de SC para o estímulo de frequência angular de participantes com EM, EMNO, SCI e controle. As barras representam o erro padrão da média para cada frequência. A análise do teste t mostrou diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências testadas na comparação dos quatro grupos.

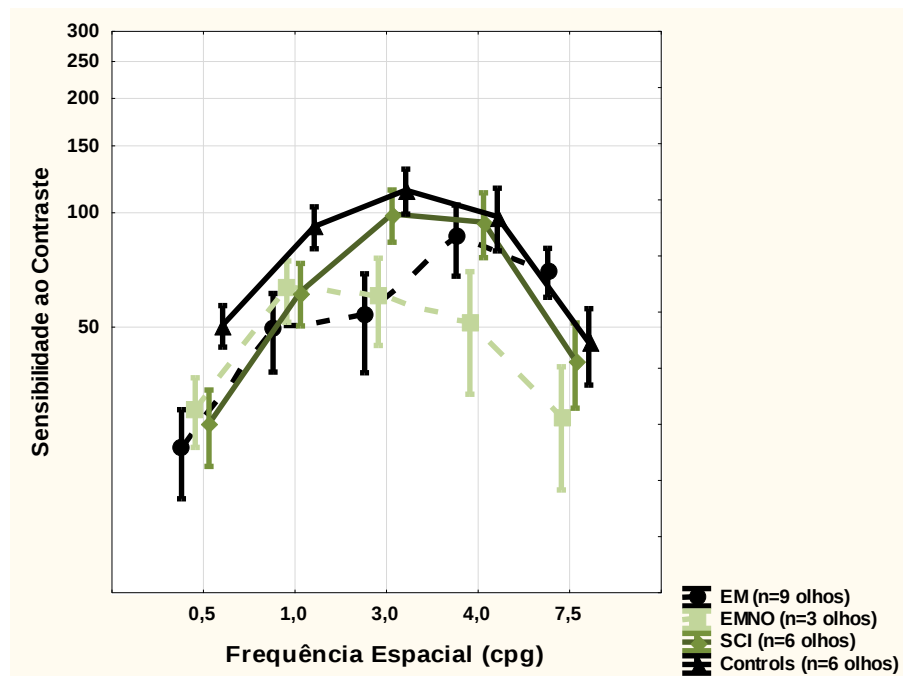


Figura 4. Curva de SC para o estímulo grade senoidal de participantes com EM, EMNO, SCI e controle. As barras representam o erro padrão da média para cada frequência. A análise do teste t mostrou diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências testadas na comparação do GC com EM e EMNO; nas frequências 0,5 e 1,0 entre GC e SCI; 3,0 e 4,0 entre SCI e EMNO e 3,0, entre SCI e EM.

Os resultados, com o estímulo de frequência angular, mostram diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° quando se avalia a SC das doenças desmielinizantes (EM e SCI) com o GC. Dos quatro grupos analisados, o EMNO foi aquele que teve o maior prejuízo na SC. O grupo com SCI apresenta SC menor que o GC, mas SC superior aos grupos com EM e EMNO na frequência 24 ciclos/360°. Esta frequência de maior sensibilidade para o estímulo de frequência angular é a que melhor diferencia os grupos pesquisados.

Os resultados, com o estímulo grade senoidal, mostram diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 cpg (com exceção das frequências 1,0 e 4,0 cpg do olho direito) quando se avalia a SC entre EM e EMNO com o GC. Contudo, houve diferença $p < 0,0001$ entre a SCI e o GC apenas nas frequências 0,5 e 1,0 cpg. As frequências 3,0 e 4,0 cpg apresentam diferença $p < 0,0001$ entre SCI e EMNO; e a frequência 3,0 cpg, entre EM e SCI.

Os participantes com EM e EMNO apresentam, na IRM, lesões desmielinizantes em áreas comuns do encéfalo como na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, coroa radiada, centro semioval, junção caloseptal, ponte e pedúnculo cerebelar. Dois voluntários destes grupos apresentam lesões em locais mais específicos como no giro frontal esquerdo, na substância branca peritrigonal e no lobo parietal esquerdo. Foram identificadas lesões desmielinizantes em duas pessoas com SCI na substância branca dos hemisférios cerebrais, no giro frontal à esquerda, na ponte e na porção retrobulbar do nervo óptico.

Os resultados da SC e TCO mostrou correlação significativa entre a variável 48 ciclos/360° e a ONH $p < 0,05$. Os resultados do teste D15d não se correlacionaram com os de SC e nem com os de TCO.

Ética

Todos os procedimentos realizados nesta pesquisa estão em conformidade com os padrões institucionais do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil, nº de protocolo: 0529/13; CAAE: 20171613.4.0000.5188.

Discussão

Este estudo comparou a SC de adultos com EM, EMNO, SCI e controle através da FSC para o estímulo de frequência angular e o de grade senoidal. A faixa de máxima sensibilidade da FSC com o estímulo de frequência angular foi de 24 ciclos/ 360° e com o estímulo grade senoidal; 4,0 cpg, em todos os grupos.

Os voluntários com EM, EMNO e SCI apresentaram redução na SC quando comparado com o GC em todas as frequências pesquisadas dos estímulos de frequência angular e de grade senoidal. Esses dados são comparáveis àqueles achados de Jasse et al., Saidha et al., Vieira-Gutemberg et al.^{16, 25, 28}. Os resultados da TCO e de outras técnicas de avaliação do sistema visual são diferenciados e parecem sugerir, como uma melhor opção, a combinação de métodos para elucidar várias características das doenças pesquisadas. Um exemplo disso são os achados de Albrecht et al.²⁴ que não encontraram alteração significativa na camada nuclear interna da retina de pessoas com EM, quando investigada com TCO, apesar de outros prejuízos visuais serem notadamente encontrados. Os resultados do presente protocolo de SC apresentam resultados preliminares da SC em relação a TCO, mas já permitiram estabelecer diferenças importantes da EM e da SCI. Os resultados com o teste D15d não se correlacionaram com os de SC e nem com os de TCO. Esses achados estão em consonância com as observações de Villoslada et al., Merle et al.^{11, 45}.

O seguimento desta pesquisa aponta para relevantes contribuições sobre o que já se conhece sobre os prejuízos visuais da EM e da SCI. Um importante aspecto para exemplificar a relevância do tema é o comportamento diferenciado da FSC da EM quando comparado com a SCI, apesar de ambas desencadearem lesões desmielinizantes em áreas do encéfalo e do nervo óptico. Suscita o interesse em saber como a SC se comporta no período de diagnóstico diferencial da EM¹⁷ e da SCI, durante a progressão destas doenças e na expressão benigna da EM.

Estado do protocolo

Os estudos da etapa 1 foram concluídos em outubro de 2014. A pesquisa continuará por mais 24 meses com último acompanhamento previsto para finalizar em Julho de 2017.

Abreviaturas

EM: esclerose múltipla; SCI: síndrome clínica isolada; NO: neurite óptica; SNC: sistema nervoso central; SC: sensibilidade ao contraste; TCO: tomografia por coerência óptica; FSC: função de sensibilidade ao contraste; V1: via visual 1; V4: via visual 4; CAAE: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética; IRM: imagem de ressonância magnética; EMNO: esclerose múltipla com história de neurite óptica; EM: esclerose múltipla sem história de neurite óptica; GC: grupo controle; FLAIR: Fluid Acquisition Inversion Recovery; SWI: Susceptibility-Weighted Imaging; STIR: Short T1 Inversion-Recovery; CID 10: classificação internacional de doenças; HU: hospital universitário; EDSS: expanded disability status scale; AV: acuidade visual; PVE: potencial visual evocado; GCC: *ganglion cell complex*; ONH: *optic nerve head*; cd/m^2 : candela por metro ao quadrado; D15d: Lanthony dessaturado.

5.2 ORIGINAL ARTICLE 1

Protocol Study

Importance of contrast sensitivity to angular frequencies in the recognition of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome

VIEIRA-GUTEMBERG, Jáquina Guimarães¹, DR; SIMAS, Maria Lúcia de Bustamante^{1,2}, PhD; GADELHA, Fernando Melo^{5,6}, MD, MS; SANTOS, Natanael Antonio^{3,4}, DR.

Abstract

Background: This study analyzes, for the first time, contrast sensitivity (CS) with the use of (spatial) angular frequency stimuli in adults with clinically isolated syndrome (CIS). The CIS alters CS to angular frequency stimuli differently from multiple sclerosis (MS). The measurement of CS helps in recognition of demyelinating diseases, in the conversion of CIS to MS, and in the benign clinical form of MS. The objective of this research is to establish a protocol to measure CS by employing both, angular frequency stimuli and the sine-wave gratings, in the assessment of MS with no history of optic neuritis (ON), MS with ON history (MSON), CIS and a matched control group (CG). **Methods:** This longitudinal research comprises two steps: the design of the protocol to measure CS and the actual measurement of CS. We obtained CS estimates with the psychophysical method of forced choice by using two consecutive temporal intervals for discrimination of the spatial frequency from an equivalent mean-luminance area. **Results/Discussion:** Results for CS with angular frequency stimuli showed differences at all tested frequencies ($p > 0.0001$), i.e. 1, 3, 4, 24 and 48 cycles/360° for groups, MS, MS and ON, CIS, all as compared to the CG. The CIS group showed smaller CS than the CG, but its CS was superior to groups MS and MSON at the angular frequency of 24 cycles/360°. The results for sine-wave gratings showed differences ($p < 0.0001$) on all tested frequencies, i.e. 0.5; 1.0; 3.0; 4.0 and 7.5 cpd, when the observed CS compared MS and MSON to the CG. However, there was no difference between the tested spatial frequencies, except for 0.5 and 1.0 cpd, for the CIS and CG compared. Spatial frequencies of 3.0 and 4.0 cpd yielded differences ($p < 0.0001$) between CIS and MSNO; and frequency 3.0 cpd, between MS and CIS. This study points to the relevant contribution about visual losses in MS and CIS, focusing on how CS behaves in the period of differential diagnosis, during the progression of these diseases, and the benign expression of MS.

Keywords: Multiple sclerosis. Clinically isolated syndrome. Contrast sensitivity. Angular frequency stimuli. Psychophysics.

1 Post-Graduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Science, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil.

2 Department of Psychology, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil.

3 Department of Psychology, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brazil.

4 Post-Graduate Program in Cognitive Neuroscience and Behavior, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brazil.

5 A member of the American Society of Cataract and Refractive Surgery and a member of the Brazilian Council of Ophthalmology.

6 Post-Graduate Program in Materials Science - Biomedicine, at Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brazil.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a complex neurological disease of the central nervous system (CNS), degenerative, demyelinating, and inflammatory, most common in young adults, with important findings autoimmune¹⁻⁴. MS affects more than 2.5 million people around the world^{2,5}, and has a high prevalence in North America, Northern Europe, and the Middle Orient⁶.

Optic neuritis (ON) is considered the first clinical manifestation in approximately 20% of adults with MS⁷⁻¹¹, and can reach 50% of these during the progression of the disease¹². People with and without MS can present idiosyncratic compromised detection of color saturation^{13,14}.

Studies show¹⁵ that the axonal loss of the optic nerve is a major cause of impairment in the functional parameters of vision, such as visual acuity (VA), in people with MS. In addition to the deficit in VA, contrast sensitivity (CS) is also impaired in MS¹⁶, and there are neuroprotective therapies with Alemtuzumab that seek to improve SC in this population¹⁷.

Early diagnosis of MS still presents challenges, even with the aid of magnetic resonance imaging (MRI), research of biomarkers in the cerebrospinal fluid, and including visual and motor evoked potentials. One of the factors that demonstrate that difficulty is the necessary exclusion of other demyelinating and degenerative neurological diseases with similar clinical characteristics.

The atrophy of the white and gray matter of the CNS, as well as visual impairments, is among the most common clinical features of MS, and of the clinically isolated syndrome (CIS)¹⁸⁻²¹. CIS is the most common demyelinating disease of the CNS, and, with its progression, can be converted in MS, or not. The latest focus of the research concentrates on the observance of pronounced brain damage, whether focal or diffuse, in people with CIS suggestive of MS^{22,23}. Other research¹⁹ has shown that gray matter atrophy is often observed, regardless of the white matter, in patients who have CIS and evolved to MS.

There are follow-up studies of people with CIS in the short term (from three months to one year), and in the long term (more than two or three years), which report the atrophy of the gray matter in MRI, as a prognostic measure of the conversion from CIS to MS. But, so far, we

cannot find assessment data measuring CS estimates for people with SCI and other demyelinating diseases that may point to visual markers predictive of MS. Furthermore, there are also no longitudinal studies correlating CS data and optical coherence tomography (OCT) ²⁴ in people with CIS, before and after a period of three years, considered critical for conversion of SCI into MS, or not. OCT is a neuroimaging technique for quantitative evaluation of retinal layers, and of thickness of the optical disk²⁵.

Visual psychophysics of form

Psychophysics seeks to establish relationships between physical characteristics of an object, or visual scene, with behavior (sensory-perception). The physical attribute of the stimuli would be the modulation of luminance, plus the perceptual characteristics: the contrast. The contrast is a physical parameter resulting from the maximum luminance ratio minus the minimum luminance, divided by the maximum plus the minimum luminances²⁶, modulated across a mean luminance²⁷.

When the contrast is modulated by sine-waves or cosine-waves, it is considered an elementary stimulus in a Fourier analysis approach. Examples of elementary stimuli applied to studies assessing the human visual CS are vertical sine-wave modulated gratings (the most frequently used), and angular frequency stimuli whose luminances are modulated by sine-wave functions within 360°²⁸.

The evaluation of the CS is a way to infer the minimum required contrast that the visual system needs to detect an elementary stimulus, or a particular spatial frequency, according to the Fourier analysis. CS would then be the reciprocal of the contrast threshold. And the variation of CS over a spatial frequency range is described as the contrast sensitivity function (CSF) ²⁹. CSF is represented by a curve in logarithmic coordinates, which relates spatial frequencies to contrast intensities³⁰, whose peak refers to the average spatial frequencies (maximum sensitivity of human vision); and the attenuation, to the low and high spatial frequencies^{31,32}.

CS is an important parameter to evaluate the visual performance, particularly under varying conditions of luminance and contrast³³. Research with psychophysical methods employ various patterns of visual stimuli, whereas, in the study of CS, the predominant stimuli are those using sine-wave gratings since the initial proposals Campbell and Robson²⁹. Early research used

the sine-wave grating, as defined in cartesian coordinates, and initially processed in the primary areas of view V1, and, then, in secondary areas, such as V4 and lower temporal³⁴⁻³⁶. Later, research has investigated Logi et al³⁷ different directions — vertical, horizontal, and oblique sine-wave gratings — and observed that adults in general, and with MS, in particular, showed higher sensitivity, i.e., better perceived sine-wave gratings in vertical position.

The concept of angular frequency stimuli was introduced by Simas and Simas and Dodwell^{38, 39} and defined in polar coordinates, where contrast varies by integers cycles of 360°. This is a dimensionless stimuli, of integer values, and the configuration of their spatial frequencies does not depend on the distance from the observer³⁸. The angular frequency stimuli was conceptualized as the orthogonal component to the radial target stimuli J_0 (circular and symmetric ones) suggested by Kelly⁴⁰, and used by Kelly and Magnuski⁴¹.

The angular frequency stimuli has a unique feature compared to other standards because the human eye is more sensitive to this kind of pattern, i.e., detection of their spatial frequencies show higher CS values. One of the reasons behind this observation is that the stimuli pattern of the angular frequency can stimulate, at the same time, a set of neurons that respond to various orientations. This stimulus was first studied in the population with MS by Vieira-Gutemberg et al²⁸. This research identified impairment of CS in MS exactly in the range of maximum sensitivity of the CSF — that is, for the angular frequency stimuli, impairment was found at angular frequencies of 4, 24 and 48 cycles/360°, and, for the sine-wave gratings, of 0.5, 1.25 and 2.5 cpd.

These results are similar to those of Jasse et al¹⁶, which also identified impairment of CS in MS, at the spatial frequencies of 5.8 and 11.7 cpd, and to those of Saidha et al²⁵, which found impairment of CS in MS, at contrasts 1.25% and 2.5%, surveyed with Sloan cards.

Objective

The objective (primary outcome) of this research is to establish an evaluation protocol of CS to sine-wave grating in vertical position and angular frequency stimuli, for adults diagnosed with clinical defined MS, with and without history of ON (MS and MSON), and CIS (≥ 3 years of disease). The secondary outcome is to seek evaluation of the CS for two years in adults with CIS (diagnosed by one, two, and three years), with MS, MSON, and control, in order to verify

whether CS is a good estimate to recognize these two demyelinating diseases. A last objective is to determine whether observed anomalies in CS are related to MS progression, conversion (or not) of CIS into MS, and whether CS is useful to identify the benign expression of MS.

Methods

Design

This is an experimental research *ex post facto*, with longitudinal section.

Description of the study

The study consists of two steps, with the following phases: phase 1 refers to the primary endpoint (step 1), and is the development and implementation of CS evaluation protocol of adults with a diagnosis of MS, MSON, and CIS (≥ 3 years of disease), and control. In other hand, phases 2, 3, 4, and 5 refer to the secondary outcome (step 2), and comprise the application of a battery of visual tests, paraclinical examinations, as CSF (cerebrospinal fluid), VEP (Visual Evoked Potential), visual field, OCT, and the MRI, every six months (see Table 1 and Figure 1).

Participants

Volunteers with ages between 20 and 50 years old, including those with diagnosis clinical definitive MS and MSON⁴²⁻⁴⁴, and those diagnosed with CIS, whether the type unilateral ON, or internuclear ophthalmoplegia, or partial myelopathy, with history of one, two, three or more years of disease. All these will undergo clinical, neurological, and neuro-ophthalmologic evaluation, at each stage of the research. Volunteers will participate in the control group, with equivalent age, gender, and profession. Participation requires the signature of a free and informed consent.

Studies from step 1 were completed in October, 2014 and consisted of the measurement of CS of 12 adults (10 females and two males), three of them with MSON (39 years old $\pm$ 3.60),

three with MS (45 years old $\pm$ 5.29), three with CIS (44 years old $\pm$ 6.65) type ON unilateral, and three control (39 years old $\pm$ 8.18). We measured a total of 24 eyes, six of them with ON.

Criteria for inclusion and exclusion

The State of Paraíba has a total of 166 people diagnosed with MS as reported at the Centro de Referência de Esclerose Múltipla da Paraíba (CREMPB) as of March, 2014. Of those, 90 were born or lived in the capital, João Pessoa. On the other hand, a total of 57 people diagnosed with CIS, also living in João Pessoa, have been reported, until October 2014.

Adult volunteers with MS, CIS, and control, who are in the age group of 20-50 years old, will be randomly selected, in the city of João Pessoa, Paraíba, Brazil. In the particular case of MS and CIS, these volunteers must be in the remission phase.

Volunteers had to be available to participate in all research stages. They should be approved in the chromatic tests of Ishihara's blades, and circular plastic sheets covered with Munsell's paper. The latter is called planning of shades, or desaturated Lanthony (D15d) test. In addition, they must have monocular visual acuity (VA) of at least 20/20, normal or corrected to normal, measured through Rasquin's optotypes "E", at high contrast and at a distance equal to 400 cm.

Volunteers that are experiencing peripheral neuropathy, cataract, amblyopia, strabismus, glaucoma⁹, astigmatism not corrected, dyschromatopsia, optic neuropathy⁴⁵, VA 20/20, arterial hypertension, stroke history, migraine, not reactive depression, panic syndrome, smoking and alcoholism will not qualify to participate in the study (Figure 1). Adults with CIS included in the study should have CID: 48.1.

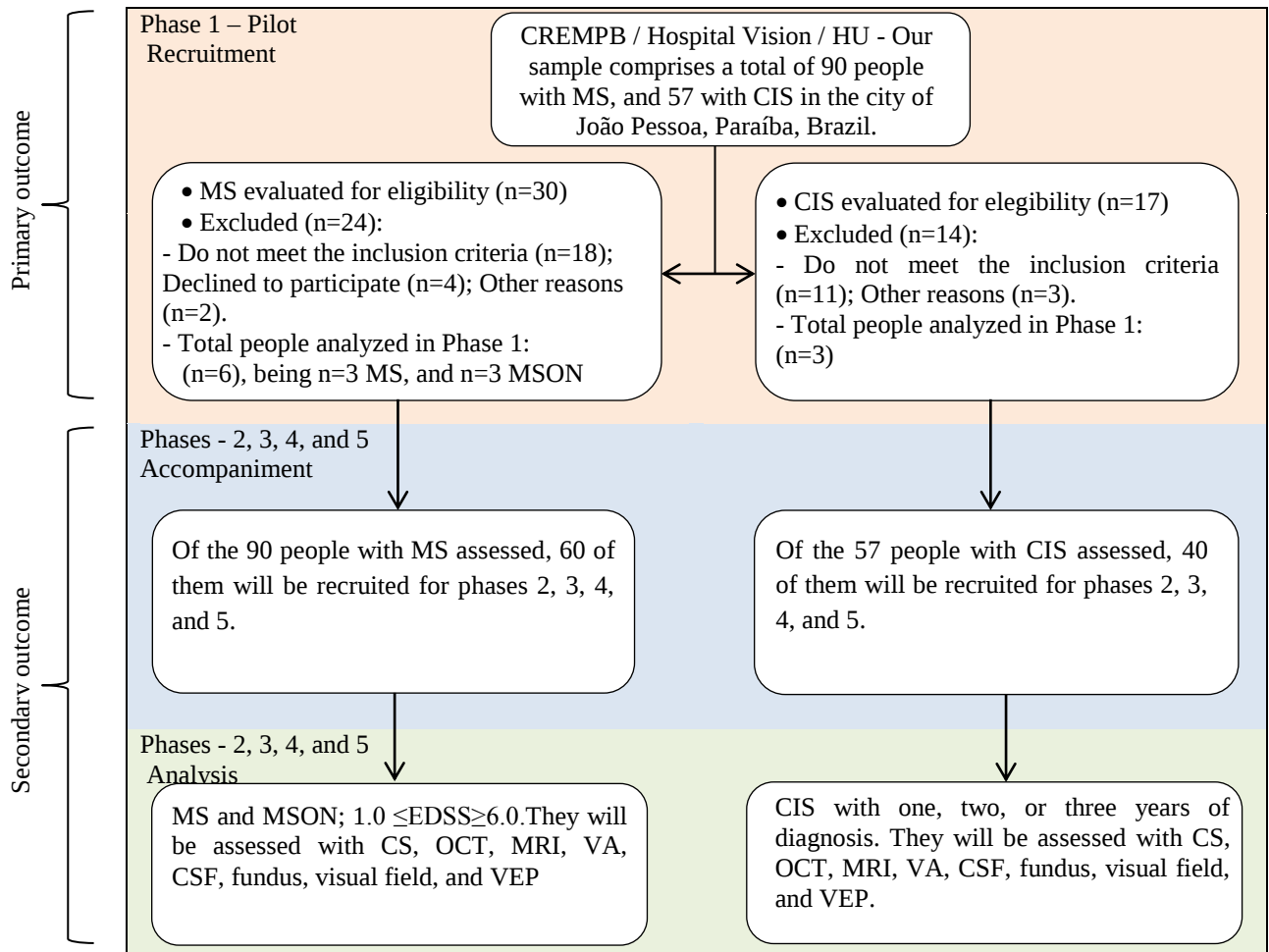


Figure 1. Spatial description of the steps of research and their respective phases.

Table 1. Study development stages

	Baseline	Fallow up 6 months	Fallow up 12 months	Fallow up 18 months	Fallow up 24 months
Primary Outcome					
Estimate of CS in MS, MSON, CIS (3 years $\geq$), CG	x	x	x	x	x
OCT	x	x	x	x	x
D15d	x	x	x	x	x
RMI	x	x	x	x	x
VA	x	x	x	x	x
Ishihara's plates	x				
Secondary Outcome					
Evaluation of CS in MS, MSON, CIS (1 $\geq$ year), (2 $\geq$ years), CG		x	x	x	x
OCT		x	x	x	x
RMI		x	x	x	x
VA		x	x	x	x
CSF		x	x	x	x
Fundus		x	x	x	x
Visual field		x	x	x	x
VEP		x	x	x	x

Equipment

To perform the visual tests, we will use a 19-inch LG monitor (Cathodic Ray Tube), with DVI input connected to a video processor BITS ++ (Cambridge Research Systems, Rochester, United Kingdom). The screen luminance will be calibrated⁴⁶ using a gamma correction procedure (64 points) with the ColorCAL photometer, both provided by the manufacturer, Cambridge Research Systems Ltd. The red, green, and blue colors were adjusted at maximum luminance of 31.11 cd/m² (candela per squared meter), 80.97 cd/m², and 16.31 cd/m², respectively. A table equipped with a forehead and chin rest. Together with a mouse will be used as well.

Stimuli

The visual stimuli to estimate CS are sine-wave gratings and angular frequency stimuli. These are presented in real time within a circular and static framework on the monitor display. The spatial frequencies of the two stimuli will be calibrated for a distance of 300 cm from the monitor screen center to the eyes of the observer, with the forehead pressed against the chin/head support. The spatial frequencies of the angular frequency stimuli will be 1, 3, 4, 24, and 48 cycles/360° and for the sine-wave gratings will be 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cycles per degree of visual angle (cpd). The initial digital contrast suprathreshold stimuli, used for each spatial frequency are: 1 (0.071), 3 (0.063), 4 (0.055), 24 (0.024) and 48 (0.024); 0.5 (0.079), 1.0 (0.087), 3.0 (0.094), 4.0 (0.094) and 7.5 (0.102), respectively.

The standardization of suprathreshold contrast shall refer to the non-dominant eye⁴⁷ and/or the eye with a history of ON for those with MS. The criterion for choosing this eye as standard to set the initial digital contrast is due to their expected lower performance. The stimuli will be generated in photopic conditions, with mean luminance of 41.05 cd/m², being the brightness of the room adjusted to 286 lux.

Experimental procedure: psychophysical

The procedure employed to estimate CS is a detection paradigm with a forced choice method⁴⁸, based on the probability of correct choices made by the volunteer. In this method, the

participant has to choose between the spatial frequency of the test and an uniform field of mean luminance (noise) of 41.05 cd/m^2 , successively displayed on the monitor (see Figure 2). Volunteers are oriented, before the session, to press the left button of the mouse when they perceived the test stimuli (angular frequency stimuli or sine-wave gratings) as the first presented; and the right button, when perceived as the second presented, that is, after the uniform field. Thus, the task of the volunteer is to correctly choose the time interval containing the test angular frequency stimuli or that of the test sine-wave grating pattern. During each experimental session, a sequence of pairs of stimuli is presented. The session starts with a beep, followed immediately by the presentation of the first stimulus (test stimulus or uniform field) for 2 seconds. After a 1-second interval, the next stimulus (test stimulus or uniform field) also appears for 2 seconds, after which the participant responds. The order of presentation is random, and controlled by a program developed in C++ language. If the volunteer's response is correct, it is followed by another beep, and after which the sequence is repeated. The interval between attempts is a minimum of 3 seconds, regardless of the answer is correct or not.

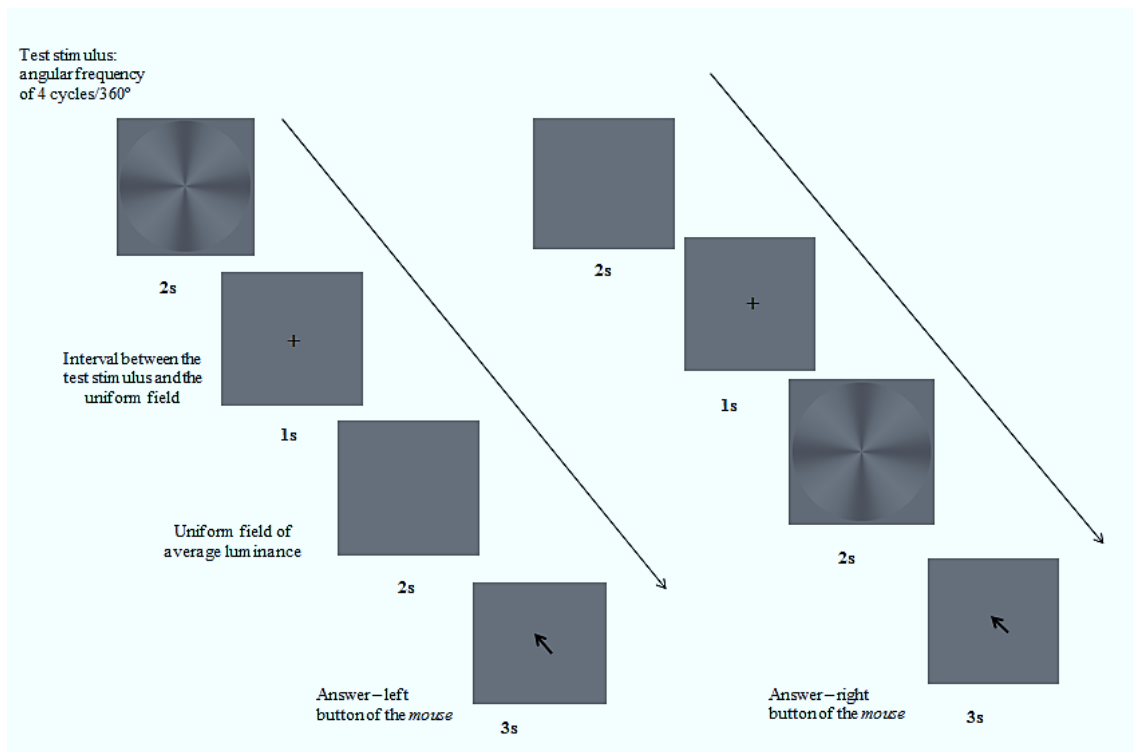


Figure 2. Examples (in Portuguese language, but with *all* terms translated here, in this caption) of the two possible tasks required to volunteers to measure their visual contrast threshold in an experimental session

with psychophysical method of forced-choice. Provided to the left, the spatial frequency of the angular frequency stimuli of 4 cycles/360°, which the volunteer should choose, came before the uniform field of average luminance. On this occasion, the participant must press the mouse left button. Provided on the right, the spatial frequency came after the uniform field. To answer correctly, the participant must press the mouse right button. The volunteer's response should only be given when the arrow appears in the center of the screen, as seen in the lower square of the above illustration. The minimum time to input the answer is of 3 seconds. The display time of spatial frequency and of the uniform field, i. e., equal to 2 seconds.

Volunteers do not have prior knowledge about the tests, and all of them go through the same learning period. The learning protocol of the task is standardized with a pre-test consisting of four reversals (maximum and minimum values of contrast) for both angular frequency stimuli or sine-wave gratings. The test session is started only after the participant understood the task.

The criterion used to measure the CS to either class of spatial frequencies is that of three consecutive correct responses to decrease contrast of a unit; and only one error to increase the contrast of the same unit (20%). Thus, during at least 40 opportunities of choices between the two stimuli, eight reversals are obtained. This psychophysical procedure assures that the angular frequency stimuli as well as the sine-wave gratings are perceived by each volunteer 79% of the time ⁴⁸.

The duration of the experimental session varies according to each participant. After a total of eight reversals, the session for each spatial frequency tested ends automatically. All participants with MS, MSON, CIS, and control participated of all the conditions, on different days. Estimates of CSs are registered with monocular vision. The counterbalancing technique between eyes, stimuli and spatial frequencies was also performed.

Lanthony desaturated test (D15d)

The test protocol D15d⁴⁹ is applied under binocular form. The test is performed with 15 circular chips (cards) in the Munsell's color space. On the back of each sheet is fixed a number, in a range of 1 to 15, for the correct ordering of cards. The test is conducted on a table covered with a black cloth and lit only by an incandescent lamp of 60 W with an angle of 45°.

The cards are submitted to the volunteer (who uses blue filter glasses), in the correct order, in a box. In this, there is a fixed reference card to guide the ordering of records. The examiner randomly mix the 15 cards and describes the task to be performed, that is the

arrangement of colors in the correct order. The participant has as much time as necessary to complete the task.

The data are analyzed according to the procedure of Bowman⁵⁰, that provides the Total Color Distance Score as indicative of sensitivity, and with the color confusion index (CCI) as well. The volunteer who commits no error in the ordering receives a CCI value 1.0. The lower the CCI, the better the discrimination of color saturation by the participant.

Optical coherence tomography

The nerve fiber layer of the retina and the ganglion complex of the optic nerve are analyzed by OCT, from Optovue (Fremont, California, USA), using the Ivue software, version 1.4.

In the above cited procedures, three circular sweeps to 3.4 millimeters of diameter during more than 1.92 seconds are acquired, and two protocols of OCT (Spectral Domain) in each eye are performed: (1) the cube protocol optic nerve head (ONH), which calculates the thickness of the nerve fiber layer of the retina over 2.4 mm of diameter circles around the optic disc, and (2) the protocol ganglion cell complex (GCC), cube of macular tissue centered on the fovea. All examinations of the retina and optic nerve were performed by the same examiner.

Magnetic resonance imaging

The registration protocol of the location of demyelinating lesions in adults with MS, MSON, and CIS is made with gadolinium enhancement contrast on T2 magnetization time and by the technique known as weighted, in T1 time. The following sequences were used: Fluid Acquisition Inversion Recovery (FLAIR), with T2-weighted contrast; Turbo Spin Echo with weighted contrast in T1 and T2; Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) and Short T1 Inversion-Recovery (STIR).

Statistical analysis

Data were analyzed with the Statistica software (version 10, Tulsa, Oklahoma, United States of America). The normality test for the results of CS, the D15d test, and OCT were performed using SPSS Statistica program (version 17.0, Chicago, Illinois, United States of America). CS statistical analysis was performed using *t* test and multiple regression. We also conducted correlation tests between data of CS and OCT, and between D15d and CS.

Results

Figures 3 and 4 show CS for angular frequency stimuli and for sine-wave gratings, respectively, covering the groups MS, MSON, CIS, and CG. The analysis using the *t* test for independent samples is presented CS was higher in the CG, followed by CIS, MS, and MSON.

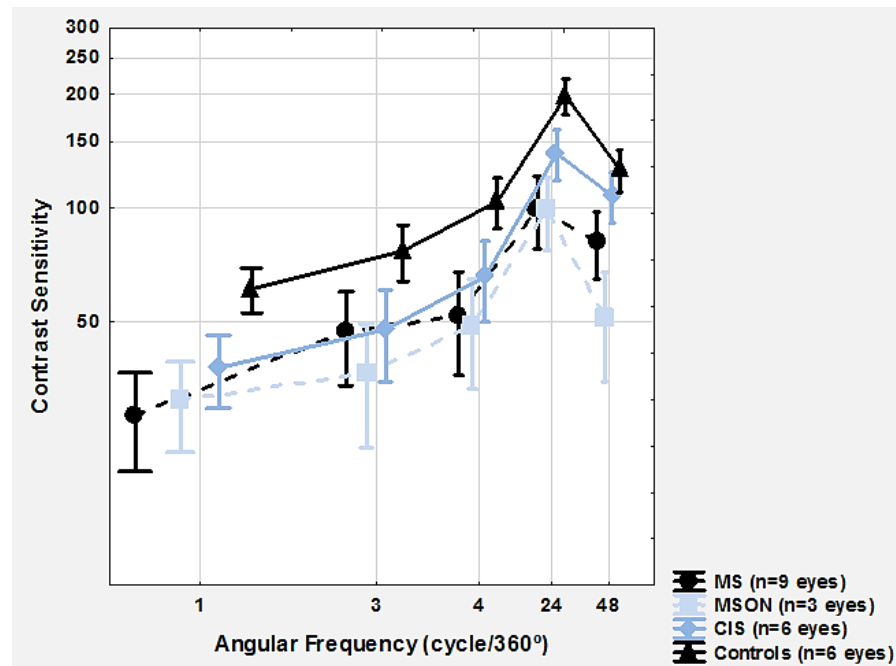


Figure 3. Curve of CS of participants with MS, MSNO, CIS and of controls participants to angular frequency stimuli. The error bars are standard errors of the mean for each frequency. The *t* test analysis showed difference $p < 0.0001$ all frequencies of the four groups

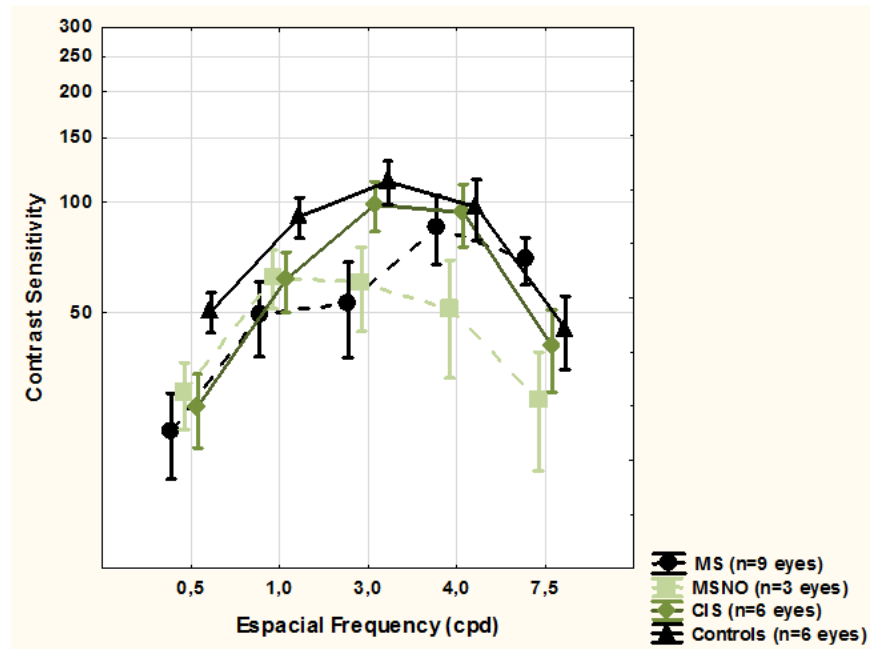


Figure 4. Curve of CS of participants with MS, MSNO, CIS and of controls participants for sine-wave gratings. The error bars are standard errors of the mean for each frequency. The *t* test analysis showed difference $p < 0.0001$ all frequencies of the controls between MS and MSON; frequencies 0.5 e 1.0 controls and CIS; 3.0 and 4.0 CIS and MSON and 3.0, CIS and MS.

Results for the angular frequency stimuli show differences at all frequencies 1, 3, 4, 24, and 48 cycles/360°, $p < 0.0001$, (with the exception of the frequency 48 cycles/360°, of the left eye for the CIS versus CG interaction), when comparing the CS of the demyelinating diseases (MS and CIS) with CG.

Of the four groups analyzed, the MSON was the one with maximum loss in CS. The group with CIS presents CS lower than the CG, but CS higher, when compared with MS and MSON at the frequency of 24 cycles/360°. Under normal conditions, 24 cycles/360° is the frequency that produces maximum sensitivity, and it is the one that best differentiated the groups surveyed.

The results with the sine-wave gratings show differences at all frequencies 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cpd $p < 0.0001$, (with the exception of the frequencies 1.0 and 4.0 cpd on the right eye) when evaluating CS between MS and MSON against the CG. However, we detected a difference ($p < 0.0001$), between CIS and CG only at the spatial frequencies 0.5 and 1 cpd, on the right and left eyes examined. Spatial frequencies 3.0 and 4.0 cpd show difference ($p < 0.0001$) between CIS and MSON; and the spatial frequency 3.0 cpd between MS and CIS.

Participants with MS and MSON, in MRI, presented demyelinating lesions in the brain common areas, such as periventricular white matter of the cerebral hemispheres, coronae radiatae, semioval center, calososeptal junction, bridge and cerebellar peduncle. Two volunteers of these groups presented injuries in more specific locations, as the left frontal gyrus, in peritrigonal white matter, and in the left parietal lobe. Demyelinating lesions were identified in two people with CIS, in the white matter of the cerebral hemispheres, in the front turn at left, in the bridge, and in the retrobulbar portion of the optic nerve.

The results of CS and of OCT showed a significant correlation between the frequency 48 cycles/360° and the ONH, $p < 0.05$. The results of the D15d test did not correlate with the results of CS, nor with the OCT.

Ethics

All procedures performed in this study are in accordance with institutional standards of ethics and research committee of the Health Sciences Center of the Federal University of Paraíba (João Pessoa, Paraíba, Brazil), protocol number 0529/13; CAAE: 20171613.4.0000.5188.

Discussion

This study compared the CS of adults with MS, MSON, CIS, and CG using the CSF for angular frequency stimuli and for sine-wave gratings. The observed of maximum sensitivity of the CSF for angular frequency stimuli was 24 cycles/360°; and for the sine-wave gratings, 4.0 cpd in all groups. Volunteers with MS, MSON, and CIS presented decreased CS as compared to the GC at all frequencies studied, angular frequency stimuli and sine-wave gratings. These data are comparable to those findings of Jasse et al., Saidha et al., Vieira-Gutemberg et al.^{16, 25, 28}.

The results of OCT and other evaluation techniques of the visual system are differentiated, and in this study, suggest the adoption of a combination of methods to elucidate various characteristics of the diseases investigated. An example of this are the findings of Albrecht et al.²⁴, who found no significant change in the inner nuclear layer of the retina of people with MS, when investigated with OCT, although other visual impairments are preliminary found.

The results of this CS protocol present modest, weak data for the CS with OCT, but have succeeded in establishing important differences of MS and of CIS. The results with the D15d test did not correlate with those of CS, or with of OCT. These findings are consistent with the observations of Villoslada et al., Merle et al.^{11, 45}.

The follow-up of this research to significant contributions on what is already known about the visual damage of MS and CIS. An important aspect to exemplify the relevance of the issue is the observed difference in the CS behavior for MS when compared to that for CIS, although both trigger demyelinating lesions in areas of the brain and the optic nerve. As already pointed out, our real interest is to answer the question on how CS behaves in the period of the differential diagnosis of MS¹⁷ and of CIS, during the progression of these diseases and benign expression of MS.

Protocol state

Studies from step 1 were completed in October, 2014. The survey will continue for another 24 months, with the last follow-up expected to be finalized in July, 2017.

Conflict of interest statement

The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations (English language) in alphabetical order

CAAE: Presentation Certificate of Ethical Appreciation; CCI: Color Confusion Index; cd/m²: candela per square meter; CG: Control Group; CID 10: International Classification of Diseases; CIS: Clinically Isolated Syndrome; CNS: Central Nervous System; CS: Contrast Sensitivity; CSF: Cerebrospinal Fluid (liquor); CSF: Contrast Sensitivity Function; D15d: Desaturated Lanthony; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FLAIR: Fluid Acquisition Inversion Recovery; GCC: Ganglion Cell Complex; HU: University Hospital; MRI: Magnetic Resonance Imaging; MS: Multiple Sclerosis (without Optic Neuritis); MSON: Multiple Sclerosis with Optic Neuritis; OCT: Optical Coherence Tomography; ON: Optic Neuritis; ONH: Optic Nerve Head; STIR: Short T1 Inversion-Recovery; SWI: Susceptibility-Weighted Imaging; V1: Visual Pathway 1; V4: Visual Pathway 4; VA: Visual Acuity; VEP: Visual Evoked Potential.

Acknowledgments

We thank the following funding agencies: the National Research Council (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education's Human Resources (CAPES) and Reference Center for Multiple Sclerosis Paraíba (RCMSPB).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: Vieira-Gutemberg JG. Analyzed the data and wrote the paper: Vieira-Gutemberg JG and Simas MLB (research supervisor). Assistance in data analysis from OCT measurements: Gadelha FM. Contrast Sensitivity data collected at: Santos NA Laboratory.

References

1. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, Frohman E: **Multiple Sclerosis**. *Med. Clin. N Am* 2009, **93**: 451–476.
2. Milo R, Kahana E: **Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment**. *Autoimmunity Rev* 2010, **9**: 387-394.
3. Horssen JV, Witte ME, Schreibelt G, Vries HE: **Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis**. *Biochim Biophys Acta* 2011, **1812**: 141–150.
4. Kalinowska-Łyszczarz A, Szczuciński A, Pawlak MA, Losy J: **Clinical study on CXCL13, CCL17, CCL20 and IL-17 as immune cell migration navigators in relapsing–remitting multiple sclerosis patients**. *J Neurol Sci* 2011, **300**: 81–85.
5. Green C, Nancy Yu B, Marrie RA: **Exploring the implications of small-area variation in the incidence of multiple sclerosis**. *Am J Epidemiol* 2013, **178**(7): 1059–1066.
6. Mortazavi D, Kouzani AZ, Soltanian-Zadeh H: **Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: A review**. *Neuroradiology* 2012, **54**: 299 – 320.
7. Burton EV, Greenberg BM, Frohman EM: **Optic neuritis: A mechanistic view**. *Pathophysiology* 2011, **18**: 81–92.
8. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH: **An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography**. *Brain* 2008, **131**: 277-287.

9. Marrie RA, Cutter G, Tyry T: **Substantial adverse association of visual and vascular comorbidities on visual disability in multiple sclerosis.** *Mult Scler J* 2011, **17**(12): 1464–1471.
10. Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, Skimminge A, Lund TE: **Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas.** *Brain* 2007, **130**: 1244-1253.
11. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J: **Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis.** *Mult. Scler. J.* 2012, **18** (7): 991-999.
12. Balcer LJ, Frohman EM: **Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity.** *Neurology* 2010, **74** (suppl 3): 16-23.
13. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, Wilson JA, Maguire MG, Galetta SL, Frohman E, Calabresi PA, Schuman JS, Balcer LJ: **Ganglion Cell Loss in Relation to Visual Disability in Multiple Sclerosis.** *Ophthalmology* 2012, **119**:1250–1257.
14. Reis A, Mateus C, Macário MC, Faria De Abreu JR, Castelo-Branco M: **Independent patterns of damage to retinocortical pathways in multiple sclerosis without a previous episode of optic neuritis.** *J Neurol* 2011, **258** (9):1695-1704.
15. Garcia-Martin E, Pablo LE, Herrero R, Ara JR, Martin J, Larrosa JM, Polo V, Garcia-Feijoo J, Fernandez, J: **Neural networks to identify multiple sclerosis with optical coherence tomography.** *Acta Ophthalmol* 2013, **91**(8): 628-634.
16. Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vartin C, Piras C, Bernard M, Pélisson D, Confavreux C, Vighetto A, Tilikete C: **Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability.** *Mult Scler J* 2013, **19**(12): 1618-1626.
17. Graves J, Galetta SL, Palmer J, Margolin DH, Rizzo M, Bilbruck J, Balcer LJ: **Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis.** *Mult Scler J* 2013, **19**(10): 1302-1309.
18. Orbach R, Gurevich M, Achiron A: **Interleukin-12p40 in the spinal fluid as a biomarker for clinically isolated syndrome.** *Mult Scler J* 2014, **20** (1): 35-42.
19. Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, Río J, Edo MC, Horga A, Castelló J, Auger C, Huerga E, Rovira A, Montalban X: **Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes.** *Mult Scler J* 2013, **19** (14):1878–1886.

20. Scolding N: **The differential diagnosis of multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, **71** suppl. 2: 9-15.
21. Kornek B, Schmitl B, Vass K, Zehetmayer S, Pritsch M, Penzien J, Karenfort M, Blaschck A, Seidl R, Prayer D, Rostasy K: **Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome.** *Mult Scler J* 2012, **18**(12): 1768–1774.
22. Prinster A, Quarantelli M, Orefice G, Lanzillo R, Brunetti A, Mollica C, Salvatore E, Brescia Morra V, Coppola G, Vacca G, Alfano B, Salvatore M: **Grey matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study.** *Neuroimage* 2006, **29**: 859–867.
23. Sbardella E, V Tomassini, ML Stromillo, N Filippini, M Battaglini, S Ruggieri, L Ausili Cefaro, E Raz, C Gasperini, MP Sormani, P Pantano, C Pozzilli, N De Stefano: **Pronounced focal and diffuse brain damage predicts short-term disease evolution in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.** *Mult Scler J* 2011, **17** (12):1432–1440.
24. Albrecht P, Ringelstein M, Müller AK, Keser N, Dietlein T, Lappas A, A Foerster A, Hartung HP, Aktas O, and A Methner A: **Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography.** *Mult Scler J* 2012, **18** (10): 1422-1429.
25. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD: **Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness.** *Mult Scler J* 2011, **17**(12): 1449–1463.
26. Michelson AA: **Studies in Optics.** Chicago: University of Chicago Press 1927.
27. Díez-Ajenjo MA, Capilla P: **Spatio-temporal Contrast Sensitivity in the Cardinal Directions of the Colour Space.** *J Optom* 2010, **3**: 2 -19.
28. Vieira-Gutemberg JG, Mendes-Santos LC, Cavalcanti-Galdino MK, Santos NA, Simas MLB: **Contrast sensitivity in relapsing–remitting multiple sclerosis assessed by sine-wave gratings and angular frequency stimuli.** *Visual Neurosci* 2014, **31**: 381-386.
29. Campbell FW, Robson JG: **Application of Fourier analysis to the visibility of gratings.** *J Physiol* 1968, **197**: 551-566.

30. Campbell FW: **Why do we measure contrast sensitivity?** *Behav Brain Res* 1983, **10**: 87-97.
31. Leguire LE, Algaze A, Kashou NH, Lewis J, Rogers GL, Roberts C: **Relationship among fMRI, contrast sensitivity and visual acuity.** *Brain Res* 2011, **1367**: 162-169.
32. Schwartz SH: **Visual perception: A clinical orientation**, 3^a ed. New York, *McGraw Hill*, 2004.
33. Grein HJ, Jungnickel H, Strohm K, Gebhardt M: **Measuring Contrast Sensitivity of the Human Eye with Modified Siemens Stars.** *Optom Vis Sci* 2010, **87**(7): 501-512.
34. De Valois RL, De Valois KK: **Spatial Vision.** New York: Oxford University Press, 1988.
35. Manahilov V, Simpson WA: **Energy model for contrast detection: Spatial-frequency and orientation selectivity in grating summation.** *Vis Res* 2001, **41**:1547-1560.
36. Wilkinson F: **An fMRI study of the selective activation of human extrastriate form vision areas by radial and concentric gratings.** *Curr Biol* 2000, **10**:1455-1458.
37. Logi F, Pellegrinetti A, Bonfiglio L, Baglini O, Siciliano G, Iudice A, Satucci F: **Effects of grating spatial orientation on visual evoked potentials and contrast sensitivity in multiple sclerosis.** *Acta Neurol Scand* 2001, **103**: 97-104.
38. Simas MLB: **Linearity and domain invariance in the visual system.** Ph.D. thesis. Queen's University at Kingston, Ontario, Canada: University Microfilms International. Ann Arbor: Michigan, 1985.
39. Simas ML, Dodwell PC: **Angular frequency filtering: A basis for pattern decomposition.** *Spatial Vision* 1990, **5**: 59 – 74.
40. Kelly DH: **Stimulus pattern for visual research.** *J Opt Soc Am* 1960, **50**: 1115 – 1116.
41. Kelly DH, Magnuski HS: **Pattern detection and the two-dimensional Fourier transform: circular targets.** *Vis Res* 1975, **15**: 911-915.
42. McDonald WI, Alistair Compston, Gilles Edan, Donald Goodkin, Hans-Peter Hartung, Fred D. Lublin, Henry F. McFarland, Donald W. Paty, Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Magnhild Sandberg-Wollheim, William Sibley, Alan Thompson, Stanley van den Noort, Brian Y. Weinshenker, Jerry S. Wolinsky: **Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.** *Ann Neurol* 2001, **50**: 121-127.

43. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS: **Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis.** *Ann Neurol* 2005, **58**: 840–846.
44. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria.** *Ann Neurol* 2011, **69**: 292-302.
45. Merle H, Olindo S, Donnio A, Beral L, Richer R, Smadja D, Cabre P: **Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis.** *Eur J Ophthalmol* 2010, **10** (1):158-166.
46. Long To, Woods RL, Goldstein RB, Peli Eli: **Psychophysical contrast calibration.** *Vision Res* 2013, **90**: 15-24.
47. Handa T, Mukuno K, Uozato H, Niida T, Shoji N, Shimizu K: **Effects of dominant and nondominant eyes in binocular rivalry.** *Optom Vis Sci* 2004, **81**: 377–382.
48. Wetherill GB, Levitt H: **Sequential estimation of points on a psychometric function.** *Br J Math Stat Psychol* 1965, **48**: 1-10.
49. Lanthony, P. **The desaturated panel D-15.** *Doc Ophthalmol* 1978, **46**: 185–189.
50. Bowman KJ: **A method for quantitative scoring of the Farnsworth panel D15.** *Acta Ophthalmol* 1982, **60**: 907-916.

5.3 ARTIGO ORIGINAL 2

Importância da sensibilidade ao contraste de alta e de baixa frequência espacial e de redes neurais artificiais na análise do prejuízo visual da esclerose múltipla

VIEIRA-GUTEMBERG, Jákina Guimarães¹, DR; SIMAS, Maria Lúcia de Bustamante^{1,2}, PhD, e SANTOS, Natanael Antonio^{3,4}, DR.

Resumo

Esta pesquisa teve como objetivo comparar a função de sensibilidade ao contraste (FSC) na esclerose múltipla com e sem história de neurite óptica (EMNO e EM) e no grupo controle (GC), a partir do estímulo de frequência angular e da grade senoidal. Buscou-se verificar também se os prejuízos cognitivos interferem nos resultados da sensibilidade ao contraste (SC) e se a tecnologia de rede neural artificial (RNA) é capaz de classificar pessoas com EM e controle a partir da SC e se isso é possível com apenas duas frequências espaciais. O presente estudo com corte transversal avaliou a SC de adultos com EM e controle na faixa etária de 22 a 50 com o método psicofísico da escolha forçada. A análise com o teste *t* para amostras independentes mostrou que a SC foi melhor no GC, seguida por EM e EMNO. O grupo EMNO apresentou menores valores de SC em todas as frequências testadas do estímulo de frequência angular e da grade senoidal $p < 0,0001$. A FSC para o estímulo de frequência angular é mais elevada do que para a grade senoidal na comparação do eixo *y* da escala logarítmica dos dois estímulos. As frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg foram as que melhor diferenciaram os grupos pesquisados. O teste neuropsicológico stroop foi o único com diferença estatística $p < 0,0001$. Não houve correlação entre as medidas psicofísicas e os protocolos de tomografia por coerência óptica. Esses dados sugerem que os prejuízos visuais encontrados na EM e EMNO são justificados pela SC. A arquitetura da RNA 44221 conseguiu classificar pessoas com EM e controle através das frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg com bom desempenho de correlação (0,71) na fase de teste, além de boa sensibilidade e especificidade. As pesquisas nesta perspectiva continuam na tentativa de demonstrar a importância da SC estimada com a grade senoidal e com o estímulo de frequência angular, simultaneamente, na classificação da EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Sensibilidade ao contraste. Redes neurais artificiais. Prejuízo visual. Estímulo de frequência angular.

1 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife–Pernambuco, Brasil.

2 Departamento de Psicologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife–Pernambuco, Brasil.

3 Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa–Paraíba, Brasil.

4 Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa–Paraíba, Brasil.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica complexa do sistema nervoso central (SNC), com característica autoimune, desmielinizante, inflamatória e degenerativa (Glisson and Galetta, 2009; Herrero et al., 2012; Kalinowska-Lyszczarz et al., 2011; Pierrot-Deseilligny and Souberbielle, 2010; Rotstein et al., 2006; Tintoré and Arrambide, 2009).

O prejuízo visual (Reich et al., 2009; Smith et al., 2011) é um dos mais frequentes achados clínicos desta doença e as pesquisas de Villoslada et al. (2012) enumeram as muitas possibilidades de comprometimento deste sistema, como a retina, o nervo óptico, quiasma e trato óptico, bem como o núcleo geniculado lateral, radiações ópticas, córtex visual primário e áreas visuais acessórias. A neurite óptica (NO) é tida como evento inicial em até 38% das pessoas com EM e nesta condição, pode haver dificuldades na detecção da saturação de cores Walter et al. (2012), sobretudo, após NO aguda. Reis et al. (2011) reforçam essas observações e acrescentam que pode haver alterações na discriminação de cores mesmo nos casos de EM sem história de NO.

Apesar de o comprometimento visual ser uma constante na EM, apenas o potencial visual evocado, a campimetria e a tomografia por coerência óptica (TCO) são empregados na rotina clínica de investigação do sistema visual na EM. A TCO é uma técnica de neuroimagem não invasiva que avalia a via visual anterior, e por extensão o SNC, e consegue quantificar a atrofia da retina e do disco óptico causada por degeneração axonal (Albrecht et al., 2012; Balk et al., 2014; Bock et al., 2010; Cettomai et al., 2010; Green, 2010; Henderson et al., 2008; Kallenbach and Frederiksen, 2007; Merle et al., 2010; Serbecic et al., 2011; Tugcu et al., 2013; Villoslada et al., 2012).

As pesquisas concordam que há uma perda da sensibilidade ao contraste (SC) na EM, mesmo quando essa população apresenta acuidade visual (AV) preservada de 20/20. Os achados de Graves et al. (2013) mostram importantes contribuições nesse contexto ao identificarem melhora da SC na EM através de terapias neuroprotetoras com *Alemtuzumab*.

Apesar desse entendimento, existe uma pluralidade de métodos de avaliação da SC na EM explorados, sobretudo, no âmbito da pesquisa. Parece haver uma falta de sistematização, consenso ou normatização de protocolos de avaliação da SC na EM para o contexto clínico.

Os métodos mais frequentemente empregados são as cartelas de Pelli-Robson (Merle et al., 2010), as de Sloan (Fisher et al., 2006; Reich et al., 2009; Richman, Spaeth and Wirostko, 2013; Smith et al., 2011; Thurtell et al., 2009; Walter et al., 2012) e a CSV-1000E (Sisto et al., 2005). Regan et al. (1977) foram os pioneiros em descrever as alterações visuais subclínicas na EM oriundas de prejuízo na SC, através da função de sensibilidade ao contraste (FSC) com a grade senoidal. Vieira-Gutemberg et al. (2014) reproduziram os achados de Regan et al. (1977) com a grade senoidal, e pesquisaram pela primeira vez a SC da EM, sem história de NO, com o estímulo de frequência angular definido em coordenadas polares. O estímulo em coordenadas polares é conhecido na literatura por outras denominações como grade radial, grade polar ou moinho de vento. Mas, foi denominado, pela primeira vez, de frequência angular por Simas (1985) e Simas and Dodwell (1990).

O sistema visual humano é mais sensível ao estímulo de frequência angular porque a configuração deste estimula neurônios em várias orientações. Embora ele seja mais fácil de ser detectado, foi identificado prejuízo na SC de pessoas com EM na faixa de máxima sensibilidade da FSC para o estímulo de frequência angular, ou seja, 24 ciclos/306°. Nesta pesquisa, a SC foi medida com protocolo computadorizado (Turner, 2005) que permite administrar as características do contraste, da orientação do estímulo, da luminância e da escolha da frequência espacial em tempo real.

A FSC é uma função eficiente e completa para caracterizar a resposta do sistema visual. Ela diferencia-se de medidas clássicas como a AV porque descreve o desempenho do sistema visual em vários níveis de contraste e avalia os fatores ópticos e neurais da visão (Pelli and Bex, 2013). E os sintomas clínicos de visão borrada, frequentemente encontrada na EM, são mais bem investigados em situações de médio e de baixo contraste (Balcer and Frohman, 2010; Mowry et al., 2009; Thurtell et al., 2009).

Apesar da importância da FSC, seu emprego na clínica é limitado por se tratar de um método demorado. Para avaliar a SC com a curva da FSC, faz-se necessário investigar, no mínimo, três frequências espaciais. Se o sistema visual for avaliado com estímulo em coordenadas cartesianas (grade senoidal) (Arden, 1978; De Valois and De Valois, 1988, Manahilov and Simpson, 2001; Wilkinson et al., 2000) e com estímulo em coordenadas polares (frequência angular), necessita um total de seis frequências. Como a análise é monocular, o

participante teria que ser avaliado por 12 frequências; o que tornaria essa metodologia inviável na prática clínica.

Na tentativa de tornar mais rápida a investigação de doenças a partir de neuroimagens, como a ressonância magnética, fez da rede neural artificial (RNA) uma tecnologia bastante utilizada na pesquisa clínica (Bhat et al., 2006). A RNA é um modelo matemático que aproxima funções (Kémajou et al., 2012) e procura imitar o funcionamento do cérebro atuando como um processador paralelo que armazena conhecimento e o torna disponível para uso.

O projeto de uma RNA depende inicialmente da definição de uma arquitetura. A primeira fase desse projeto é a aprendizagem (treinamento) e a segunda; o teste. Neste, a RNA reconhece novos dados a partir do conhecimento adquirido na fase de treinamento. Na etapa do teste ocorre a generalização que, de acordo com Garcia-Martin et al. (2013), seria a propriedade da RNA de produzir saídas adequadas para dados que não estavam presentes durante o treinamento.

A maneira como os neurônios estão organizados na arquitetura de uma RNA depende do algoritmo de aprendizagem utilizado para treiná-la. A aprendizagem por correção de erro surgiu como o algoritmo de aprendizagem mais difundido no treinamento de uma RNA do tipo perceptron de múltiplas camadas (PMC).

O PMC é um tipo de RNA alimentada adiante (Jiang, Trundle and Ren, 2010), constituída por uma camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas e uma de saída. Os neurônios da camada oculta capacitam a RNA a aprender tarefas complexas extraindo as características mais significativas dos padrões de entrada. O PMC tem sido utilizado na solução de problemas com treinamento supervisionado com algoritmo de retropropagação de erro o qual se baseia na regra de aprendizagem por correção de erro. Esta regra diminui a diferença entre a resposta desejada e a resposta real da RNA. Essa diferença é definida como sinal de erro (ϵ), ajustado passo a passo durante a etapa de treinamento da rede neural. Para compreender melhor, o sinal de saída (y_k) de uma RNA de um dado neurônio k é comparado com uma resposta desejada representada por d_k . Então, o erro é assim representado: $\epsilon_k = d_k - y_k$.

As pesquisas mostram que a cognição está frequentemente comprometida na EM podendo afetar até 65% desta população (Goretti et al., 2014). Os domínios cognitivos mais prejudicados na EM são a atenção, a memória de trabalho, as funções executivas e controle inibitório (Benedict and Zivadinov, 2006; Drew et al., 2008; Fielding et al., 2009; Filippi et al.,

2010; O'Brien et al., 2007; Stuifbergen et al., 2012). No presente estudo serão aplicados testes neuropsicológicos com o objetivo de verificar, na ocorrência de prejuízo cognitivo, se há interferência nos resultados da SC. Busca-se, também, avaliar a SC de adultos com EM, com EM e história de NO (EMNO) e controle a fim de comparar o desempenho da FSC destes grupos com o estímulo de frequência angular e com a grade senoidal na direção vertical. Além disso, esta pesquisa busca verificar se a tecnologia de RNA é capaz de classificar pessoas com EM e controle a partir da SC e se isso é possível com apenas duas frequências espaciais.

Método

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil, e aprovada segundo nº de protocolo: 0529/13; CAAE: 20171613.4.0000.5188. A participação foi voluntária e os dados foram coletados somente após a assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido.

Participantes

Participaram do estudo 24 voluntários (na faixa etária de 22 a 50 anos) sendo 12 deles com EM clinicamente definida das formas clínicas RR (10) e SP (2), de acordo com os critérios de McDonald (McDonald et al., 2005; Polman et al., 2011). Do total dos participantes com EM (10 do sexo feminino e dois do sexo masculino, com média de idade de 39 anos $\pm$ 7,24 desvio padrão), oito não tinham e quatro tinham história de NO Tabela 2. Todos foram acompanhados por uma neurologista especializada no diagnóstico de EM e por dois neurooftalmologistas. Os outros 12 voluntários do grupo controle (sete do sexo feminino e cinco do sexo masculino, com média de idade de 33 anos $\pm$ 9,63 desvio padrão) Tabela 3 possuíam saúde geral preservada.

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram selecionados, aleatoriamente, adultos da cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil que estivesse na faixa etária de 20 a 50 anos e que tivessem tempo disponível para participar da pesquisa. No caso particular dos adultos com EM seria necessário ter passado por avaliação

clínica neurológica e neurooftalmológica há pelo menos seis meses e está na ausência de surto neurológico por igual período.

Os voluntários, com e sem EM, deveriam ter desempenho satisfatório nos testes cromáticos com lâminas de Ishihara e com fichas plásticas circulares cobertas com papel de Munsell. Esse teste é denominado de ordenamento de matizes ou Lanthony dessaturado (D15d). Além disso, deveriam ter AV monocular de, no mínimo 20/20, normal ou corrigida, mensurada através de optotipos “E” de Rasquin em alto contraste localizados a 400 cm de distância.

Seriam retirados da pesquisa os voluntários que apresentassem neuropatia periférica, catarata, ambliopia, estrabismo, glaucoma (Marrie et al., 2011) astigmatismo não corrigido, discromatopsia, neuropatia óptica (Merle et al., 2010), AV 20/20, hipertensão arterial, história de acidente vascular encefálico, migrânea, depressão não reacional, síndrome do pânico, tabagismo e alcoolismo.

Equipamentos

Para a realização dos testes visuais foi utilizado um monitor de vídeo LG (*Cathodic Ray Tube*) colorido de 19 polegadas com entrada VGA e DVI. Para aumentar a resolução espacial e temporal do monitor foi conectado um BITS ++ (*Cambridge Research Systems, Rochester, United Kingdom*) que aumenta o contraste dinâmico e linear em 256 níveis de cinza para cada cor do monitor. A luminância da tela foi calibrada (Long To et al., 2013) com correção gama com 64 pontos e mensurada com um fotômetro ColorCAL (*Cambridge Research Systems*). As cores vermelho, verde e azul da tela do monitor foram ajustadas com luminância máxima de 31,11 cd/m² (candela por metro ao quadrado), 80,97 cd/m² e 16,31 cd/m², respectivamente. Foram disponibilizadas uma cadeira e uma mesa, sendo esta equipada com um fixador frontal e mental. Para responder aos estímulos visuais os participantes utilizaram como chave de comando um *mouse*.

Estímulos visuais

Para mensurar a FSC foram utilizados os estímulos visuais de frequência angular e de grade senoidal em tons de cinza, com uma janela circular e estática com 3,76° de ângulo visual

apresentados em tempo real no monitor. As frequências espaciais dos dois estímulos foram calibradas para serem vistas a uma distância de 300 cm entre o centro da tela do monitor e a linha horizontal da visão do observador.

As frequências espaciais testadas para o estímulo de frequência angular foram 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° e para a grade senoidal, 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 ciclos por grau de ângulo visual (cpg). Os contrastes iniciais padrão (supralimiar) utilizados para cada frequência espacial foram: 1 (0,071); 3 (0,063); 4 (0,055); 24 (0,024) e 48 (0,024) e 0,5 (0,079); 1 (0,087); 3 (0,094); 4 (0,094) e 7,5 (0,102), respectivamente. Os estímulos foram gerados na condição fotópica, com luminância média de 41,05 cd/m² e a luminosidade da sala ajustada em 286 luxes.

Procedimento

Para avaliar a SC foi empregado o método psicofísico da escolha forçada (Wetherill and Levitt, 1965), entre dois intervalos temporais, que se baseia na probabilidade de acertos do voluntário. Neste método, o participante tem que escolher a posição da frequência espacial do teste em relação a um campo uniforme de luminância média (ruído) de 41,05 cd/m².

Os voluntários eram orientados, antes da sessão, a pressionarem o botão esquerdo do *mouse* quando julgassem que o estímulo teste (frequência angular ou grade senoidal) tivesse sido apresentado primeiro; e o botão direito do *mouse*, quando julgassem que o estímulo teste tivesse sido apresentado em segundo lugar, isto é, após o campo uniforme. Assim sendo, a tarefa do voluntário era escolher corretamente o estímulo que continha o padrão de frequência angular ou de grade senoidal.

Durante cada sessão experimental era apresentada uma sequência de pares de estímulos. A sessão iniciava-se com um sinal sonoro seguido imediatamente pela apresentação do primeiro estímulo (estímulo teste ou campo uniforme) por 2s. Depois de um intervalo de 1s, o próximo estímulo (estímulo teste ou campo uniforme) aparecia também durante 2s para então depois o participante responder. A ordem de apresentação era aleatória e controlada por um programa desenvolvido em linguagem C++. Se a resposta do voluntário fosse correta, seria seguida por outro sinal sonoro e um intervalo de 3s para a sequência se repetir. O intervalo entre tentativas era de 3s, independente de a resposta ser correta ou não.

Todos os participantes com EM, EMNO e controle passaram por todas as condições, em dias diferentes. As estimativas das curvas de SC foram registradas com visão monocular na condição fotópica e com luminância média da tela do monitor de 41,05 cd/m². Foi realizada a técnica de contrabalanceamento entre olhos, estímulos e frequências espaciais.

Teste Lanthony dessaturado

O protocolo de teste D15d (Lanthony, 1978) foi aplicado de forma binocular. Esse teste é realizado com 15 fichas circulares no espaço de cores Munsell e o participante tinha o tempo que considerasse necessário para ordenar as fichas na ordem correta de saturação. Os dados foram analisados de acordo com o procedimento de Bowman (1982), que fornece o *Total Color Distance Score* como indicativo de sensibilidade, e com o *Color Confusion Index* (CCI) Villoslada et al. (2012). O voluntário que não comete nenhum erro no ordenamento recebe um CCI de valor 1,0.

Testes neuropsicológicos

A pesquisa das funções cognitivas de atenção, de memória e de funções executivas dos adultos com EM e controle foi realizada por um único pesquisador e foram aplicados os seguintes testes neuropsicológicos nesta ordem: dígitos direto (atenção sustentada) e inverso (memória de trabalho); teste dos códigos e procurar símbolos, ambos para análise de atenção seletiva; teste de stroop (inibição de respostas) e teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey.

Tomografia por coerência óptica

A estrutura da retina e da cabeça do nervo óptico de todos os participantes foi avaliada por TCO Optovue (Fremont, Califórnia, United States of America) (Tugcu et al. 2013) usando o programa Ivue versão 1.4. Herrero et al. (2012). Foram utilizados dois protocolos: cabeça do nervo óptico, *Optic Nerve Head* (ONH) e o complexo de células ganglionares, *Ganglion Cell Complex* (GCC).

Imagem de ressonância magnética

O protocolo de registro da localização das lesões desmielinizantes dos adultos com EM foi feito com contraste gadolínico no tempo de magnetização T2 e pela técnica *weighted* no tempo T1. Foram utilizadas as seguintes sequências: *Fluid Acquisition Inversion Recovery* (FLAIR) com contraste ponderado em T2; Turbo Spin Eco com contraste ponderado em T1 e T2; *Susceptibility-Weighted Imaging* (SWI) e *Short T1 Inversion-Recovery* (STIR).

Redes neurais artificiais

O programa utilizado para a construção da RNA foi o *Qnet for Windows* com o objetivo de encontrar a melhor e mais simples arquitetura de RNA para classificar pessoas com EM e controle. Foi utilizada uma RNA do tipo PMC alimentada adiante e treinada com o algoritmo de retropropagação de erro. Foram realizados treinamento, validação cruzada e teste separadamente. Todos os dados foram aleatoriamente divididos em três subconjuntos assim distribuídos: 12 pessoas para o treinamento, seis para a validação cruzada e seis para o teste.

Foram empregados como parâmetros de entrada da RNA os valores de SC das frequências espaciais do estímulo de frequência angular e da grade senoidal. Quando os valores de y da RNA forem $y < 0,5$; a saída da RNA é considerada o valor 0 (zero) que seria a classificação para o grupo controle. Quando o valor $y > 0,5$; a saída da RNA é considerada o valor 1 (um), ou seja, grupo com EM.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa *Statistica* (versão 10, Tulsa, Oklahoma, United States of America). Os dados foram expressos como média e desvio padrão (Anexo P) e realizado o teste de normalidade (Anexo N). Para as variáveis discretas foi empregado o teste *Mann-Whitney U*. Foi realizada análise de regressão múltipla entre os anos de estudo e os testes neuropsicológicos, entre o GCC e ONH com a SC, entre D15d e SC e entre o teste de stroop e SC. A análise de SC dos grupos com e sem EM foi realizada com o teste *t-Student*. Com o objetivo de verificar o peso de cada fator (frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° e 0,5; 1,0; 3,0;

4,0 e 7,5 cpg) como parâmetros de entrada da RNA, foi realizada a análise de covariância (Ancova).

Resultados

As tabelas 1, 2 e 3 descrevem as características clínicas e sociodemográficas gerais dos participantes com EM e controle. A tabela 4 apresenta os resultados descritivos e analíticos dos testes neuropsicológicos. Os valores em negrito representam a análise da estatística com significância. Os anos de estudo ($p=0,647$) dos participantes foram equivalentes e, supostamente, não interferiram no desempenho dos testes neuropsicológicos Tabela 4. O teste de stroop foi o único teste neuropsicológico com diferença de desempenho entre os grupos com e sem EM. Contudo, não houve correlação entre o teste de stroop e a SC.

Também não foi verificada diferença entre os dados de SC e os resultados da TCO com os protocolos GCC ($p=0,766$) e ONH ($p=0,740$) e nem entre SC e D15d ($p=0,556$).

A Figura 1 mostra a FSC para os estímulos de frequência angular e de grade senoidal dos grupos com EM, EMNO e controle. A SC foi melhor no GC, seguida por EM e EMNO. A análise com o teste t para amostras independentes mostrou que o grupo com EMNO foi o menos sensível, ou seja, com menores valores de SC para todas as frequências testadas. A FSC para o estímulo de frequência angular é mais elevada do que para a grade senoidal na comparação do eixo y da escala logarítmica dos dois estímulos.

Os resultados, com o estímulo de frequência angular, mostram diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360° entre GC com EM e com EMNO. Na interação EM versus EMNO, houve diferença nas frequências 1, 3 e 48 ciclos/360° para o olho direito e em todas as frequências 1, 3, 4, 24 e 48 ciclos/360°, para o olho esquerdo. A frequência 24 ciclos/360° é a que melhor diferencia os grupos pesquisados.

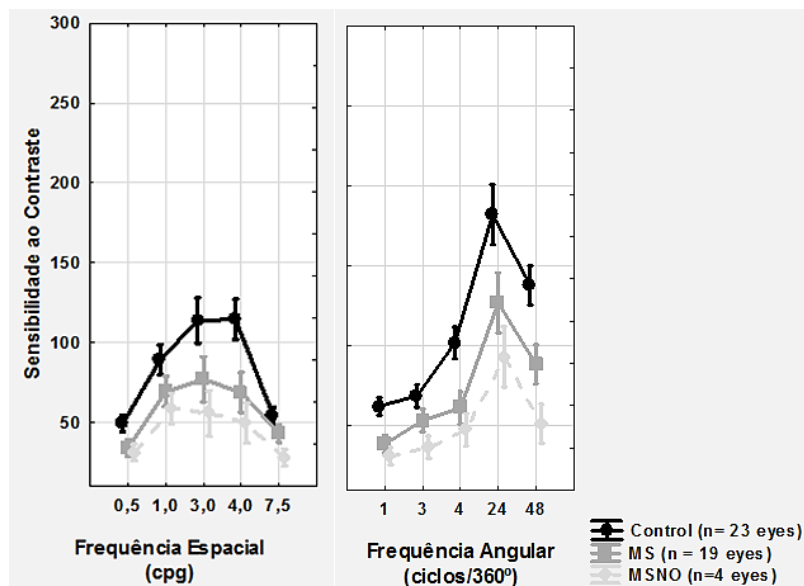


Figura 1. Curva de SC para os estímulos grade senoidal, à esquerda e para frequência angular, à direita de EM, EMNO e controle. As barras representam o erro padrão da média para cada frequência. A análise do teste t para amostras independentes mostrou diferença $p < 0,001$ em todas as frequências da grade senoidal (à esquerda) e do estímulo de frequência angular (à direita) entre o grupo controle e a EM e a EMNO.

Os resultados, com o estímulo grade senoidal, mostram diferença $p < 0,0001$ em todas as frequências 0,5; 1,0; 3,0; 4,0 e 7,5 cpg quando foi feita a comparação entre EMNO e GC e entre EM e EMNO. Quando se comparou EM e GC, a diferença $p < 0,0001$ ocorreu nas frequências 0,5; 3,0; 4,0 e 7,5 cpg para o olho direito e 0,5; 1,0; 3,0 e 4,0 cpg para o olho esquerdo. A frequência 3,0 cpg é o máximo de sensibilidade da FSC dos grupos com EM e EMNO e sofre um declínio na frequência 4,0 cpg em relação ao GC (Figura 1). A frequência 4,0 cpg é a que melhor diferenciam os três grupos pesquisados.

Os resultados da ancova (Anexo Q) para as frequências espaciais apresentaram correlação $p < 0,001$ nas interações das frequências 1 – 48; 3 – 4; 24 – 48 ciclos/360° do estímulo de frequência angular. No estímulo grade senoidal a correlação $p < 0,001$ ocorreu nas interações das frequências 0,5 – 3,0; 0,5 – 4,0; 0,5 – 7,5; 3,0 – 4,0; 3,0 – 7,5 e 4,0 – 7,5 cpg. Portanto, foi avaliado o desempenho de uma RNA PMC para classificar pessoas com EM e controle, a partir dos dados obtidos da SC das frequências 1, 4 e 24 ciclos/360° e 0,5; 1,0 e 4,0 cpg. Essa RNA foi denominada completa por conter as frequências mais relevantes, identificadas pela ancova, como

parâmetro de entrada da RNA. As frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg foram incluídas na construção de uma RNA mais simples e seu desempenho foi comparado ao da RNA completa.

Foram construídos seis tipos diferentes de arquiteturas de RNA (Anexo P) com o objetivo de selecionar aquela com menor erro (ϵ) médio ao quadrado e com melhor valor de correlação na fase de teste. Todas as arquiteturas seguiram uma topologia com uma camada de entrada, duas camadas ocultas e uma camada de saída. As variações das arquiteturas se deram pelo número de parâmetros de entrada, pelo número de neurônios em cada camada e pelas funções de transferências das camadas ocultas e da camada de saída quer seja sigmóide, Gaussiana ou hiperbólica. O número total de camadas da RNA é quatro, sendo a primeira de entrada, a segunda e a terceira; ocultas, e a quarta, de saída.

Os resultados do ϵ e da correlação da RNA 412661 foram 0,0001 e 1, respectivamente, para a fase de treinamento e 0,25 e 0,71; para a fase de validação cruzada. O $\epsilon < 0,10$ foi considerado excelente, entre $0,10 < \epsilon < 0,30$ considerado bom, entre $0,30 < \epsilon < 0,50$; regular e $\epsilon < 0,50$; ruim. O valor máximo da correlação é 1. A topologia 412661 possui o número 4 que representa a quantidade de camadas da RNA; o número 12 que simboliza os parâmetros de entrada que, nesse caso, são os valores de SC obtidos com as seis frequências: 1, 4 e 24 ciclos/360° e 0,5; 1,0 e 4,0 cpg com o olho direito e esquerdo; os números 66 que representam a quantidade de neurônios da segunda e da terceira camadas ocultas e o número 1 que simboliza a camada de saída com apenas um neurônio.

Na tentativa de selecionar uma arquitetura de RNA com apenas uma frequência do estímulo de frequência angular e uma de grade senoidal, foi construída a topologia 44221 com os parâmetros 24 ciclos/360° e 4,0 cpg que melhor diferenciam a EM do controle. Os resultados do ϵ e da correlação para a fase de treinamento foram 0,001 e 0,99 e para a fase de validação cruzada foram 0,31 e 0,66 nas mesmas condições da arquitetura da RNA 412661.

Os resultados da classificação da RNA 412661 na fase de teste foram 0,39 e 0,72 para o ϵ e para a correlação, respectivamente. Os resultados da RNA 44221 para o ϵ e para a correlação foram 0,40 e 0,71; respectivamente. O desempenho destas duas RNAs também foi estimado com o grau de sensibilidade e de especificidade com que cada uma delas classificou os adultos com EM e controle (Figuras 2, 3 e 4). A área da curva ROC da RNA 412661 foi de 0.9792 e da RNA 44221 foi de 0.8958 com 95% de intervalo de confiança. Não houve diferença $p < 0.231$ quando foi feita a comparação das áreas sob a curva ROC das duas redes neurais.

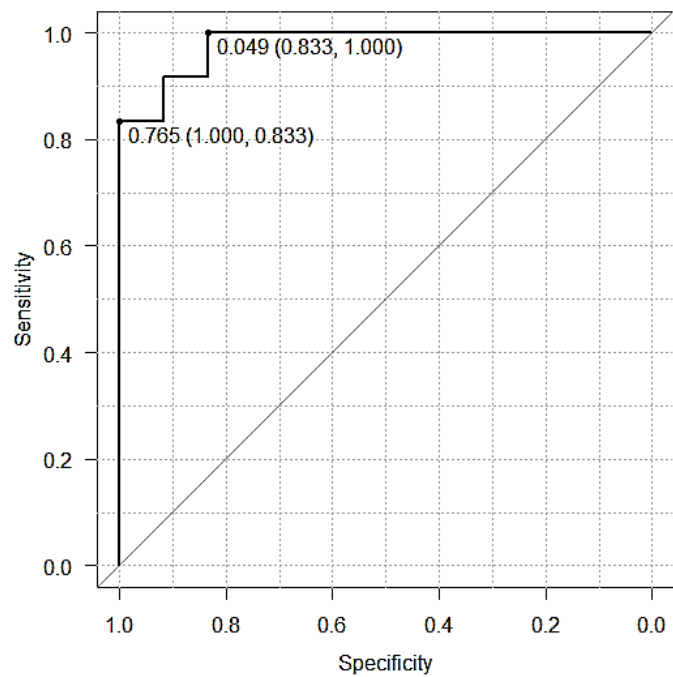


Figura 2. Resultado da curva ROC para o desempenho de classificação de padrões da RNA 412661.

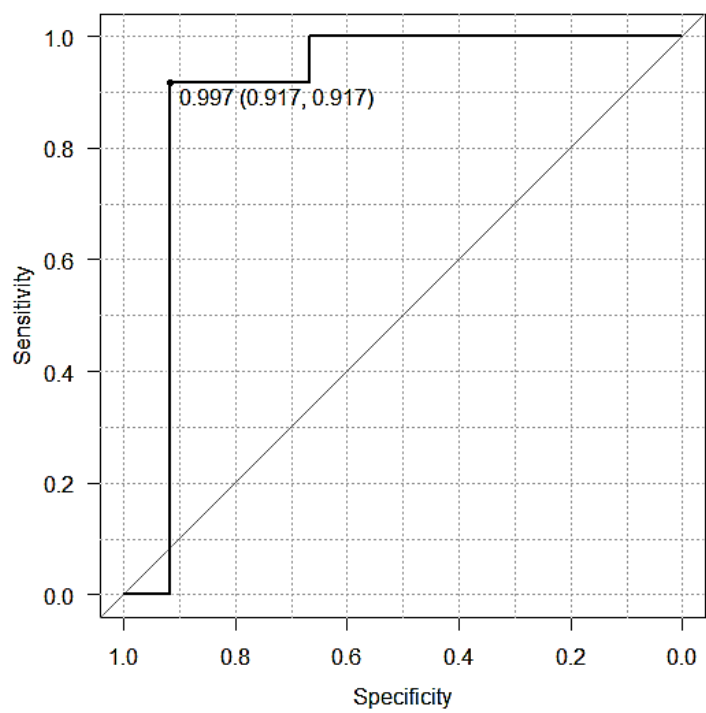


Figura 3. Resultado da curva ROC para o desempenho de classificação de padrões da RNA 44221.

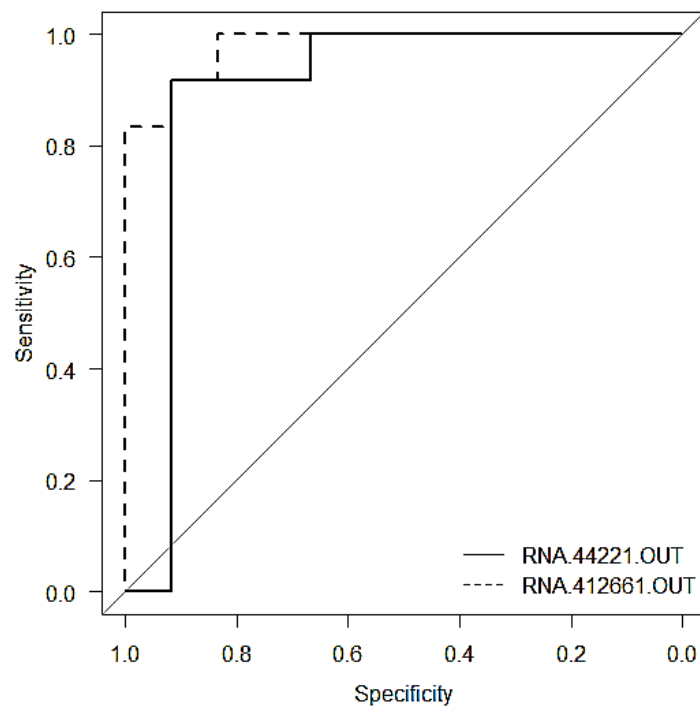


Figura 4. Resultado da comparação das curvas ROC da RNA 44221 e da RNA 412661 para o desempenho de classificação de padrões. Não houve diferença $p < 0.231$ da área sob a curva ROC da RNA 44221 e da RNA 412661.

Tabela 1. Características clínicas dos participantes com esclerose múltipla

Participantes	Sexo	Idade	Tempo da doença a partir do diagnóstico	Localização das lesões
1	F	47	2 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, giro frontal inferior esquerdo, pedúnculo cerebelar médio esquerdo e substância branca peritrigonal esquerdo.
2	F	38	3 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, coroa radiada, centro semioval, junção caloso-septal, ponte, pedúnculo cerebelar superior à esquerda.
3	F	39	3,2 anos	Lesões na substância branca periventricular e subcortical dos hemisférios cerebrais, coroa radiada, centro semioval direito e ponte à direita. Lesões de C2 até C6.
4	F	43	6,1 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais e subcortical supratentorial, na junção caloso-septal e infratentoriais.
5	M	37	12,4 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, centro semioval e substância branca peritrigonal.
6	F	25	2 anos	Lesões na substância branca periventricular e pericalosais dos hemisférios cerebrais, lesão justacortical no giro frontal superior esquerdo. Substância branca da medula espinal no segmento cervical.
7	F	37	7 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, coroas radiadas, centro semioval e na junção caloso-septal.
8	M	50	11 anos	Lesões na substância branca da medula espinal entre C7-T1 e entre T11-T12.
9	F	36	14 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, na substância branca subcortical dos lobos frontais, no centro semioval e na junção caloso-septal.
10	F	33	6 anos	Lesões na substância branca periventricular, centro semioval e junção caloso-septal.
11	F	49	6 anos	Lesões na substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais, junção caloso-septal, centro semioval direito e em áreas profundas do lobo parietal esquerdo.
12	F	34	10 anos	Lesões na substância branca periventricular profunda e subcortical bilateralmente, sobretudo, na junção caloso-septal.

Tabela 2. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes com esclerose múltipla

Participante	Sexo	Idade	Educação (anos)	Acuidade Visual		Olho dominante	Olho neurite	AUDIT ^a	CIRS ^b	D15d
				Olho D	Olho E					
1	F	47	19	20	20	D	Ø	2	1,0	1,40
2	F	38	20	13,3	20	D	D	2	1,3	1,62
3	F	39	22	13,3	13,3	E	Ø	0	1,4	1,68
4	F	43	20	13,3	13,3	D	D	0	1,3	2,25
5	M	37	11	13,3	13,3	D	Ø	4	1,3	1,89
6	F	25	19	20	20	D	E	0	1,3	1,07
7	F	37	18	13,3	13,3	D	Ø	0	1,2	1,18
8	M	50	18	13,3	13,3	E	Ø	10	1,4	2,09
9	F	36	19	20	13,3	E	D	0	1,5	1,30
10	F	33	19	40	20	E	D	0	1,4	1,64
11	F	49	22	20	20	D	Ø	0	1,6	1,40
12	F	34	23	13,3	13,3	E	Ø	0	1,3	1,00
Participante	EDSS ^c				EIFS ^d					
		Piramidal	Cerebelar	Tronco cerebral	Mental	Sensorial	Vesical	Intestinal	Visual	Outra Função
1	1,5	0	0	1	0	1	0	0	0	0
2	2,0	2	0	0	0	0	0	0	0	1
3	4,0	1	3	0	0	2	1	0	1	1
4	1,5	1	0	1	0	0	0	0	0	0
5	1,0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
6	2,0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
7	2,0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
8	6,0	6	3	0	0	1	1	1	0	1
9	3,5	3	0	0	1	1	3	3	1	1
10	3,0	2	2	2	2	0	1	0	0	1
11	2,0	2	0	0	0	1	0	0	1	0
12	1,5	1	0	0	0	1	0	0	0	0

AUDIT^a - *Alcohol Use Disorders Identification Test* (Anexo F); CIRS^b - *Cumulative Illness Research Scale* (Anexo E); Ø – Sem história de neurite óptica;

^c EDSS = *Expanded Disability Status Scale* (Kurtzke, 1983) (Anexos D); ^d EIFS = *Escala de Incapacidade Funcional por Sistemas* (Anexos B, C e D)

Tabela 3. Aspectos demográficos e clínicos gerais dos participantes controle

Participantes	Sexo	Idade	Educação (anos)	Acuidade visual		Olho dominante	AUDIT ^a	CIRS ^b	D15d
				Olho D	Olho E				
1	M	34	18	25	20	D	13	1	1,09
2	F	32	21	20	13,3	E	0	1	1,07
3	M	37	21	20	20	D	1	1,2	1,23
4	F	22	18	13,3	13,3	D	1	1	1,07
5	F	23	19	13,3	13,3	D	0	0	1,18
6	F	30	19	13,3	13,3	D	1	1	1,38
7	F	24	18	13,3	13,3	D	3	2	1,30
8	M	25	20	13,3	13,3	E	6	0	1,37
9	M	44	15	20	13,3	D	0	1	1,57
10	F	28	20	13,3	13,3	D	0	1	1,47
11	M	49	14	13,3	13,3	E	1	1	1,01
12	F	48	24	13,3	13,3	E	3	0	1,22

AUDIT^a - *Alcohol Use Disorders Identification Test* (Anexo F)

CIRS^b - *Cumulative Illness Research Scale* (Anexo E)

Tabela 4. Análise descritiva e analítica dos testes neuropsicológicos dos participantes com e sem esclerose múltipla

	Esclerose Múltipla		Grupo controle			Valor do teste	Valor do <i>p</i>
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão			
Dígitos direto	12	1,62	11	2,02	<i>Mann-Whitney U</i>	-1,638	0,101
Dígitos inverso	7	1,76	7	1,68		-0,325	0,745
Códigos	59	11,50	68	14,74		-1,502	0,133
Procurar símbolos	27	6,47	31	4,59		-1,158	0,247
Stroop cores	29	7,12	17	4,44	<i>t-Student</i>	4,607	0,001
Stroop palavras	17	3,95	13	2,55		2,946	0,007
Stroop círculos	17	4,17	13	1,54		3,048	0,006
Aprendizagem auditivo-verbal de Rey	49	7,39	51	9,62	<i>Mann-Whitney U</i>	-0,752	0,452
Memória imediata A1	7	2,15	6	1,88		-0,498	0,619
Memória de longo prazo	10	2,90	11	2,66		-0,408	0,683
Interferência proativa	0,80	0,35	1	0,39	Regressão Múltipla	-2,142	0,032
Interferência retroativa	0,84	0,16	0,89	0,14		-0,579	0,563
Anos de estudo	19	3,39	18	2,68		0,683	0,647
D15d	1,5	0,39	1,25	0,18		0,834	0,556

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Discussão

Esse estudo estimou a SC de adultos com EM, EMNO e controle através da FSC. Assim como nas pesquisas de Regan et al. (1977) e Vieira-Gutemberg et al. (2014), a SC está diminuída na EM. A introdução da tecnologia de RNA para classificar adultos com EM e controle através de parâmetros de SC com poucas frequências espaciais, reforça a importância de empregar a avaliação da SC no contexto clínico da EM.

Os testes neuropsicológicos também têm importância singular na avaliação de pessoas com EM. A literatura já reconhece o possível comprometimento da atenção, da memória e das funções executivas provocadas pela EM (Benedict and Zivadinov, 2006; Fielding et al., 2009). A bateria de testes aplicada neste estudo identificou prejuízo na inibição de resposta, com o teste de stroop (Bonnet et al., 2006; O'Brien et al., 2007), na amostra com EM. O comprometimento ou não das demais funções cognitivas depende de variáveis intervenientes importantes como anos de estudo (Apêndice D), profissão e atividade ocupacional (Apêndice C), tempo e gravidade da doença e da existência de outras comorbidades. Esses resultados são equivalentes aos achados de Bonnet et al. (2006) que também não encontraram diferença entre a amostra com EM e controle quando o nível de estudo foi alto. Para esses autores, parece existir uma compensação cognitiva em pessoas com EM com nível alto de instrução.

A nossa pesquisa adotou o critério rígido de selecionar amostra controle com anos de estudo e profissão equivalentes com o propósito de compreender, na ocasião de prejuízo na atenção, memória ou nas funções executivas investigadas, se o referido prejuízo influencia no resultado da SC.

Os resultados encontrados com os protocolos GCC e ONH da TCO, com D15d e com stroop permitiram compreender que, para esta população analisada, os prejuízos da SC encontrados na EM provavelmente não sofreram interferência dos dados de GCC, ONH, D15d e stroop; embora os resultados deste último tenham sido diferentes da amostra controle.

Apesar de alguns voluntários de EM apresentarem história de NO, a avaliação do GCC e do ONH não identificou prejuízo, talvez devido ao tempo ou a gravidade da doença. O EDSS dos participantes com EM teve número máximo de 6,0 com média de $2,5 \pm 1,41$ desvio padrão e número máximo de 14 anos de doença com média de $6,89 \pm 4,11$ desvio padrão. Assim como os achados de Serbecic et al. (2011) o tempo da doença não possui correlação com alterações na TCO. A ausência de correlação entre os dados de SC, medidos por método psicofísico, e a anatomia das fibras nervosas da retina medida por TCO, pode ser explicada pela coexistência de danos aos caminhos da retina e pós-retinianos (Merle et al., 2010). E porque outros testes podem quantificar disfunções visuais na ausência de comprometimento da estrutura da retina por refletir o envolvimento das vias visuais posterior ao nervo óptico (Kallenbach e Frederiksen, 2007).

Os prejuízos na SC encontrados com paradigmas psicofísicos, consecutivos a lesões de vias visuais centrais, muitas vezes não vêm acompanhados com uma redução na camada de fibras nervosas da retina medidas por TCO. Pequenas diferenças nas medidas gravadas, variações fisiológicas da espessura da camada de fibras nervosas entre olhos e entre os sujeitos, ou, como na presente pesquisa, o tamanho reduzido da amostra poderiam contribuir para esse defeito de correlação. A prevalência da EM na cidade de João Pessoa, de onde foram selecionados os voluntários, é de 90 pessoas notificadas até março de 2014. Deste total, apenas 68 estão na faixa de 20 a 50 anos e deste total, 36 foram retirados desta pesquisa pelos critérios de exclusão. Do total de 36 voluntários com EM e EMNO, apenas 12 deles, realizaram todas as etapas da pesquisa.

Para a construção da RNA 412661 e da RNA 44221 foi utilizada a mesma amostra, o mesmo número de camadas e a mesma função de transferência sigmóide. O número de conexões e interações dos neurônios artificiais diferiu em função da quantidade total de parâmetros de entrada da RNA, do número total de neurônios e do ponto ótimo de parada da curva de ϵ da fase de validação cruzada de cada arquitetura.

Os resultados das RNAs 412661 e 44221 apresentaram boa capacidade de classificação de padrões com correlação de 0,72 e 0,71, respectivamente, na fase de teste. Um dado que chamou a atenção para estudos futuros foi o fato dessas duas arquiteturas de RNA classificarem incorretamente a participante de número 12 da Tabela 1. Essa participante já possui 10 anos de diagnóstico de EM e o número máximo da EDSS que já alcançou foi no valor de 1,5. Mesmo

apresentando lesões em áreas do encéfalo comuns aos demais voluntários com EM, o valor da SC desta participante foi equivalente ao do grupo controle e isso parece ter sido respaldado pela classificação incorreta da RNA. Talvez ela possa ser classificada na forma clínica benigna da EM Noseworthy et al. (2000) nas próximas avaliações clínicas. Pesquisas futuras objetivam saber se a RNA é útil na classificação da forma benigna e no acompanhamento da progressão da EM através da SC.

A arquitetura simples da RNA 44221 conseguiu classificar pessoas com EM e controle através dos valores de SC das frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg com resultados equivalentes aos da RNA 412661 com boa sensibilidade e especificidade. Não houve diferença entre a área da curva ROC da RNA 44221 e da RNA 412661 podendo inferir que a adição do estímulo de frequência angular na estimativa da SC tem grande relevância na classificação de adultos com EM.

Novas pesquisas em busca de respostas mais profundas a respeito da SC no reconhecimento da EM já estão em desenvolvimento. Busca-se avaliar a SC com as frequências 3,0, 4,0 cpg e 24 ciclos/360° no maior número possível de pessoas com EM, SCI e com outras doenças desmielinizantes consideradas no diagnóstico diferencial da EM. Acredita-se que a normatização de resultados da SC poderá trazer importantes considerações de qual poderia ser o papel da SC nos critérios clínicos internacionais que investigam a EM.

5.4 ORIGINAL ARTICLE 2

Importance of contrast sensitivity to high and low spatial frequency and artificial neural networks for the analysis of visual impairment in multiple sclerosis

VIEIRA-GUTEMBERG, Jákina Guimarães¹, DR; SIMAS, Maria Lúcia de Bustamante^{1,2}, PhD; and SANTOS, Natanael Antonio^{3,4}, DR.

Abstract

This research compared contrast sensitivity (CS) to high and low spatial frequency of angular frequency stimuli and sine-wave gratings, respectively, to assess adults diagnosed with multiple sclerosis (MS), MS with optic neuritis (ON) (MSON) and control. We also investigated whether the involved cognitive impairments affect CS, and whether the technique of artificial neural network (ANN), coupled with the CS to only two spatial frequencies, correctly predict MS. The present cross-sectional study measured CS of adults MS, MSON and control, 22-50 years-old, that used a psychophysical procedure designed with the forced-choice method. The *t* test for independent samples showed that the CS was better in the control, followed by MS and MSON. The MSON group had lower CS values at all tested angular frequency stimuli and low sine-wave gratings as well ($p < 0.0001$). The frequency 24 cycles/360° and 4.0 cpd were the ones that best differentiated the groups surveyed. The neuropsychological test stroop was the only one to yield a difference between groups ($p < 0.0001$). There was no correlation between the psychophysical measures and the protocols of optical coherence tomography. These data suggest that visual impairments found in MS and MSON are related to CS. The ANN 44221 architecture was successful in separating people with MS from controls, by using the spatial frequencies of 24 cycles/360° and 4.0 cpd, that showed good correlation performance (0.71) in the test phase. Research employing this perspective will proceed with the main purpose of verifying the extent to which the use of CS for sine-wave gratings and angular frequency stimuli are relevant in the early assessment of MS.

Keywords: Multiple sclerosis. Contrast sensitivity. Artificial neural network. Visual impairment. Angular frequency stimuli.

1 Post-Graduate Program of Neuropsychiatry and Behavioral Science, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil.

2 Department of Psychology, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil.

3 Department of Psychology, Federal University of Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brazil.

4 Post-Graduate Program in Cognitive Neuroscience and Behavior, Federal University of Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brazil.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a complex neurological disorder of the central nervous system (CNS), with characteristics of an autoimmune, demyelinating, inflammatory, and degenerative

disease (Glisson and Galetta, 2009; Herrero et al., 2012; Kalinowska-Lyszczarz et al., 2011; Pierrot-Deseilligny and Souberbielle, 2010; Rotstein et al., 2006; Tintoré and Arrambide, 2009).

Visual dysfunctions (Reich et al., 2009; Smith et al., 2011) are the most frequent clinical findings of this disease; and research by Villoslada et al. (2012) lists many central nervous system impairments, particularly on the retina, optic nerve, chiasm, optic tract, lateral geniculate nucleus, optic radiations, primary visual cortex, and visual ancillary areas.

Optic neuritis (ON) may be an early symptom associated to MS in up to 38% of the MS population. Under this condition, there may be difficulties in detecting color saturation, mainly after acute ON (Walter et al., 2012). Findings by Reis et al. (2011) support this observation, and go further in supporting that there may be changes in the color discrimination, even in cases of MS without ON. Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive neuroimaging technique that samples the anterior visual pathway, and, by implication, the CNS, and can quantify the level of retinal and optic disc atrophy caused by axonal degeneration (Albrecht et al., 2012; Balk et al., 2014; Bock et al., 2010; Cettomai et al., 2010; Green, 2010; Henderson et al., 2008; and Kallenbach and Frederiksen, 2007; Merle et al., 2010; Tugcu et al., 2013; Villoslada et al., 2012).

The loss of contrast sensitivity (CS) in MS, even when that population has preserved visual acuity (VA) of 20/20, is well established. The findings of Graves et al. (2013) show important contributions in this context, by identifying improvement of CS in MS through neuroprotective therapies with Alemtuzumab. Yet, there is no unanimity on CS measurement protocols.

Among the methods most often used are the cards of Pelli-Robson (Merle et al. 2010), those of Sloan (Fisher et al., 2006; Reich et al., 2009; Richman, Spaeth, and Wiostko, 2013; Smith et al., 2011; Walter et al., 2012), and CSV-1000E (Sisto et al., 2005). Regan et al. (1977) were the first to report subclinical visual changes in MS resulting from impairment in CS, as estimated by the measurement of the contrast sensitivity Function (CSF) using sine-wave gratings.

Vieira-Gutemberg et al. (2014) replicated the findings of Regan et al. (1977) with sine-wave gratings, and were the first to measure CS in people with MS, and without a history of ON, using angular frequency stimuli. Angular frequency stimuli are defined in polar coordinates and is known in the literature as radial grid, polar grid, or windmill. But it was first defined as angular frequency stimuli by Simas (1985), Simas and Dodwell (1990).

It was established by these authors that the human visual system is more sensitive to angular frequency stimuli than to sine-wave gratings. This is probably due to the fact that its configuration stimulates neurons in various orientations. Vieira-Gutemberg et al. (2014) observed a loss in CS in people with MS. It occurred at the maximum sensitivity range of the angular CSF, that is, frequency of 24 cycles/360°. In this same research, CS to sine-wave gratings was measured with a computerized protocol (Turner, 2005) that allowed manipulation of contrast characteristics, stimulus orientation, luminance, and the choice of the spatial frequency in real time.

Despite the importance of measuring CS in people with MS using spatial frequency stimuli, the procedures are time consuming in the clinical setting, since at least four stimuli are necessary, and the measurement has to be monocular.

Attempts to speed up the investigation of MS from neuroimaging, such as magnetic resonance imaging, made of artificial neural network (ANN) a technology that is now widely used in clinical research (Bhat et al., 2006). The ANN is a mathematical model that approximates functions (Kémajou et al., 2012) and seeks to emulate brain operation, acting as a parallel processor that stores knowledge and makes it available for use.

The design of an ANN initially depends on the definition of architecture. The first phase of this project is learning (training); and, the second, the test. In this one, the ANN recognizes new data from the knowledge gained in the training phase. In the test phase, occurs a generalization that, according to Garcia-Martin et al. (2013), would be the property of the ANN to produce the appropriate output for data that were not present during training.

The way the neurons are organized in the architecture of an ANN depends on the learning algorithm used to train it. The learning by error correction emerged as the most widespread learning algorithm to train an ANN of multilayer perceptron (MLP) type. In its wider definition, MLP is a feed forward ANN model that maps sets of input data onto a set of appropriate output.

The MLP is a type of ANN feed forward, consisting of an input layer, one or more hidden layers, and one for output. The neurons of the hidden layer enable the ANN to learn complex tasks, extracting the most significant characteristics of the input patterns. The MLP has been used to solve problems with supervised training by error back propagation algorithm, which is based on the learning rule for error correction. This rule decreases the difference between the

desired response, and the actual response of the specific ANN. This difference is defined as error signal (ϵ), adjusted step by step during the training phase of the neural network. To better understand: the output signal (y_k) of an ANN of a given neuron k is compared with a desired response represented by d_k . Then, the error is represented as follows: $\epsilon_k = d_k - y_k$.

Research shows that cognition is often compromised in MS, affecting up to 65% of this population (Goretti et al., 2014). The cognitive areas most affected in MS are attention, working memory, executive functions, and inhibitory control (Benedict and Zivadinov, 2006; Drew et al., 2008; Fielding et al., 2009; Filippi et al., 2010; O'Brien et al., 2007; Stuijbergen et al., 2012).

The present study will use neuropsychological tests to verify cognitive impairment and possible relations with the affected CS. Other objectives are: (i) to evaluate CS of adults with MS, with MS and history of ON (MSON), and a control group (CG), using angular frequency stimuli and sine-wave gratings. Further, this research intends to investigate whether the use of ANN technology is able to correctly classify people with MS or control from the input of CS using a reduced number of spatial frequencies, two if possible.

Method

This study was submitted to the Ethics and Research Committee of the Health Sciences Center of Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil, under the protocol number 0529/13. Presentation Certificate for Ethical Appreciation: 20171613.4.0000.5188. Participation was voluntary. Data were collected only after the signing of the informed consent term.

Participants

Participants were 24 volunteers (22-50 years old), 12 of them with clinically defined MS in the clinical forms relapsing-remitting or RR (10), and secondary progressive or SP (2), according to McDonald's criteria (McDonald et al., 2005; Polman et al., 2011). Of the total participants with MS (10 female and two male, with a mean age of 39 ± 7.24 of standard deviation), eight had no history of ON, and four had ON. All patients were followed by a neurologist specialised in the diagnosis of MS, and by two neuroophthalmologists. The remaining

12 volunteers were in the CG and in good health (seven females and five males, with mean age of 33 ± 9.63 of standard deviation).

Criteria for inclusion and exclusion

In the city of João Pessoa, Paraíba, Brazil, we randomly selected adults 20-50 years old, with time available to participate in the research. In the particular case of adults with MS, it was necessary to undergo a clinical, neurological and neuroophthalmological examination, all within the last six months. Also, they could not be in a neurological outbreak for the same period.

Volunteers - with and without MS - should have satisfactory performance in color vision tests with the blades of Ishihara, and with plastic, circular sheets (cards) covered with Munsell's paper. This test is called the color arrangement, or Lanthony Desaturated (D-15d) test. In addition, these volunteers should have monocular VA of at least 20/20, normal or corrected to normal vision, as assessed by Rasquin's chart of optotypes "E", at high contrast, at a distance of 400 cm.

Volunteers that were experiencing peripheral neuropathy, cataract, amblyopia, strabismus, glaucoma (Marrie et al., 2011), astigmatism not corrected, dyschromatopsia, optic neuropathy (Merle et al., 2010), monocular VA 20 >, arterial hypertension, stroke history, migraine, not reactive depression, panic syndrome, smoking, and alcoholism did not participate in the study.

Equipments

A 19-inch LG CRT (Cathodic Ray Tube) color monitor connected to a BITS ++ (Cambridge Research Systems, Rochester, United Kingdom) unit through a DVI connector was used to produce the stimuli. The linear, dynamic contrast was converted into 256 gray levels for each display color. The screen luminance was calibrated (Long To, 2013), with gamma correction of 64 points, and measured with a ColorCAL photometer (Cambridge Research Systems). The red, green, and blue color of the monitor screen were adjusted with maximum luminance of 31.11 cd/m^2 (candela per meter squared), 80.97 cd/m^2 and 16.31 cd/m^2 ,

respectively. A table equipped with a forehead and chin rest together with a mouse was used as well.

Visual stimuli

The angular frequency stimuli and sine-wave gratings, achromatic, were presented through a circular static window. The spatial frequencies of the two classes of stimuli were calibrated for a distance of 300 cm from the monitor screen center to the eyes of the observer.

The tested spatial frequencies were 1, 3, 4, 24, and 48 cycles/360° and 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cycles per degree of visual angle (cpd) for sine-wave gratings. The initial default contrasts — a suprathreshold stimulus, "of sufficient strength or quantity to produce a perceptible physiological effect used for each spatial frequency were: 1 (0.071); 3 (0.063); 4 (0.055); 24 (0.024), and 48 (0.024); and 0.5 (0.079); 1 (0.087); 3 (0.094); 4 (0.094) and 7.5 (0.102), respectively. The stimuli were generated in photopic condition, with mean luminance of 41.05 cd/m²; and the room illuminance was set to 286 lux.

Procedures

We used the psychophysical method of forced-choice (Wetherill and Levitt, 1965) that is based on the probability of correctly perceiving the stimulus. In this method, the participant has to choose the temporal position of the test spatial frequency as compared to an uniform field of mean luminance (noise) of 41.05 cd/m².

Prior to the session, volunteers were instructed to press the left button of the mouse when they perceived the test stimulus (angular frequency stimuli or sine-wave gratings) in the first temporal position; and the right button otherwise - that is, after the uniform field at mean luminance. Thus, the task of the volunteer was correctly choose the stimulus containing the test spatial frequency pattern (angular frequency stimuli or sine-wave grating).

During each experimental session, a sequence of pairs of stimuli was presented. The session began with a beep, immediately followed by the presentation of the first stimulus (test stimulus or uniform field) for 2 seconds. After a 1-second interval, the next stimulus (test stimulus or uniform field) also appeared for 2 seconds. The order of presentation was randomized

and controlled by a program C ++. If the volunteer response was correct, it would be followed by another beep and a 3-second interval for the sequence to be repeated. The interval between trials was of at least 3 seconds, regardless of the answer is correct or not.

All participants with MS, MSON, and CG went through all conditions, on different days. Estimates of CS were recorded with monocular vision underphotopic conditions and mean luminance set at 41.05 cd/m². Counterbalances between eyes, class of stimuli, and spatial frequencies were performed.

Lanthony desaturated test

The test protocol D15d (Lanthony, 1978) was applied binocularly. The test is performed using 15 circular chips in the Munsell color space. The participant had unlimited time to put the chips in the correct order of saturation. The data were analyzed according to the procedure fixed by Bowman (1982), that provides the total color distance score as indicative of sensitivity; and with the color confusion index (CCI) (Villoslada et al., 2012.). The volunteer who made no errors in the ordering receives a CCI value of 1.0.

Neuropsychological tests

Assessment of cognitive functions such as attention, memory, and executive functions of adults - with and without MS - was performed by a single researcher using the following neuropsychological tests, in this order: direct digits (sustained attention) and reverse (working memory); test of the codes and search for symbols, both for analysis of selective attention; stroop test (inhibition of responses) and Rey auditory-verbal learning test (RAVLT) (Rey, 1964).

Optical coherence tomography

The retina and the optic nerve head of all participants were evaluated by OCT from Optovue (Fremont, California, United States of America), using the Ivue software, version 1.4. Two protocols were used: optic nerve head (ONH), and ganglion cell complex (GCC).

Magnetic resonance imaging

The registration protocol of the location of demyelinating lesions in adults with MS was done with gadolinium enhancement on T2 magnetizing time, and by the weighted technique at time T1. The following sequences were used: Fluid Acquisition Inversion Recovery (FLAIR), with weighted contrast in T2; Turbo Spin Echo, with weighted contrast in T1 and T2; Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) and Short T1 Inversion-Recovery (STIR).

Artificial neural network

The program utilized for the construction of ANN was the Qnet for Windows, in order to find the best and most simple architecture of ANN to classify people with MS e control. We used a MLP type of ANN powered ahead and trained with error back propagation algorithm. Training, cross validation, and testing were performed separately. All data were randomly divided into three subgroups, as follows: 12 people for training; six people to the cross-validation; and six ones for the test.

As input parameters of the ANN we used the CS observed values from the tested spatial frequencies (angular frequency stimuli and sine-wave gratings). When the values of y in the ANN are $y < 0.5$, the output of the ANN is considered of value 0 (zero), which would be the rating for the control group. When we get the value $y > 0.5$, the output of the ANN is considered the value of 1 (one) i. e., the group with MS.

Statistical analysis

Data were analyzed with Statistica software (version 10, Tulsa, Oklahoma, USA), and expressed as mean and standard deviation. For discrete variables, we used the Mann-Whitney U. We also performed multiple regressions considering years of study and the ratings of the neuropsychological tests; between the GCC and ONH with CS; between D15d and CS; and between the CS and the stroop test. CS analysis of the groups with and without MS was performed with the *t-Student*. In order to ascertain the weight of each factor (frequencies of 1, 3,

4, 24, and 48 cycles/360° and of 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cpd) as input parameters of the ANN, an analysis of covariance (ancova) was performed.

Results

Tables 1, 2 and 3 describe the general clinical and demographic characteristics of the participants with and without MS. Table 4 shows descriptive and analytical results of the neuropsychological tests. Bold values represent a statistical analysis with significance. The years of study ($p=0.647$) of the participants were equivalent and, we assume, did not impact the results of neuropsychological tests. The stroop test was the only neuropsychological test to yield differences between the groups with and without MS. However, there was no correlation between the stroop test and the CS. There was no difference between the CS data and OCT results with the protocols GCC ($p=0.766$) and ONH ($p=0.740$); or between CS and D15d ($p=0.556$).

Figure 1 shows the observed curves for the angular frequency stimuli and sine-wave gratings within groups with MS, MSON, and CG. The CS was better in the CG, followed by MS and MSON. The analysis with t -test for independent samples showed that the group MSON was less sensitive, or with smaller CS values for all tested classes of spatial frequencies. The CS for the angular frequency stimuli is higher than that for the sine-wave gratings as seen in the y-axis in logarithmic scale for the two classes of stimuli.

Results for the angular frequency stimuli showed differences at all frequencies 1, 3, 4, 24, and 48 cycles/360°, for the CG, MS and MSON ($p < 0.0001$). In the interaction MS versus MSON, there were differences in the frequencies of 1, 3, and 48 cycles/360° for the right eye, and at all frequencies of 1, 3, 4, 24, and 48 cycles/360°, for the left eye. The frequency of 24 cycles/360° is the one that best differentiated the groups surveyed.

On the other hand, the results of CS with sine-wave gratings show differences at all tested frequencies 0.5, 1.0, 3.0, 4.0 and 7.5 cpd, when MSON and CG were compared, and also when MS and MSON were compared ($p < 0.0001$). Comparing MS and CG yielded differences spatial frequencies of 0.5, 3.0, 4.0 and 7.5 cpd for the right eye ($p < 0.0001$), and of 0.5, 1.0, 3.0 and 4.0 cpd, for the left eye ($p < 0.0001$). The spatial frequency of 3.0 cpd was found to be of maximum of sensitivity for the groups with MS and MSON, and declines at 4.0 cpd, as

compared to the CG (Figure 1). The spatial frequency of 4.0 cpd was the one that best differentiated the three groups surveyed.

Results from ancova showed correlation at frequencies interactions of 1 - 48, 3 - 4, 24 - 48 cycles/360° ($p < 0.001$). On the other hand, there was correlation in the interactions among spatial frequencies of 0.5 - 3.0 cpd, 0.5 - 4.0 cpd, 0.5 - 7.5 cpd, 3.0 - 4.0 cpd, 3.0 - 7.5 cpd and 4.0 - 7.5 cpd ($p < 0.001$). Thus, the performance of a MLP ANN was evaluated to classify individuals with MS or controle using data obtained from the frequencies of 1, 4 and 24 cycles/360° and from the frequencies of 0.5, 1.0 and 4.0 cpd. This ANN was named “full” to contain the most relevant spatial frequencies, identified by the ancova, as the ANN input parameter. The frequency of 24 cycles/360° and the frequency of 4.0 cpd were included in the construction of a simpler ANN, and their performance was compared to the “full” ANN.

Six different types of ANN architectures were built in order to select the one with the lowest mean squared error (ϵ) and better correlation value in the test phase. All those architectures follow a topology with an input layer, two hidden layers, and an output layer. Architecture variations were given by the number of input parameters, the number of neurons in each layer, and the transfer functions of hidden layers and the output layer, either sigmoid, Gaussian, or hyperbolic. The total number of ANN layers is four: the first, an input; the second and third, hidden ones; and the fourth, an output.

Results of ϵ and of ANN correlation 412661 —where the number 4 is the amount of ANN layers; number 12 symbolizes input parameters, which, in this case, are CS values obtained with the six frequencies: 1, 4, and 24 cycles/360°, and 0.5, 1.0, and 4.0 cpd, with right and left eyes; digits 66 represent the number of neurons on the second and third hidden layers; and number 1 is the output layer with just one neuron — were 0.0001 and 1, respectively, for the training phase; and 0.25 and 0.71 for cross-validation phase. Result $\epsilon < 0.10$ is considered as excellent; between $0.10 < \epsilon < 0.30$ is good; between $0.30 < \epsilon < 0.50$, is regular; and $\epsilon < 0.50$, bad. The maximum correlation value is 1.

In an attempt to select an ANN architecture using the CS of only one spatial frequency sine-wave gratings and one spatial frequency of angular frequency stimuli, we built a topology 44221 with the parameters 24 cycles/360° and 4.0 cpd that best differentiate MS from the CG. Results for ϵ and for the correlation in the training phase were 0.001 and 0.99, and cross-validation phase were 0.31 and 0.66 under the same conditions of the ANN architecture 412661. Classification results

for the ANN 412661 in the test phase were 0.39 and 0.72 for the ε and for the correlation, respectively. The final results of the ANN 44221 to ε and for the correlation were 0.40 and 0.71, respectively. Performances of the two ANNs were also estimated as to the degree of sensitivity and specificity within which adults with MS were distinguished from controls (Figures 2, 3 and 4). The area under the curve ROC for ANN 412661 was 0.9792 and that for ANN 44221 was 0.8958 with a 95% confidence interval. The difference between the two ANNs was not significant $p < 0.231$.

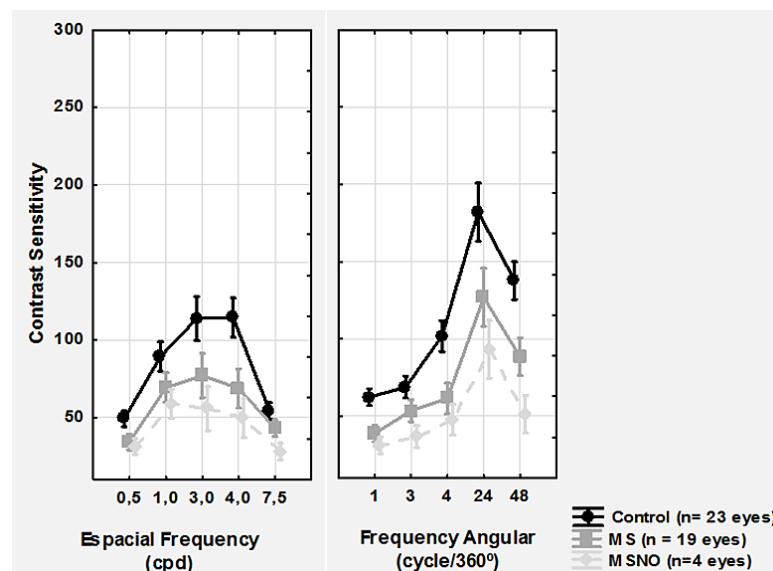


Figure 1. Curve of SC for the stimuli sine-wave grating, to the left and to angular frequency stimuli, right MS, MSNO and control. The error bars standard errors of the mean for each frequency. The t test for independent samples analysis showed differences $p < 0.001$ at all frequencies of the sine-wave gratings (left) and the angular frequency stimuli (right) between the control group and the MS and the MSNO.

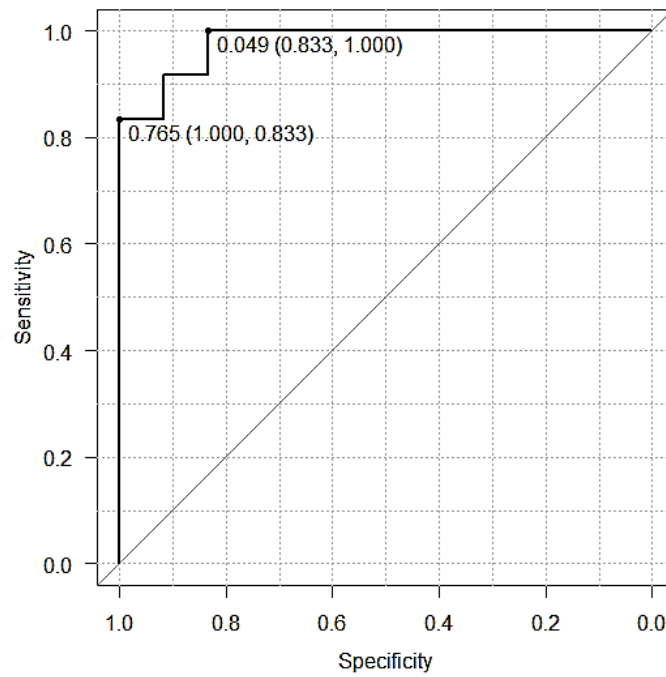


Figure 2. Results from the ROC curve for evaluating the performance in distinguishing patterns of MS as shown by ANN 412661

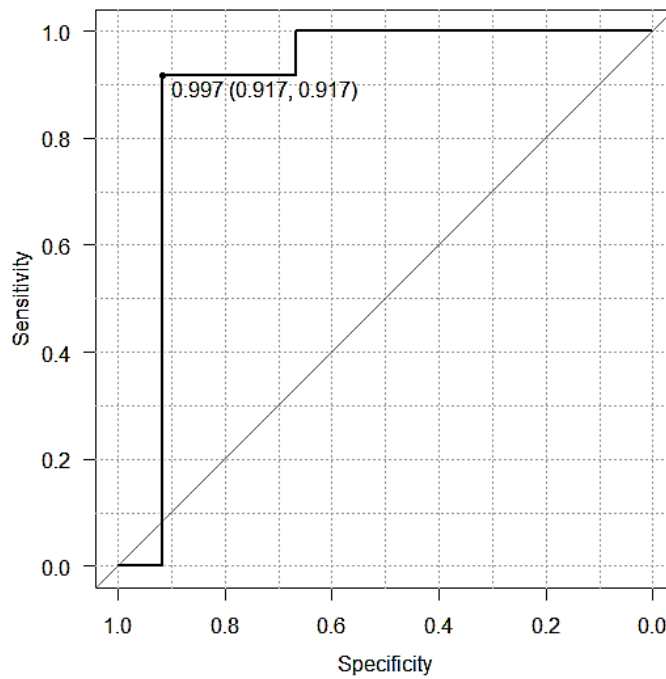


Figure 3. Results from the ROC curve for evaluating the performance in distinguishing patterns of MS as shown by ANN 44221.

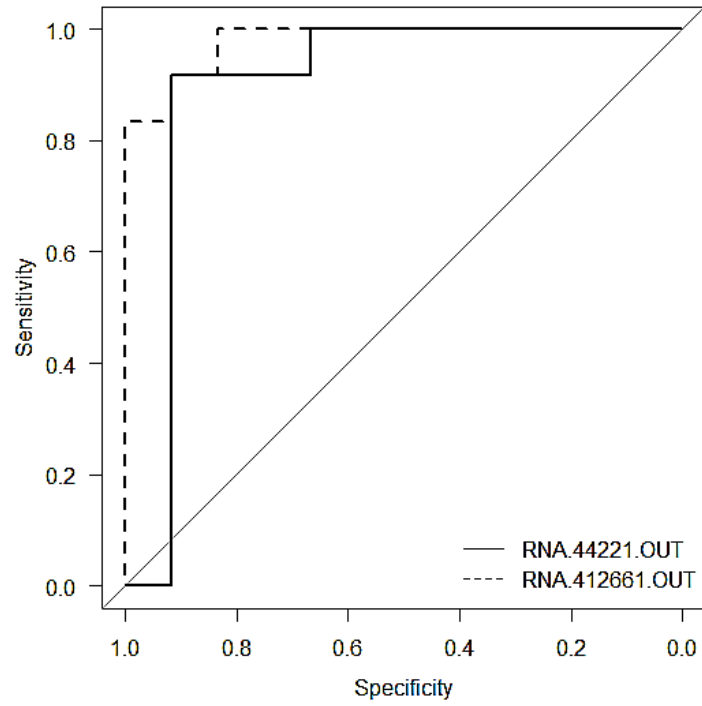


Figure 4. Results from the comparison of the two ROC curves for evaluating the performance in distinguishing patterns of MS within each ANN. The difference between areas under the curves ANN 412661 and ANN 44221 was not significant, $p>0.231$.

Table 1. Clinical characteristics of participants with multiple sclerosis

Participants	Sex	Age	Time of disease from diagnosis	Location of lesions
1	F	47	2 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, inferior frontal gyrus, left cerebellar peduncle left middle and white matter peritrigonal left.
2	F	38	3 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, coronae radiatae, semioval center, junction calososeptal, bridge, cerebellar peduncle top left.
3	F	39	3.2 years	Lesions in the periventricular white matter and subcortical of cerebral hemispheres, coronae radiatae, semioval center right and bridge to the right. Lesions between C2 and C6.
4	F	43	6.1 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres and subcortical supratentorial, junction calososeptal and infratentoriais.
5	M	37	12.4 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, semioval center and white matter peritrigonal.
6	F	25	2 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres and pericalosais of cerebral hemispheres, intramedullary juxtacortical lesion in frontal gyrus top left. White matter of the spinal cord in cervical segment.
7	F	37	7 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, coronae radiatae, semioval center and junction calososeptal.
8	M	50	11 years	Lesions in the white matter of the spinal cord between C7-T1 and between T11-T12.
9	F	36	14 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, in the subcortical white matter of the frontal lobes, semioval center and junction calososeptal.
10	F	33	6 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, semioval center and junction calososeptal.
11	F	49	6 years	Lesions in the periventricular white matter of the cerebral hemispheres, junction calososeptal, semioval center right and in deep areas of the left parietal lobe.
12	F	34	10 years	Lesions in the periventricular white matter deep and subcortical bilaterally, especially, junction calososeptal. Increase in the size of lesions in subcortical region (frontal, parietal and insular) left.

Table 2. Sociodemographic and clinical characteristics of participants with multiple sclerosis

Participants	Sex	Age	Education (years)	Visual acuity		Dominant Eye	Eye neurite	AUDIT ^a	CIRS ^b	D15d
				Eye R	Eye L					
1	F	47	19	20	20	D	∅	2	1.0	1.40
2	F	38	20	13.3	20	D	D	2	1.3	1.62
3	F	39	22	13.3	13.3	E	∅	0	1.4	1.68
4	F	43	20	13.3	13.3	D	D	0	1.3	2.25
5	M	37	11	13.3	13.3	D	∅	4	1.3	1.89
6	F	25	19	20	20	D	E	0	1.3	1.07
7	F	37	18	13.3	13.3	D	∅	0	1.2	1.18
8	M	50	18	13.3	13.3	E	∅	10	1.4	2.09
9	F	36	19	20	13.3	E	D	0	1.5	1.30
10	F	33	19	40	20	E	D	0	1.4	1.64
11	F	49	22	20	20	D	∅	0	1.6	1.40
12	F	34	23	13.3	13.3	E	∅	0	1.3	1.00
Participants	EDSS ^c			SFDS ^d						
		Pyramidal	Cerebellar	Brainstem	Mental	Sensory	Vesical	Intestinal	Visual	Another function
1	1.5	0	0	1	0	1	0	0	0	0
2	2.0	2	0	0	0	0	0	0	0	1
3	4.0	1	3	0	0	2	1	0	1	1
4	1.5	1	0	1	0	0	0	0	0	0
5	1.0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
6	2.0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
7	2.0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
8	6.0	6	3	0	0	1	1	1	0	1
9	3.5	3	0	0	1	1	3	3	1	1
10	3.0	2	2	2	2	0	1	0	0	1
11	2.0	2	0	0	0	1	0	0	1	0
12	1.5	1	0	0	0	1	0	0	0	0

AUDIT^a - Alcohol use disorders identification test; CIRS^b - Cumulative illness research scale; ∅ – Without optic neuritis.

^c EDSS = Expanded Disability Status Scale (Kurtzke, 1983); ^d SFDS = scale of functional disability by systems.

Table 3. Demographic and clinical aspects of general participants control

Participants	Sex	Age	Educação (years)	Visual acuity		Dominant Eye	AUDIT ^a	CIRS ^b	D15d
				Eye R	Eye L				
1	M	34	18	25	20	D	13	1	1.09
2	F	32	21	20	13.3	E	0	1	1.07
3	M	37	21	20	20	D	1	1.2	1.23
4	F	22	18	13.3	13.3	D	1	1	1.07
5	F	23	19	13.3	13.3	D	0	0	1.18
6	F	30	19	13.3	13.3	D	1	1	1.38
7	F	24	18	13.3	13.3	D	3	2	1.30
8	M	25	20	13.3	13.3	E	6	0	1.37
9	M	44	15	20	13.3	D	0	1	1.57
10	F	28	20	13.3	13.3	D	0	1	1.47
11	M	49	14	13.3	13.3	E	1	1	1.01
12	F	48	24	13.3	13.3	E	3	0	1.22

Table 4. Descriptive and analysis of neuropsychological tests of participants with and without multiple sclerosis

	Multiple sclerosis		Controls			Test value	<i>p</i> value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.			
Direct digit	12	1.62	11	2.02	Mann-Whitney U	-1.638	0.101
Reverse digit	7	1.76	7	1.68		-0.325	0.745
Codes	59	11.50	68	14.74		-1.502	0.133
Symbol search	27	6.47	31	4.59	<i>t-Student</i>	-1.158	0.247
Stroop color	29	7.12	17	4.44		4.607	0.001
Stroop words	17	3.95	13	2.55		2.946	0.007
Stroop circle	17	4.17	13	1.54	Mann-Whitney U	3.048	0.006
Rey-auditory-verbal learning test	49	7.39	51	9.62		-0.752	0.452
Immediate memory A1	7	2.15	6	1.88		-0.498	0.619
Long-term memory	10	2.90	11	2.66	Multiple regression	-0.408	0.683
Proactive interference	0.80	0.35	1	0.39		-2.142	0.032
Retroactive interference	0.84	0.16	0.89	0.14		-0.579	0.563
Education	19	3.39	18	2.68		0.683	0.647
D15d	1.5	0.39	1.25	0.18		0.834	0.556

Value $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Discussion

This study evaluated the CS of adults with MS, MSON and CG. As for Regan et al. (1977) and Vieira-Gutemberg et al. (2014), CS is reduced in MS. The introduction of the RNA technology to classify adults with MS and control using CS parameters, and shortening time, reinforces the importance of employing the CS assessment in the context of clinical MS.

Neuropsychological tests also have singular importance in the assessment of people with MS. The literature already recognizes the possible impairment of attention, memory and executive functions caused by MS (Benedict and Zivadinov, 2006; Fielding et al., 2009). The battery of tests used in this study identified losses in response inhibition, in the stroop test (O'Brien et al. 2007), in people with MS. The presence or not of other cognitive impairments depend on variables such as years of study, profession and occupational activity, time and severity of the disease and the existence of other co-morbidities. These results are equivalent to findings of Bonnet et al. (2006) who also found no difference between people with MS and CG when years of study was high. For these authors, there seems to be a cognitive compensation in people with MS and higher levels of education.

Our research adopted very strict criterion to select a CG with the same educational level as well as professional to be equivalent to the MS group with the main purpose of understanding, on the onset of the deficit of attention, memory and/or executive functions investigated, and if such deficits affect the results of CS to spatial frequencies.

The results found with GCC and ONH protocols of OCT, with D15d and with the stroop test allowed to understand that, for the examined population, the losses in CS found in MS appear not to be affected by these factors and tests; although results of the stroop test yielded differences from the CG.

Even though some volunteers had history of ON, evaluation of GCC and ONH did not identify injury, perhaps due to the time and the severity of the disease. The EDSS of participants with MS had a maximum 6.0 and an average of 2.5 ± 1.41 standard deviation and a maximum of 14 years of illness and average $6.89 \text{ years} \pm 4.11$ standard deviation. Similarly, to the findings of Serbecic et al. (2011), the time the illness seems not to have correlation with changes in OCT. The absence of correlation between the CS data, measured with a psychophysical method, and the anatomy of retinal nerve fibers measured by OCT, can be explained by the coexistence of

damage to the retina and retinal projections (Merle et al., 2010). Also, other visual tests can quantify visual dysfunctions in the absence of damage to the retinal structure by reflecting the involvement of visual pathways after the optic nerve (Kallenbach and Frederiksen, 2007).

The losses in CS found with Psychophysical paradigms, and consecutive visual pathways lesions often do not come with a reduction in retinal nerve fibers layer as measured by OCT. Small measurement differences, and physiological variations in the thickness of the layer of nerve fibers when eyes and subjects are compared, or, as in the present research, the small size of the sample could contribute to the reduced correlation. The prevalence of MS in the city of João Pessoa, where volunteers were selected, totals 90 people notified until March 2014. Of this total, only 68 are in the range of 20 to 50 years and of this total, 36 did not meet the research criteria. From the remaining 36 volunteers with MS and MSON, and only 12, participated in all stages of the research.

To build both the ANN 412661 and of the ANN 44221 this same sample had to be used, the same number of layers and the same sigmoid transfer function. The number of connections and interactions of artificial neurons differed depending on the total number of input parameters of the ANN, the total number of neurons, and on the beststopping point of the curve of ϵ , and on the cross-validation phase of each architecture as well.

The results of both, ANNs 412661 and 44221, presented good capability of classification of patterns with correlations equal to 0.72 and 0.71, respectively, in test phase. However, these two ANN architectures incorrectly classified volunteer number 12 of Table 1. This participant has had MS over 10 years now and the maximum number of EDSS achieved was the value of 1.5. Even showing lesions in brain areas that are common to the other volunteers with MS, the value of CS for this participant was equivalent to that of the CG, and this appears to have impacted in the incorrect classification of ANN. Perhaps she has a benign clinical form of MS (Noseworthy et al. 2000). Future research shall point whether the use of ANN is useful in classifying the benign forms of MS, and in monitoring the progression of MS through the CS. The simple architecture of ANN 44221 succeeded in classifying people with and without MS using spatial frequencies of both patterns, 24 cycles/360° and 4.0 cpg showing results equivalent to the ANN 412661. There was no difference between the areas under the curves ROC for the two ANNs, 44221 and 412661. This fact allow us to infer that the addition of CS to the angular frequency stimulus 24 cycles/360° is quite relevant to the early assessment of adults with MS.

This research continues to pursue the objective of reducing the time to measure CS with the psychophysical method of forced choice and suggest the use of this assessment in the clinical practice and the study of MS.

References

Albrecht, P., et al. 2012. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult Scler J.* 18 (10), 1422-1429.

Balk, L.J., et al. 2014. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 19, 1-8.

Benedict, R.H.B, Zivadinov, R. 2006. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 245, 67-72.

Bonnet, M.C., Deloire, M.S.A., Salort, E.M., Dousset, V., Petry, K. G., et al. 2006. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 251, 23-28.

Bhat, H., et al., 2006. Fast quantification of proton magnetic resonance spectroscopic imaging with artificial neural networks. *J Magn Reson.* 183, 110–122.

Bock, M., et al. 2010. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosur.* 112, 647–652.

Bowman, K.J. 1982. A method for quantitative scoring of the Farnsworth panel D15. *Acta Ophthalmol.* 60, 907-916.

Cettomai, D., et al. 2010. Associations between retinal nerve fiber layer abnormalities and optic nerve examination. *Neurology.* 75 (12), 1318-1325.

Drew, M., et al. 2008. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Arch Clin Neuropsych.* 23, 1-19.

Fielding, J., et al. 2009. Multiple sclerosis: Cognition and saccadic eye movements. *J Neurol Sci.* 277, 32-36.

Filippi, M., et al. 2010. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 75, 2121-2128.

Fisher, J. B., et al. 2006. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis. *Ophthalmology*. 113, 324-332.

Glisson, C.C., Galetta, S.L. 2009. Nonconventional optic nerve imaging in multiple sclerosis. *Neuroimag Clin N Am*. 19, 71–79.

Goretti, B., et al. 2014. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *Neurology*. 14, 1-6.

Graves, J., et al. 2013. Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 19(10), 1302-1309.

Green, A.J. 2010. Optical coherence tomography: A sign of the times. *Neurology*. 75, 1312–1313.

Haegerstrom-Portnoy, G., et al. 1999. Seeing int old age: vision funcnyon beyond acuity. *Optom Vis Sci*. 76 (3), 141-158.

Henderson, A.P.D., et al. 2008. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*. 131, 277-287.

Herrero, R., et al. 2012. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53, 8344–8349.

Jiang, J., Trundle, P., Ren, J. 2010. Medical image analysis with artificial neural networks. *Comput Med Imag Grap*. 34, 617–631.

Kallenbach, K., Frederiksen, J. 2007. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 14, 841–849.

Kalinowska-Łyszczarz, A., et al. 2011. Clinical study on CXCL13, CCL17, CCL20 and IL-17 as immune cell migration navigators in relapsing–remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 300, 81-85.

Kémajou, A., et al. 2012. Application of artificial neural network for predicting the indoor air temperature in modern building in humid region. *Br J Appl SciTechnology*. 2(1), 23-34.

Kurtzke, J.F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale. *Neurology*. 33, 1444-1452.

Lanthony, P. 1978. The desaturated panel D-15. *Doc Ophthalmol*. 46, 185–189.

Merle, H., et al. 2010. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol*. 10 (1), 158-166.

Noseworthy, J.H., et al. 2000. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 343, 938-951.

- O'Brien, A., et al. 2007. Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Arch Clin Neuropsych.* 22, 933–948.
- Pierrot-Deseilligny, C., Souberbielle, J.C. 2010. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain.* 133, 1869-1888.
- Potagas, C., et al. 2008. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci.* 267, 100-106.
- Regan, D., et al. 1977. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis – Hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. *Brain.* 100, 563-579.
- Reich, D.S., 2009. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol.* 66(8), 998-1006.
- Reis, A., et al. 2011. Independent patterns of damage to retinocortical pathways in multiple sclerosis without a previous episode of optic neuritis. *J Neurol.* 258 (9), 1695-1704.
- Richman, J., Spaeth, G. L., Wirostko, B. 2013. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. *J Cataract Refract Surg.* 39, 1100–1106.
- Rotstein, Z., et al. 2006. Perspectives in multiple sclerosis health care: special focus on the costs of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 5, 511 – 516.
- Smith, S.A., et al. 2011. Diffusion tensor imaging of the optic nerve in multiple sclerosis: association with retinal damage and visual disability. *Am J Neuroradiol.* 32(9), 1662–1668.
- Serbecic, N., et al. 2011. High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: the first follow up study over two years. *Plos One.* 6 (5), 1-6.
- Simas, M.L.B. 1985. Linearity and domain invariance in the visual system. Ph.D. thesis. Queen's University at Kingston, Ontario, Canada: University Microfilms International. Ann Arbor: Michigan.
- Simas, M.L., Dodwell, P.C. 1990. Angular frequency filtering: A basis for pattern decomposition. *Spatial Vision.* 5, 59 – 74.
- Sisto, D., et al. 2005. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: A study by MRI, frequency-doubling perimetry, standard perimetry and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46. 1264 – 1267.
- Stuifbergen, A. K., et al. 2012. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 26 (10), 882-893.

Tintoré, M., Arrambide, G. 2009. Early onset multiple sclerosis: The role of gender. *J Neurol Sci.* 286, 31-34.

Tugcu, B., et al. 2013. Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography. *J Neurol Sci.* 335, 182–185.

Turner, T.H. 2005. The pointillism method for creating stimuli suitable for use in computer-based visual contrast sensitivity testing. *J Neurosci Methods.* 142, 219–229.

Vieira-Gutemberg, J.G., et al. 2014. Contrast sensitivity in relapsing–remitting multiple sclerosis assessed by sine-wave gratings and angular frequency stimuli. *Visual Neurosci.* 31, 381-386.

Villoslada, P., et al. 2012. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 18 (7), 991-999.

Walter, S.D., et al. 2012. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 119, 1250–1257.

Wetherill, G.B., Levitt, H. 1965. Sequential estimation of points on a psychometric function. *Br J Math Stat Psychol.* 48, 1-10.

6 DISCUSSÃO GERAL

A presente tese avaliou a SC de adultos com EM, EMNO, SCI e GC através da FSC com o estímulo de frequência angular e com o estímulo grade senoidal. Investigou também a capacidade de uma RNA de classificar adultos com EM e controle, a partir de valores da SC, com um menor número possível de frequências espaciais.

A SC é um teste importante na avaliação de prejuízos visuais da EM, como bem estabelecido na literatura, e a confirmação dessa notoriedade já é observada em pesquisas que se dedicam a analisar a eficácia do tratamento medicamentoso na melhora da SC na população com EM (GRAVES et al., 2013). O diagnóstico precoce é uma necessidade clínica na investigação da EM e é justificativa para demanda de muitas pesquisas na área. A necessária exclusão de outras possibilidades diagnósticas é uma busca incessante, apesar dos avanços de técnicas de neuroimagem, de atualizações nos critérios de McDonald e da investigação paraclínica (POLMAN et al., 2005; 2011).

Nesse contexto, várias pesquisas são direcionadas para análise de características peculiares à EM. O estudo de IRM na EM avança no sentido de encontrar características importantes no diagnóstico diferencial. As pesquisas de Pérez-Miralles et al. (2013) encontraram atrofia na substância cinzenta naqueles casos de SCI que mais tarde se converteram para EM. Essa pesquisa analisou voluntários com menos de três anos de diagnóstico de SCI. As características espaciais e morfológicas são, de certa forma, contempladas pela IRM. Mas, e quanto aos aspectos funcionais e estruturais associado às alterações observadas na neuroimagem? Sobretudo; as repercussões no sistema visual, tão bem representado anatomicamente no cérebro, provocadas por essas duas doenças desmielinizantes?

O prejuízo visual é comum a essas duas entidades clínicas. Então, a presente tese propôs um estudo de protocolo para observar características visuais; a partir da SC, da EM e da SCI que serviriam de base para desmembramentos de novas pesquisas. Nessa proposta, a redução do número de frequências espaciais necessárias para classificar pessoas com EM e controle foi um achado importante para o estudo longitudinal que terá seguimento.

A questão de pesquisa principal buscou verificar qual o prejuízo visual observado pela SC nas pessoas com SCI com mais de três anos de diagnóstico. A SC foi melhor no GC, seguida

pelo SCI, EM e EMNO, tanto para o estímulo de frequência angular como para o de grade senoidal. Os dados de prejuízo visual na SC provocados pela SCI são pioneiros com estímulo em coordenadas polares (estímulo de frequência angular), assim como foram também com EM, investigados por Vieira-Gutemberg et al. (2014). A importância do estudo da SC com esse estímulo se justifica pela possibilidade de inferir o processamento da informação de neurônios em várias orientações além de incluir na pesquisa, estímulos processados em áreas estriadas e extraestriadas da visão.

A presente pesquisa verificou que a SCI apresenta SC menor que o GC, mas SC superior à EM e EMNO na frequência 24 ciclos/360°. Quanto à grade senoidal, a SCI e o GC se diferenciaram nas frequências 0,5 e 1,0 cpg. O que impulsiona as futuras pesquisas é a diminuição da SC nas frequências 3,0 e 4,0 cpg da EM e EMNO quando comparada com a SCI. Mesmo apresentando lesões desmielinizantes no encéfalo e história de neurite óptica semelhante à EM, parece que o prejuízo visual da SC na SCI apresenta padrões que diferenciam esta última da EM quando a SCI é avaliada com diagnóstico superior a três anos.

As lesões desmielinizantes na EM são disseminadas no tempo e no espaço, e, neste último, existe uma predominância em áreas como substância branca periventricular, junção caloso-septal, centro semioval e córtex frontal, como visto na Tabela 1 do artigo 2, na seção resultados. Mas esse aspecto não é garantia de que o prejuízo visual na EM seja sempre esperado e que esse comprometimento tem um padrão único. A EM é uma doença complexa, heterogênea e se diferencia clinicamente por, pelo menos, quatro formas ou expressões clínicas (MILO e KAHANA, 2010; CAINE et al., 2012).

A forma clínica que direciona pesquisas recentes é a benigna, por sua incompleta definição. Embora Correale, Peirano e Romano (2011) a classifiquem como sendo aquelas pessoas com EDSS < 3,0 após 10 anos da EM, a literatura concorda que esse parâmetro clínico é insuficiente, dada à complexidade da doença, e porque a EDSS é mais direcionada para avaliar alterações piramidais. Por isso, a presente tese sugere possibilidades de inclusão da SC como parâmetro classificador de padrão e, quem sabe, como indicador da progressão da doença. Os dados da SC da participante com EM de número 12 da Tabela 1 são curiosos e promissores. O uso da tecnologia de RNA reforçou esse interesse, devido à incorreta classificação da referida voluntária pela RNA.

A construção de várias arquiteturas de RNA teve como propósito a comparação de desempenho de uma RNA mais completa, com mais de um parâmetro de entrada, com outra RNA mais simples com o mesmo objetivo de diferenciar pessoas com EM das saudáveis.

Durante a fase de treinamento, as duas topologias 412661 e 44221 apresentaram excelentes taxas de erro e de correlação, sugerindo boa aprendizagem na classificação de padrões com boa sensibilidade e especificidade. Na fase de validação cruzada, o melhor desempenho foi da arquitetura 412661 e na fase de teste as duas redes neurais apresentam valores correspondentes. Os resultados divergentes na fase de validação cruzada geram discussões acerca da metodologia de criação da arquitetura da RNA, do número de parâmetros de entrada e da quantidade de dados disponíveis, conjuntamente, para a construção da RNA. Sugerem que as arquiteturas com menos parâmetros possam requerer mais dados para o processamento da informação.

A presente tese também buscou investigar possíveis variáveis intervenientes, dentre muitas, que pudessem influenciar possíveis alterações encontradas na SC da EM. A atenção é uma função cognitiva muito importante para a correta execução da tarefa do método psicofísico da escolha forçada, assim como a inibição de resposta e outras funções cognitivas que não existem isoladamente. A investigação neuropsicológica, nesse estudo, não teve como objetivo avaliar possíveis disfunções cognitivas, mas de verificar a equivalência das amostras e analisar, no caso da ocorrência de diferença estatística, se os resultados desses testes se correlacionavam com os dados encontrados da SC.

Nessa mesma perspectiva, os resultados da TCO com os protocolos ONH e GCC foram reunidos na tentativa de melhor compreender os resultados da SC. A tarefa de inferir o comprometimento visual da SC causado pelas doenças EM e SCI nas amostras pesquisadas; passava pelo cuidado de investigar o caminho percorrido pelo processamento da informação visual. Prejuízos visuais centrais poderiam ser causados não apenas pela presença de lesões desmielinizantes no encéfalo, mas também por alterações nas saídas da retina ou do nervo óptico, provocadas por lesões estruturais (Merle et al., 2010). Os resultados da TCO da SCI, EM, EMNO e GC foram equivalentes e parece que as alterações na SC da SCI, EM e da EMNO se justificam por comprometimento do SNC provocado por estas doenças.

Os resultados dos artigos 1 e 2 forneceram importantes demandas para estudos que estão em andamento e para novas propostas.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante de questões ainda não esclarecidas, a presente tese suscitou o interesse para as seguintes investigações complementares:

- Verificar se a SC é um parâmetro importante na identificação da forma benigna da EM;
- Avaliar a SC na SCI (CID 10: H 48.1), durante um período de dois anos, a fim de verificar se existem marcadores de SC de conversão ou não para EM;
- Comparar a SC da EM com outras doenças desmielinizantes no diagnóstico diferencial;
- Comparar o desempenho de outros parâmetros preditivos da EM com outras técnicas de aprendizagem de máquinas;
- Realizar um estudo geoepidemiológico multicêntrico da EM no Estado da Paraíba.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estimativa da curva de SC de adultos com SCI, EM, EMNO e controle com os estímulos de frequência angular e de grade senoidal permitiu inferir o prejuízo visual provocado pela EM e pela SCI. Os resultados com a grade senoidal reproduziram achados de pesquisas clássicas da SC na EM. Os dados da SC com o estímulo de frequência angular na SCI foram inovadores e geraram demandas importantes para futuros trabalhos. A introdução da tecnologia de RNA no estudo da SC na EM foi apenas um prólogo do muito que se pretende descobrir sobre a contribuição das metodologias de aprendizagens de máquinas no contexto clínico. Pretende-se ampliar e adequar essas tecnologias para outras doenças desmielinizantes como a SCI.

Todos os passos introduzidos nesta tese servirão de base para a busca de respostas mais profundas sobre a importância da SC no reconhecimento precoce da EM e, principalmente, para que o produto final possa trazer o benefício clínico que motivou toda essa investidura.

REFERÊNCIAS

- ALBRECHT, P.; RINGELSTEIN, M.; MÜLLER, A.; KESER, N.; DIETLEIN, T.; et al. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 10, n.18, p. 1422-1429, 2012.
- American Academy of Ophthalmology. **Retina and vitreous**. San Francisco, CA, USA, 2005.
- ARDEN, G. B. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. **British Journal of Ophthalmology**, v. 62, p.198-209, 1978.
- BALCER, L.J.; FROHMAN, E.M. Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. **Neurology**, v.74, suppl. 3, p.16-23, 2010.
- BALK, L.J.; TWISK, J.W.R ; STEENWIJK, M. D.; DAAMS, M.; TEWARIE, P.; et al. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 19, p. 1-8, 2014.
- BENEDICT, R. H. B; ZIVADINOV, R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 245, p. 67-72, 2006.
- BEX, P. **Contrast sensitivity**. Schepens Eye Research Institute, Boston, MA, USA. Elsevier Ltd, p. 383-388, 2010.
- BHAT, H.; et al. Fast quantification of proton magnetic resonance spectroscopic imaging with artificial neural networks. **Journal of Magnetic Resonance**, v.183, p. 110–122, 2006.
- BOCK, M.; at al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 112, p. 647–652, 2010.
- BONNET, M.C.; DELOIRE, M.S.A.; SALORT, E.M.; DOUSSET, V.; PETRY, K. G.; et al. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing–remitting multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 251, p. 23-28, 2006.
- BOWMAN, K. J. A method for quantitative scoring of the Farnsworth panel D15. **Acta Ophthalmologica**, v. 60, p. 907-916, 1982.
- BURTON, E. V.; GREENBERG, B. M.; FROHMANA, E. M. Optic neuritis: A mechanistic view. **Pathophysiology**, v.18, p.81–92, 2011.
- CABRE, P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 286, p.58–61, 2009.

CAINE, S.; HERAUD, P.; TOBIN, M. J.; McNAUGHTON, D.; BERNARD, C. C. A. The application of Fourier transform infrared microspectroscopy for the study of diseased central nervous system tissue. **NeuroImage**, v. 59, p. 3624–3640, 2012.

CAMPBELL, F. W. Why do we measure contrast sensitivity? **Behavioural Brain Research**, v. 10, p. 87-97, 1983.

CAMPBELL, F. W.; ROBSON, J. G. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. **Journal Physiology**, v. 197, p. 551-566, 1968.

CERASA, A.; BILOTTA, E.; AUGIMERIA, A.; CHERUBINIA, A.; PANTANOB, P.; et al. A Cellular Neural Network methodology for the automated segmentation of multiple sclerosis lesions. **Journal of Neuroscience Methods**, v.203, p.193– 199, 2012.

CETTOMAI, D.; et al. Associations between retinal nerve fiber layer abnormalities and optic nerve examination. **Neurology**, v. 75, n.12, p. 1318-1325, 2010.

CHAVES, M. L. F.; FINKELSZTEJN, A; STEFANI, M.A. **Escalas em neurologia**. In: Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed, 2008.

COCCO, E.; SARDU, C.; MASSA R.; et al. Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia. **Multiple Sclerosis Journal**, v.17, n.11, p. 1282–1289, 2011.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: unifying concept. **Brain**, v. 129, p. 606-616, 2006.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, v.18, p. 589-622, 2008.

CORREALE, J.; PEIRANO, I.; ROMANO, L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n.2, p. 210–218, 2011.

COURTNEY, A.; et al. Multiple Sclerosis. **Medical Clinics of North America**, v. 93 p. 451–476, 2009.

DE VALOIS, R. L.; DE VALOIS, K. K. **Spatial Vision**. New York: Oxford University Press, 1988.

DÍEZ-AJENJO, M.A.; CAPILLA, P. Spatio-temporal Contrast Sensitivity in the Cardinal Directions of the Colour Space. **Journal of Optometry**, v.3, p. 2 -19, 2010.

DREW, M.; et al. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 23, p. 1-19, 2008.

- FIELDING, J.; et al. Multiple sclerosis: Cognition and saccadic eye movements. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 277, p. 32-36, 2009.
- FILIPPI, M.; et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 75, p. 2121-2128, 2010.
- FISHER, J. B.; et al. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis. **Ophthalmology**, v. 113, p. 324-332, 2006.
- FRISKA-NAGY, Z.; et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. **Multiple Sclerosis**, v. 13, p. 260-261, 2007.
- GAFSON, A.; GIOVANNONI, G.; HAWKES, C. H. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v.1, p. 9–14, 2012.
- GARCIA-MARTIN, E.; PABLO, L. E.; HERRERO, R. Neural networks to identify multiple sclerosis with optical coherence tomography. **Acta Ophthalmologica**, v. 91, n. 8, p. 628-634, 2013.
- GARCIA-MARTIN, E.; PABLO, L. E.; HERRERO, R.; SATUE, M.; POLO, V.; LARROSA, J. M.; et al. Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral-domain optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. **Ophthalmology**, v. 119, p.1705–1711, 2012.
- GLISSON, C. C.; GALETTA, S. L. Nonconventional Optic Nerve Imaging in Multiple Sclerosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 19, p. 71–79, 2009.
- GOLDBERG-ZIMRING, D.; ACHIRON, A.; MIRON, S; FAIBEL, M.; AZHARI, H. Automated detection and characterization of multiple sclerosis lesions in brain MR images. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 16, n.3, p. 311–318, 1998.
- GORETTI, B.; et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. **Neurology**, v. 14, p. 1-6, 2014.
- GRAHAM, N.; NACHMIAS, J. Detection of grating patterns containing two spatial frequencies: a comparison of single-channel and multiple channel models. **Vision Research**, v. 11, p. 251-259, 1971.
- GRAVES, J.; GALETTA, S. L.; PALMER, J.; MARGOLIN, D. H.; RIZZO, M.; et al. Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 19, n.10, p. 1302-1309, 2013.
- GREEN, A. J. Optical coherence tomography: A sign of the times. **Neurology**, v.75, p. 1312–1313, 2010.

GREEN, C.; NANCY, Y. B.; MARRIE, R. A.; et al. Exploring the implications of small-area variation in the incidence of multiple sclerosis. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 7, p.1059–1066, 2013.

GREIN, H. J.; JUNGnickEL, H.; STROHM, K.; GEBHARDT, M. Measuring Contrast Sensitivity of the Human Eye with Modified Siemens Stars. **Optometry and Vision Science**, v. 87, n.7, p. 501-512, 2010.

HAEGERSTROM-PORTNOY, G.; SCHNECK, M. E.; BRABYN, J. A. Seeing int old age: vision funcyion beyond acuity. **Optometry and Vision Science**. v. 76, n. 3, p.141-158, 1999.

HALPER, J. The psychosocial effect of multiple sclerosis: The impact of relapses. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 256, p. S34–S38, 2007.

HANDA, T.; MUKUNO, K.; UOZATO, H.; et al. Effects of dominant and nondominant eyes in binocular rivalry. **Optometry and Vision Science**, v.81, p. 377–382, 2004.

HAYKIN, S. **Redes neurais**: princípios e práticas. 2ª Ed. Porto Alegre: Bookman, 2004.

HENDERSON, A.P.D.; et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. **Brain**, v.131, p. 277-287, 2008.

HERRERO, R.; GARCIA-MARTIN, E.; ALMARCEGUI, C.; ARA, J. R.; RODRIGUEZ-MENA, D.; et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, p. 8344–8349, 2012.

HOHMANN, C.; MILLES, B.; SCHINKE, M.; SCHROETER, M.; ULZHEIMER, J.; et al. Categorization of multiple sclerosis relapse subtypes by B cell profiling in the blood. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 138, p. 1-11, 2014.

HORsSEN, J.V.; et al. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1812, p. 141–150, 2011.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2010.

JASSE, L.; VUKUSIC, S.; DURAND-DUBIEF, F.; et al. Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. **Multiple Sclerosis Journal**, v.19, n. 12, p.1618-1626, 2013.

JIANG, J.; TRUNDLE, P.; REN, J. Medical image analysis with artificial neural networks. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v.34, p. 617–631, 2010.

KALLENBACH, K.; FREDERIKSEN, J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. **European Journal of Neurology**, v. 14, p. 841–849, 2007.

KALINOWSKA-ŁYSZCZARZ, A.; et al. Clinical study on CXCL13, CCL17, CCL20 and IL-17 as immune cell migration navigators in relapsing–remitting multiple sclerosis patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 300, p. 81–85, 2011.

KELLY, D.H. Stimulus pattern for visual research. **Journal of the Optical Society of America**, v. 50, p. 1115 – 1116, 1960.

KELLY, D. H.; MAGNUSKI, H. S. Pattern detection and the two-dimensional Fourier transform: circular targets. **Vision Research**, v. 15, p.911-915, 1975.

KÉMAJOU, A.; MBA, L.; MEUKAM, P. Application of artificial neural network for predicting the indoor air temperature in modern building in humid region. **British Journal of Applied Science & Technology**, v. 2, n.1, p. 23-34, 2012.

KORNEK, B.; et al. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. **Multiple Sclerosis Journal**, v.18, n. 12, 1768–1774, 2012.

KORSHOLM, K.; et al. Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas. **Brain**, v. 130, p.1244-1253, 2007.

KOUTSOURAKI, E.; COSTA, V.; BALOYANNIS, S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review. **International Review of Psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 2–13, 2010.

KURTZKE , J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale . **Neurology**, v. 33, p.1444-1452, 1983.

KUWAZURU, J.; ARIMURA, H.; KAKEDA, S.; DAISUKE YAMAMOTO, D.; MAGOME, T.; et al. Automated detection of multiple sclerosis candidate regions in MR images: false-positive removal with use of an ANN-controlled level-set method. **Radiological Physics and Technology**, v.5, p.105–113, 2012.

LANTHONY, P. The desaturated panel D-15. **Documenta Ophthalmologica**, v.46, p. 185–189, 1978.

LASSMANN, H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 274, p. 45-47, 2008.

LEGUIRE, L. E.; et al. Relationship among fMRI, contrast sensitivity and visual acuity. **Brain Research**, v. 1367, p. 162-169, 2011.

Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional. 5ª Ed. Biblioteca Digital: Brasília, 2010.

LOGI, F.; et al. Effects of grating spatial orientation on visual evoked potentials and contrast sensitivity in multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 103, p. 97-104, 2001.

LONG TO; WOODS, R.L.; GOLDSTEIN, R.B.; et al. Psychophysical contrast calibration. **Vision Research**, v. 90, p. 15-24, 2013.

- MANAHILOV, V.; SIMPSON, W. A. Energy model for contrast detection: Spatial-frequency and orientation selectivity in grating summation. **Vision Research**, v.41, p. 1547-1560, 2001.
- MANOOKIN, M. B.; DEMB, J. B. **Information processing: contrast sensitivity**. University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. Elsevier Ltd, p. 344-348, 2010.
- MARCUS, J. F.; WAUBANT, E. L. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis **Neurohospitalist**, v. 30, n.2, p. 65-80, 2012.
- MARRIE, R. A.; CUTTER, G.; TYRY, T. Substantial adverse association of visual and vascular comorbidities on visual disability in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v.17, n.12, p. 1464–1471, 2011.
- MCDONALD, W. L.; et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 50, p. 121-127, 2001.
- MERLE, H.; OLINDO, S.; DONNIO, A.; BERAL, L.; RICHER, R.; et al. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. **European Journal of Ophthalmology**, v. 10, n. 1, p. 158-166, 2010.
- MICHELSON, A. A. **Studies in Optics**. Chicago: University of Chicago Press 1927.
- MILLER, D. H.; et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. **Multiple Sclerosis**, v. 14, p. 1157–1174, 2008.
- MILO, R.; KAHANA, E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, p. A387–A394, 2010.
- MORTAZAVI, D.; KOUZANI, A. Z.; SOLTANIAN-ZADEH, H. Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: A review. **Neuroradiology**, v. 54, p.299 – 320, 2012.
- MOWRY, E. M.; et al. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 80, p. 767 – 772, 2009.
- NAGARATNAM, N.; GAYAGAY, G. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 44, p. 29 – 36, 2007.
- NOSEWORTHY, J.H.; et al. 2000. Multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 938-951, 2000.
- O'BRIEN, A.; et al. Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. **Archives of Clinical Neuropsychology**, 2007, v.22, p.933–948.
- ORBACH, R.; GUREVICH, M.; ACHIRON, A. Interleukin-12p40 in the spinal fluid as a biomarker for clinically isolated syndrome. **Multiple Sclerosis Journal**, v.20, n.1, p.35-42, 2014.

PELLI, D. G., BEX, P. Measuring contrast sensitivity. **Vision Research**, v. 90, p. 10-14, 2013.

PÉREZ-MIRALLES, F.; SASTRE-GARRIGA, J.; TINTORÉ, M.; et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. **Multiple Sclerosis Journal**, v.19, n.14, p. 1878–1886, 2013.

PIERROT-DESEILLIGNY, C.; SOUBERBIELLE, J. C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? **Brain**, v.133, p. 1869-1888, 2010.

POLMAN, C. H., et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. **Annals of Neurology**, v. 58, p. 840-846, 2005.

POLMAN, C. H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **Annals of Neurology**, v.69, p. 292–302, 2011.

POSER, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. **Annals of Neurology**, v. 13, n. 3, p. 227 – 231, 1983.

POTAGAS, C.; et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. **Journal of the Neurological Sciences**, v.267, p. 100-106, 2008.

PRINSTER, A.; QUARANTELLI, M.; OREFICE, G.; LANZILLO, R.; BRUNETTI, A.; et al. Grey matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. **NeuroImage**, v.29, p.859–867, 2006.

REGAN, D.; SILVER, R.; MURRAY, T. J. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis – Hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. **Brain**, v. 100, p. 563-579, 1977.

REICH, D. S.; SMITH, S. A.; GORDON-LIPKIN, E. M.; OZTURK, A.; CAFFO, B. S. et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. **Archives of Neurology**, v. 66, n. 8, p. 998-1006, 2009.

REIS, A.; MATEUS, C.; MACÁRIO, M. C.; FARIA DE ABREU, J. R.; CASTELO-BRANCO, M. Independent patterns of damage to retinocortical pathways in multiple sclerosis without a previous episode of optic neuritis. **Journal of Neurology**, v. 258, n. 9, p. 1695-1704, 2011.

RERNDON, R.M. Why secondary progressive multiple sclerosis is a relentlessly progressive illness. **Archives of Neurology**, v. 59, 301-304, 2002.

RICHMAN, J.; SPAETH, G. L.; WIROSTKO, B. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v. 39, p.1100–1106, 2013.

ROTSTEIN, Z.; et al. Perspectives in multiple sclerosis health care: Special focus on the costs of multiple sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 5, p. 511 – 516, 2006.

ROXBURGH, R. H. S. R.; et al. Multiple Sclerosis Severity Score Using disability and disease duration to rate disease severity. **Neurology**, v. 64, p. 1144 – 1151, 2005.

RUBIN, G.S.; MUNÖZ, B.; BANDEEN-ROCHE, K.; WEST, S. K. Monocular versus binocular visual acuity as measures of vision impairment and predictors of visual disability. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 41, n. 11, p. 3327 – 3334, 2000.

SAIDHA, S.; SYC, S.B.; DURBIN, M.K.; ECKSTEIN, C.; OAKLEY, J.D.; et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 12, 1449–1463, 2011.

SBARDELLA, E.; TOMASSINIL, V.; STROMILLO, M. L.; FILIPPINI, N.; BATTAGLINI, M.; et al. Pronounced focal and diffuse brain damage predicts short-term disease evolution in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n.12, p. 1432–1440, 2011.

SERBECIC, N.; ABOUL-ENEIN, F.; BEUTELSPACHER, S. C.; VASS, C.; KRISTOFERITSCH, W.; et al. High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: the first follow up study over two years. **Plos One**, v.6, n. 5, p. 1-6, 2011.

SCHWARTZ, S. H. Visual perception: A clinical orientation, 3^a ed. New York, **McGraw Hill**, 2004.

SCOLDING, N. The differential diagnosis of multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 71, suppl. 2, p. 9-15, 2001.

SIMPSON, R. J.; McLEAN, G.; GUTHRIE, B.; MAIR, F.; MERCER, S. W. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis. **Neurology**, v. 14, p. 1- 8, 2014.

SMITH, S. A.; WILLIAMS, Z. R.; RATCHFORD, J. N.; NEWSOME, S. D.; FARRELL, S. K.; et al. Diffusion tensor imaging of the optic nerve in multiple sclerosis: association with retinal damage and visual disability. **American Journal of Neuroradiology**, v. 32, n. 9, p. 1662–1668, 2011.

SIMAS, M. L. B. **Linearity and domain invariance in the visual system**. Ph.D. thesis. Queen's University at Kingston, Ontario, Canada: University Microfilms International. Ann Arbor: Michigan, 1985.

SIMAS, M.L.; DODWELL, P.C. Angular frequency filtering: A basis for pattern decomposition . **Spatial Vision**, v. 5, 59 – 74, 1990.

SOLARI, A.; et al. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 228, p. 71-74, 2005.

STUIFBERGEN, A. K.; et al. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. **Clinical Rehabilitation**, v. 26, n. 10, p. 882-893, 2012.

TEIXEIRA, R. A. A. *Relação entre funções cognitivas e perdas adquiridas na visão de cores de pacientes com esclerose múltipla tipo remitente recorrente*. 2012. 138f. Tese (Doutorado em Psicologia) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

TINTORÉ, M.; ARRAMBIDE, G. Early onset multiple sclerosis: The role of gender. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 286, p. 31-34, 2009.

THURTELL, M. J.; et al. Evaluation of optic neuropathy in multiple sclerosis using low contrast visual evoked potentials. **Neurology**, v. 73, p. 1849-1857, 2009.

TURNER, T. H. The pointillism method for creating stimuli suitable for use in computer-based visual contrast sensitivity testing. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 142, p. 219–229, 2005.

TUGCU, B.; SOYSAL, A.; KILIC, M.; YUKSEL, B.; NILUFER KALE, N.; et al. Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 335, p. 182-185, 2013.

WALTER, S.D.; ISHIKAWA, H.; GALETTA, K.M.; et al. Ganglion Cell Loss in Relation to Visual Disability in Multiple Sclerosis. **Ophthalmology**, v.119, p.1250–1257, 2012.

WETHERILL, G. B.; LEVITT, H. Sequential estimation of points on a psychometric function. **The British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, v. 48, p. 1-10, 1965.

WILKINSON, F.; et al. An fMRI study of the selective activation of human extrastriate form vision areas by radial and concentric gratings. **Current Biology**, v.10, p. 1455-1458, 2000.

VIEIRA-GUTEMBERG, J. G.; MENDES-SANTOS, L. C.; CAVALCANTI-GALDINO, M. K.; SANTOS, N. A; SIMAS, M. L. B. Contrast sensitivity in relapsing–remitting multiple sclerosis assessed by sine-wave gratings and angular frequency stimuli. **Visual Neuroscience**, v.31, p. 381-386, 2014.

VILLOSLADA, P.; CUNEO, A.; GELFAND, J.; HAUSER, S. L.; GREEN, A. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 7, p. 991-999, 2012.

ZHANG, B.; HORVÁTH, I.; MOLENBROEK, J.F.M.; SNIJDERS, C.; et al. Using artificial neural networks for human body posture prediction. **International Journal of Industrial Ergonomics**, v.40, p. 414-424, 2010.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa: Contribuição da sensibilidade ao contraste e da rede neural artificial na análise do prejuízo visual da esclerose múltipla

Pesquisador Responsável: Jákina Guimarães Vieira Gutemberg

Local dos Experimentos: Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC) – UFPB, pertencente ao Departamento de Psicologia, do Centro de Ciências Humanas Letras e Artes. Cidade Universitária, S/N, CEP: 58059-900; João Pessoa - PB. Fone: (83) 3216-7006.

Forma de Contato: (83) 8862-4441; (83) 8880-4442; e-mail: jakinag.vieira@gmail.com

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar dos nossos testes visuais realizados neste laboratório. Nós pesquisamos como o sistema visual vê e reconhece objetos ou imagens. Neste estudo, nós mensuraremos a sensibilidade ao contraste de adultos com esclerose múltipla, com síndrome clínica isolada e controle através de estímulos visuais acromáticos apresentados num computador. Os testes com cores serão realizados através do protocolo com fichas coloridas. Também serão aplicados testes neuropsicológicos.

Descrição do Estudo: 1) O teste com estímulos visuais acromáticos: serão apresentados estímulos visuais na tela de um computador e o(a) senhor(a) terá que apertar o botão direito ou esquerdo do *mouse* durante a apresentação dos estímulos com duração total do teste de 60 minutos. 2) Testes com cores: 15 fichas coloridas circulares com cores diferentes serão espalhadas numa mesa. O (a) senhor(a) irá ordená-las de maneira a aproximar as fichas pelas semelhanças de cores. O (a) senhor(a) terá o tempo necessário para finalizar o teste. 3) Serão aplicadas tarefas de execução em papéis para registrar seu desempenho quanto à atenção, memória e funções executivas.

Riscos: Estudos desta natureza não trazem nenhum risco para os voluntários. Existe apenas o inconveniente de ter que ir ao laboratório 3 (três) vezes, pois os testes não podem ser realizados todos no mesmo dia e será mensurado cada olho separadamente. Porém, o teste será cancelado ou adiado quando o(a) senhor(a) apresentar sinais de cansaço, sonolência e poderá ser interrompido no momento em que o(a) senhor(a) desejar.

Benefícios: Conhecer a sensibilidade ao contraste é importante para avaliar o sistema visual humano. Dessa forma, os resultados deste trabalho informarão como a percepção visual se

relaciona com a esclerose múltipla e a síndrome clínica isolada compreendendo possíveis alterações apresentadas por essas duas doenças com características clínicas semelhantes e assim proporcionar observações sobre possíveis marcadores clínicos.

Sigilo: Esclarecemos que será garantido o sigilo do nome do participante. Os resultados do trabalho ficarão restritos ao laboratório (LPNeC) e ao término da defesa da tese de doutorado, serão apresentados escrito e oralmente à Associação Paraibana de Esclerose Múltipla (APBEM), João Pessoa - PB. Nas publicações e durante os eventos científicos, os voluntários serão referendados sempre por números. Apenas a pesquisadora terá acesso aos termos de consentimento e aos resultados.

Participação Voluntária: A participação é voluntária, ou seja, o(a) senhor(a) não receberá nenhum tipo de pagamento para participar desta pesquisa. Se necessário, seu deslocamento será feito com transporte particular, cujo ônus ficará a cargo da pesquisadora.

Se o(a) senhor(a) concordar em colaborar voluntariamente com a pesquisa e se não tiver nenhuma dúvida, gostaríamos que assinasse este termo em duas vias. Mesmo assinando, o (a) senhor(a) poderá recusar e/ou retirar o consentimento de participar da pesquisa a qualquer momento **sem prejuízo para ambas as partes, a qualquer hora.**

Eu, _____, RG: _____

_____, aceito participar de testes visuais no Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC) – UFPB, pertencente ao Departamento de Psicologia, do Centro de Ciências Humanas Letras e Artes.

Estou ciente de que se trata de uma atividade voluntária, que posso desistir a qualquer momento e que a participação não envolve remuneração.

Assinaturas

Voluntário

Testemunha

Testemunha

Pesquisador responsável

João Pessoa - PB, ____/____/2014

**APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido para informações de
prontuários médicos**

Título da pesquisa: Contribuição da sensibilidade ao contraste e da rede neural artificial na análise do prejuízo visual da esclerose múltipla.

Pesquisador Responsável: Jákina Guimarães Vieira Gutemberg

Local dos Experimentos: Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC) – UFPB, pertencente ao Departamento de Psicologia, do Centro de Ciências Humanas Letras e Artes. Cidade Universitária, S/N, CEP: 58059-900; João Pessoa - PB. Fone: (83) 3216-7006.

Forma de Contato: (83) 8862-4441; (83) 8880-4442; e-mail: jakinag.vieira@gmail.com

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaria de solicitar ao (à) senhor (a) o consentimento para utilização de suas informações clínicas contidas em exames e nos prontuários médicos que possam contribuir para um melhor entendimento do fenômeno estudado.

Sigilo: Garantimos que será resguardado o sigilo de seu nome e apenas o pesquisador responsável terá acesso às informações de modo que estas serão compartilhadas somente como quantitativo numérico.

Benefícios: Esses dados permitirão traçar os perfis clínicos dos adultos com esclerose múltipla e com síndrome clínica isolada envolvidos no estudo.

Eu, _____, RG: _____

_____, autorizo a publicação de meus dados clínicos que constem nos prontuários médicos e nos laudos de exames que possam auxiliar a comunidade científica na melhor interpretação dos dados e dos fenômenos estudados. Tenho ciência de que apenas serão fornecidas informações necessárias para o enriquecimento da pesquisa e que os dados serão referendados apenas por números.

Assinaturas

Voluntário

Testemunha

Testemunha

Pesquisador responsável

João Pessoa - PB, ____/____/2014

APÊNDICE C - Questionário sócio-demográfico

IDENTIFICAÇÃO

DADOS PESSOAIS	
1. Nome:	
2. Sexo:	☐ Feminino ☐ Masculino
3. Idade:	anos e meses Data de nascimento: / /
4. Estado civil:	☐ Casado (a) ☐ Solteiro(a) ☐ Viúvo(a) ☐ Separado(a)/divorciado
5. Qual o seu grau de escolaridade?	
5.1. Ensino Básico ()	Ensino Superior ()
5.2. Profissão:	
5.3. Exerce a profissão?	☐ Sim ☐ Não
6. Você pratica atividade física?	
7. Trabalha:	☐ Sim ☐ Não

CONTATOS		
Telefones:	Celular:	
E mail:		
Endereço:		
Bairro:	Cidade:	Estado:

MEDICAÇÃO
1. Você toma ou já tomou algum medicamento controlado?
2. Você bebe ou já bebeu alguma bebida alcoólica?
3. Você fuma ou já fumou?
4. Você já usou algum tipo de droga (maconha, cocaína, crack, êxtase...)

5. Você tem ingerido bebida alcoólica ultimamente?

VARIÁVEIS INTERVENIENTES

1. Você sofre de pressão alta? ☐ Sim ☐ Não

2. Você sofre de diabetes? ☐ Sim ☐ Não

3. Você tem enxaqueca (migrânea)? ☐ Sim ☐ Não

4. Você tem história de depressão? ☐ Sim ☐ Não Está com depressão atualmente?
☐ Sim ☐ Não

5. Você já teve contato com substância tóxica, tais como mercúrio, máquinas de raio x, já trabalhou em posto de gasolina?

6. Você já passou por alguma cirurgia ou tratamento médico grave?

7. Você tem algum tipo de deficiência auditiva ou deficiência em geral?

8. Você já teve alguma patologia neuropsiquiátrica?

9. Acuidade Visual: OD: OE:

Olho Dominante: OD () OE ()

10. Tem ou já teve neurite óptica? () Sim () Não. Em caso afirmativo: Olho D ()
Olho E ()

OBS:

.....
.....
.....

JOÃO PESSOA - PB,/...../.....

APÊNDICE D - Questionário para dados de anos de estudo

Participante Total (anos de estudo) =

1) Educação Básica (LDB 9.394/96 Art. 21)

Infantil: Creche ou entidade equivalente (0-3 anos) () Total = 2 anos

Pré-escolar: (4-5 anos) () Total = 1 ano

Ensino Fundamental (1ª, 2ª, 3ª, 4ª séries) () Total = 8 anos
(5ª, 6ª, 7ª, 8ª séries)

Ensino Médio (1ª, 2ª, 3ª séries) () Total = 3 anos

Máximo: () 14 anos **LDB Lei 4.024/61**

Subtotal anos =

2) Educação Superior (LDB 9.394/96 Art. 21 e Lei 12.796/2013)

Graduação () Total anos =

Especialização () Total anos =

Mestrado () Total anos =

Doutorado () Total anos =

Aperfeiçoamento () Total anos =

Capacitação () Total anos =

Subtotal anos =

Pesquisador responsável:

APÊNDICE E - Dados de notificação da população de esclerose múltipla do Estado da Paraíba

O Estado da Paraíba tem uma população de 3.766.528 de pessoas, das quais 723.515 vivem na capital João Pessoa (IBGE, 2010). Deste total, 144.948 estão na faixa etária de 20 a 29 anos, 121.214 de 30 a 39 anos e 101.906 de 40 a 49 anos.

O Estado da Paraíba tem um total de 166 pessoas diagnosticadas com EM e notificadas no CREMPB até março de 2014. Deste total, 130 pessoas tiveram a oportunidade de passar pela rotina de revisão clínica, entre 2013 a 2014, de acordo com os critérios de McDonald (2001), Kornek et al. (2012) e Polman et al. (2005; 2011) por uma neurologista especializada no diagnóstico de EM.

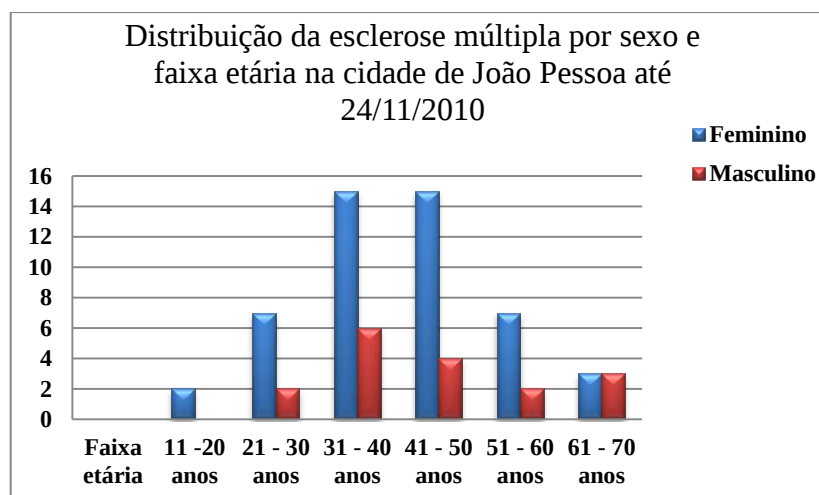
O acompanhamento no CREMPB permite conhecer e monitorar os casos diagnosticados no Estado da Paraíba. Do total de 130 pessoas com EM, 14 delas apresentaram NO (50% monocular) no primeiro surto; e 28 delas, visão embaçada, diplopia, estrabismo e escotoma. Foram observados também que 12 adultos tiveram NO a partir do segundo surto; e 15, visão embaçada. Deste total avaliado, 61 não apresentaram qualquer problema visual desde a última consulta (ano de 2013 até março de 2014).

Das 166 pessoas diagnosticadas com EM no Estado da Paraíba, 90 nasceram ou residem na capital João Pessoa de acordo com o CREMPB. A secretaria de saúde do Estado notificou em 24/11/2010, 66 pessoas com EM na cidade de João Pessoa. De acordo com esse levantamento houve um aumento de 25 novos casos de EM, sendo 21 mulheres e quatro homens até março de 2014. Nesse período avaliado, a frequência da EM no sexo feminino aumentou de 3:1 para 5:1. Os valores supracitados levam em consideração a data do diagnóstico da doença.

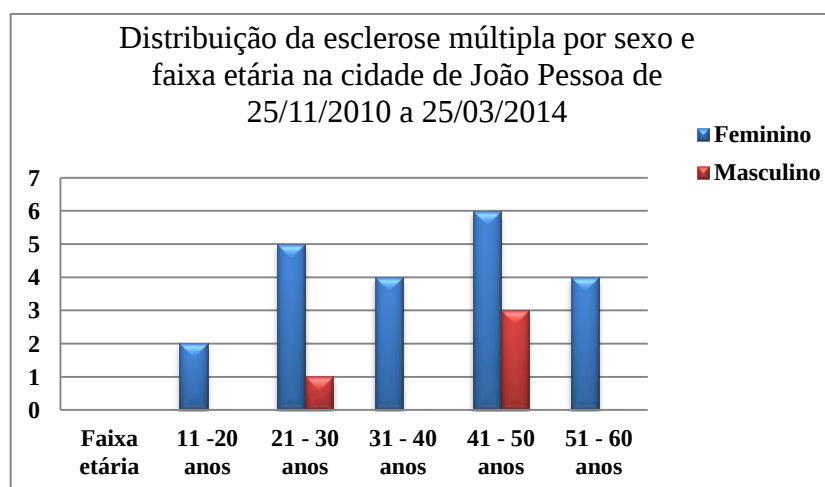
Os dados deste apêndice fazem parte de um estudo geoepidemiológico multicêntrico que terá seguimento após a defesa da tese do doutorado.



Taxa de incidência de EM na cidade de João Pessoa - PB em relação à população de risco da doença (20 a 50 anos).



Total de adultos na faixa etária de maior incidência da EM (entre 20 e 50 anos): 37 adultos do sexo feminino e 12 do sexo masculino.



Total de adultos na faixa etária de maior incidência da EM (entre 20 e 50 anos): 15 adultos do sexo feminino e quatro do sexo masculino.

ANEXO A - Certidão do Comitê de Ética e Pesquisa

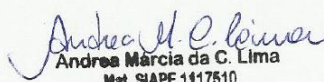


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 2ª Reunião realizada no dia 19/03/2015, o Projeto de pesquisa intitulado: **“IMPORTÂNCIA DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E DE REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NA ANÁLISE DO PREJUÍZO VISUAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA”**, da pesquisadora Jákina Guimarães Vieira Gutemberg. Protocolo 0529/13. CAAE: 20171613.4.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Andrea Márcia da C. Lima
Mat. SIAPE 1117510
Secretária do CEP-CCS-UFPB

ANEXO B - Protocolo de avaliação clínica neurológica

VISITA 		
IDENTIFICAÇÃO		
Código: 	Iniciais: 	Data:

EXAME NEUROLÓGICO

1. 2.

Nervos Cranianos

I - PAR	
D 	E

II - Visão	
D 	E

Campimetria	
D 	E

Fundo de olho	
D	E

Pupilas	
D 	E

IV - PAR	
D 	E

V - PAR	
D	E

VI- PAR	
D 	E

VII- PAR	
D 	E

VIII- PAR	
D 	E

X- PAR	
D 	E

XI- PAR	
D 	E

XII- PAR	
D 	E

3. Tônus muscular

4. Força muscular

5. Reflexos patológicos

6. Função Cerebelar

7. Reflexos profundos

MSD	MSE	MID	MIE
☐	☐	☐	☐

MSD	MSE	MID	MIE
☐	☐	☐	☐

MSD	MSE	MID	MIE
☐	☐	☐	☐

6.1 Tronco	6.2 MSD	MSE	MID	MIE
☐	☐	☐	☐	☐

6.1 Ataxia	☐	6.2 Ataxia	☐
------------	--------------------------	------------	--------------------------

	Bíceps	Tríceps	Estiloradial	Cubital	Patelar	Aquileu
D	☐	☐	☐	☐	☐	☐
E	☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. Reflexos abdominais

	C. Sup.	C. Med.	C. Inf.
D	☐	☐	☐
E	☐	☐	☐

9. Funções sensitivas

	Tátil	Térmico	Doloroso	Vibratório	Artrestésico
MSD	☐	☐	☐	☐	☐
MSE	☐	☐	☐	☐	☐

	Tátil	Térmico	Doloroso	Vibratório	Artrestésico
MID	☐	☐	☐	☐	☐
MID	☐	☐	☐	☐	☐

Escala de Incapacidade Funcional por sistemas (EIFS)								
Funções piramidais	Funções cerebelares	Funções do tronco cerebral	Funções mentais	Outras funções	Funções sensoriais	Funções vesicais	Funções intestinais	Funções visuais

Escala ambulatorial Expanded Disability Status Scale (EDSS)
ESCORE ESCORE
MINI EXAME do Estado mental
Orientação Memória Atenção Memória _____ Linguagem _____ imediata cálculo evocada
TOTAL

ANEXO C - Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Esclerose Múltipla

Escala de EDSS- Sistemas Funcionais (SF) para a escala EDSS	
FUNÇÕES PIRAMIDAIAS	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL	
Normal	0
Somente sinais anormais.	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de 2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VESICAIS	
Normal	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1

Incontinência < ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia.	4
Caracterização continua.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência.	1
Obstipação diária sem incontinência.	2
Incontinência < uma vez semana.	3
Incontinência > uma vez semana mas não diária.	4
Sem controle de esfíncter retal.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VISUAIS	
Normal	0
Escotoma com AV igual ou melhor que 20/30.	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59.	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99.	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos de AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal	0
Alteração apenas do humor	1
Diminuição discreta da mentação	2
Diminuição normal da mentação	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica	5
Desconhecido	(*)
OUTRAS FUNÇÕES	
Nenhuma	0
Qualquer outro achado devido à EM	1
Desconhecido	(*)

A soma dos escores é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não somar valor.

ANEXO D - Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1.5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2.0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2.5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3.0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3.5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Autossuficiente [1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores].	4.0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência (1 SF grau 4; outros 0 ou 1, ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4.5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias (1 SF grau 5, outros 0 ou 1, ou combinação de graus menores que excedam especificações para grau 4).	5.0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias (1 SF grau 5, outros 0 ou 1, ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 5).	5.5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6.0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6.5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF pyramidal grau 5 isolado).	7.0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7.5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8.0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8.5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9.0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9.5
Morte devido envolvimento do tronco ou falência respiratória; ou morte consequente de longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

ANEXO E - Escala para pesquisa de doenças cumulativas prevalentes. *Cumulative Illness Research Scale (CIRS)* (Nagaratnam e Gayagay, 2007)

Instruções: Anote as descrições dos problemas médicos que justifiquem a pontuação a cada item.

Pontuação:

0- Sem Problema.

1- Problema de média intensidade ou problema passado significante.

2- Morbidade ou incapacidade aguda ou que necessitem de terapia de primeira linha.

3- Incapacidade severa ou constante ou doença crônica incontrolada.

4- Necessidade de tratamento severo imediato ou extremo ou falência final de órgão. ou grave comprometimento funcional.

Coração	_____	_____
Vascular	_____	_____
Hematopoiético	_____	_____
Respiratório	_____	_____
Olhos, ouvidos, nariz, garganta e laringe	_____	_____
Trato gastrointestinal superior	_____	_____
Trato gastrointestinal inferior	_____	_____
Fígado	_____	_____
Rim	_____	_____
Genito-urinário	_____	_____
Musculoesquelético/ tegumento	_____	_____
Neurológico	_____	_____
Endócrino/metabólico e mama	_____	_____
Doença psiquiátrica	_____	_____
Número Total de categorias anotadas	_____	_____
Score total	_____	_____
Index de severidade: (escore total/número de categorias anotadas)	_____	_____
Numero de categorias com nível 3 de severidade	_____	_____
Número de categorias com nível 4 de severidade	_____	_____

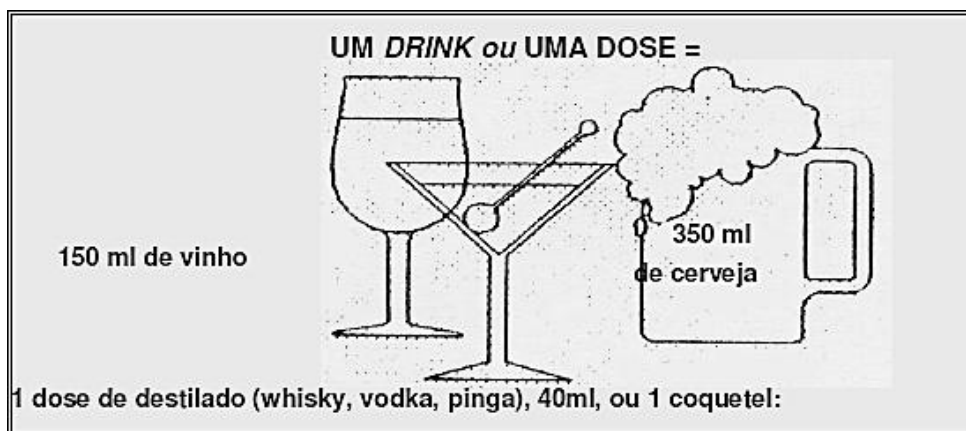
ANEXO F - Teste para identificação de problemas relacionados ao uso de álcool.

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

NOME:

ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE

O uso de álcool pode afetar sua saúde e pode interferir com algumas medicações e tratamentos. Por isso, é importante que você responda sobre o seu uso de álcool. Suas respostas permanecerão confidenciais. Por favor, responda com toda a sinceridade. **Assinale com “X”** a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.



1. Com que frequência (quantas vezes por semana) você consome bebidas alcoólicas?

() Nunca [0] () Uma vez por mês ou menos [1] () 2-4 vezes por mês [2] () 2-3 vezes por semana [3] () 4 ou mais vezes por semana [4]

2. Quantas doses de álcool você consome num dia normal?

() 0 ou 1 [0] () 2 ou 3 [1] () 4 ou 5 [2] () 6 ou 7 [3] () 8 ou mais [4]

3. Com que frequência (quantas vezes por semana) você consome cinco ou mais doses em uma única ocasião?

() Nunca [0] () Menos que uma vez por mês [1] () Uma vez por mês [2] () Uma vez por semana [3] () Quase todos os dias [4]

4. Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você achou que não conseguiria parar de beber, uma vez tendo começado?

() Nunca [0] () Menos que uma vez por mês [1] () Uma vez por mês [2] () Uma vez por semana [3] () Quase todos os dias [4]

5. Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você não conseguiu fazer o que era esperado de você por causa do álcool?

() Nunca [0] () Menos que uma vez por mês [1] () Uma vez por mês [2] () Uma vez por semana [3] () Quase todos os dias [4]

6. Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você precisou beber pela manhã para poder se sentir bem ao longo do dia, após ter bebido bastante no dia anterior?

() Nunca [0] () Menos que uma vez por mês [1] () Uma vez por mês[2] () Uma vez por semana [3] () Quase todos os dias [4]

7. Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você se sentiu culpado ou com remorso após ter bebido?

() Nunca [0] () Menos que uma vez por mês [1] () Uma vez por mês[2] () Uma vez por semana [3] () Quase todos os dias [4]

8. Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido à bebida?

() Nunca [0] () Menos que uma vez por mês [1] () Uma vez por mês[2] () Uma vez por semana [3] () Quase todos os dias [4]

9. Você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido?

() Não [0] () Sim, mas não no último ano[2] () Sim, durante o último ano [4]

10. Alguém ou algum parente, amigo ou médico, já se preocupou com o fato de você beber ou sugeriu que você parasse?

() Não [0] () Sim, mas não no último ano[2] () Sim, durante o último ano [4]

RESULTADO DO TESTE

RESPONSÁVEL PELA APLICAÇÃO DO TESTE.....

DATA.....

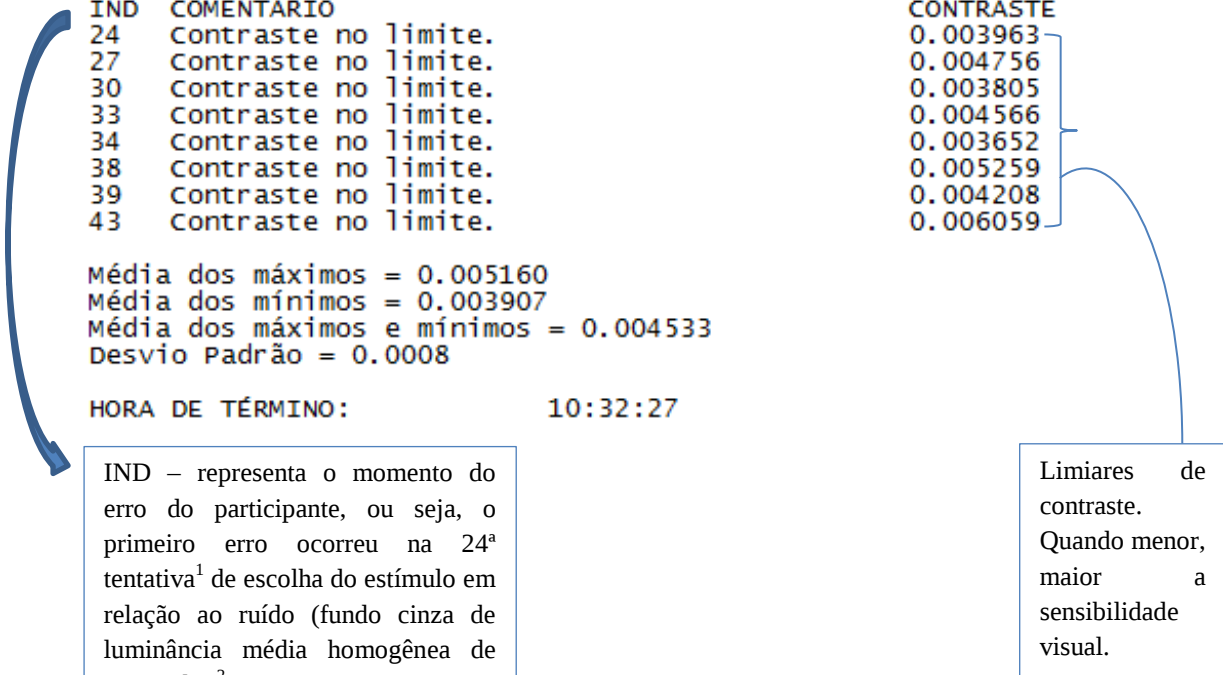
Consumo de baixo risco ou abstinência = 0 a 7 pontos

Consumo de risco = 8 a 15 pontos

Uso nocivo ou consumo de alto risco = 15 a 19 pontos

Provável dependência = 20 ou mais pontos (máximo = 40 pontos)

ANEXO G - Folha de resposta do método psicofísico da escolha forçada¹

Arquivo	Editar	Formatar	Exibir	Ajuda
Experimento do tipo detecção				
Voluntário:	jakina			
Dia:	27/05/2014			
Hora:	10:26:46			
Estímulo de teste:	angular 24.00 600 com norte negativo			
Contraste inicial do teste:	0.024			
Tempos de <<apresentacao,isi,iti>> em milisegs: 2000 1000 3000				
Numero de máximos e/ou mínimos desejado: 8				
IND	COMENTARIO	CONTRASTE		
24	Contraste no limite.	0.003963		
27	Contraste no limite.	0.004756		
30	Contraste no limite.	0.003805		
33	Contraste no limite.	0.004566		
34	Contraste no limite.	0.003652		
38	Contraste no limite.	0.005259		
39	Contraste no limite.	0.004208		
43	Contraste no limite.	0.006059		
Média dos máximos = 0.005160				
Média dos mínimos = 0.003907				
Média dos máximos e mínimos = 0.004533				
Desvio Padrão = 0.0008				
HORA DE TÉRMINO:	10:32:27			
IND – representa o momento do erro do participante, ou seja, o primeiro erro ocorreu na 24^a tentativa¹ de escolha do estímulo em relação ao ruído (fundo cinza de luminância média homogênea de 41,05cd/m²). Limiares de contraste. Quando menor, maior a sensibilidade visual.				

¹ O contraste inicial, variável dependente, é padronizado para todos os grupos. Neste experimento o valor inicial foi de 0,024 para a frequência 24 ciclos/360°. Percebe-se que na 24^a aparição do estímulo ocorreu um erro quando o contraste alcançou o valor de 0,003963. Após este erro o contraste aumenta sempre em relação ao contraste anterior e não em relação ao inicial. Portanto, após o primeiro erro o valor de contraste passou a ser 0,004756 e assim sucessivamente.

ANEXO H - Teste neuropsicológico de procurar símbolos

O teste neuropsicológico de procurar símbolos possui itens em que o examinando analisa, visualmente, dois grupos de símbolos: um grupo modelo (composto de dois símbolos) e um grupo de procura (composto de cinco símbolos) e indica se um dos símbolos do grupo do modelo também faz parte do grupo de procura. O examinando responde ao maior número de itens possíveis, dentro de um tempo limite de 120 segundos.



ESCALA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER PARA ADULTOS - 3ª EDIÇÃO
ADAPTAÇÃO BRASILEIRA - 1ª EDIÇÃO

Nome: _____

Data: _____

Examinador: _____

Lateralidade: Destro ☐ Canhoto ☐

Protocolo de Respostas

Procurar Símbolos

Exemplos:

$\oplus$ $\ominus$	$\oplus$ $\angle$ $<$ $\vdash$ $\sim$ SIM NÃO
$\pm$ $\boxplus$	$\bar{\cap}$ $\boxplus$ $\perp$ $\leadsto$ $\otimes$ SIM NÃO
$\leadsto$ $\angle$	$\pm$ $\cap$ $\Uparrow$ $\geq$ $\boxplus$ SIM NÃO

Treino

$\Vdash$ $<$	$\leadsto$ $\Vdash$ $\pm$ $<$ $\ominus$ SIM NÃO
$\Uparrow$ $\leq$	$\angle$ $\sim$ $\cap$ $\oplus$ $\leq$ SIM NÃO
$\approx$ $\ominus$	$\bar{\cap}$ $\pm$ $\perp$ $\pm$ $\Uparrow$ SIM NÃO



Copyright © 1997 by NCS Pearson, Inc.
All rights reserved.



© 2004 Casapsi Livraria e Editora Ltda
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Rua Santo Antônio, 1010 - Jd. México - Itatiba/SP - Brasil
CEP 13253-400 - Tel.: (11) 4524-6997 - www.casadopsicologo.com.br

$> \not<$	$> \not\supset \odot \sqcup \cap$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Uparrow \lrcorner$	$\not\supset \otimes \vDash \lessdot \ominus$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cap \supset$	$\Rightarrow \neg \boxplus \neg \Uparrow$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sqsubset \pm$	$\parallel \bar{\cap} \llbracket \ominus \sqsubset$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sqsubset \not<$	$\vdash \oplus \Vdash \lrcorner \not<$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\leadsto \approx$	$\curvearrowright \longleftrightarrow \leadsto \ominus \searrow$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Leftrightarrow \dagger$	$\pm \gtrapprox \vDash \not\bowtie \supset$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sqsubset \searrow$	$\searrow \vdash \not\supset \sqsubset \lrcorner$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Vdash \dagger$	$\not\bowtie \subset \rightarrow \dagger \not<$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\rightarrow \not<$	$\Leftrightarrow \searrow \pm \not\bowtie \Rightarrow$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\vDash \ulcorner$	$\pm \lrcorner \ulcorner \not\bowtie \not\bowtie$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\dagger \rightarrow$	$\clubsuit \curvearrowright \Leftrightarrow \leadsto \pm$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\boxplus \otimes$	$\odot \boxplus \otimes \not\bowtie \pm$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Leftrightarrow \dagger$	$\pm \gtrapprox \vDash \not\bowtie \supset$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\llbracket \lessdot$	$\pm \oplus \lessdot \rightarrow \vdash$ ☐ SIM ☐ NÃO

$\Leftrightarrow \triangleleft$	$\rightarrow \cup \leadsto \triangleleft \Vdash$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\pm \top$	$\Leftrightarrow \Vdash \top \perp \dashv$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\triangleright \sim$	$\neq \leadsto \cancel{\times} \ominus \triangleright$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cup \neq$	$\subseteq \Vdash \sim \cup \neq$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\neq \neq$	$\cup \cancel{\times} \sim \top \neq$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cancel{\times} \triangleleft$	$\top \cancel{\times} \geq \dagger \perp$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sqcup \cup$	$\cancel{\times} \sqcup \leadsto \subset \infty$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\dagger \triangleleft$	$\infty \Vdash \leadsto \triangleleft \triangleleft$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\neg \otimes$	$\neg \perp \leadsto \otimes \cup$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Leftrightarrow \triangleleft$	$\rightarrow \cup \leadsto \triangleleft \Vdash$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cancel{\times} \otimes$	$\cancel{\times} \cup \cancel{\times} \otimes \oplus$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\rightarrow \neq$	$\top \geq \cancel{\times} \cancel{\times} \bar{\cup}$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cup \subset$	$\pm \cup \cancel{\times} \neg \cup$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\rightarrow \geq$	$\cup \top \geq \leadsto \llbracket$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cup \triangleright$	$\triangleleft \neg \bar{\cup} \neg \pounds$ ☐ SIM ☐ NÃO

$\nexists$ $\nsubseteq$	$\boxtimes$ $\supsetneq$ $\napprox$ $\leq$ $\cap$ ☐ SIM ☐ NÃO
∇ $\rightsquigarrow$	$\bar{\cap}$ $\vdash$ $\nmid$ $\supset$ ∇ ☐ SIM ☐ NÃO
$\nexists$ $\boxtimes$	$\approx$ $\boxplus$ $\oplus$ ∇ $\Vdash$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\perp$ $\lceil$	$\dashv$ $\dashv$ $\Vdash$ $\perp$ $\rfloor$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\rfloor$ $\Vdash$	$\Vdash$ $\otimes$ $\llbracket$ $\ncong$ $\Vdash$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Rightarrow$ $\nexists$	$\bar{\cap}$ $\nexists$ $\dashv$ $\boxtimes$ $\Rightarrow$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\ominus$ $\rightsquigarrow$	$\sqsubset$ $\oplus$ $\supset$ $\sim$ $\leq$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sim$ $\nmid$	$\otimes$ $\sim$ $\ncong$ $\supset$ $\pm$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\perp$ $\Rightarrow$	$\cup$ $\dashv$ $\vdash$ $\Rightarrow$ ∇ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Rightarrow$ $\supset$	$\dashv$ $\cap$ $\rightsquigarrow$ ∇ $\Vdash$ ☐ SIM ☐ NÃO
∇ $\vdash$	$\supset$ $\vdash$ $\approx$ $\bar{\cap}$ $\rightsquigarrow$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\supset$ $\rightsquigarrow$	$\rightsquigarrow$ ∇ $\nexists$ $\napprox$ $\rfloor$ ☐ SIM ☐ NÃO
∇ $\times$	$\nmid$ $\supset$ $\approx$ $\neq$ $\approx$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sqsubset$ $\nexists$	∇ $\bar{\cap}$ $\nmid$ $\supset$ $\sqsubset$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cup$ ∇	$\leq$ $\cup$ $\vdash$ $\circ$ $\nexists$ ☐ SIM ☐ NÃO

$\boxplus \gtrapprox$	$\supset \otimes \oplus \pm \boxplus$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\models \dagger$	$\neg \pm \dashv \cap \leadsto$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\bowtie \subset$	$\gtrapprox \dagger \cancel{\neq} \not\subset \boxtimes$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\Rightarrow \leadsto$	$\approx \neg < \leadsto \otimes$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\ominus >$	$\nexists \angle \perp \not\subset \oplus$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\subset \oplus$	$\neg \supset \otimes \subset \Leftrightarrow$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\cup \curvearrowright$	$\neg \not\subset \perp \oplus \boxplus$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\angle \subset$	$\cap \vdash \cancel{\neq} \lesssim \perp$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\neq \otimes$	$\pm \gtrapprox \otimes \sim \lesssim$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\pm \neq$	$\Rightarrow \gtrapprox \approx \neq \models$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\odot \approx$	$\otimes \approx \neq \sim =$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\boxtimes \perp$	$\vdash \sqsubset \sim \oplus \perp$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\subset \lesssim$	$\angle \not\subset \cup \bar{\cap} \cap$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\leadsto \vdash$	$\infty \models \leadsto \subset \dashv$ ☐ SIM ☐ NÃO
$\sim \neg$	$\angle \angle \oplus \neq \Leftrightarrow$ ☐ SIM ☐ NÃO

ANEXO I - Teste neuropsicológico dos códigos

No teste neuropsicológico dos códigos, o examinando copia símbolos simples que estão associados com números. Com um lápis, o examinando desenha símbolos num quadrado sob o número correspondente. A pontuação é determinada pelo número de símbolos escritos corretamente, dentro de um limite de 120 segundos. As respostas, dos sete itens de exemplos não são incluídas na pontuação (até a barra preta). A pontuação máxima é de 133 pontos.

Códigos

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊏	⊐	⊑	○	△	×	≡

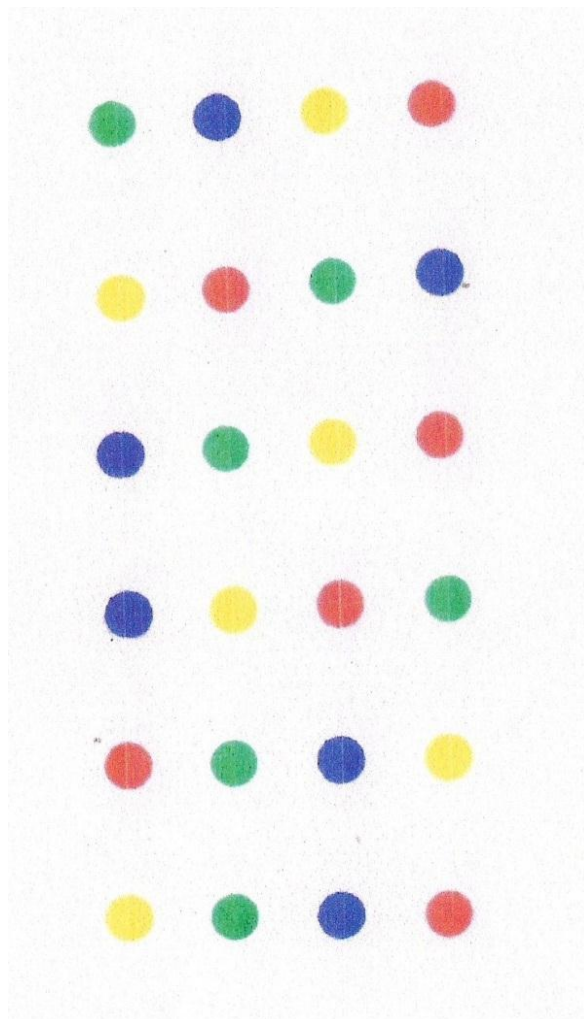
Itens de exemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4
5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3
7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7
9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6
2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5
7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

ANEXO J - Teste neuropsicológico de stroop

O teste neuropsicológico de stroop é composto por três variáveis a serem analisadas: círculos, palavras e cores. A tarefa consiste em solicitar ao voluntário que pronuncie as cores observadas num tempo mais rápido que conseguir. As cores são lidas, num sentido vertical, coluna a coluna, da esquerda para a direita, até a última cor, quando finaliza a contagem do tempo total transcorrido para a tarefa. A tarefa de ler a cor é executada nas três variáveis da mesma maneira. O examinador faz a cronometragem do tempo de execução em cada variável e o número de erros cometidos. Quanto menor o tempo, melhor o desempenho.

CÍRCULOS



PALAVRAS

quando	duro	este	sobre
este	sobre	quando	duro
duro	quando	este	sobre
duro	este	sobre	quando
sobre	quando	duro	este
este	quando	duro	sobre

CORES

vermelho	amarelo	verde	azul
azul	verde	amarelo	vermelho
amarelo	vermelho	verde	azul
verde	vermelho	azul	amarelo
azul	amarelo	vermelho	verde
vermelho	azul	amarelo	verde

Teste de stroop

Folha de resposta do pesquisador

Código de identificação do participante: _____

CÍRCULOS

	verde		azul		amarelo		vermelho
	amarelo		vermelho		verde		azul
	azul		verde		amarelo		vermelho
	azul		amarelo		vermelho		verde
	vermelho		verde		azul		amarelo
	amarelo		verde		azul		vermelho

PALAVRAS

	verde		azul		amarelo		vermelho
	amarelo		vermelho		verde		azul
	azul		verde		amarelo		vermelho
	azul		amarelo		vermelho		verde
	vermelho		verde		azul		amarelo
	amarelo		verde		azul		vermelho

CORES

	verde		azul		amarelo		vermelho
	amarelo		vermelho		verde		azul
	azul		verde		amarelo		vermelho
	azul		amarelo		vermelho		verde
	vermelho		verde		azul		amarelo
	amarelo		verde		azul		vermelho

ANEXO K - Teste neuropsicológico de dígitos direto e inverso

O teste neuropsicológico dos dígitos é composto de duas tarefas que são aplicadas uma independente da outra: ordem direta e ordem inversa. Nas duas tarefas, o examinador lê, em voz alta uma série de sequências de números para o examinando. Para cada item da ordem direta, o examinando deverá repetir a sequência numérica na mesma ordem apresentada. Para cada item da ordem inversa, o examinando deverá repetir a sequência numérica na ordem contrária à apresentada pelo examinador. O teste na ordem direta deve ser interrompido caso ocorra erro nas duas tentativas de um mesmo item. Em seguida, o teste neuropsicológico deve prosseguir com a ordem inversa. A pontuação máxima para ordem direta é de 16 pontos; para a ordem inversa, 14 pontos. Total máximo possível: 30 pontos.

8. Dígitos



REGRA DE INTERRUÇÃO
Dígitos ordem Direta e Inversa.
Escore de 0 ponto nas 2 tentativas de qualquer item.
Aplicar sempre as 2 tentativas de cada item mesmo se acertou a 1ª.



PONTUAÇÃO
Cada tentativa: 0 ou 1 ponto para cada resposta
Pontuação do item: tentativa 1 + tentativa 2.

Dígitos Ordem Direta			Pontos Tentativa 1 (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2	Dígitos Ordem Inversa			Pontos Tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2
Itens / Tentativas / Respostas					Itens / Tentativas / Respostas				
1.	1	1-7			1.	1	2-4		
	2	6-3				2	5-7		
2.	1	5-8-2			2.	1	4-1-5		
	2	6-9-4				2	6-2-9		
3.	1	6-4-3-9			3.	1	3-2-7-9		
	2	7-2-8-6				2	4-9-6-8		
4.	1	4-2-7-3-1			4.	1	1-5-2-8-6		
	2	7-5-8-3-6				2	6-1-8-4-3		
5.	1	6-1-9-4-7-3			5.	1	5-3-9-4-1-8		
	2	3-9-2-4-8-7				2	7-2-4-8-5-6		
6.	1	5-9-1-7-4-2-8			6.	1	8-1-2-9-3-6-5		
	2	4-1-7-9-3-8-6				2	4-7-3-9-1-2-8		
7.	1	3-8-2-9-5-1-7-4			7.	1	7-2-8-1-9-6-5-3		
	2	5-8-1-9-2-6-4-7				2	9-4-3-7-6-2-5-8		
8.	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)				
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8							
Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)									

Ordem Direta	+	Ordem Inversa	=	Máximo = 30
--------------	---	---------------	---	-------------

ANEXO L - Teste neuropsicológico de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT)

O teste RAVLT consiste de uma lista de 15 substantivos da lista A que são lidos em voz alta para o voluntário, com um intervalo de um segundo entre as palavras por cinco vezes consecutivas, ou seja, de A1 até A5. À cada uma das cinco etapas de evocação do examinador sucede-se a invocação imediata do participante. O pesquisador explica a seguinte tarefa: “Vou ler uma lista de palavras e quando eu terminar você deverá repetir tantas palavras quantas puder se lembrar. Não importa a ordem em que você irá repeti-las. Tente lembrar do maior número possível de palavras que puder”.

Quando o voluntário informar que não consegue se lembrar de mais palavras, o examinador relê a lista depois de um segundo ciclo de instruções da forma descrita: “Agora vou ler novamente as mesmas palavras. Quando eu terminar, quero que você repita todas as palavras que puder se lembrar, inclusive as que já foram ditas da vez anterior. Não importa a ordem de recordação, apenas que procure se lembrar do máximo possível de palavras incluindo as que foram lembradas na rodada anterior”.

Após a quinta tentativa, ou seja, lista (A5), é apresentada uma lista de interferência (distrator) B, também com 15 substantivos, para que o voluntário se recorde dela. Em seguida, pede-se ao participante que recorde as palavras da lista A, sem que ela seja reapresentada (A6). Depois de um intervalo de 20 minutos, era solicitado ao voluntário a invocação das palavras da lista A na coluna A7. Finalmente, o teste RAVLT avalia a memória de reconhecimento através de uma lista com 50 palavras, com todos os substantivos das listas A e B mais outras 20 palavras semanticamente semelhantes àsquelas das listas A e B. Nesta etapa do teste, o pesquisador lê para o voluntário palavra por palavra que deverão ser identificadas como pertencentes ou não à lista A. Esta etapa somente é realizada quando se conclui a tarefa da coluna A7.

A pontuação do teste da coluna A1 a A7 e B1 corresponde ao número de palavras memorizadas e pronunciadas corretamente. Os distratores sobre o processo de aprendizagem são medidos pelo índice de susceptibilidade ao efeito de distratores proativos ($B1/A1$) e retroativos ($A6/A5$). A velocidade de esquecimento é avaliada pelo quociente $A7/A6$.

Os dados analisados da coluna A1 representam a memória imediata; e os da coluna A7, a memória tardia.

Código de identificação: _____

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	Lista A
Balão						Carro				Balão
Flor						Meia				Flor
Sala						Pato				Sala
Boca						Fogo				Boca
Chuva						Sofá				Chuva
Mãe						Doce				Mãe
Circo						Ponto				Circo
Peixe						Vaso				Peixe
Lua						Livro				Lua
Corpo						Porta				Corpo
Cesta						Índio				Cesta
Lápis						Vaca				Lápis
Mesa						Roupa				Mesa
Chapéu						Caixa				Chapéu
Milho						Rio				Milho

Lista para reconhecimento:

	Lua (a)		Cor (fa)		Ponto (b)		Vaca (b)		Meia (b)
	Galo (sb)		Índio (b)		Flor (a)		Sala (a)		Jardim (sa)
	Fogo (b)		Balão (a)		Isca (sa)		Filho (as/fa)		Sofá (b)
	Chapéu (a)		Rua (fa)		Boca (a)		Bola (sa)		Festa (fa)
	Vaso (b)		Planta (sa/sb)		Chuva (a)		Aula (sa)		Doce (b)
	Mesa (a)		Roupa (b)		Caixa (b)		Milho (a)		Sol (sa)
	Lago (sb)		Corpo (a)		Rosa (sa)		Bolo (sb)		Mãe (a)
	Porta (b)		Pato (b)		Circo (a)		Peixe (a)		Papel (fa)
	Dente (sa)		Cesta (a)		Carro (b)		Botão (fa)		Mar (sb)
	Rio (b)		Livro (b)		Lápis (a)		Leite (sa)		Vento (fb)

(a) = Palavra da lista A; (b) = Palavra da lista B; (as) = Semanticamente semelhante à palavra da lista A; (sb) = semanticamente semelhante à palavra da lista B; (fa) = Fonologicamente semelhante à palavra da lista A; (fb) = Fonologicamente semelhante à palavra da lista B.

ANEXO M - Resultados do teste de normalidade para os dados do artigo 1

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lanthony	,365	3	.	,797	3	,107
Frequência angular1D	,331	3	.	,864	3	,280
Frequência angular3D	,358	3	.	,814	3	,147
Frequência angular4D	,237	3	.	,976	3	,706
Frequência angular24D	,316	3	.	,889	3	,352
Frequência angular48D	,314	3	.	,893	3	,363
Frequência angular1E	,385	3	.	,750	3	,000
Frequência angular3E	,335	3	.	,859	3	,264
Frequência angular4E	,297	3	.	,917	3	,441
Frequência angular24E	,372	3	.	,780	3	,068
Frequência angular48E	,385	3	.	,750	3	,000
Grade_0.5D	,224	3	.	,984	3	,762
Grade_1D	,301	3	.	,912	3	,424
Grade_3D	,246	3	.	,970	3	,667
Grade_4D	,324	3	.	,877	3	,315
Grade_7.5D	,265	3	.	,953	3	,583
Grade_0.5E	,187	3	.	,998	3	,915
Grade_1E	,207	3	.	,992	3	,832
Grade_3E	,239	3	.	,975	3	,696
Grade_4E	,364	3	.	,800	3	,114
Grade_7.5E	,343	3	.	,842	3	,220
GCCOD	,385	3	.	,750	3	,000
GCCOE	,385	3	.	,750	3	,000
ONHOD	,385	3	.	,750	3	,000
ONHOE	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

b. Grupo = Grupo controle

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lanthony	,385	3	.	,750	3	,000
Frequência angular1D	,280	3	.	,938	3	,520
Frequência angular3D	,374	3	.	,777	3	,060
Frequência angular4D	,359	3	.	,810	3	,140
Frequência angular24D	,200	3	.	,995	3	,860
Frequência angular48D	,269	3	.	,949	3	,567
Frequência angular1E	,259	3	.	,959	3	,612
Frequência angular3E	,204	3	.	,993	3	,843
Frequência angular4E	,385	3	.	,750	3	,000
Frequência angular24E	,385	3	.	,750	3	,000
Frequência angular48E	,198	3	.	,995	3	,868
Grade_0.5D	,314	3	.	,893	3	,363
Grade_1D	,242	3	.	,973	3	,684
Grade_3D	,361	3	.	,807	3	,132
Grade_4D	,380	3	.	,763	3	,029
Grade_7.5D	,341	3	.	,846	3	,230
Grade_0.5E	,247	3	.	,969	3	,664
Grade_1E	,380	3	.	,762	3	,027
Grade_3E	,354	3	.	,821	3	,165
Grade_4E	,321	3	.	,881	3	,328
Grade_7.5E	,331	3	.	,865	3	,281
GCCOD	,232	3	.	,980	3	,726
GCCOE	,204	3	.	,993	3	,843
ONHOD	,253	3	.	,964	3	,637
ONHOE	,265	3	.	,953	3	,583

a. Lilliefors Significance Correction

b. Grupo = EM

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lanthony	,251	3	.	,966	3	,644
Frequência angular1D	,385	3	.	,750	3	,000
Frequência angular3D	,232	3	.	,980	3	,726
Frequência angular4D	,196	3	.	,996	3	,878
Frequência angular24D	,306	3	.	,904	3	,399
Frequência angular48D	,362	3	.	,803	3	,122
Frequência angular1E	,238	3	.	,976	3	,702
Frequência angular3E	,253	3	.	,964	3	,637
Frequência angular4E	,371	3	.	,784	3	,077
Frequência angular24E	,314	3	.	,893	3	,363
Frequência angular48E	,365	3	.	,797	3	,107
Grade_0.5D	,282	3	.	,936	3	,510
Grade_1D	,350	3	.	,830	3	,188
Grade_3D	,191	3	.	,997	3	,900
Grade_4D	,189	3	.	,998	3	,906
Grade_7.5D	,253	3	.	,964	3	,637
Grade_0.5E	,365	3	.	,797	3	,107
Grade_1E	,227	3	.	,983	3	,747
Grade_3E	,342	3	.	,844	3	,226
Grade_4E	,322	3	.	,880	3	,323
Grade_7.5E	,356	3	.	,818	3	,157
GCCOD	,367	3	.	,794	3	,100
GCCOE	,385	3	.	,750	3	,000
ONHOD	,204	3	.	,993	3	,843
ONHOE	,340	3	.	,848	3	,235

a. Lilliefors Significance Correction

b. Grupo = EMNO

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lanthony	,369	3	.	,787	3	,085
Frequência angular1D	,358	3	.	,812	3	,144
Frequência angular3D	,191	3	.	,997	3	,900
Frequência angular4D	,193	3	.	,997	3	,890
Frequência angular24D	,333	3	.	,861	3	,271
Frequência angular48D	,185	3	.	,998	3	,922
Frequência angular1E	,337	3	.	,855	3	,253
Frequência angular3E	,356	3	.	,818	3	,157
Frequência angular4E	,274	3	.	,944	3	,545
Frequência angular24E	,256	3	.	,962	3	,624
Frequência angular48E	,184	3	.	,999	3	,927
Grade_0.5D	,198	3	.	,995	3	,868
Grade_1D	,363	3	.	,801	3	,118
Grade_3D	,175	3	.	1,000	3	1,000
Grade_4D	,262	3	.	,956	3	,598
Grade_7.5D	,285	3	.	,932	3	,497
Grade_0.5E	,340	3	.	,848	3	,235
Grade_1E	,319	3	.	,885	3	,339
Grade_3E	,191	3	.	,997	3	,900
Grade_4E	,297	3	.	,917	3	,440
Grade_7.5E	,259	3	.	,959	3	,612
GCCOD	,191	3	.	,997	3	,900
GCCOE	,232	3	.	,980	3	,726
ONHOD	,385	3	.	,750	3	,000
ONHOE	,242	3	.	,973	3	,683

a. Lilliefors Significance Correction

b. Grupo = SCI

ANEXO N - Resultados do teste de normalidade para os dados do artigo 2

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Frequência angular1D	,195	24	,018	,931	24	,104
Frequência angular3D	,157	24	,130	,910	24	,036
Frequência angular4D	,167	24	,080	,871	24	,005
Frequência angular24D	,144	24	,200*	,952	24	,306
Frequência angular48D	,116	24	,200*	,952	24	,295
Frequência angular1E	,084	24	,200*	,972	24	,727
Frequência angular3E	,132	24	,200*	,895	24	,017
Frequência angular4E	,117	24	,200*	,948	24	,242
Frequência angular24E	,109	24	,200*	,965	24	,557
Frequência angular48E	,074	24	,200*	,981	24	,919
Grade_0.5D	,245	24	,001	,815	24	,001
Grade_1D	,083	24	,200*	,986	24	,977
Grade_3D	,103	24	,200*	,979	24	,871
Grade_4D	,167	24	,083	,938	24	,150
Grade_7.5D	,156	24	,134	,859	24	,003
Grade_0.5E	,127	24	,200*	,953	24	,316
Grade_1E	,149	24	,181	,972	24	,709
Grade_3E	,124	24	,200*	,951	24	,285
Grade_4E	,122	24	,200*	,965	24	,550
Grade_7.5E	,101	24	,200*	,979	24	,881

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Frequência angular1D	,249	12	,038	,923	12	,315
Frequência angular3D	,115	12	,200*	,976	12	,960
Frequência angular4D	,232	12	,073	,834	12	,023
Frequência angular24D	,118	12	,200*	,947	12	,589
Frequência angular48D	,249	12	,038	,886	12	,105
Frequência angular1E	,235	12	,066	,852	12	,039
Frequência angular3E	,232	12	,074	,843	12	,030
Frequência angular4E	,168	12	,200*	,894	12	,131
Frequência angular24E	,197	12	,200*	,922	12	,303
Frequência angular48E	,168	12	,200*	,932	12	,400
Grade_0.5D	,130	12	,200*	,981	12	,986
Grade_1D	,081	12	,200*	,984	12	,995
Grade_3D	,128	12	,200*	,982	12	,990
Grade_4D	,250	12	,037	,883	12	,095
Grade_7.5D	,186	12	,200*	,919	12	,278
Grade_0.5E	,160	12	,200*	,945	12	,565
Grade_1E	,156	12	,200*	,943	12	,538
Grade_3E	,234	12	,068	,898	12	,151
Grade_4E	,139	12	,200*	,927	12	,347
Grade_7.5E	,180	12	,200*	,900	12	,161

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Esclerose Múltipla

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Frequência angular1D	,246	12	,043	,874	12	,074
Frequência angular3D	,228	12	,086	,781	12	,006
Frequência angular4D	,104	12	,200*	,975	12	,958
Frequência angular24D	,160	12	,200*	,957	12	,736
Frequência angular48D	,178	12	,200*	,928	12	,358
Frequência angular1E	,150	12	,200*	,960	12	,789
Frequência angular3E	,183	12	,200*	,874	12	,074
Frequência angular4E	,129	12	,200*	,978	12	,976
Frequência angular24E	,165	12	,200*	,978	12	,976
Frequência angular48E	,200	12	,200*	,952	12	,673
Grade_0.5D	,292	12	,006	,704	12	,001
Grade_1D	,147	12	,200*	,977	12	,967
Grade_3D	,157	12	,200*	,974	12	,944
Grade_4D	,161	12	,200*	,971	12	,924
Grade_7.5D	,244	12	,047	,745	12	,002
Grade_0.5E	,156	12	,200*	,950	12	,640
Grade_1E	,208	12	,159	,907	12	,197
Grade_3E	,174	12	,200*	,902	12	,166
Grade_4E	,106	12	,200*	,987	12	,998
Grade_7.5E	,242	12	,050	,864	12	,054

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Grupo controle

Teste de normalidade dos dois grupos (n=24)

		Frequência_angular1D	Frequência_angular3D	Frequência_angular4D	Frequência_angular24D	Frequência_angular48D
N		24	24	24	24	24
Normal Parameters ^{a..b}	Mean	52,42	57,13	76,83	142,63	110,63
	Std. Deviation	22,988	22,252	34,202	41,797	46,333
Most Extreme Differences	Absolute	,195	,157	,167	,144	,116
	Positive	,158	,157	,167	,083	,116
	Negative	-,195	-,096	-,154	-,144	-,088
Kolmogorov-Smirnov Z		,957	,769	,820	,703	,567
Asymp. Sig. (2-tailed)		,319	,596	,512	,706	,905

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Frequência_angular1E	Frequência_angular3E	Frequência_angular4E	Frequência_angular24E	Frequência_angular48E
24	24	24	24	24
46,25	58,08	80,29	156,17	103,08
19,574	20,949	36,746	59,834	43,924
,084	,132	,117	,109	,074
,084	,132	,117	,108	,074
-,084	-,107	-,081	-,109	-,071
,412	,648	,573	,533	,363
,996	,794	,898	,939	,999

Grade_0.5D	Grade_1D	Grade_3D	Grade_4D	Grade_7.5D
24	24	24	24	24
39,79	76,67	93,88	80,17	46,75
19,019	14,864	37,413	40,397	20,137
,245	,083	,103	,167	,156
,245	,045	,103	,167	,156
-,133	-,083	-,084	-,109	-,119
1,202	,404	,504	,817	,765
,111	,997	,961	,517	,601

Grade_0.5E	Grade_1E	Grade_3E	Grade_4E	Grade_7.5E
24	24	24	24	24
41,38	77,58	91,42	91,46	42,33
13,701	31,617	43,430	46,456	15,196
,127	,149	,124	,122	,101
,101	,149	,124	,122	,060
-,127	-,082	-,075	-,063	-,101
,621	,729	,607	,599	,494
,836	,663	,855	,865	,968

Teste de normalidade do grupo com esclerose múltipla

		Frequência_angular1D	Frequência_angular3D	Frequência_angular4D	Frequência_angular24D	Frequência_angular48D
N		12	12	12	12	12
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	34,17	45,92	53,00	117,00	75,50
	Std. Deviation	15,201	15,934	11,298	40,611	21,598
Most Extreme Differences	Absolute	,249	,115	,232	,118	,249
	Positive	,249	,115	,232	,118	,157
	Negative	-,101	-,105	-,165	-,116	-,249
Kolmogorov-Smirnov Z		,863	,397	,804	,409	,863
Asymp. Sig. (2-tailed)		,446	,997	,537	,996	,445

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Grupo = Esclerose Múltipla

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^c

Frequência_angular1E	Frequência_angular3E	Frequência_angular4E	Frequência_angular24E	Frequência_angular48E
12	12	12	12	12
37,42	47,33	55,83	118,00	76,08
22,399	14,828	22,611	51,907	38,611
,235	,232	,168	,197	,168
,235	,232	,168	,197	,168
-,158	-,151	-,118	-,120	-,120
,814	,804	,582	,684	,580
,522	,538	,887	,738	,889

Grade_0.5D	Grade_1D	Grade_3D	Grade_4D	Grade_7.5D
12	12	12	12	12
30,83	70,92	75,67	56,00	39,17
11,519	15,831	29,931	27,393	15,093
,130	,081	,128	,250	,186
,130	,081	,128	,250	,134
-,124	-,080	-,078	-,161	-,186
,449	,281	,442	,866	,645
,988	1,000	,990	,441	,799

Grade_0.5E	Grade_1E	Grade_3E	Grade_4E	Grade_7.5E
12	12	12	12	12
34,17	55,92	68,50	62,67	36,50
13,690	21,073	34,872	31,850	16,020
,160	,156	,234	,139	,180
,117	,133	,234	,139	,180
-,160	-,156	-,133	-,092	-,167
,553	,541	,811	,482	,624
,920	,932	,527	,974	,831

Teste de normalidade do grupo controle

		Frequência_angular1D	Frequência_angular3D	Frequência_angular4D	Frequência_angular24D	Frequência_angular48D
N		12	12	12	12	12
Normal Parameters ^{a..b}	Mean	70,67	68,33	100,67	168,25	145,75
	Std. Deviation	12,131	22,524	32,848	23,894	36,474
Most Extreme Differences	Absolute	,246	,228	,104	,160	,178
	Positive	,225	,228	,104	,160	,178
	Negative	-,246	-,172	-,102	-,113	-,105
Kolmogorov-Smirnov Z		,853	,789	,360	,553	,617
Asymp. Sig. (2-tailed)		,460	,563	,999	,919	,841

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Grupo = Grupo controle

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^c

Frequência_angular1E	Frequência_angular3E	Frequência_angular4E	Frequência_angular24E	Frequência_angular48E
12	12	12	12	12
55,08	68,83	104,75	194,33	130,08
11,365	21,109	31,732	40,164	30,865
,150	,183	,129	,165	,200
,149	,183	,129	,165	,200
-,150	-,120	-,083	-,113	-,095
,521	,634	,446	,570	,691
,949	,816	,989	,901	,726

Grade_0.5D	Grade_1D	Grade_3D	Grade_4D	Grade_7.5D
12	12	12	12	12
48,75	82,42	112,08	104,33	54,33
21,179	11,797	36,160	37,249	22,240
,292	,147	,157	,161	,244
,292	,147	,157	,161	,244
-,229	-,100	-,097	-,154	-,205
1,010	,509	,542	,559	,845
,259	,958	,930	,913	,473

Grade_0.5E	Grade_1E	Grade_3E	Grade_4E	Grade_7.5E
12	12	12	12	12
48,58	99,25	114,33	120,25	48,17
9,577	24,937	39,773	41,103	12,328
,156	,208	,174	,106	,242
,156	,208	,174	,099	,242
-,102	-,120	-,117	-,106	-,171
,539	,722	,601	,368	,840
,933	,675	,863	,999	,481

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Stroop_cores_tempo	,125	24	,200*	,935	24	,125
Stroop_palavras_tempo	,191	24	,024	,938	24	,144
Stroop_círculos_tempo	,212	24	,007	,853	24	,003

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Stroop_cores_tempo	,247	12	,042	,926	12	,344
Stroop_palavras_tempo	,179	12	,200 [*]	,934	12	,426
Stroop_círculos_tempo	,115	12	,200 [*]	,941	12	,514

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Esclerose Múltipla

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Stroop_cores_tempo	,158	12	,200 [*]	,914	12	,238
Stroop_palavras_tempo	,141	12	,200 [*]	,954	12	,703
Stroop_círculos_tempo	,231	12	,077	,898	12	,148

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Grupo controle

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lanthyony	,143	12	,200 [*]	,961	12	,794

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Esclerose Múltipla

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lanthyony	,147	12	,200 [*]	,953	12	,684

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Grupo controle

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Escolaridade	,255	12	,030	,871	12	,068

a. Lilliefors Significance Correction

b. Grupo = Esclerose Múltipla

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Escolaridade	,199	12	,200 [*]	,954	12	,693

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Grupo controle

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
GCCOD	,221	12	,109	,936	12	,453
GCCOE	,213	12	,138	,852	12	,039
ONHOD	,197	12	,200 [*]	,949	12	,622
ONHOE	,147	12	,200 [*]	,945	12	,566

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. Grupo = Esclerose Múltipla

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
GCCOD	,361	12	,000	,664	12	,000
GCCOE	,282	12	,009	,746	12	,002
ONHOD	,281	12	,010	,752	12	,003
ONHOE	,328	12	,001	,695	12	,001

a. Lilliefors Significance Correction

b. Grupo = Grupo controle

ANEXO O - Estatística descritiva dos resultados do artigo 1

Estímulo de frequência angular

EM		GC														
EM vs GC	μ	σ	μ	σ	t_{46}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	29,35	16,72	67,52	34,14	-4,91	0,0001	x									
3 OD	49,91	19,31	76,61	47,65	-2,54	0,0143		x								
4 OD	55,35	29,35	100,00	51,23	-3,71	0,0005			x							
24 OD	87,50	37,08	172,71	58,54	-6,02	0,0001				x						
48 OD	85,74	24,31	119,80	36,81	-3,78	0,0004					x					
1 OE	27,29	14,63	54,61	12,39	-6,97	0,0001						x				
3 OE	43,89	8,42	77,25	37,68	-4,23	0,0001							x			
4 OE	48,89	16,44	107,82	58,70	-4,78	0,0001								x		
24 OE	111,24	27,34	223,48	62,45	-8,06	0,0001									x	
48 OE	76,86	27,28	132,73	51,55	4,69	0,0001										x

EM		EMNO														
EM vs EMNO	μ	σ	μ	σ	t_{46}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
3 OD	49,91	19,31	33,60	19,29	2,92	0,0053		x								
4 OD	87,50	37,08	118,58	52,71	-2,36	0,0224			x							
48 OD	85,74	24,31	60,77	34,33	2,90	0,0055					x					
24 OE	111,24	27,34	79,13	39,18	3,29	0,0019									x	
48 OE	76,86	27,28	41,47	20,28	5,09	0,0001										x

SCI		GC														
SCI vs GC	μ	σ	μ	σ	t_{46}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	42,40	16,14	67,52	34,14	-3,25	0,0021	x									
3 OD	46,95	20,51	76,61	47,65	-2,80	0,0074		x								
4 OD	58,26	29,26	100,15	51,23	-3,47	0,0011			x							
24 OD	140,65	49,09	172,71	58,54	-2,05	0,0455				x						
48 OD	97,67	34,61	119,80	36,81	-2,14	0,0372					x					

1 OE	33,00	11,17	54,61	12,39	-6,34	0,0001							x			
3 OE	48,30	12,21	77,25	37,68	-3,58	0,0008							x			
4 OE	73,30	20,41	107,82	58,70	-2,72	0,0091								x		
24 OE	138,34	28,67	223,48	62,45	-6,06	0,0001									x	
SCI vs EM	SCI		EM													
	μ	σ	μ	σ	t_{46}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	42,40	16,14	29,35	16,72	-2,75	0,0084	x									
24 OD	40,65	49,09	87,50	37,08	-4,23	0,0001				x						
4 OE	73,30	20,41	48,29	16,44	-4,67	0,0001								x		
24 OE	138,34	28,67	111,24	27,34	-3,35	0,0016									x	
48 OE	117,34	35,55	76,86	27,28	-4,42	0,0001										x
EMNO vs GC	EMNO		GC													
	μ	σ	μ	σ	t_{46}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	27,85	10,80	67,52	34,14	5,42	0,0001	x									
3 OD	33,60	19,29	76,61	47,65	4,09	0,0001		x								
4 OD	54,47	21,42	100,15	51,23	4,03	0,0002			x							
24 OD	118,58	52,71	172,71	58,54	3,36	0,0015				x						
48 OD	60,77	34,33	119,80	36,81	5,75	0,0001					x					
1 OE	33,72	10,23	54,61	12,39	6,36	0,0001						x				
3 OE	38,85	10,51	77,25	37,68	4,80	0,0001							x			
4 OE	43,45	15,75	107,82	58,70	5,18	0,0001								x		
24 OE	79,13	39,18	223,48	62,45	9,59	0,0001									x	
48 OE	41,47	20,28	132,73	51,55	8,06	0,0001										x
SCI vs EMNO	SCI		EMNO													
	μ	σ	μ	σ	t_{46}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	42,40	16,14	27,85	10,80	3,67	0,0006	x									
3 OD	46,95	20,51	33,60	19,29	2,32	0,0247		x								
48 OD	97,67	34,61	60,77	34,33	3,70	0,0005					x					

3 OE	48,30	12,21	38,85	10,51	2,87	0,0061											x
4 OE	73,30	20,41	43,45	15,75	5,67	0,0001											x
24 OE	138,34	28,67	79,13	39,18	5,97	0,0001											x
48 OE	117,34	35,55	41,47	20,28	9,08	0,0001											x

Estímulo grade senoidal

EM vs GC	EM		GC		t_{46}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
	μ	σ	μ	σ												
0,5 OD	24,15	11,66	43,84	13,51	-5,40	0,0001	x									
1,0 OD	55,87	27,32	84,39	24,75	-3,78	0,0004		x								
3,0 OD	55,41	23,33	105,35	37,87	-5,49	0,0001			x							
7,5 OD	70,34	30,91	44,26	12,02	3,85	0,0001					x					
0,5 OE	23,45	8,91	56,56	18,99	-7,73	0,0001						x				
1,0OE	42,67	9,66	98,17	35,78	-7,33	0,0001							x			
3,0 OE	50,68	14,95	122,24	36,01	-8,98	0,0001								x		
4,0 OE	85,73	47,98	119,24	38,82	-2,66	0,0107									x	
7,5 OE	69,02	30,92	46,09	12,26	3,37	0,0014										x

EMNO vs GC	EMNO		GC		t_{46}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
	μ	σ	μ	σ												
0,5 OD	23,00	9,69	43,84	13,51	6,13	0,0001	x									
3,0 OD	64,72	40,41	105,35	37,87	3,59	0,0007			x							
4,0 OD	36,93	22,91	74,58	30,63	4,82	0,0001				x						
7,5 OD	34,35	19,64	44,26	12,02	2,10	0,0406					x					
0,5 OE	37,41	11,84	56,56	18,99	4,19	0,0001						x				
1,0OE	52,86	15,46	98,17	35,78	5,69	0,0001							x			
3,0 OE	54,92	27,33	122,18	36,01	7,28	0,0001								x		
4,0 OE	65,49	25,41	119,24	38,82	5,67	0,0001									x	
7,5 OE	23,14	7,77	46,09	12,26	7,74	0,0001										x

EM vs	EM		EMNO		t_{46}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
	μ	σ	μ	σ												

EMNO																
4,0 OD	85,68	39,30	36,93	22,91	5,24	0,0001					x					
7,5 OD	70,34	30,91	34,35	19,64	4,81	0,0001						x				
0,5 OE	23,45	8,91	37,41	11,84	-4,61	0,0001							x			
1,0OE	42,67	9,66	52,86	15,46	-2,73	0,0087								x		
7,5 OE	69,02	30,92	23,14	7,77	7,05	0,0001										x
EM vs SCI	EM		SCI		t_{46}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
	μ	σ	μ	σ												
3,0 OD	55,41	23,33	96,03	22,04	-6,19	0,0001				x						
7,5 OD	70,34	30,91	30,50	10,56	5,97	0,0001					x					
1,0 OE	42,67	9,66	62,30	15,78	-5,19	0,0001							x			
3,0 OE	50,68	14,95	100,76	41,88	-5,51	0,0001								x		
7,5 OE	69,02	30,92	50,70	16,88	2,54	0,0142										x
EMNO vs SCI	EMNO		SCI		t_{46}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
	μ	σ	μ	σ												
3,0 OD	96,03	22,04	64,72	40,41	3,33	0,0017				x						
4,0 OD	78,29	40,05	36,93	22,91	4,39	0,0001					x					
0,5 OE	25,44	7,79	37,41	11,84	-4,13	0,0001						x				
1,0 OE	62,30	15,78	72,86	15,46	2,09	0,0419							x			
3,0 OE	100,76	41,88	54,92	27,33	4,48	0,0001								x		
4,0 OE	109,14	46,15	65,49	25,41	4,05	0,0001									x	
7,5 OE	50,70	16,88	23,14	7,77	7,26	0,0001										x
SCI vs GC	SCI		GC		t_{46}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
	μ	σ	μ	σ												
0,5 OD	29,76	13,34	43,84	13,51	-3,63	0,0001	x									
1,0 OD	60,60	25,10	84,39	24,75	-3,30	0,0018			x							
7,5 OD	30,50	10,56	44,26	12,02	-4,20	0,0001					x					
0,5 OE	25,44	7,79	56,56	18,99	-7,42	0,0001						x				
1,0 OE	62,30	15,78	98,17	35,78	-4,49	0,0001							x			

ANEXO P - Estatística descritiva e arquiteturas das redes neurais artificiais do artigo 2

Estímulo de frequência angular

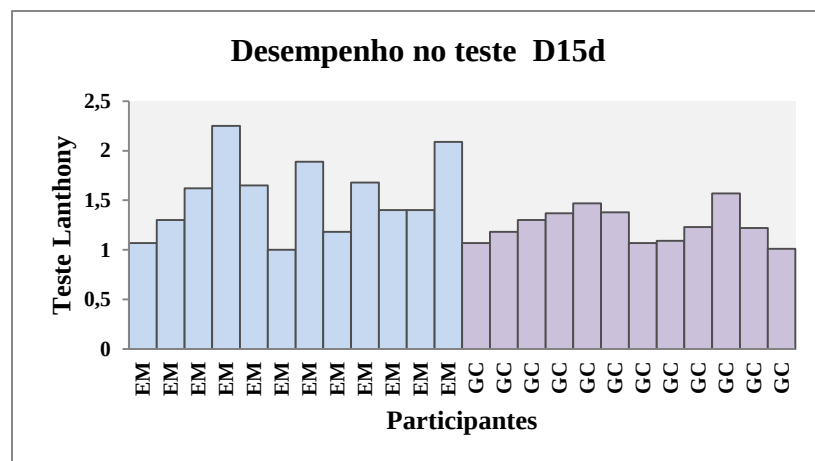
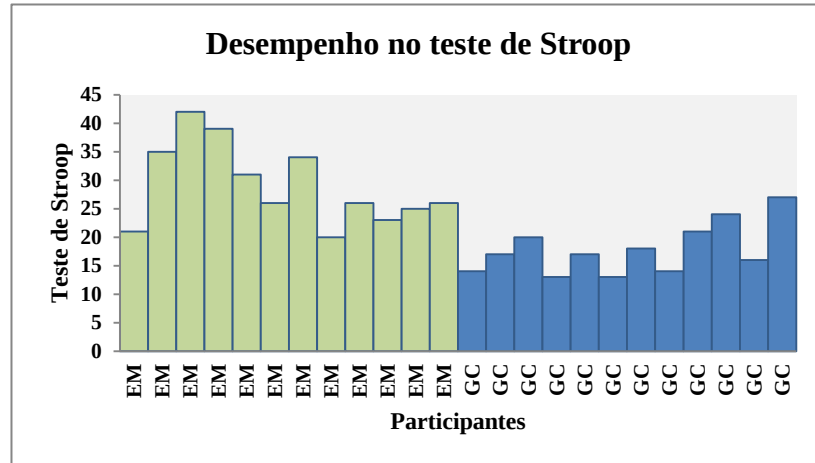
EM		GC														
EM vs GC	μ	σ	μ	σ	t_{62}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	37,86	11,46	69,73	17,79	8,51	0,0001	x									
3 OD	53,39	18,25	68,77	20,49	3,17	0,0023		x								
4 OD	55,84	18,97	99,09	27,75	7,27	0,0001			x							
24 OD	116,53	43,98	169,63	38,24	5,15	0,0001				x						
48 OD	83,95	17,67	145,41	36,65	8,54	0,0001					x					
1 OE	39,92	15,41	55,02	10,64	4,56	0,0001						x				
3 OE	53,60	14,77	68,83	18,06	3,69	0,0004							x			
4 OE	66,83	25,94	104,66	30,35	5,35	0,0004								x		
24 OE	137,26	38,65	194,27	47,80	5,24	0,0004									x	
48 OE	93,04	29,54	130,04	30,55	4,92	0,0004										x

EMNO			GC													
EMNO vs GC	μ	σ	μ	σ	t_{62}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	28,91	12,00	69,73	17,79	10,75	0,0001	x									
3 OD	33,28	16,75	68,77	20,49	7,58	0,0001		x								
4 OD	49,03	21,12	99,09	27,75	8,11	0,0001			x							
24 OD	107,18	50,46	169,63	38,24	5,58	0,0001				x						
48 OD	59,75	30,40	145,41	36,65	10,17	0,0001					x					
1 OE	33,09	9,97	55,02	10,64	8,50	0,0001						x				
3 OE	40,20	9,78	68,83	18,06	7,88	0,0001							x			
4 OE	46,17	15,79	104,66	30,35	9,66	0,0001								x		
24 OE	79,22	34,69	194,27	47,80	11,01	0,0001									x	
48 OE	42,75	18,23	130,04	30,55	13,87	0,0001										x

EM			EMNO													
EM vs EMNO	μ	σ	μ	σ	t_{62}	p	1 D	3 D	4 D	24 D	48 D	1 E	3 E	4 E	24 E	48 E
1 OD	37,86	11,46	28,91	12,00	3,04	0,0033	x									

3 OD	53,39	18,25	33,28	16,75	4,59	0,0001	x										
48 OD	83,95	17,67	59,75	30,40	3,89	0,0001					x						
1 OE	39,92	15,41	33,09	9,97	2,10	0,0395						x					
3 OE	53,60	14,77	40,20	9,78	4,27	0,0001							x				
4 OE	66,83	25,94	46,17	15,79	3,84	0,0002								x			
24 OE	137,26	38,65	79,22	34,69	6,32	0,0001										x	
48 OE	93,04	29,54	42,75	18,23	8,19	0,0001											x
Estímulo grade senoidal																	
EM		GC															
EM vs GC	μ	σ	μ	σ	t_{62}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E	
0,5 OD	31,49	8,46	49,76	14,91	6,02	0,0001	x										
3,0 OD	78,10	31,69	111,73	30,61	4,31	0,0001			x								
4,0 OD	69,92	26,68	106,02	37,25	4,45	0,0001				x							
7,5 OD	41,40	12,30	57,94	13,71	5,07	0,0001					x						
0,5 OE	37,26	12,58	48,56	12,57	3,59	0,0001						x					
1,0 OE	65,65	21,09	97,77	22,78	5,85	0,0001							x				
3,0 OE	76,11	37,29	116,13	29,01	4,79	0,0001								x			
4,0 OE	67,82	26,69	123,00	35,60	7,01	0,0001									x		
EMNO		GC															
EMNO vs GC	μ	σ	μ	σ	t_{62}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E	
0,5 OD	25,46	11,27	49,76	14,91	7,35	0,0001	x										
1,0 OD	64,54	29,86	80,94	20,53	2,55	0,0129		x									
3,0 OD	56,71	37,84	111,73	30,61	6,39	0,0001			x								
4,0 OD	41,29	21,77	106,02	37,25	8,48	0,0001				x							
7,5 OD	30,38	18,36	57,94	13,71	6,80	0,0001					x						
0,5 OE	37,08	12,34	48,56	12,57	3,68	0,0004						x					
1,0 OE	53,44	15,42	97,77	22,78	9,11	0,0001							x				
3,0 OE	54,97	24,39	116,13	29,01	9,12	0,0001								x			
4,0 OE	58,34	25,35	123,00	35,60	8,36	0,0001									x		
7,5 OE	25,80	10,19	50,75	14,96	7,79	0,0001											x
EM		EMNO															

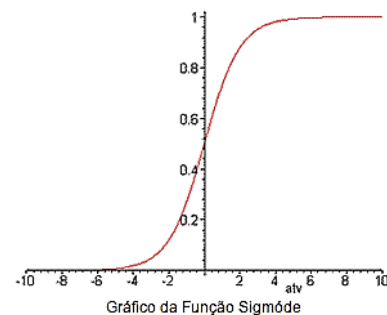
EM vs EMNO	μ	σ	μ	σ	t_{62}	p	0,5 D	1,0 D	3,0 D	4,0 D	7,5 D	0,5 E	1,0 E	3,0 E	4,0 E	7,5 E
0,5 OD	31,49	8,46	25,46	11,27	7,35	0,0001	x									
1,0 OD	73,18	19,63	64,54	29,86	2,55	0,0129		x								
3,0 OD	78,10	31,69	56,71	37,84	6,39	0,0001			x							
4,0 OD	69,92	26,68	41,29	21,77	8,48	0,0001				x						
7,5 OD	41,40	12,30	30,38	18,36	6,80	0,0001					x					
0,5 OE	37,26	12,58	37,08	12,34	3,68	0,0004						x				
1,0 OE	65,65	21,09	53,44	15,42	9,11	0,0001							x			
3,0 OE	76,11	37,29	54,97	24,39	9,12	0,0001								x		
4,0 OE	67,82	26,69	58,34	25,35	8,36	0,0001									x	
7,5 OE	45,09	13,53	25,80	10,19	7,79	0,0001										x



Arquitetura ² RNA*	Parâmetros**	Função	Treinamento		Validação cruzada		Teste	
			ε^a	Correlação ^b	ε^a	Correlação ^b	ε^a	Correlação ^b
412661	SC das frequências: 1, 4 e 24 ciclos/360° e 0,5; 1,0; 4,0 cpg	Sigmóide	0,0001	1	0,25	0,71	0,39	0,72
412661		Híbrida ^c	0,0001	1	0,22	0,80	0,50	0,60
412661		Hiperbólica	0,0001	1	0,20	0,80	0,39	0,72
44221	SC das frequências 24 ciclos/360° e 4,0 cpg	Hiperbólica	0,0008	0,99	0,31	0,66	0,40	0,71
44221		Sigmóide	0,0010	0,99	0,31	0,66	0,40	0,71
44221		Híbrida ^c	0,0001	1	0,35	0,59	0,46	0,75

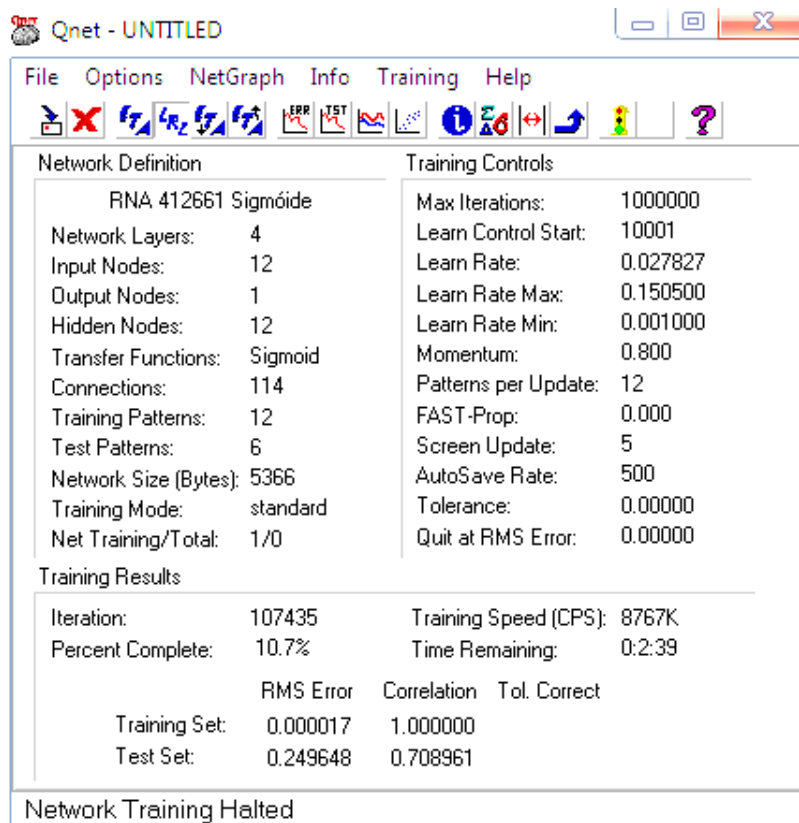
*Representação numérica da arquitetura ou topologia da RNA compreende o número de camadas da RNA, o número de parâmetros da camada de entrada, o número de neurônios da primeira camada oculta, o número de neurônios da segunda camada oculta e o número de neurônios da camada de saída, respectivamente. **São as variáveis escolhidas para a construção da RNA. No presente estudo são as frequências espaciais do estímulo de frequência angular e da grade senoidal. ^a Taxa de erro. Os rótulos dos escores possíveis são: ótimo ε : $< 0,10$; bom $0,10 < \varepsilon < 0,30$; regular $0,30 < \varepsilon < 0,50$; ruim ε : $\leq 0,50$. ^b Taxa de correlação 0 – 1. ^c Denominação para a arquitetura de RNA que utiliza mais de uma função entre as camadas ocultas e de saída. No presente estudo ela foi estruturada com função sigmóide na primeira camada oculta, função Gaussiana na segunda camada oculta e na camada de saída.

$$f(v) = \frac{1}{1 + e^{(-av)}}$$



Fórmula da função sigmóide à esquerda com sua representação gráfica à direita. O valor a é o parâmetro de inclinação da função sigmóide e o valor v é o valor de entrada para a função de ativação. Fonte: Haykin, 2004, p. 40.

² As duas redes neurais com arquiteturas 412661 e 44221, acima destacadas, foram selecionadas para a pesquisa. Os valores de ε foram considerados ótimo, bom e regular, respectivamente, para as fases de treinamento, validação cruzada e teste. As duas RNAs, embora com quantidades de parâmetros diferentes, apresentaram desempenho equivalente com a mesma função sigmóide, razão pela qual foram selecionadas. O critério adotado para cessar o treinamento foi o ε da validação cruzada observado nos gráficos 1 e 5 deste Anexo P.



Folha de resposta do programa Qnet com a definição da RNA e com as condições de treinamento e de validação cruzada.

Descrição nominal da RNA 412661

Network Name: RNA 412661

Number of Layers: 4

Input Layer:

Nodes: 12

Transfer Function: Linear

Hidden Layer 1:

Nodes: 6

Transfer Function: Sigmoid

Hidden Layer 2:

Nodes: 6

Transfer Function: Sigmoid

Output Layer:

Nodes: 1

Transfer Function: Sigmoid

Connections: Full

Training Information:

Iterations: 107440

Training Error: 0.000017

Test Set Error: 0.249648

Learn Rate: 0.028160
Momentum Factor: 0.800000
Normalize Inputs: YES
Normalize Outputs: YES
Training Patterns: 12
Test Patterns: 6

Qnet
RNA 412661
Weights: Read

-0.0692439 -0.16618 -0.124138 0.352645 0.128059 1.29274 0.455161
0.209594 1.94431 -0.620211 -0.340419 0.3502 -0.578147
-0.11844 0.291846 0.451974 -0.462471 -0.808437 0.651998 -0.0707201
0.105775 -0.160178 -0.279046 -0.0806268 0.630566 -0.0169221
0.0371688 -0.197277 0.383042 -0.638018 -0.62619 0.337767 0.0494572
0.219564 -0.677707 -0.0883601 0.16485 0.737746 0.245032
0.503114 -0.0958878 0.0724263 0.314614 0.952679 -1.67935 -0.26158
-0.21903 -0.686395 0.801202 0.505226 -1.02767 0.254603
-0.60552 -0.100292 0.0349358 0.182827 -0.423687 1.86512 0.339421
0.423115 1.81171 -0.74982 -0.777542 1.30779 -0.843088
1.19736 0.187169 0.539077 -1.87705 -1.55333 -3.30298 -0.553291
0.198301 -6.01946 1.35097 1.45528 0.0578628 1.4765
-0.536547 0.451567 0.586346 -0.426396 -0.359051 -0.178229 0.203473
-0.102556 -0.435786 -0.731366 0.392698 -0.36575 0.438815 0.0299267
-0.867022 -0.875049 -0.685646 0.641247 -1.27114 1.5403 -0.74483
-2.5221 -1.07074 -0.497325 2.35004 -3.16769 6.36843 -0.0856437
-0.0249792 0.691989 0.883848 -0.369386 0.624923 -0.811332 0.411987
-0.150431 0.311559 0.596914 -0.190012 0.0872901 -0.426752 0.216722
-0.93988 0.77705 1.5083 5.45144 -1.14723 -0.678003 -0.287063

Connections: full

Testpatterns: compute

Normalize: read

Inputs

10.000000 14.000000 41.000000 41.000000 37.000000 29.000000 14.000000 15.000000
42.000000 29.000000 61.000000 73.000000
62.000000 56.000000 104.000000 148.000000 174.000000 146.000000 99.000000 73.000000
138.000000 146.000000 184.000000 237.000000

Outputs

0.000000

1.000000

Gráfico 1. Erro médio ao quadrado (RMS Error) da validação cruzada pelo número de interações da RNA 412661

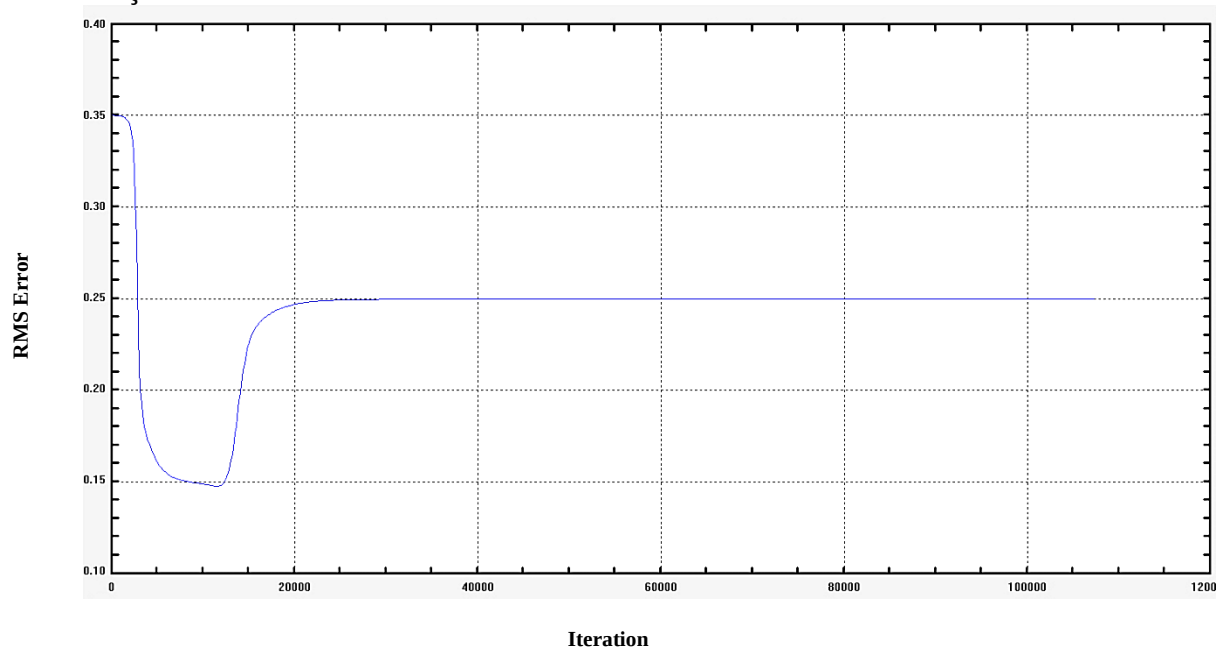


Gráfico 2. Erro médio ao quadrado (RMS Error) do treinamento pelo número de interações da RNA 412661

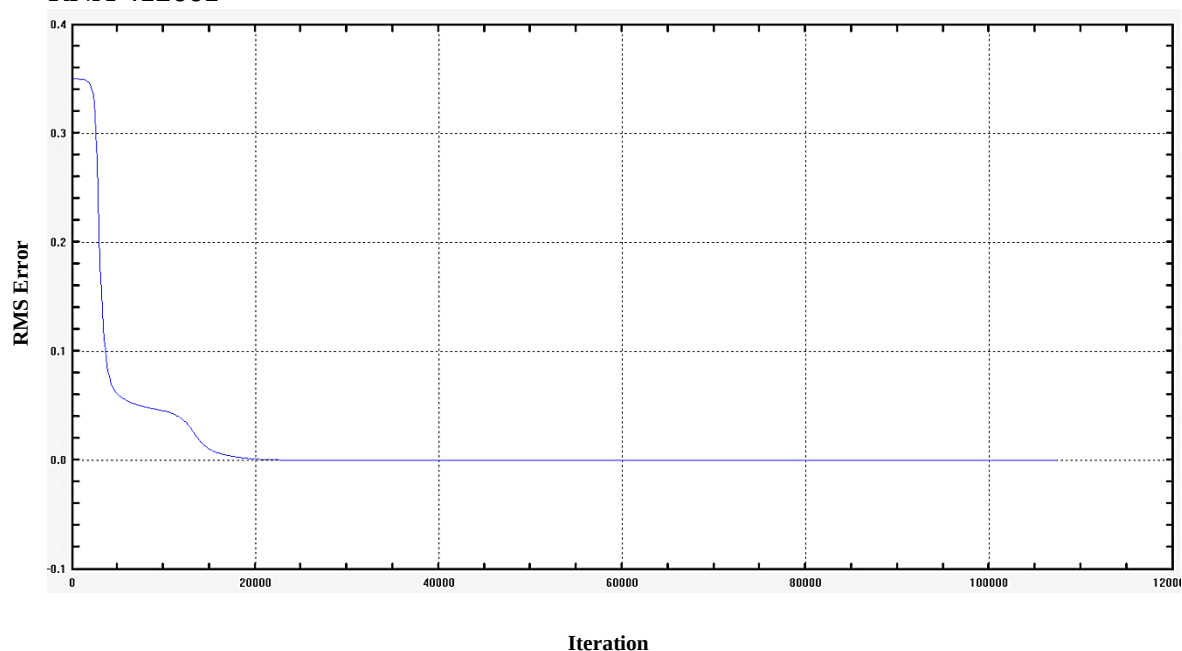


Gráfico 3. Análise espacial da dispersão dos dados de treinamento (círculo azul) e de validação cruzada (círculo verde) da RNA 412661

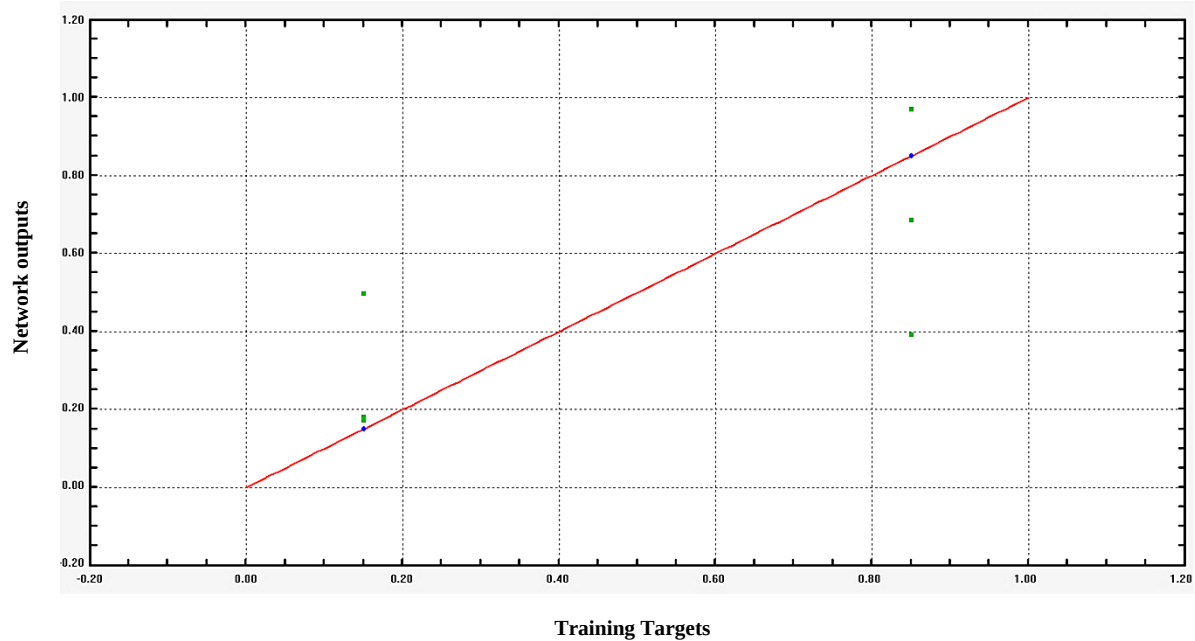
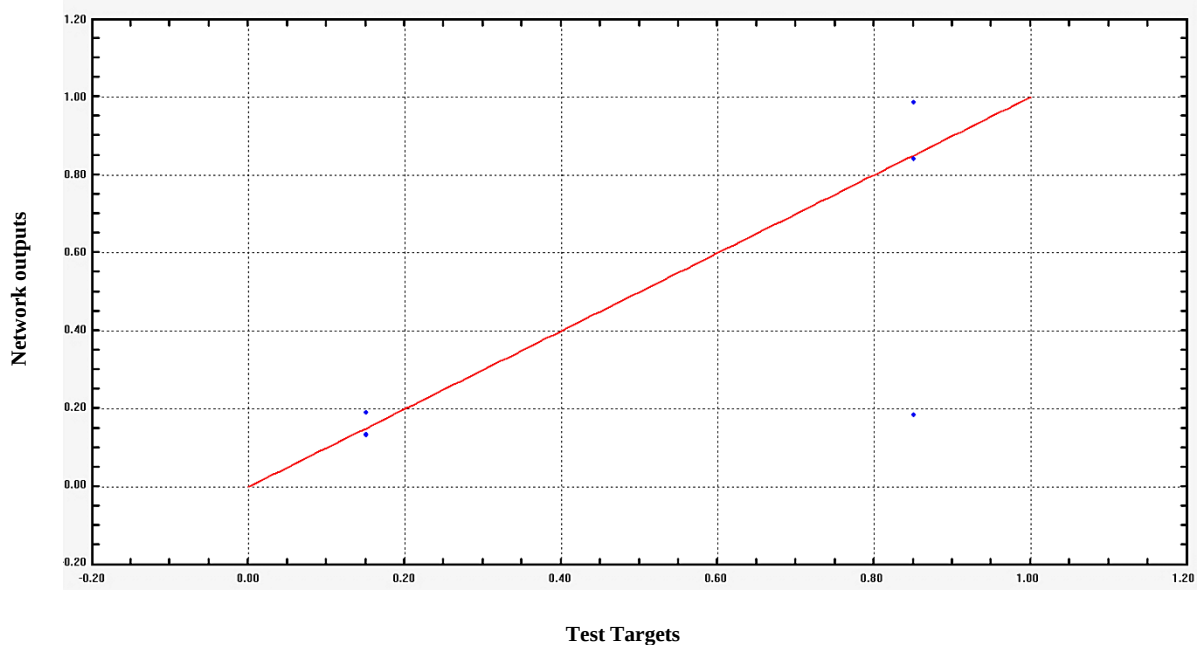


Gráfico 4. Análise espacial da dispersão dos dados de teste (círculo azul) da RNA 412661

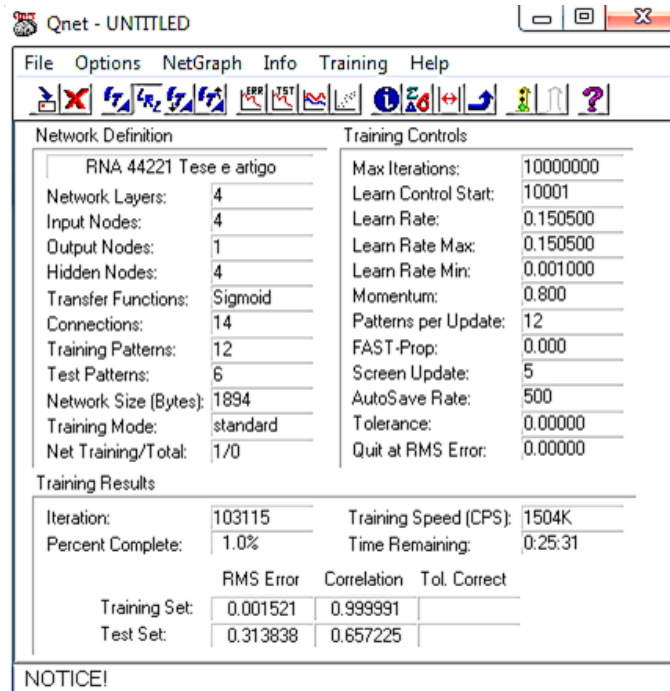


1 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00000
2 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00000
3 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00000
4 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00000
5 => Node 1	target,output=	0.00000,	-0.00002
6 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00000
7 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00000
8 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00001
9 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00006
10 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00000
11 => Node 1	target,output=	0.00000,	-0.00005
12 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00000
13*=> Node 1	target,output=	1.00000,	0.76538
14*=> Node 1	target,output=	0.00000,	0.04391
15*=> Node 1	target,output=	1.00000,	0.34475
16*=> Node 1	target,output=	0.00000,	0.49684 ³
17*=> Node 1	target,output=	1.00000,	1.17039
18*=> Node 1	target,output=	0.00000,	0.03061

1 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.98522
2 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.19346
3 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.04907 ⁴
4 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.05665
5 => Node 1	target,output=	0.00000,	-0.02503
6 => Node 1	target,output=	0.00000,	-0.02200

³ Valores de entrada e de saída da fase de treinamento e da validação cruzada. Quando o alvo (target) for 1 (um) a RNA entende como sendo participante com EM. Quando a saída (output) for $y > 0,50$; será 1, ou seja, a RNA classifica como EM. Quando a saída for $y < 0,50$; será 0 (zero), ou seja, a RNA classifica como sendo participante do grupo controle. Os 12 primeiros voluntários fizeram parte do treinamento. Do 13º ao 18º (valores com asterisco) se encontram voluntários na fase de validação cruzada. A RNA 412661 não classificou corretamente apenas o 16º participante abaixo destacado.

⁴ Valores de entrada e de saída da fase de teste da RNA 412661. A RNA 412661 não classificou corretamente apenas o 3º participante.



Folha de resposta do programa Qnet com a definição da RNA e com as condições de treinamento e de validação cruzada.

Descrição nominal da RNA 44221

Network Name: RNA 44221

Number of Layers: 4

Input Layer:

Nodes: 4

Transfer Function: Linear

Hidden Layer 1:

Nodes: 2

Transfer Function: Sigmoid

Hidden Layer 2:

Nodes: 2

Transfer Function: Sigmoid

Output Layer:

Nodes: 1

Transfer Function: Sigmoid

Connections: FULL

Training Information:

Iterations: 103115

Training Error: 0.001521

Test Set Error: 0.313838

Learn Rate: 0.150500

Momentum Factor: 0.800000

Normalize Inputs: YES

Normalize Outputs: YES
 Training Patterns: 12
 Test Patterns: 6
 Qnet
 RNA 44221
 Weights: read
 -6.746 -4.10595 -0.104385 -6.10329 9.46391
 5.04652 2.78869 -1.75167 4.85883 -6.56952
 4.22425 -4.16327 -0.615552
 12.7967 -9.69745 -0.573024
 -2.37805 5.71276 -1.6844
 Connections: full
 Test patterns: compute
 Normalize: read
 Inputs
 61.000000 73.000000 37.000000 29.000000
 184.000000 237.000000 174.000000 146.000000
 Outputs
 0.000000
 1.000000

Gráfico 5. Erro médio ao quadrado (RMS Error) da validação cruzada pelo número de interações da RNA 44221

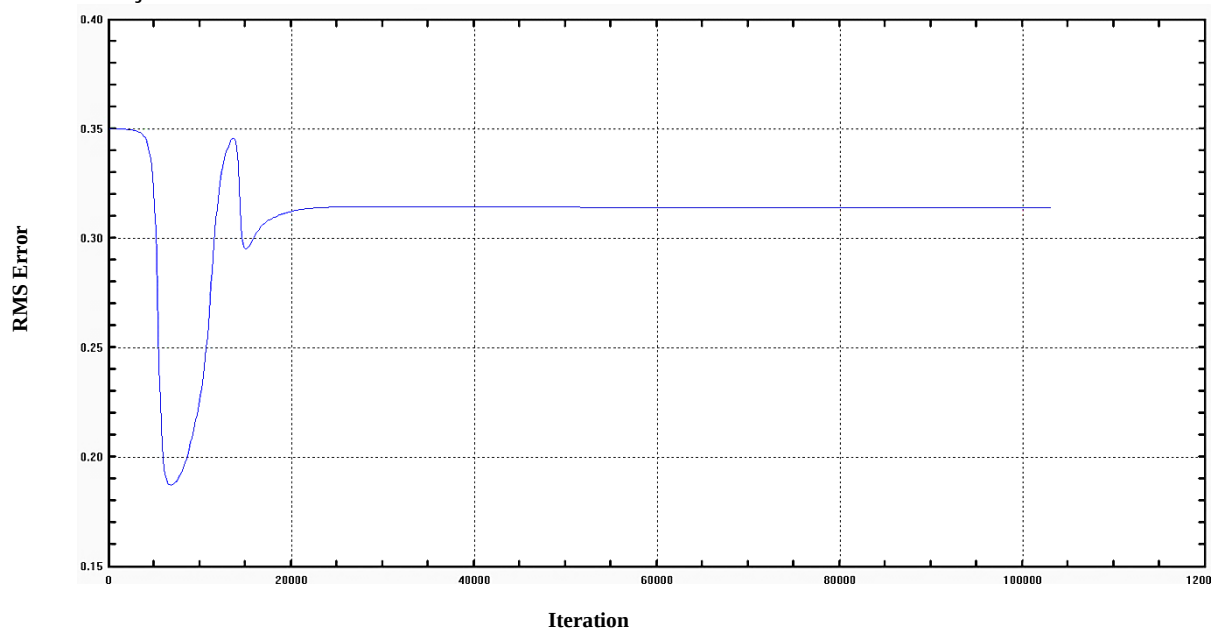


Gráfico 6. Erro médio ao quadrado (RMS Error) do treinamento pelo número de interações da RNA 44221

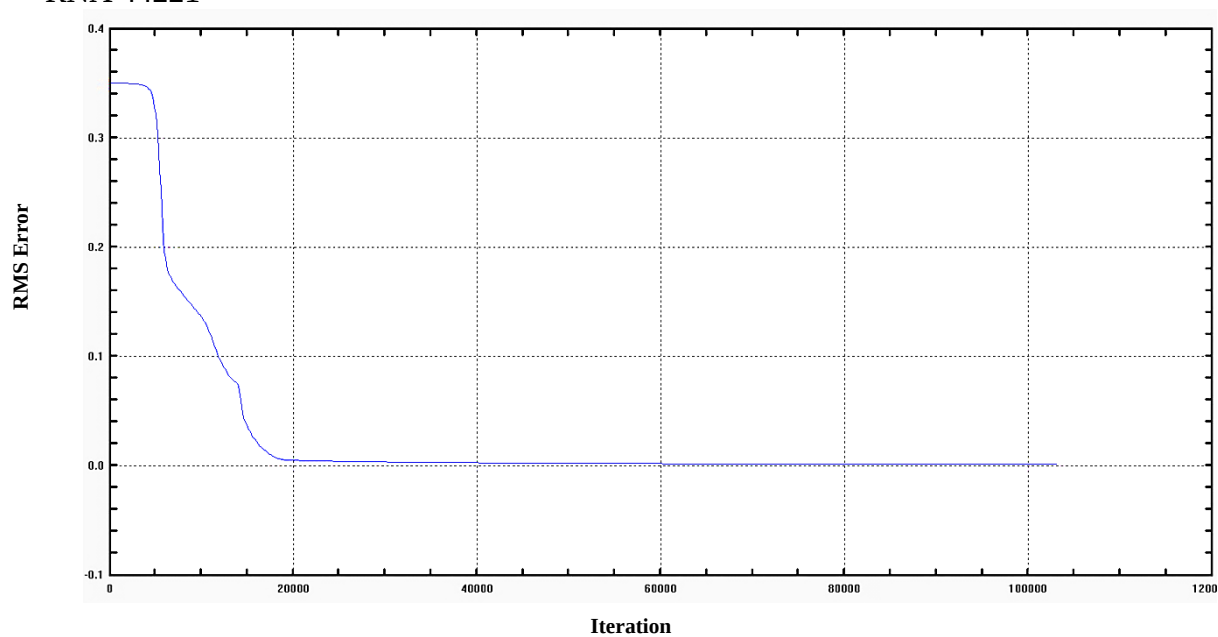


Gráfico 7. Análise espacial da dispersão dos dados de treinamento (círculo azul) e de validação cruzada (círculo verde) da RNA 44221

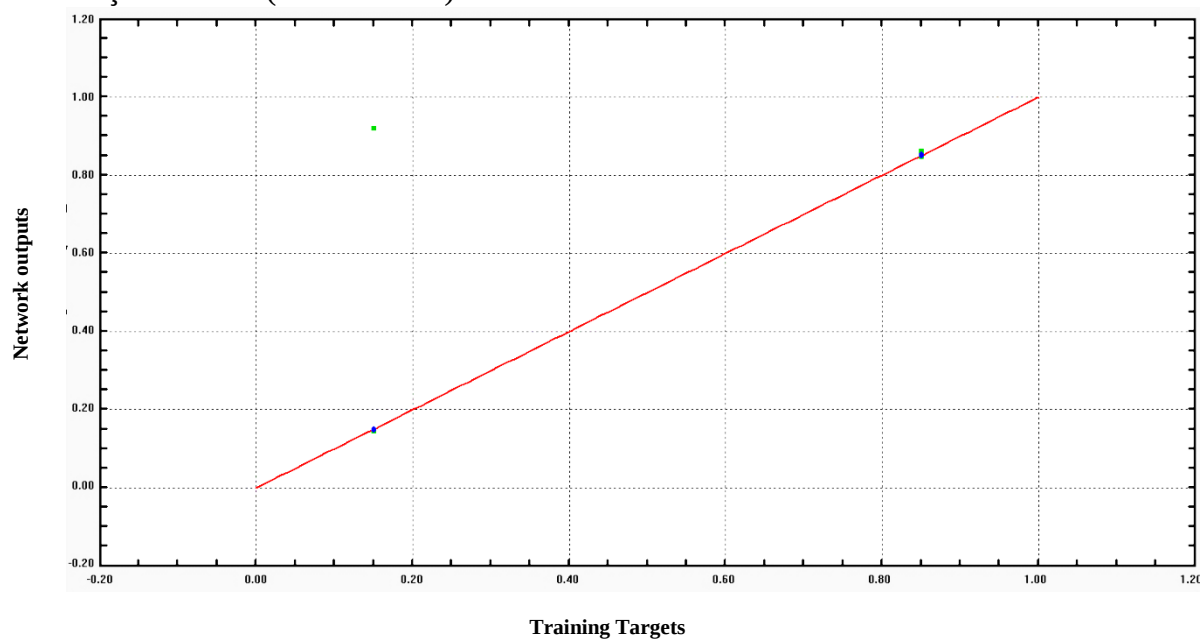
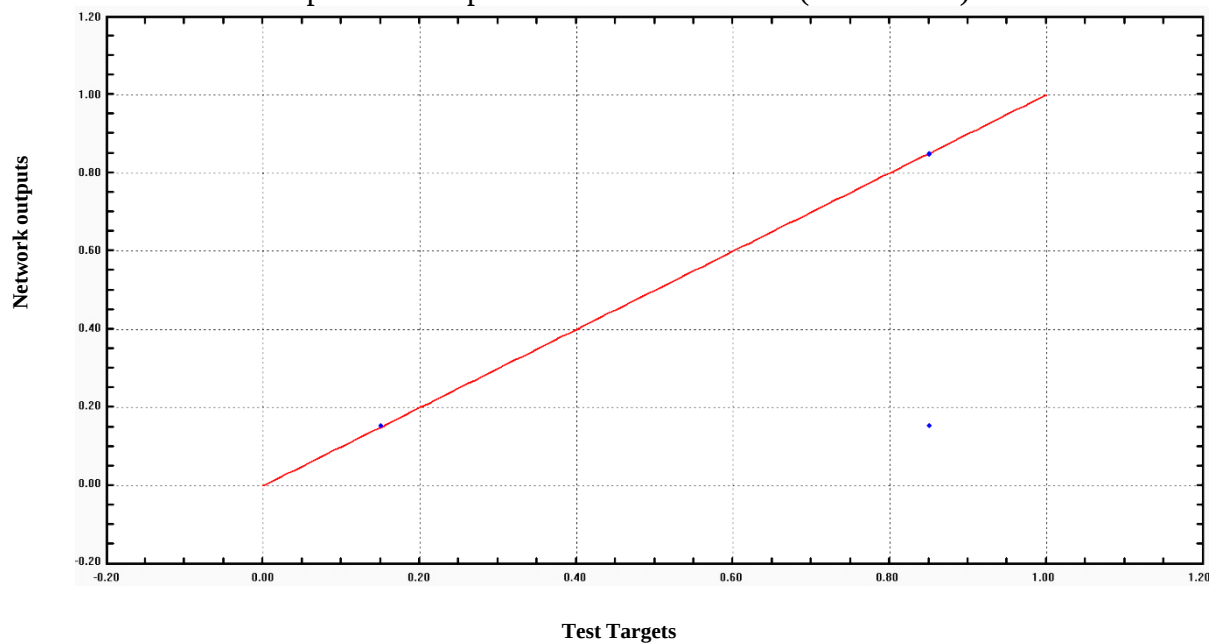


Gráfico 8. Análise espacial da dispersão dos dados de teste (círculo azul) da RNA 44221



1 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.99755
2 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00002
3 => Node 1	target,output=	0.00000,	-0.00515
4 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.99896
5 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00039
6 => Node 1	target,output=	1.00000,	1.00367
7 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.99985
8 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00091
9 => Node 1	target,output=	0.00000,	-0.00012
10 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00128
11 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00263
12 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.99995
13*=> Node 1	target,output=	1.00000,	0.99823
14*=> Node 1	target,output=	0.00000,	-0.00579
15*=> Node 1	target,output=	1.00000,	0.99655
16*=> Node 1	target,output=	0.00000,	1.09803 ⁵
17*=> Node 1	target,output=	1.00000,	1.01684
18*=> Node 1	target,output=	0.00000,	-0.00734

⁵ Valores de entrada e de saída da fase de treinamento e de validação cruzada da RNA 44221. A RNA 44221 não classificou corretamente apenas o 16º participante.

1 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.99853
2 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.99693
3 => Node 1	target,output=	1.00000,	0.00399 ⁶
4 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00508
5 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00514
6 => Node 1	target,output=	0.00000,	0.00525

⁶ Valores de entrada e de saída da fase de teste da RNA 44221. A RNA 44221 não classificou corretamente apenas o 3º participante.

ANEXO Q - Análise de covariância para o estímulo de frequência angular e para o estímulo grade senoidal do artigo 2

Estímulo de frequência angular		
Interações das frequências (ciclos/360°)	F _{1,20}	p
1 - 3	1,54	0,2281
1 - 4	0,65	0,4292
1 - 24	2,99	0,0989
1 - 48	9,09	0,0068*
3 - 4	7,22	0,0141*
3 - 24	2,59	0,1227
3 - 48	1,66	0,2114
4 - 24	1,58	0,2219
4 - 48	3,80	0,0651
24 - 48	6,32	0,0205*
Estímulo grade senoidal		
Interações das frequências (cpg)	F _{1,20}	p
0,5 - 1,0	1,82	0,1921
0,5 - 3,0	13,26	0,0016**
0,5 - 4,0	8,19	0,0096**
0,5 - 7,5	11,60	0,0028**
1,0 - 3,0	5,23	0,0331*
1,0 - 4,0	0,68	0,4172
1,0 - 7,5	2,92	0,1029
3,0 - 4,0	21,30	0,0001**
3,0 - 7,5	20,78	0,0001**
4,0 - 7,5	8,44	0,0087**

*Correlação fraca. **Correlação forte. Na ocorrência de correlação, uma frequência poderá substituir a outra.

ANEXO R – Comprovante de submissão do artigo 1

Article title: Importance of contrast sensitivity to angular frequencies in the recognition of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome

MS ID : 5869556381685641

Authors : Jákina G Vieira-Gutemberg, Maria Lúcia de B Simas, Fernando M Gadelha and Natanael A Santos

Journal : Trials

Dear Dr Vieira-Gutemberg

Thank you for submitting your article. This acknowledgement and any queries below are for the submitting author. This e-mail has also been copied to each author on the paper. Please bear in mind that all queries regarding the paper should be made through the submitting author.

A pdf file has been generated from your submitted manuscript and figures. We would be most grateful if you could check this file and let us know if any aspect is missing or incorrect. Any additional files you uploaded will also be sent in their original format for review.

http://www.trialsjournal.com/imedia/5869556381685641_article.pdf (1013K)

For your records, please find below link(s) to the correspondence you uploaded with this submission. Please note there may be a short delay in creating this file.

http://www.trialsjournal.com/imedia/1764130229169222_comment.pdf

Your manuscript will be considered by our editors and will aim to contact you with an initial decision on the manuscript within six weeks.

In the meantime, if you have any queries about the manuscript you may contact us on editorial@trialsjournal.com. We would also welcome feedback about the online submission process, which can be sent to info@biomedcentral.com.

Best wishes,

Editors-in-Chief: Doug Altman, Curt Furberg and Jeremy Grimshaw

Tel: [+44 20 3192 2000](tel:+442031922000)

Facsimile: [+44 20 3192 2012](tel:+442031922012)

e-mail: editorial@trialsjournal.com

Web: <http://www.trialsjournal.com/>

ANEXO S – Comprovante de submissão do artigo 2

Brain Research

Title: Importance of contrast sensitivity to high and low spatial frequency and artificial neural networks for the analysis of visual impairment in multiple sclerosis

Authors: JÁKINA G VIEIRA-GUTEMBERG, DR; MARIA LÚCIA DE B SIMAS, PhD;
NATANAEL A SANTOS, DR

Dear Dr. VIEIRA-GUTEMBERG:

Your submission, Importance of contrast sensitivity to high and low spatial frequency and artificial neural networks for the analysis of visual impairment in multiple sclerosis, article type Research Report, for Brain Research has been received by the Editorial Office and will be processed as soon as possible.

Kind regards,

The Brain Research Editorial Office