

JÁKINA GUIMARÃES VIEIRA

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE EM
ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE-
REMITENTE

RECIFE - PE

2011

Jákina Guimarães Vieira

Avaliação da sensibilidade ao contraste em adultos com esclerose
múltipla recorrente-remitente

Recife - PE

2011

Jákina Guimarães Vieira

Avaliação da sensibilidade ao contraste em adultos com esclerose
múltipla recorrente-remitente

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) como requisito para obtenção do título de mestre em Neurociências.

Orientadora: Professora Dra. Maria Lúcia de Bustamante Simas

Recife - PE
2011

Vieira, Jákina Guimarães

Avaliação da sensibilidade ao contraste em adultos com esclerose múltipla recorrente- remitente / Jákina Guimarães Vieira. – Recife: O Autor, 2011.

63 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Maria Lúcia de Bustamante Simas.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2011.

Inclui bibliografia, anexo e apêndices.

1. Esclerose múltipla. 2. Transtornos da visão. 3. Sensibilidades de contraste. 4. Psicofísica. I. Simas, Maria Lúcia de Bustamante. II.Título.

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DA MESTRANDA JÁKINA GUIMARÃES VIEIRA**

No dia 21 de fevereiro de 2011, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Natanael Antonio dos Santos Doutor Professor do Departamento de Psicologia da Universidade Federal da Paraíba, Marcelo Moraes Valença Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Maria Lúcia de Bustamante Simas, Doutora Professora do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Mestranda JÁKINA GUIMARÃES VIEIRA, sobre a sua Dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE EM ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE-REMINENTE”**, orientada pela professora Maria Lúcia de Bustamante Simas. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof. Dr^a. Maria Lúcia de Bustamante Simas

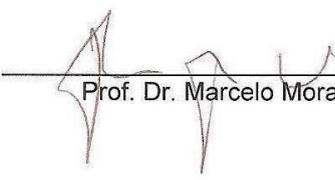
APROVADO
APROVADO
APROVADA



Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia de Bustamante Simas
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos



Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

A Jesus Cristo, minha fortaleza, fonte de vida e o caminho que busco seguir. A minha mãe Fátima Guimarães, que com seu amor infinito me permitiu dar passos mais leves. Ao meu esposo, Rodrigo Gutemberg, que me presenteia com seu amor em todas as formas possíveis. E a todas as pessoas com esclerose múltipla.

AGRADECIMENTOS

- A minha orientadora, professora Dra. Maria Lúcia de Bustamante Simas, que sempre se mostrou solícita para a construção e o enriquecimento deste trabalho.
- Ao professor, Dr. Natanael Antonio dos Santos, que sempre guiou meus passos desde quando este projeto era apenas uma ideia.
- A professora, Dra. Maria do Desterro Leiros, que me incentivou e favoreceu os passos para a execução deste trabalho.
- Ao professor, Ms. Miguel Arcanjo, pela nossa amizade e porque seus ricos questionamentos e reflexões me fizeram amadurecer como pesquisadora.
- A neurologista, Bianca Etelvina Santos de Oliveira, que me abriu as portas de seu consultório para amizade, aprendizagem, atenção, profissionalismo, auxílio em todas as horas e por incentivar as pessoas com esclerose múltipla a acreditarem na nossa pesquisa.
- Aos participantes que se dedicaram com amor e diligência àquilo que constitui o arcabouço da pesquisa.
- Aos meus irmãos, Paloma Guimarães Palácio e Wesley Guimarães Vieira, pelos abraços, encorajamento e força.
- Aos meus amigos, Liana Mendes, Mellyssa Cavalcanti Galdino, Sandra Suely Martins e Tarcísio Dutra, que me fortalecem quando penso que não posso mais e por me mostrarem que a amizade verdadeira existe.
- Aos meus colegas do Laboratório de Percepção Neurociências e Comportamento (LPNeC-UFPB) pelos momentos de construção, crescimento e por terem me auxiliado no desenvolvimento deste trabalho.

“Em verdes pastagens me faz repousar;
para fontes tranquilas me conduz, e
restaura minhas forças.

Embora eu caminhe por um vale
tenebroso, nenhum mal temerei, pois junto
a mim estás...”

Salmo 23 (Salmo de Davi)

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla é uma doença desmielinizante e inflamatória do sistema nervoso central com forte evidência autoimune e neurodegenerativa. Este transtorno neurológico afeta predominantemente adultos jovens do sexo feminino e a forma clínica recorrente-remitente representa o curso inicial em 85% dos casos. O prejuízo visual é uma característica singular da esclerose múltipla e pode ser identificado mesmo na fase subclínica. A sensibilidade ao contraste (SC) é o inverso do limiar de contraste e pode ser representada pela função de sensibilidade ao contraste (FSC). A FSC é uma ferramenta utilizada para inferir a resposta do sistema visual à percepção de formas e pode fornecer importantes contribuições para o entendimento do processamento sensorial da visão em doenças que acometam direta ou indiretamente esse sistema. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi avaliar a SC na esclerose múltipla com estímulos nos padrões de grade senoidal vertical e de frequências angulares através da mensuração da FSC. **Método:** Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos. A amostra foi composta por 20 participantes entre 21 e 44 anos, 10 com diagnóstico de esclerose múltipla, da forma clínica recorrente-remitente sem história de neurite óptica e com mínimo de 1.0 e máximo de 3.5 pontos na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Os outros 10 voluntários eram saudáveis. Todos da amostra apresentaram acuidade visual normal ou corrigida de 20/20. Empregaram-se estímulos visuais acromáticos, circulares e estáticos. A FSC foi estimada com o método psicofísico da escolha forçada, na qual pares de estímulos são sucessivamente apresentados, um com a frequência espacial e o outro neutro, com padrão homogêneo. As frequências espaciais utilizadas foram 0,5; 1,25; 2,5; 4; 7,5; 10 e 20 cpq (ciclos por grau de ângulo visual) para grades senoidais verticais e 1, 2, 4, 24 e 48 ciclos/360° para o estímulo de frequências angulares. Os estímulos foram apresentados em um monitor de vídeo colorido *LG Cathodic Ray Tube*. A luminância média da tela foi 41,05cd/m², mensurada com um fotômetro ColorCAL da *Cambridge Research Systems*. Para responder aos estímulos o voluntário utilizava um *mouse* a uma distância de 300 cm do monitor. **Resultados:** Para a análise estatística foram utilizados a ANOVA para medidas repetidas e o teste post-hoc Newman-Keuls. Tanto com o estímulo de frequências angulares quanto com a grade senoidal vertical ocorreu efeito estatisticamente significativo entre os grupos, entre as frequências e entre as frequências*grupos ($p < 0,001$). As pessoas com esclerose múltipla apresentaram menores valores de sensibilidade ao contraste em todas as frequências dos dois estímulos pesquisados. No entanto, houve diferenças significativas nas frequências 1,25; 2,5 e 4 cpq ($p < 0,001$) da grade senoidal vertical e 2, 4 e 24 ciclos/360° ($p < 0,001$) do estímulo de frequências angulares. **Conclusão:** A SC na esclerose múltipla está alterada também quando avaliada com o estímulo de frequências angulares. Isso reforça que a SC pode contribuir com informações clínicas importantes que auxiliem no reconhecimento dessa doença em estágio precoce.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Transtornos da Visão, Sensibilidades de Contraste, Psicofísica.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is an inflammatory, demyelinating disease of central nervous system, with strong evidences of also being an autoimmune, neurodegenerative one. This neurological disorder affects predominantly young adult female, and in 85% of cases its relapsing-remitting clinical form represents the initial course of the disease. Visual impairment is a unique feature of multiple sclerosis, and can be identified even in the subclinical stage. Contrast sensitivity (CS) is the inverse of contrast threshold, and it is represented by contrast sensitivity function (CSF). The CSF is a tool used to infer system's response to visual perception of shapes, and can provide important contributions to the understanding of sensory processing of vision in diseases that directly or indirectly affect this system. **Objective:** The aim of this study was to assess contrast sensitivity (CS) in multiple sclerosis with stimuli in sinusoidal vertical grid patterns and angular frequency stimuli, by measuring the contrast sensitivity function (CSF). **Method:** This study was approved by the local Committee of Ethics and Research with Human Beings. The sample included 20 participants between 21 and 44 years old, 10 of them diagnosed with multiple sclerosis, within the relapsing-remitting clinical form, with no history of optic neuritis, and with a minimum of 1.0 and a maximum of 3.5 points on the Expanded Disability Status Scale (EDSS). The other 10 participants were healthy volunteers. All of the sample had normal or corrected visual acuity of 20/20. Visual stimuli used were achromatic, circular and static. The CSF was estimated with the psychophysical forced-choice method, in which pairs of stimuli are presented successively, one of them with a spatial frequency, and the other neutral, with a homogenous pattern. The spatial frequencies used were 0.5; 1.25; 2.5; 4; 7.5; 10, and 20 cpd (cycles per degree of visual angle) for vertical sinusoidal grids, and 1, 2, 4, 24, and 48 cycles/360° for the angular frequency stimuli. The stimuli were presented in an LG Cathodic Ray Tube color video monitor. The average luminance of the screen was of 41.05 cd/m², measured with a ColorCAL photometer from Cambridge Research Systems. In order to respond to stimuli, the volunteer used a mouse 300 cm away from the monitor. **Results:** For the statistical analysis, we used ANOVA for repeated measures, and Newman-Keuls post-hoc test. Both with the angular stimulus and with sinusoidal vertical grid, occurred statistically significant effect among groups, between the frequencies and frequencies*groups ($p < 0.001$). People with multiple sclerosis presented lower levels of contrast sensitivity in all frequencies of the two stimuli investigated. However, there were significant differences in the frequencies 1.25; 2.5; and 4 cpd ($p < 0.001$) in the vertical sinusoidal grid, and 2; 4 and 24 cycles/360° ($p < 0.001$) of the angular frequency stimuli. **Conclusion:** The CSF is altered in multiple sclerosis as well when evaluated with the angular stimulus. This reinforces that the contrast sensitivity function may contribute with clinical information in order to aid in the recognition of this disease at an early stage.

Keywords: Multiple Sclerosis, Vision Disorders, Contrast Sensitivity, Psychophysical.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1. Mecanismo da neurodegeneração na EM	16
Figura 2. Distribuição das vias parvocelular e magnocelular nas áreas primárias e secundárias da visão	21
Figura 3. Variação da luminância no padrão de grade senoidal vertical composta de uma onda senoidal	23
Figura 4. Curva da FSC com números crescentes de valores das frequências espaciais da esquerda para a direita	24
Figura 5. Exemplos de estímulos de frequências espaciais: grade senoidal vertical em cpq, frequência angular em ciclos/360° e neutro com luminância média homogênea, respectivamente	30
Figura 6. Simulação de uma sessão experimental	32

Artigo Original

Figure 1. Curves of contrast sensitivity of participants with MS and of healthy participants for vertical sine-wave gratings.....	37
Figure 2. Curves of contrast sensitivity for participants with MS and for healthy participants to angular frequency stimuli	38
Figure 3. Examples of spatial frequency stimuli: vertical sine-wave grating in cpd; angular frequency in cycles/360°; and neutral, at mean luminance.....	42

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1- Características clínicas dos participantes com esclerose múltipla29

Artigo Original

Table 1- Clinical characteristics of participants with multiple sclerosis41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV – Acuidade Visual

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (Escala Expandida do Estado de Incapacidade)

EM - Esclerose Múltipla

EMRR – Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente

FSC – Função de Sensibilidade ao Contraste

IRM – Imagem de Ressonância Magnética

NO – Neurite Óptica

PVE – Potencial Visual Evocado

RR – Recorrente-Remitente

RL – Radical Livre

SC – Sensibilidade ao Contraste

SNC – Sistema Nervoso Central

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

V – Área Visual

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	12
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Esclerose Múltipla	15
3.2 Comprometimentos visuais na esclerose múltipla	19
3.3 Sensibilidade ao contraste e o prejuízo visual subclínico na esclerose múltipla	22
4 OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo Geral	27
4.2 Objetivos Específicos	27
5 MÉTODOS	28
5.1 Participantes	28
5.2 Materiais e Métodos	29
<i>5.2.1 Equipamentos</i>	29
<i>5.2.2 Estímulos</i>	30
5.3 Local do estudo	31
5.4 Procedimento	31
5.5 Análises dos dados	33
6 RESULTADOS	34
Artigo Original	34
7 DISCUSSÃO GERAL	47
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE	58
Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	58
Apêndice B - Termo de consentimento livre e esclarecido para informações de prontuários médicos	60
ANEXOS	62
Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação foi elaborada de acordo com a 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 UFPE. A presente dissertação se estrutura na forma a seguir:

Foi elaborada uma seção 2 sobre as considerações iniciais onde se descreve a relevância e a caracterização do problema, baseados numa revisão da literatura, além da justificativa para a realização deste trabalho. A seção 3 trata da revisão sistemática da literatura redigida de acordo com as normas vigentes da Associação Brasileira de Normas Técnicas NDR 6023 e 10520. A seção 4 expõe de forma concisa os objetivos gerais e os específicos.

A seção 5 descreve o método, a caracterização dos participantes da amostra, o procedimento para a realização dos testes, como foi feita a coleta e tratamento dos dados e o local de realização do estudo. Na seção 6 encontram-se os resultados da dissertação dispostos no formato de um artigo original intitulado: Evaluation of contrast sensitivity in relapsing-remitting multiple sclerosis by stimuli on polar and cartesian coordinates. Essa seção foi redigida de acordo com as normas da revista *Brain Research*.

A seção 7 corresponde à discussão geral na qual foram reunidos os principais aspectos da revisão da literatura que consubstanciaram os resultados, os achados gerais do artigo original (seção 6) e as contribuições do estudo. Na seção 8 encontram-se as considerações finais. A seção 9 expõe as perspectivas futuras para novas investigações. A lista de referências encontra-se no final, seguida dos apêndices e anexos.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica complexa, multifatorial, de origem pouco conhecida e que provoca significativo impacto emocional e socioeconômico por acometer adultos jovens em plena atividade produtiva (COURTNEY et al., 2009; HALPER, 2007; ROTSTEIN et al., 2006).

A comunidade científica é movida por um constante desafio de investigar ferramentas, ou melhorar as técnicas das já existentes, que consigam estabelecer o diagnóstico precoce. Essa preocupação ocupa uma dimensão notória, visto que a forma de apresentação da EM é multifacetada e a sua progressão segue um rumo quase sempre imprevisível (ROXBURGH et al., 2005).

As dificuldades em operacionalizar esses desafios parecem diminuir na medida em que são realizadas pesquisas que buscam uma maior compreensão dos aspectos da patogenia da EM. A partir disso, surgem novas possibilidades de tratamento e monitoramento, quando melhor se entende as alterações neurológicas com suas implicações funcionais multisistêmicas.

O diagnóstico da EM é feito por exclusão de outras doenças neurológicas de características semelhantes e estabelecido segundo critérios clínicos e paraclínicos (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005). Apesar dessa sistematização, o diagnóstico é estabelecido tardiamente. Uma das razões está relacionada ao fato das alterações patológicas no Sistema Nervoso Central (SNC) precederem, muitas vezes, os sintomas clínicos.

Entre os critérios paraclínicos encontram-se a Imagem de Ressonância Magnética (IRM) e o Potencial Visual Evocado (PVE). A IRM é uma técnica por excelência quanto à documentação das lesões e a avaliação da atrofia do SNC (FILIPPI et al., 2010). No entanto, com a progressão da doença há certo distanciamento na correlação entre as lesões radiográficas e as disfunções clínicas (GLISSON; GALETTA, 2009).

Um sistema sensorial frequentemente acometido na EM é o visual. Segundo Fischer et al. (2006), um significativo percentual de pessoas com EM tem ou terá algum tipo de disfunção visual ao longo do curso da doença. Esses danos acontecem numa faixa de possibilidades que podem incluir Neurite Óptica (NO), escotomas, diplopia, visão dupla, nistagmo, redução da Acuidade Visual (AV) e da Sensibilidade ao Contraste (SC) (GLISSON; GALETTA, 2009; JACKSON; ONG; RIPLEY, 2004; KORSHOLM et al., 2007; REGAN; SILVER; MURRAY, 1977).

Contudo, mesmo nos casos de AV normal e sem história de NO, a EM apresenta prejuízos visuais sutis que melhor são detectados em condições de baixo contraste (BALCER; FROHMAN, 2010; POLMAN; RUDICK, 2010; REGAN; SILVER; MURRAY, 1977). Esses danos visuais podem ser clinicamente evidenciados por paradigmas psicofísicos (CARUANA et al., 2000; THURTELL et al., 2009).

O PVE traz importantes contribuições acerca do entendimento do processamento sensorial na EM (FUHR et al., 2001; ROT; MESEC, 2006). Entretanto, segundo observações de Logi et al. (2001), as técnicas neurofisiológicas são apropriadas para o reconhecimento de aspectos próprios da EM, mas não são as mais sensíveis. Isso sugere uma associação de ferramentas que proporcionem resultados convergentes quanto ao processo de investigação dessa doença.

O nervo óptico por ser considerado uma extensão do cérebro, sob o ponto de vista filogenético e histológico, é tomado como 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; GALETTA, 2009).

A sensibilidade do sistema visual pode ser predita pelo contraste mínimo necessário que esse sistema precisa para identificar um determinado padrão de frequência espacial (LOGI et al., 2001; WATSON, 1990). A Função de Sensibilidade ao Contraste (FSC) representa um envelope para uma série total de canais separados cada um sensível a uma faixa de frequência espacial (LEGUIRE et al., 2011).

Alterações visuais sutis são melhores avaliadas na EM nas condições de baixo contraste (BALCER; FROHMAN, 2010; THURTELL et al., 2009). A FSC pode ser considerada uma ferramenta útil quanto ao reconhecimento desses danos visuais, pois ela avalia o desempenho do sistema visual humano em vários níveis de contraste (SCHWARTZ, 2004).

Como a caracterização dos prejuízos visuais depende da configuração espacial do estímulo (FLANAGAN; MARKULEV, 2005) pretende-se avaliar a SC e o comportamento da FSC na EM através de padrões de estímulos visuais que sugiram os efeitos das lesões no SNC nas áreas primárias e secundárias da visão. Portanto, pretende-se verificar as contribuições da FSC na EM quanto à convergência de informações que possam auxiliar ferramentas convencionais no reconhecimento dessa doença em estágio precoce.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Esclerose Múltipla

A EM é uma doença desmielinizante e inflamatória do SNC, considerada tradicionalmente como um transtorno neurológico crônico imunomediado, por compartilhar características com outras doenças de origem autoimune (BARCELLOS et al., 2002; CHARIL; FILIPPI, 2007; FUSCO et al., 2010; HAVRDOVA et al., 2010; KORNEK; LASSMANN, 2003).

Achados histopatológicos na EM demonstram a ocorrência simultânea dos fatores patogênicos acima dispostos de maneira que se encontram infiltrado inflamatório com linfócitos T, macrófagos e imunoglobulinas (IgG). Estes podem estar associadas às áreas de desmielinização axonal, glioses e regiões de remielinização (KALINOWSKA-LYSZCZARZ et al., 2011; KUHLMANN et al., 2008; WINQUIST et al., 2007).

A perda relativa de axônios é mais uma característica do comprometimento do SNC na EM (DELUCA et al., 2006) que melhor correlaciona-se com as disfunções neurológicas manifestadas pela doença. Essa perda axonal existe predominantemente na substância branca da região periventricular dos hemisférios cerebrais, do corpo caloso e dos tratos corticoespinais (DELUCA; EDERS; ESIRI, 2004; KIDD et al., 1999). O comprometimento da substância cinzenta também é significativo (AUDOIN, 2006) e pode surgir como uma extensão das lesões existentes na substância branca ou pelo mecanismo de apoptose neuronal, descrita em lesões corticais, e resultante da ação de proteases conhecidas como caspases 3 e 9 (ANDREOLI et al., 2009).

A neurodegeneração na patogênese da EM demonstra significativa relevância quanto ao entendimento dessa doença, visto que o comprometimento do axônio determina atrofia cerebral

em regiões da substância branca e cinzenta, resultando em danos irreversíveis mais precocemente (BENDFELDT et al., 2010; GIORGIO et al., 2008; HORAKOVA et al., 2009; PRINSTER et al., 2006; SASTRE-GARRIGA et al., 2005; ZIVADINOV et al., 2009).

A neurodegeneração na EM acontece na fase de injúria axonal nas lesões desmielinizantes e, posteriormente, nas lesões crônicas não inflamatórias. A perda axonal é mediada por moléculas derivadas do processo inflamatório: os radicais livres (RL). Os macrófagos e monócitos produzem esses RL que, em doenças neuroinflamatórias como a EM, provocam perda progressiva de axônios. Os monócitos em especial aderem-se às células endoteliais do cérebro, provocando modificações nas junções intercelulares, no citoesqueleto e, assim, migram para o interior do SNC. Os macrófagos e micróglia ativados nesse processo aumentam a concentração de RL, os quais induzem à desmielinização e à morte dos oligodendrócitos. Na fase inflamatória da doença, os RL derivados das micróglia e dos macrófagos comandam a degeneração axonal e contribuem para a disfunção mitocondrial. O aumento no número dessas mitocôndrias comprometidas favorece a alta concentração dos RL, retroalimentando a neurodegeneração na EM (Figura 1) (HORSSSEN et al., 2011).

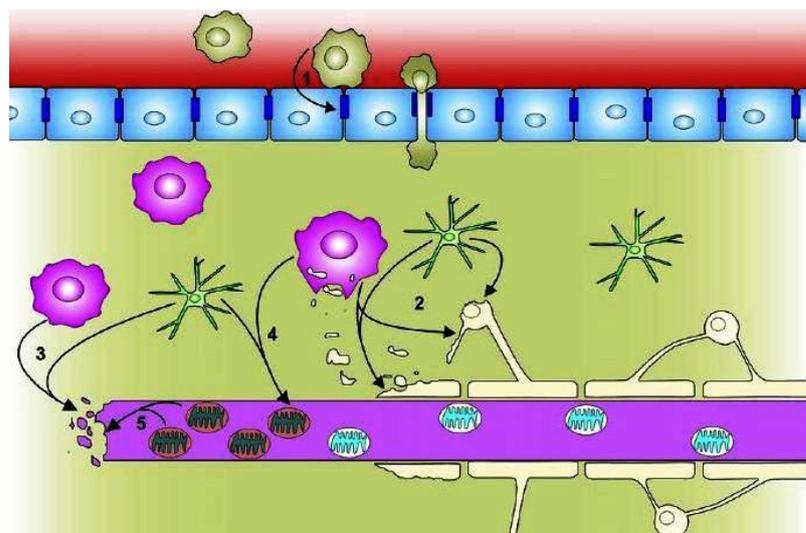


Figura 1. Mecanismo da neurodegeneração na EM. (1) Adesão de monócitos no endotélio (2) Macrófagos e micróglia induzem desmielinização e morte dos oligodendrócitos (3) Fase inflamatória os RL são derivados dos macrófagos e micróglia (4) Etapa 3 causando disfunção mitocondrial (5) Mitocôndria com disfunção acumulada no axônio desmielinizado (Horssen et al., 2011, p. 147).

A EM caracteriza-se por surtos e remissões dos sintomas neurológicos, com graus variáveis de progressão e com recorrências imprevisíveis (ROXBURGH et al., 2005). A forma de apresentação da EM é diferenciada e existem, pelo menos, quatro expressões clínicas baseadas nas diferenças quanto à patogenia, genética e fatores imunológicos (SCALFARI et al., 2010). A mais frequente delas é a Recorrente-Remitente (RR), correspondendo a 85% do curso inicial da doença (MILO; KAHANA, 2010). A forma clínica RR se caracteriza por episódios de recorrência e remissão parcial ou total dos sintomas neurológicos.

A segunda expressão clínica mais frequente é a secundária-progressiva (27%), que se manifesta inicialmente por incapacidades, as quais se acumulam progressivamente, independente da remissão. A primária-progressiva (9%) apresenta disfunções neurológicas acumuladas também de maneira progressiva, mas na ausência de remissão. A forma clínica menos frequente (6%), é a progressiva-recorrente na qual se observam crescentes prejuízos neurológicos que se superpõem às remissões (CONFAVREUX; VUKUSIC; 2006, 2008; ELLGER et al., 2002; LUBLIN; REINGOLD, 1996).

A etiologia da EM permanece pouco elucidada, mas achados genéticos e epidemiológicos demonstram que ela se manifesta a partir de um disparador desconhecido associado a uma suscetibilidade genética individual. Além disso, fatores ambientais favorecem seu surgimento como os agentes infecciosos, latitude, clima (ANDREOLI et al., 2009; ZIVADINOV et al., 2009) e, mais recentemente investigada, hipovitaminose D (PIERROT-DESEILLIGNY; SOUBERBIELLE, 2010).

A EM é a causa mais comum de incapacidade neurológica entre os adultos jovens (COURTNEY et al., 2009) e afeta mais frequentemente o sexo feminino (TINTORÉ; ARRAMBIDE, 2009). A EM não está igualmente distribuída e estima-se que esteja presente entre 2 a 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma prevalência de 5 casos a cada 100

mil nas áreas tropicais e asiáticas e de 100 a 200 casos a cada 100 mil em países de clima temperado (MILO; KAHANA, 2010).

Esses dados preocupam a comunidade científica pelo significativo impacto econômico e social que geram (HALPER, 2007; ROTSTEIN et al., 2006), mas, também, porque seu diagnóstico precoce ainda é um desafio, pois depende da exclusão de diversas doenças neurológicas com características clínicas semelhantes (POLMAN et al., 2005). Os estudos retrospectivos reforçam essa preocupação, porque, na grande maioria, as alterações patológicas precedem os sintomas clínicos, o que retarda o processo investigativo. Como a apresentação da EM é extremamente variável, o tempo médio entre o aparecimento dos focos de lesão e as manifestações clínicas da doença pode ser estimada em torno de 2 anos (CHARD; MILLER, 2009).

O diagnóstico da EM é baseado em critérios clínicos e paraclínicos (MCDONALD et al., 2001). Entre estes se encontram as Imagens de Ressonância Magnética (IRM), análises do líquido cefalorraquidiano e potenciais visuais e motores evocados (COURTNEY et al., 2009; FUHR et al., 2001; ROT; MESEC, 2006). A IRM é a ferramenta paraclínica por excelência (FILIPPI et al., 2010) e tem o papel de documentar evidências objetivas de lesões desmielinizantes disseminadas no tempo e no espaço nas diferentes regiões do SNC, pois através dos exames de neuroimagem é possível estabelecer uma associação entre as disfunções neurológicas e as regiões comprometidas. No entanto, apesar dos avanços das técnicas de neuroimagem, o diagnóstico é estabelecido tardiamente, pelas razões acima mencionadas e, com o tempo, há uma discrepância entre as lesões radiográficas e as disfunções clínicas (GLISSON; GALETTA, 2009). Seu prognóstico igualmente é imprevisível de modo que os pacientes acumulam disfunções irreversíveis num ritmo variável ao longo dos anos (MOREAU, 2009; TINTORÉ; ARRAMBIDE, 2009; SIRITHO; FREEDMAN, 2009).

Como a progressão é uma característica da EM, acontece em graus diferentes e, na grande maioria, subclínica; precisa-se enfatizar a necessidade de marcadores clínicos que auxiliem na convergência de sinais para o seu reconhecimento precoce.

3.2 Comprometimentos visuais na esclerose múltipla

O prejuízo visual é um aspecto singular da EM e pode incluir, em diferentes graus de comprometimento, a redução da AV, da detecção de cor, do campo visual e da SC (JACKSON; ONG; RIPLEY, 2004; KORSHOLM et al., 2007). Pelo menos 50% das pessoas com EM têm experiência de disfunções visuais como primeiro sintoma e 80% adquirem algum tipo de dano visual ao longo do curso da doença (FISHER et al., 2006).

A NO é a manifestação clínica inicial em 20%, cuja estimativa pode se estender a 50% ao longo do curso da doença (BALCER; FROHMAN, 2010; FROHMAN et al., 2005). Essa disfunção visual se caracteriza por perda visual transitória atribuída à desmielinização do nervo óptico associada à diminuição da AV e subsequente prejuízo na SC (GLISSON; GALETTA, 2009; HENDERSON et al., 2008; SODERSTROM et al., 1998).

A apresentação da NO geralmente é assimétrica e após a fase de resolução dos sintomas existe uma boa recuperação funcional, embora persistam alterações subjacentes não registradas por testes convencionais (MOWRY et al., 2009). Além disso, os sintomas visuais podem estar presentes igualmente entre as pessoas com EM que tenham AV normal e que não tenham história de NO (FISHER et al., 2006).

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; GALETTA, 2009).

Os prolongamentos dos axônios das células ganglionares da retina irão constituir duas principais vias visuais independentes, parvocelular e magnocelular (VLEUGELS et al., 1998), as quais veiculam informações da retina até as áreas extraestriatais (secundárias) da visão localizadas no córtex parietal e no temporal.

Essas duas vias visuais se diferenciam quanto à morfologia, à disposição dos campos receptivos dos corpos celulares na retina, às propriedades funcionais e à distribuição de fibras no cérebro. Os corpos celulares da via parvocelular possuem pequeno campo receptivo (FLANAGAN; MARCULEV, 2005; HAMMARRENGER et al., 2003) concentrado ao redor da fóvea, contém aproximadamente 80% das fibras do nervo óptico e forma a via ventral que se estende de V1 (áreas primárias da visão) até o córtex temporal inferior incluindo a área V4 (áreas secundárias da visão).

A via magnocelular possui em torno de 10% das fibras do nervo óptico (CARUANA et al. 2000) e campo receptivo grande localizado na periferia da retina. O conjunto dessas fibras forma a via magnocelular (dorsal) que se estende de V1 ao córtex parietal posterior incluindo a área temporal média (WURTZ; KANDEL, 2003).

As vias parvocelular e magnocelular processam diferentes atributos da imagem como movimento, profundidade, forma e cor em diferentes condições de luminância (Figura 2). A via parvocelular é mais especializada no processamento de estímulos visuais cromáticos, com alta frequência espacial, alto contraste e em condições fotópicas de luminância (LEONOVA et al., 2003). Por outro lado, a via magnocelular veicula informações de profundidade, alta frequência temporal com bom desempenho em condições escotópicas de luminância e processa estímulos a baixo contraste (BENEDEK et al., 2003).

Existe também a via koniocelular, que corresponde a aproximadamente 5% das fibras do nervo óptico. Essa via ainda é pouco compreendida, mas os achados demonstram seu

envolvimento nos processamentos de movimento e de cor, sobretudo, o amarelo e o azul (HOLDER et al., 2010).

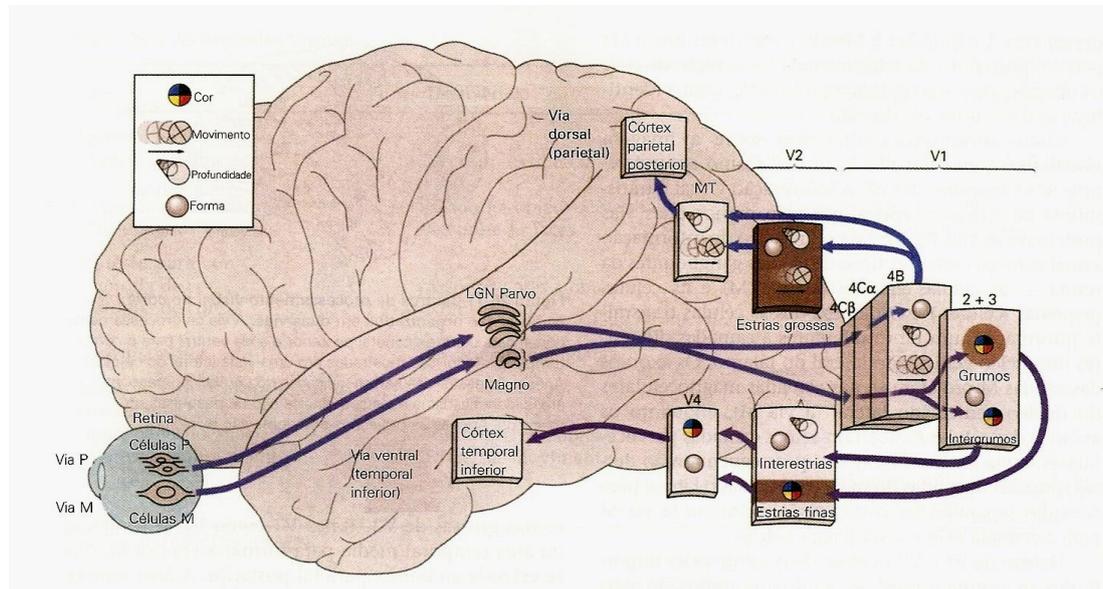


Figura 2. Distribuição das vias parvocelular e magnocelular nas áreas primárias e secundárias da visão (KANDEL; WURTZ, 2003, p. 502).

As patogêneses da EM desenvolvem múltiplas lesões no SNC e as áreas visuais podem estar direta ou indiretamente envolvidas nesse processo, suscitando em prejuízos visuais, muitas vezes, subclínicos. Por isso, muitas pesquisas com testes a baixo contraste têm recebido um interesse particular na investigação da EM (FROHMAN et al., 2005), por aumentar a capacidade de capturar disfunções visuais sutis na existência ou não de história de NO (MCANANY; ALEXANDER, 2006; SISTO et al., 2005). Alguns desses testes são aplicados para avaliar a habilidade na discriminação de estímulos elementares (NEBEL et al., 2007).

Nas pesquisas de Herbst et al. (1997) e Logi et al. (2001), foram feitas correlações do PVE, enquanto ferramenta paraclínica, com a SC, e o resultado foi um aumento na sensibilidade diagnóstica para EM.

A diminuição da habilidade de distinguir áreas de luminâncias diferentes pode ser quantificada clinicamente usando métodos psicofísicos (CARUANA et al., 2000; THURTELL

et al., 2009) e a caracterização desses prejuízos dependerão da configuração espacial do estímulo (FLANAGAN; MARKULEV, 2005).

A prevalência de disfunções no sistema visual pode até estar diminuída quando esse sistema é avaliado apenas por uma técnica. Por isso, o registro do desempenho do sistema visual em condições de baixo contraste tem colocado testes com essas características como o quarto elemento da avaliação da capacidade funcional da EM (BALCER; FROHMAN, 2010; POLMAN; RUDICK, 2010).

3.3 Sensibilidade ao contraste e o prejuízo visual subclínico na esclerose múltipla

A habilidade do sistema visual para identificar os detalhes de uma cena ou de um objeto é determinada pela capacidade de perceber o tamanho e o contraste relativos dos detalhes neles contidos. A FSC do sistema visual foi mensurada, com métodos psicofísicos, e publicada pela primeira vez por Campbell e Robson (1964). O uso da análise de Fourier na visão, foi proposta por estes mesmos autores em 1968. A análise de sistema lineares, como ficou conhecida, postula que uma onda complexa ou arbitrária pode ser decomposta em ondas senoidais ou cossenoidais simples (CAMPBELL; ROBSON, 1968; DE VALOIS; DE VALOIS, 1988). As ondas complexas podem ser comparadas a uma representação física dos atributos de uma cena visual ou de um objeto e o sistema visual exerceria essa decomposição. Essas observações são, portanto, a base para entender a utilização de estímulos elementares para a avaliação da SC.

Nesse caso, um estímulo elementar é considerado um padrão espacialmente periódico. Ele pode ser uma grade senoidal que é uma onda espacial definida pelo número de ciclos (ou períodos) por unidade de espaço. No processamento visual de objetos, esse espaço foi convencionalmente denominado de ciclos por grau de ângulo visual (cpg). Esse padrão de

estímulo visual descrito em um sistema de coordenadas cartesianas já é bastante utilizado nas pesquisas teóricas e clínicas (ARDEN, 1978).

O contraste é um parâmetro físico que descreve a intensidade da variação de luminância em torno de uma média Y_0 (Figura 3) (DÍEZ-AJENJO; CAPILLA, 2010). Esta variação é mais bem compreendida através da fórmula $(L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min})$ (MICHELSON, 1927).

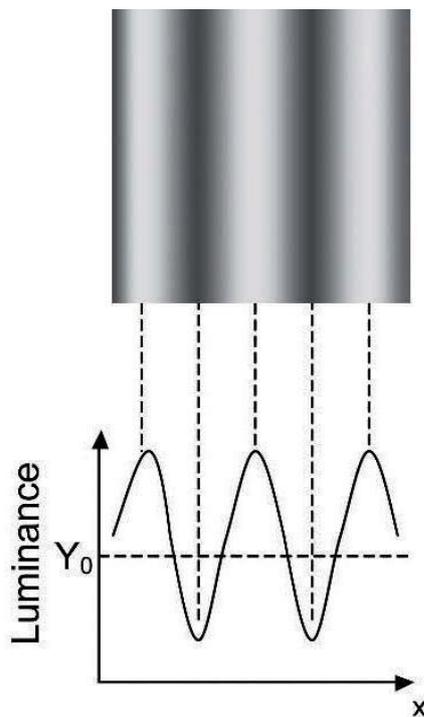


Figura 3. Variação da luminância no padrão de grade senoidal vertical composta de uma onda senoidal (DÍEZ-AJENJO; CAPILLA, 2010, p. 3)

Neste contexto, a avaliação da sensibilidade de um sistema visual pode prever o contraste mínimo necessário que o sistema visual precisa para detectar uma frequência espacial específica, ou seja, um estímulo elementar, segundo a análise de Fourier (LOGI et al., 2001; WATSON, 1990).

A partir desse princípio, a SC é definida como a recíproca do limiar de contraste, e a variação da SC ao longo de uma faixa de frequência espacial é descrita como a FSC

(CAMPBELL; ROBSON, 1968). Esta corresponde a uma curva em coordenadas logarítmicas que relaciona frequências espaciais a intensidades de contraste (CAMPBELL, 1983) e reproduz a forma da letra “U” invertida (LEGUIRE et al., 2011), cujo pico se refere às frequências espaciais médias (de máxima sensibilidade humana); e as atenuações, às baixas e altas frequências (Figura 4) (SCHWARTZ, 2004).

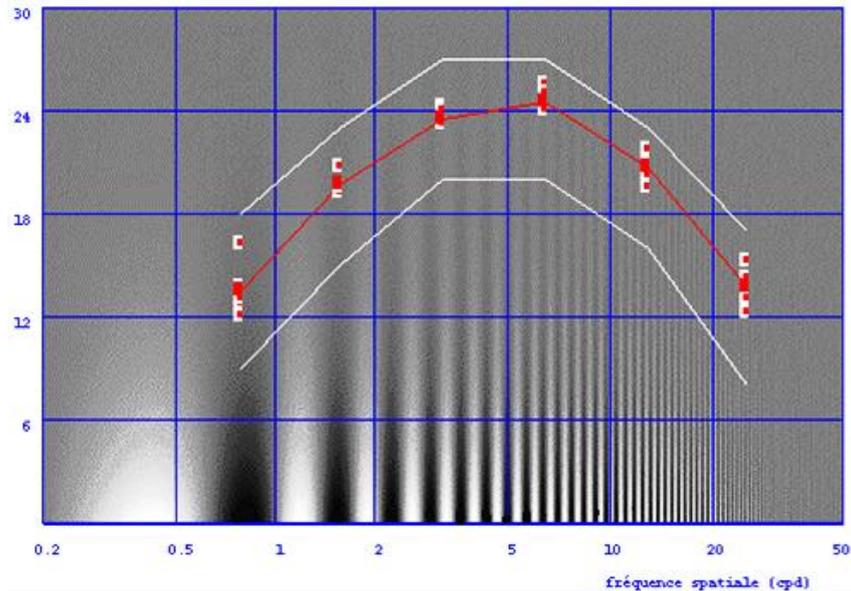


Figura 4. Curva da FSC com números crescentes de valores das frequências espaciais da esquerda para a direita (Adaptado de Campbell, 1983, p. 89).

Segundo Campbell e Robson (1968), a FSC representaria o envelope de sensibilidade para uma série total de canais ou filtros, cada um sensível a uma faixa restrita do espectro de frequências espaciais de acordo também com Graham e Nachmias (1971); Leguire e cols. (2011). Do ponto de vista neurofisiológico, esses canais seriam grupos de neurônios sintonizados, de maneira que em cada faixa diferente do espectro de frequências existem neurônios distintos envolvidos com o processamento da imagem (SANTOS; SIMAS; NOGUEIRA, 2007).

A FSC é uma medida clássica importante para inferir as respostas do sistema visual humano sob os pontos de vista teóricos e clínicos. Ela é considerada também uma ferramenta

útil e completa na avaliação das disfunções visuais nos aspectos ópticos e neurais ao inferir o desempenho visual em vários níveis de contraste (APKARIAN et al., 1987).

No cenário clínico, é possível fazer observações quanto às variações nos segmentos da curva, que podem representar consequências de uma doença específica que afeta direta ou indiretamente o processamento sensorial da visão (ARDEN, 1978; ADAMS; COURAGE, 2002). Com isso, tem crescido em importância a avaliação da SC em doenças como Alzheimer, Parkinson e EM; e o método computadorizado permite melhor administrar características importantes para essa avaliação como o contraste, a frequência espacial e a orientação do estímulo (TURNER, 2005).

Muitas destas pesquisas são direcionadas para a investigação dos processos sensoriais básicos envolvidos na afecção do sistema visual de pessoas com EM, sobretudo, nos aspectos subclínicos.

Regan et al. (1977) foram os primeiros a sugerirem a SC como preditivo de alterações visuais subclínicas e como um teste auxiliar no diagnóstico precoce da EM. Eles identificaram que essa população possui perdas visuais, muitas vezes ocultas, que são justificadas por uma redução na SC para frequências espaciais médias e baixas. Tais reduções explicariam uma dificuldade no reconhecimento de objetos a baixo contraste (MOWRY et al., 2009).

Evidências neurofisiológicas e psicofísicas mostram que o processamento linear de padrões de estímulos em coordenadas cartesianas ocorre em áreas primárias (DE VALOIS; DE VALOIS, 1988; MANAHILOV; SIMPSON, 2001; WILKINSON et al., 2000), mas, o processamento intermediário até a percepção da imagem envolve também áreas secundárias da visão como V4 e temporal inferior. Os achados das pesquisas de Wilkinson et al. (2000) com técnicas de imagens de ressonância magnética funcional, consubstanciados nos estudos neurofisiológicos realizados em primatas, reforçam que as áreas secundárias são processadas por estímulos espaciais em coordenadas polares.

O estímulo de frequências angulares é conhecido na literatura por outras denominações, como grades radiais e polares, estímulo em moinho de vento, entre outros (GALLANT; BRAUN; VAN ESSEN, 1993; GALLANT et al., 1996; WILKINSON et al., 2000).

O contraste das frequências espaciais angulares, segundo pesquisas de Simas e Santos (2006), varia em números inteiros de ciclos por 360°. O estímulo de frequências angulares é adimensional, de valores inteiros e a configuração de suas frequências espaciais angulares independe da distância do observador (SIMAS; SANTOS, 2002).

De acordo com Simas (1985), o estímulo de frequências angulares é o resultado da adição de um componente ortogonal ao estímulo alvo radial J_0 (circulares e simétricos) elaborado por Kelly e Magnuski (1975).

Entretanto, são poucos os estudos com o emprego do estímulo de frequências angulares na avaliação da SC do sistema visual, especialmente da EM. A iniciativa de empregá-lo surge, portanto, como uma investigação inovadora.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho foi avaliar a SC em adultos com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR) através da mensuração da FSC com estímulos de grade senoidal vertical e de frequências angulares.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Mensurar e caracterizar a FSC com estímulos de grade senoidal vertical e de frequências angulares, em adultos com EMRR;

4.2.2 Mensurar a FSC com estímulos de grade senoidal vertical e de frequências angulares, em adultos sem EM para constituir um grupo controle;

4.2.3 Comparar a FSC dos adultos com EMRR e sem EM com estímulos de grade senoidal vertical e de frequências angulares.

5 MÉTODOS

5.1 Participantes

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (Anexo A).

Participaram do estudo 20 voluntários, na faixa etária de 21 a 44 anos, sendo 10 com diagnóstico de esclerose múltipla clinicamente definida (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005), da forma clínica RR (LUBLIN; REINGOLD, 1996) e com escore de no mínimo 1,0 e no máximo 3,5 na Expanded Disability Status Scale (EDSS) (KURTZKE, 1983). Nenhum deles teve história de NO, embora 6 apresentassem como primeiro sintoma o acometimento do sistema visual, entre os quais: visão dupla, diplopia, escotoma e nistagmo. Esses sintomas tiveram resolução completa após o tratamento do primeiro surto. Informações clínicas adicionais seguem na Tabela 1.

Os outros 10 voluntários foram selecionados para o grupo controle e não possuíam qualquer comprometimento neurológico ou oftalmológico. Os dois grupos da pesquisa não tinham conhecimentos prévios sobre os testes e passaram pelo mesmo período de adaptação e aprendizagem.

Foram retirados os casos de neuropatia periférica, neurite óptica, catarata, ambliopia, estrabismo, glaucoma, hipertensão, acidente vascular encefálico, migrânea, depressão, tabagismo e alcoolismo. Por essa razão, houve uma redução de 35 para 20 no número total de participantes envolvidos nos testes que foram desenvolvidos no período de março a novembro de 2010.

Os adultos com EM são acompanhados por neurologistas da rede particular de João Pessoa-PB e foram encaminhados na fase de remissão dos sintomas. A escolha do período dos testes levou em consideração a administração dos medicamentos de modo que foram realizados a partir de 24 horas da última aplicação.

A participação requeria a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Todos os voluntários tiveram desempenho satisfatório no teste de visão cromática com lâminas de Ishihara e AV 20/20, normal ou corrigida. Esta foi mensurada através de optótipos “E” de Rasquin em alto contraste, a 400 cm de distância e de forma monocular (RUBIN et al., 2000).

Participantes	Idade	Sexo	EDSS	Tempo da doença a partir do diagnóstico	Localização das lesões*
1	28	M	3,5	1 ano e 8 meses	Lesões periventriculares, subcorticais frontoparietais e no tegmento pontino à direita.
2	32	M	1,5	9 anos	Lesões periventriculares, centros semiovais, junção caloso-septal e peritrigonal.
3	21	M	2,0	4 meses	Lesões supratentoriais e periventriculares, notadamente na coroa radiada; no centro semioval; junção caloso-septal; lobo occipital, posterior ao giro parahipocampal e lobo frontal na região perisilviana. Outras lesões no mesencéfalo, na ponte, bulbo e hemisférios cerebelares.
4	21	F	3,5	3 anos	Lesões periventriculares, no centro semioval, na coroa radiada, nas regiões subinsulares, nos braços posteriores da cápsula interna, nos pedúnculos cerebelares médios e no bulbo.
5	44	F	2,0	1 ano	Lesões periventriculares, no centro semioval e na junção caloso-septal. Lesões na medula espinal entre C3-C4.
6	28	F	3,0	2 anos e 6 meses	Lesões no centro semioval e na junção caloso-septal.
7	32	F	1,5	3 anos	Lesões no centro semioval e perpendiculares ao corpo caloso apresentando irregularidades na junção caloso-septal.
8	39	F	1,0	5 meses	Lesões periventriculares, na junção caloso-septal. Lesões na medula espinal entre C2-C6.
9	21	F	2,0	4 meses	Lesões periventriculares, bilateralmente, no centro semioval, nas regiões subcorticais de ambos os hemisférios cerebrais e cerebelares.
10	42	F	3,0	16 anos	Lesões periventriculares, no centro semioval, no corpo caloso e nos hemisférios cerebelares.

*Registros obtidos por Imagem de Ressonância Magnética com as técnicas de T₂ – Weighted e gadolinium-enhanced e T₁ – Weighted. Autorizada conforme TCLE (Apêndices A e B).

5.2 Materiais e Métodos

5.2.1 Equipamentos

Para a realização dos testes foi utilizado um monitor de vídeo LG (*Cathodic Ray Tube*) colorido de 19 polegadas com entrada VGA e DVI. Conectou-se ao monitor um BITS ++ que é um processador de vídeo digital produzido pela *Cambridge Research Systems* para aumentar a luminância do monitor e seu alcance dinâmico. Um monitor comum com 24 bits por pixel fornece 256 níveis de escalas de cinzas e o BITS ++ consegue aumentar 64 vezes o valor desses níveis para proporcionar melhor definição dos estímulos visuais.

A luminância da tela foi calibrada com correção gama e mensurada com um fotômetro ColorCAL (*Cambridge Research Systems*). Foram disponibilizadas uma cadeira e uma mesa sendo esta equipada com um fixador frontal e mental. Para responder aos estímulos apresentados os participantes utilizaram um *mouse*.

5.2.2 Estímulos

Para mensurar a FSC foram utilizados estímulos elementares acromáticos, circulares e estáticos com 4,7 graus de ângulo visual. Os padrões utilizados foram grade senoidal vertical com frequências espaciais de 0,5; 1,25; 2,5; 4; 7,5; 10 e 20 cpg, estímulo de frequências angulares com frequências espaciais de 1, 2, 4, 24 e 48 ciclos/360° e um estímulo neutro com padrão homogêneo de luminância (Figura 5). Todos foram apresentados aos voluntários a uma distância de 300 cm mensurada entre o centro da tela do monitor e a linha horizontal da visão do observador.

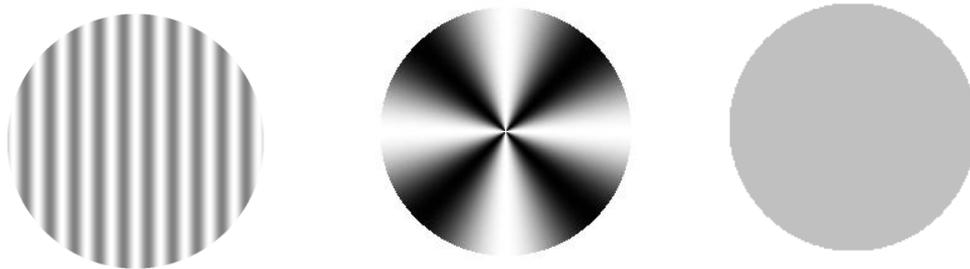


Figura 5. Exemplos de estímulos de frequências espaciais: grade senoidal vertical em cpg, frequência angular em ciclos/360° e neutro com luminância média homogênea, respectivamente.

5.3 Local do estudo

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

5.4 Procedimento

Para avaliar a SC foi empregado o método psicofísico da escolha forçada (WETHERILL; LEVITT, 1965) que se baseia na probabilidade de acertos do voluntário. Neste método o participante tem que escolher, entre dois estímulos sucessivamente apresentados, qual deles contém a frequência espacial do teste (grade senoidal vertical ou de frequências angulares). O estímulo neutro possui padrão homogêneo de luminância média.

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 50 oportunidades de escolhas entre os dois estímulos, de teste e o neutro, são obtidos 10 valores de contraste máximos e mínimos (reversões). Assim, os estímulos grade senoidal vertical e de frequências angulares foram percebidos pelo voluntário 79% das vezes.

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 por 2s. Depois de um intervalo de 1s o próximo estímulo 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. Em outras palavras, o intervalo entre tentativas era de 3s independente de a resposta ser correta ou não.

Os voluntários eram orientados, antes da sessão, a pressionarem o botão esquerdo do *mouse* quando julgassem que o estímulo do teste (grade senoidal vertical ou de frequências angulares) tivesse sido apresentado primeiro; e o botão direito do mouse quando julgassem que o estímulo do teste tivesse apresentado em segundo lugar, isto é, após o estímulo neutro. Assim sendo, a tarefa do voluntário era escolher sempre o estímulo que continha o padrão de grade senoidal vertical ou de frequências angulares conforme ilustração da Figura 6, a seguir.



Figura 6. Simulação de uma sessão experimental.

Cada uma das frequências espaciais dos dois estímulos pesquisados foi estimada duas vezes em dias diferentes. Todos os participantes, com EM e sem EM, passaram por todas as condições, em dias diferentes. As estimativas das curvas da FSC foram registradas com visão binocular (RUBIN et al., 2000), na condição fotópica e com luminância média da tela do monitor de 41,05 candelas por metro quadrado (cd/m^2).

5.5 Análises dos dados

Após cada sessão experimental, o programa produziu uma folha de resultados com a situação experimental e os dez valores de contraste conseguidos pelas reversões. Os valores de contraste obtidos para cada padrão de frequência espacial foram agrupados em planilhas por condição (voluntários com EM e voluntários controle) e a grande média foi utilizada como estimativa da SC em função de cada frequência espacial testada. Em seguida foi aplicada a análise de variância para medidas repetidas e o teste post-hoc Newman-Keuls. A interpretação do nível de significância estatística e a construção dos gráficos foram feitos pelo *software* Statistica versão 10 da StatSoft.

6 RESULTADOS

Artigo Original

Evaluation of contrast sensitivity in relapsing-remitting multiple sclerosis by stimuli on polar and cartesian coordinates

VIEIRA, J. G.^{a,d,e}; MENDES, L. C.^{a,d,e}; GALDINO, M. K. C.^{a,d,e}; SANTOS, N. A.^{c,d}; SIMAS, M. L. B.^{a,b,e}.

^aPós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco

^bDepartamento de Psicologia, Universidade Federal de Pernambuco

^cDepartamento de Psicologia da Universidade Federal da Paraíba

^dLaboratório de Percepção Neurociências e Comportamento (LPNeC) - UFPB

^eLaboratório de Percepção Visual (LabVIs) – UFPE

ABSTRACT

Previous studies have shown that Multiple Sclerosis (MS) affects the visual system, and reduced contrast sensitivity (CS) is one of the most common losses. Changes in the CS can be predicted by the Contrast Sensitivity Function (CSF). The aim of this study was to evaluate the CS to vertical sine-wave gratings and angular frequency stimuli. Twenty participants from 21 to 44 years old, of both genders, with normal, or corrected to normal, visual acuity (10 volunteers with clinically definite MS of relapsing-remitting clinical form, with no history of optic neuritis, and 10 healthy volunteers for control group). The method used for estimating the CSF was the forced-choice within a detection paradigm. Results showed that MS affects CS for both classes of stimuli. Significant differences were found at maximum sensitivity (and neighboring lower frequencies) to sine-wave gratings, i.e., at spatial frequencies of 1.25, 2.5 and 4 (cpd) ($p < 0.001$), and to 4, 24 and 48 cycles/360° ($p < 0.001$) angular frequencies. These findings suggest that MS broadly affects the central nervous system, mostly at its maximum contrast sensitivities and neighboring lower frequencies, also compromising the sensory processing of both, primary and secondary visual areas.

Keywords: Multiple Sclerosis; Vision Disorders; Angular Stimuli Frequency; Contrast Sensitivity; Psychophysics.

1. Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating disease of central nervous system, and it is considered a chronic, immune-mediated neurological disorder (Charil and Filippi, 2007; Kornek and Lassmann, 2003; Fusco et al., 2010; Havrdova et al., 2010). Neurodegeneration is another important aspect in its pathogenesis (Prinster et al. 2006; Cohen, 2009; Bendfeldt et al., 2010).

Visual dysfunctions are unique characteristics of this disease, and optic neuritis is the most common initial clinical manifestation (Glisson and Galleta, 2009). However, other visual impairments may be present in MS, even when visual acuity is normal, and there is no history of optic neuritis (Fisher et al., 2006). But significant losses in contrast sensitivity (CS) have frequently been found.

Contrast Sensitivity is defined as the reciprocal of contrast threshold, and the variation in CS over a range of spatial frequencies is described as the Contrast Sensitivity Function (CSF) (Campbell and Robson, 1968). The CSF is commonly described in logarithmic units of contrast sensitivity as a function of spatial frequency (normally expressed in cycles per degree of visual angle, cpd) (Campbell, 1983), and it reproduces the shape of an inverted letter "U" (Leguire et al., 2011) whose peak refers to (maximum contrast sensitivity), and attenuation occurs at low and high spatial frequencies (Logi et al., 2001).

The CSF is one of the main tools used in theoretical and clinical analysis of sight or vision structure (Adams and Courage, 2002). It has been used to describe the response of the human visual system to elementary stimuli with psychophysical paradigms (Caruana et al., 2000). The characterization of visual damage or loss inferred by the CSF will therefore depend on the spatial configuration of the stimulus pattern used (Flanagan and Markulev, 2005).

The vertical sine-wave gratings are considered as spatially periodic stimuli (Díez-Ajenjo and Capilla, 2010), defined in a system of Cartesian coordinates, historically and frequently used in research using different methods (Regan et al. 1977; Arden, 1978 ; Thurtell et al. 2009; Balcer and Frohman, 2010; Leguire et al., 2011). This pattern is mostly processed in striatal (primary) areas of vision, i.e., V1 (Wilkinson et al., 1998, Wilson et al., 1997).

The pattern of angular frequency stimulus is defined in a system of polar coordinates. This stimulus is dimensionless, and its configuration is independent of distance from the observer (Simas and Santos, 2006). In this stimulus, contrast varies with angle, and angular frequencies are always given by an integer number of cycles per 360 degrees. According to

Simas (1985), the angular frequency stimulus is the result of adding an orthogonal component to the target stimuli radial J_0 (circular and symmetrical) designed by Kelly and Magnuski (1975).

The findings of Wilkinson et al. (2000) with the techniques of functional magnetic resonance images show us that these patterns in polar coordinates would be processed at extrastriate visual areas (secondary) vision, i.e., V4, and inferior temporal cortex. However, there are few theoretical and clinical studies with stimuli defined by polar coordinates, particularly with MS. Therefore, the objective of our study was to evaluate CS in adults with multiple, relapsing-remitting sclerosis, by measuring the CSF using sine-wave vertical gratings and angular frequency stimuli.

2. Results

An Anovas for repeated measures with one factor between and one factor within participants showed significant effects for Groups ($p < 0.001$), spatial frequency ($p < 0.001$) and groups vs spatial frequency ($p < 0.001$).

Figure 1 shows the CSF of participants with MS and of healthy participants, for vertical sine-wave gratings. Contrast sensitivity curves presented similar profiles; maximum sensitivity occurred in spatial frequency at 4 cpd, for both groups. On average, participants with MS needed 0.65, 0.73, 0.70, 0.77, 0.85, 0.84, and 0.85 more contrast than healthy participants for spatial frequencies of 0.5, 1.25, 2.5, 4, 7.5, 10, and 20 cpd respectively. Analyses with Newman-Keuls' post-hoc test showed significant differences for frequencies 1.25, 2.5 and 4 cpd ($p < 0.001$).

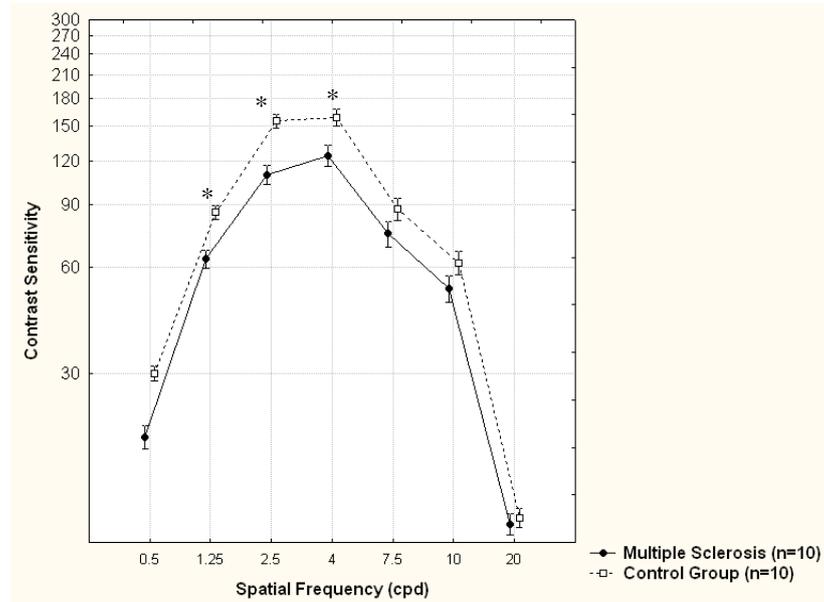


Figure 1. Curves of contrast sensitivity of participants with MS and of healthy participants for vertical sine-wave gratings. Error bars represent standard error of the mean for each frequency (0.5, 1.25, 2.5, 4, 7.5, 10 and 20 cpd), at $p < 0.001$.

Another Anovas for repeated measures with one factor between and one factor within-subjects showed significant effects for groups ($p < 0.001$), angular spatial frequency ($p < 0.001$) and groups vs angular spatial frequency ($p < 0.001$).

Figure 2 shows the CSF of subjects with MS and of control participants to angular frequency stimuli. The curves also presents similar profiles, but show an elevation when compared to CS to vertical sine-wave gratings (Fig. 1). This demonstrates a greater sensitivity of the human visual system to the angular frequency stimuli. Moreover, participants with MS needed about 0.84, 0.77, 0.67, 0.75 and 0.75 more contrast to see angular spatial frequencies of 1, 2, 4, 24 and 48 cycles/360°, respectively, then participants without MS. Analyses with Newman-Keuls' post-hoc test showed statistically significant differences for angular spatial frequencies of 4, 24 and 48 cycles/360° ($p < 0.001$).

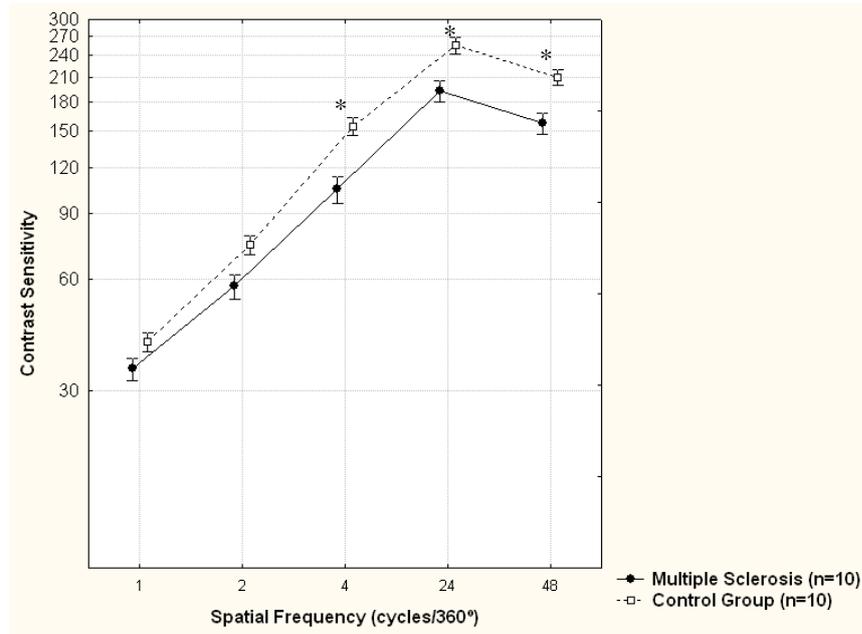


Figure 2. Curves of contrast sensitivity for participants with MS and for healthy participants to angular frequency stimuli. Error bars represent standard error of the mean for each frequency (1, 2, 4, 24 and 48 cycles/360°), at $p < 0.001$.

3. Discussion

This study compared the CS in adults with relapsing-remitting multiple sclerosis to CS of healthy adults by measuring the CSF for two classes of spatial frequency stimuli: vertical sine-wave gratings and angular frequency stimuli. Visual impairment was found in the middle range of maxima sensitivities to spatial frequencies of both classes of stimuli. These results confirm several studies that have shown the presence of subclinical changes in the visual system of people with MS (Balcer and Frohman, 2010; Sisto et al., 2005). In the study by Logi et al. (2001), participants with MS needed more contrast to see spatial frequencies of vertical sine-wave gratings tested (0.5, 1, 3.7, 5, 10 and 20 cpd). These findings with vertical sine-wave gratings also reproduce important observations of Regan et al. (1977) regarding the evaluation of CS in MS. They showed changes in the average spatial frequency of the CSF. This occurred in a similar way with the search of Sisto et al. (2005) using the CSV-1000 test, but with mid-high frequencies (12 and 18 cpd).

Fisher et al. (2006) measured the CS of volunteers diagnosed with MS with another method, the Pelli-Robson's pack of letters, and also found a reduction in sensitivity of these volunteers, when compared to healthy subjects. Most of the studies above seem to described performance of the visual system of volunteers suffering of MS and of those healthy with

normal visual acuity. According to Balcer and Frohman (2010), the traditional vision tests that measure visual acuity with high-contrast, as Snellen's ones, have been insufficient to detect subtle visual changes, or when there is no history of optic neuritis. Given this, it seems that this population expressed a peculiar kind of visual impairment that is evident when the measurements are performed with the CS low contrast.

In this direction, two studies found impairment of visual acuity, in people with MS, using Sloan's table of letters (Fisher et al., 2006, Mowry et al., 2009), which measures the accuracy with low-level contrast. Thus, the FSC can be considered as a valuable tool for early detection of visual dysfunction in MS. This is because it evaluates the performance of the human visual system at various levels of contrast (Schwartz, 2004).

The behavior of the CSF for vertical sine-wave gratings (Fig. 1) showed that the range of greatest sensitivity occurred at spatial frequencies of 2.5 and 4 cpd for both groups, confirming the general pattern found in the literature (Campbell and Maffei, 1974, Campbell and Robson, 1968). In other words, the human visual system is more sensitive to medium spatial frequencies and less sensitive to low and high frequencies.

Moreover, there are no studies to date that assessed the CS to angular frequency stimuli in MS. Thus, we chose to measure the FSC also with vertical sine-wave gratings, to have a parameter of observations with the two stimuli in the same sample population allowing comparisons with previous studies. Logi and cols. (2001) identified that the decrease in CS in MS was maximized when spatial frequency was measured with vertical sine-wave gratings. Assuming that the stimuli in Cartesian coordinates are processed in the primary areas of vision, and that the stimulus patterns in polar coordinates, in the secondary areas, then the analysis with angular frequency stimuli provided a more extensive investigation on the effects of the pathogenesis of MS in CS. For this reason, we also chose a greater range of spatial frequencies, particularly for vertical sine-wave gratings, according to observations by Díez-Ajenjo and Pascual Capilla (2010).

The analysis of results showed that the curve of contrast sensitivity to angular frequency stimuli was similar to vertical sine-wave gratings, with maximum sensitivity in the segment corresponding to frequencies of 24 and 48 cycles/360°.

Another major contribution was the observation that the CS to angular frequency stimuli is higher than to vertical sine-wave gratings, considering that the human visual system needs less contrast to identify angular frequency stimuli (Simas et al., 1997). This can be better observed when comparing the performance of volunteers presented in (Fig. 1) with those presented in (Fig. 2), showing a higher range in the logarithmic scale for CS to angular spatial

frequencies.

The selection of volunteers with MS of relapsing-remitting clinical form came from the fact that over 85% of cases begin the course of this disease with this clinical expression (Courtney et al., 2009). In addition, we included only those patients who had normal visual acuity and equivalent in both eyes; good performance of color vision; and had no history of optic neuritis. The idea was that the alterations found were attributed to changes in the processing of contrast caused by MS, and not to other visual changes resulting from the disease. The proposal also was to observe whether these changes were already seen in the initial course of the disease, and that the evaluation of the CS could be made in a binocular manner (Rubin et al., 2000).

In summary, the results converge to suggestions that CS is a promising candidate in evaluating visual dysfunction caused by MS (Fischer et al., 2006; Sisto et al., 2005, Herbst et al., 1997, Frohman et al., 2005). These findings suggest that MS alters the mechanisms responsible for visual processing of contrast, especially for the medium spatial frequencies of stimuli in Cartesian coordinates (sine-wave gratings) and polar (angular frequency stimuli), which are processed by different areas of the visual cortex. From this, it is believed that this disease can affect the central nervous system broadly, for compromising the sensory processing of stimuli in primary and secondary areas of vision.

4. Method

4.1. Participants

This research was approved by the local Committee of Research Ethics. Volunteer participation required the signing of a consent form. The study included 20 volunteers (21-44 years old), 10 diagnosed with clinically definite MS (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005), and relapsing-remitting clinical form (Lublin and Reingold, 1996). None of the subjects had optic neuritis. All patients were referred to the experiments in the phase of symptom remission. The choice of the period of the tests took into account the administration of medication, so that the experiments were performed 24 hours from the last application. The characteristics and additional clinical information about these volunteers are seen in table 1. The other 10 volunteers, all of them without neurological or ophtalmological damages, were randomly selected for participation in the control group.

Both groups had no prior knowledge of the tests and attended the same period of

training prior to the experiments. All volunteers showed satisfactory performance in testing color vision with Ishihara plates, besides a 20/20 visual acuity, normal, or corrected to normal. The latter was measured with Rasquin's "E" optotypes in high contrast, at 400 cm away from screen, monocularly (Rubin et al., 2000). All the cases of depression, peripheral neuropathy, optic neuritis, cataract, amblyopia, strabismus, glaucoma, hypertension, stroke, migraine, smoking, and alcoholism did not participated in the experiments.

Table 1 - Clinical characteristics of participants with multiple sclerosis

Participants	Age	Sex	EDSS *	Time of disease from diagnosis	Location of lesions **
1	28	M	3.5	1 year and 8 months	Periventricular lesions, semiovais centers, and joint calososeptal peritrigonal
2	32	M	1.5	9 years	Periventricular lesions, semiovais centers, and joint calososeptal peritrigonal
3	21	M	2.0	4 months	Supratentorial and periventricular lesions, especially in the corona radiata, in the center semioval; calososeptal junction, occipital lobe, posterior parahippocampal gyrus and the frontal lobe in the perisylvian region. Other lesions in the midbrain, pons, medulla, and cerebellar hemispheres
4	21	F	3.5	3 years	Periventricular lesions in central semioval, in the corona radiata, in subinsulares regions, in posterior arms of the internal capsule, in the middle cerebellar peduncles.
5	44	F	2.0	1 year	Periventricular lesions, in the semioval center, and at the calososeptal junction. Spinal cord injuries between C3 and C4
6	28	F	3.0	2 years and 6 months	Lesions at the semioval center, and in the calososeptal junction
7	32	F	1.5	3 years	Semioval lesions in the center and perpendicular to the corpus callosum, showing irregularities in the calososeptal junction
8	39	F	1.0	5 months	Periventricular lesions, at the calososeptal junction. Spinal cord injuries between C2 and C6
9	21	F	2.0	4 months	Periventricular lesions, bilaterally, at the semioval center, in subcortical regions of both cerebral and cerebellar hemispheres
10	42	F	3.0	16 years	Periventricular lesions, in the semioval center, in the corpus callosum, and in the cerebellar hemispheres

* EDSS = Expanded Disability Status Scale (Kurtzke, 1983)

** Records obtained by Magnetic Resonance Imaging, with the techniques T₂-Weighted gadolinium-enhanced, and T₁-Weighted

4.1 Materials and methods

4.1.1. Equipaments

For the tests, we used a 19 inches, colored, LG video monitor (Cathodic Ray Tube), and a video processor BITS + + (from Cambridge Research Systems) to increase the dynamic range of contrast levels. Both, the screen luminance calibration and the gamma correction were made with a ColorCal photometer using the specific programs for this equipment (also from

Cambridge Research Systems).

To measure the CSF, we used achromatic stimuli, static, circular, and with a diameter of 4,7 degrees of visual angle, presented in the center of the monitor screen. The vertical sine-wave gratings, with spatial frequencies of 0.5, 1.25, 2.5, 4, 7.5, 10, and 20 cpd, and angular frequency stimuli of 1, 2, 4, 24 and 48 cycles/360°. We also used a gray circle at mean luminance (neutral stimulus) (Figure 3).

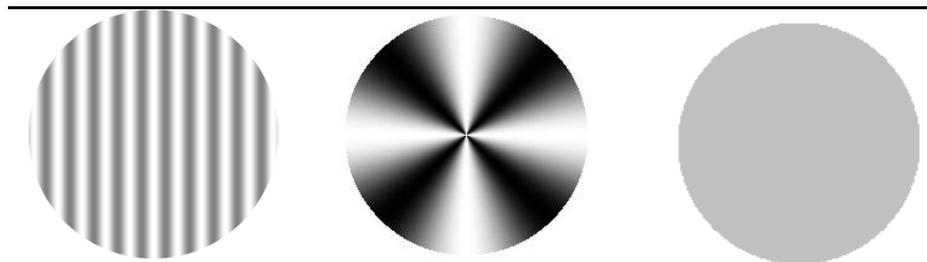


Figure 3. Examples of spatial frequency stimuli: vertical sine-wave grating in cpd; angular frequency in cycles/360°; and neutral, at mean luminance.

4.2. Experimental procedures

To evaluate CS we employed a psychophysical forced-choice method (Wetherill and Levitt, 1965) within a detection paradigm, in which the volunteer had to choose between two stimuli, one containing the test frequency (sine-wave grating or angular frequency stimulus). This method is based on the probability of correct consecutive choices made by the participant so, following three consecutive correct responses, contrast is decreased by 20% and, following each error, contrast is increased by 20%. Measurements of the FSC were carried out binocularly (Rubin et al., 2000), at a distance of 300 cm from the monitor display, in photopic conditions, with mean luminance set at 41.05 cd/m².

Participants were subjected to successive discriminations between stimulus pairs presented at the center of the monitor screen. The order of stimulus presentation was random. Prior to each experimental session, volunteers were instructed to press the left button of the mouse (or the number 1) when they perceived the test stimulus in first presentation interval; and the right button (or number 2) when they perceived the test stimulus in the second interval. Each stimulus was presented for two seconds, with interstimulus intervals of 1 s. The intervals between the trials lasted a minimum of 3 s, starting only after each response by the participant.

The experimental sessions, for each test frequency, began with contrast levels set at suprathreshold levels. Also, experiments only initiated when participants fully understood the procedure as directed. The number of presentations needed to determine the threshold contrast varied depending on the correct responses and errors of the observer, and depended on the criterion of five maxima and five minima per session. Two measures for each frequency were obtained for all volunteers; with MS or without, always on different days.

Acknowledgments

We thank the funding agencies: National Research Council (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education's Human Resources (CAPES), and Foundation for Science and Technology of Pernambuco State (FACEPE). Thanks also to the Multiple Sclerosis Association of Paraíba (APBEM) and neurologist Etelvina Bianca Santos de Oliveira.

REFERENCES

- Adams, R. J., Courage, M. L., 2002. Using a single test to measure human contrast sensitivity from early childhood to maturity. *Vision Res.* 42, 1205-1210.
- Arden, G. B., 1978. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *Brit. J. Ophthalmol.* 62, 198-209.
- Balcer, L. J., Frohman, E. M., 2010. Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. *Neurology.* 74, 16-23.
- Bendfeldt, K., Egger, H., Nichols, T. E., Loetscher, P., Denier, N., Kuster, P., 2010. Effect of immunomodulatory medication on regional gray matter loss in relapsing –remitting multiple sclerosis - A longitudinal MRI study. *Brain Res.* 1325, 174-182.
- Campbell, F. W., 1983. Why do we measure contrast sensitivity? *Behav. Brain Res.* 10, 87-97.
- Campbell, F.W., Maffei, L., 1974. Contrast and spatial frequency. *Sci. Am.* 231, 106-114.
- Campbell, F. W., Robson, J. G., 1968. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J. Physiol.* 197, 551-566.
- Caruana, P. A., Davies, M. B., Weatherby, S. J. M., Williams, R., Haq, N., Foster, D. H. et al., 2000. Correlation of MRI lesions with visual psychophysical deficit in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 123, 1471-1480.
- Charil, A., Filippi, M., 2007. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 259, 7-15.
- Cohen, J. A., 2009. The future of multiple sclerosis treatment. *J. Neurol. Sci.* 277, 55 - 61.

- Courtney, A. M., LCSW-ACP, K. T., BSN, G. R., Frohman, L., 2009. Multiple Sclerosis. *Med. Clin. N Am.* 93, 451–476.
- Díez-Ajenjo, M. A., Capilla, P., 2010. Spatio-temporal contrast sensitivity in the cardinal directions of the colour space. *J. Optom.* 3, 2-19.
- Fisher, J. B., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Galetta, S. L., Volpe, N. J., Nano-Schiavi, M. L., et al., 2006. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 113,2, 324-332.
- Flanagan, P., Markulev, C., 2005. Spatio-temporal selectivity of loss of colour and luminance contrast sensitivity with multiple sclerosis and optic neuritis. *Ophthal. Physiol. Opt.* 25, 25-57.
- Frohman, E.M., Frohman, T.C., Zee, D.S.; McColl, R., Galetta, S., 2005. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 4, 2, 111-121.
- Fusco, C., Guerini, F. R., Nocera, G., Ventrella, G., Caputo, D., Valentino, M. A., 2010. KIRs and their HLA ligands in remitting-relapsing multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 229, 232-237.
- Glisson, C. C., Galetta, S. L., 2009. Nonconventional optic nerve imaging in multiple sclerosis. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 19, 71-79.
- Havrdova, E., Galetta, S., Stefoski, D., Comi, G., 2010. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurol.* 74, 3-7.
- Herbst, H., Ketabi, A., Thier, P., Dichgans, J., 1997. Comparison of psychophysical and evoked potential methods in the detection of visual deficits in multiple sclerosis. *Electroen. Clin. Neuro.* 104, 82-90.
- Kelly, D. H., Magnuski, H. S., 1975. Pattern detection and the two-dimensional Fourier transform: circular targets. *Vision Res.* 15, 911-915.
- Kornek, B., Lassmann, H., 2003. Neuropathology of multiple sclerosis – new concepts. *Brain. Res. Bull.* 61, 321-326.
- Kurtzke, J. F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurol.* 33, 1444-1452.
- Leguire, L. E., Algaze, A., Kashou, N. H., Lewis, J., Rogers, G. L., Roberts, C., 2011. Relationship among fMRI, contrast sensitivity and visual acuity. *Brain Res.* 1367, 162-169.
- Loli, F., Pellegrinetti, A., Bonfiglio, L., Baglini, O., Siciliano, G., Lucide, A. et al., 2001. Effects of grating spatial orientation on visual evoked potentials and contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 103, 97-104.
- Lublin, F.D., Reingold, S. C., 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurol.* 46, 907-911.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121-127.

- Mowry, E. M., Loguidice, M. J., Daniels, A. B., Jacobs, D. A., Markowitz, C.E., Galetta, S. L. et al., 2009. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J. Neurol. Neurosur. Ps.* 80, 767-772.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 58, 840-846.
- Prinster, A., Quarantelli, M., Orefice, G., Lanzillo, R., Brunetti, A., Mollica, C. et al., 2006. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 29, 859-867.
- Regan, D., Silver, R., Murray, T. J., 1977. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis – Hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. *Brain* 100, 563-579.
- Rubin, G. S., Muñoz, B., Bandeen-Roche, K., West, S. K., 2000. Monocular versus binocular visual acuity as measures of vision impairment and predictors of visual disability. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 41, 3327-3334.
- Schwartz, S. H., 2004. *Visual perception: A clinical orientation*, 3^a ed. New York, McGraw Hill.
- 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. B., Santos, N. A., 2006. Narrow-band 1, 2, 3, 4, 8, 16, 24, 32, 48, 64 and 96 cycles/360° de frequências angulares frequency filters. *Span. J. Psychol.* 9, 2, 240-248.
- Simas, M. L. B., Santos, N. A., Thiers, F. A., 1997. Contrast sensitivity to de frequências angulares frequency stimuli is higher than that for sinewave gratings in the respective middle rang. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30,5, 633-636.
- Sisto, D., Trojano, M., Vetrugno, M., Trabucco, T., Iliceto, G., Sborgia, C., 2005. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, frequency-doubling perimetry, standard perimetry and contrast sensitivity. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 46, 4, 1264-1267.
- Thurtell, M. J., Bala, E., Yaniglos, S. S., Rucker, J. C., Peachey, N. S., Leigh, R. J., 2009. Evaluation of optic neuropathy in multiple sclerosis using low-contrast visual evoked potentials. *Neurol.* 73, 1849-1857.
- Wetherill, G. B., Levitt, H., 1965. Sequential estimation of points on a psychometric function. *Br. J. Math. Stat. Psychol.*, 48, 1-10.
- Wilkinson, F., Wilson, H. R., Habak, C., 1998. Detection and recognition of radial frequency patterns. *Vision Res.* 38, 3555-3568.
- Wilkinson, F., James, T. W., Wilson, H. R., Gati, J. S., Menon, E. S., Goodale, M. A., 2000. An fMRI study of the selective activation of human extrastriate form vision areas by radial and concentric gratings. *Curr. Biol.* 10, 1455-1458.

Wilson, H. R., Wilkinson, F., Asaad, W., 1997. Concentric orientation summation in human form vision. *Vision Res.* 37, 17, 2325-2330.

7 DISCUSSÃO GERAL

A EM é uma doença neurológica crônica do SNC de caracterização complexa e progressivamente incapacitante (MOREAU, 2009).

Entre os aspectos da patogenia da EM que influenciam a progressão está a atrofia da substância branca e cinzenta derivada da neurodegeneração. Essa concepção está associada às já bem discutidas características neuroinflamatórias, imunológicas e às múltiplas lesões desmielinizantes existentes em diversas áreas do SNC na EM (BARCELLOS et al., 2002; BENDFELDT et al., 2010; CHARIL; FILIPPI, 2007; HORSSSEN et al., 2011).

A característica marcante dessas lesões desmielinizantes na EM é sua forma de apresentação no tempo e no espaço, ou seja, é peculiar que existam, simultaneamente, glioses junto às lesões recentes dispersas em locais variados no SNC (WINQUIST et al., 2007). A documentação dessas lesões, portanto, é realizada por IRM, considerado uma importante ferramenta paraclínica de investigação da EM (FILIPPI et al., 2010). Contudo, a IRM não contempla todos os aspectos apresentados pela complexidade patológica da EM (GLISSON; GALETTA, 2009). Algumas pesquisas até revelam uma forte correlação entre a SC e a imagem de ressonância magnética funcional no estudo de doenças que afetam o sistema visual (LEGUIRE et al., 2011).

Além da IRM, existem as investigações neurofisiológicas realizadas pelo PVE e potencial motor evocado os quais trazem importantes contribuições acerca do entendimento das alterações no processamento sensorial da EM (FUHR et al., 2001; ROT; MESEC, 2006). Entretanto, segundo observações de Logi et al. (2001), as técnicas neurofisiológicas são cada vez mais utilizadas em associação com a SC para aumentar a sensibilidade no reconhecimento de aspectos próprios da EM relacionadas às disfunções visuais (SISTO et al., 2005; THURTELL et al., 2009). Entre as características importantes de se avaliar a SC através da FSC na EM é a possibilidade de identificar prejuízos visuais subclínicos que são mais bem documentados em condições de baixo contraste (FROHMAN et al., 2005; MCANANY; ALEXANDER, 2006).

Com a proposta de se caracterizar a FSC em estágios mais precoces da doença e generalizar os resultados, adotou-se o critério de selecionar participantes adultos EM da forma clínica RR que corresponde à expressão clínica mais frequente no curso inicial da doença (MILO; KAHANA, 2010). Além disso, que eles tivessem baixo escore na EDSS, menor tempo com a doença, AV 20/20 (ou melhor) e não tivessem história de NO. Apesar dessas condições

clínicas, as alterações na SC das pessoas com EMRR demonstraram um significativo prejuízo em relação ao grupo controle. O comportamento da FSC foi semelhante para o estímulo de grade senoidal vertical e de frequências angulares, ou seja, com os dois estímulos o segmento de máxima sensibilidade da curva sofreu redução nos adultos com EMRR (Figura 1 e Figura 2).

Isso pode estar relacionado com o fato das estruturas do sistema visual ocupar extensas áreas do cérebro e ser suscetível aos fatores metabólicos e mecânicos que as lesões desmielinizantes provocam (CARUANA et al., 2000). Pois, sugere-se que tais lesões possam afetar o sistema visual de forma direta ou indireta desde as fibras do nervo óptico, quiasma, trato óptico, radiações até alcançar o córtex cerebral (BALCER; FROHMAN, 2010).

Em consonância com essas observações, um número significativo de voluntários com EMRR, no presente estudo, apresentou lesões nas regiões periventriculares, frontoparietais, no centro semioval, corpo caloso e subcorticais (Tabela 1). Provavelmente as consequências dessas lesões não se limitariam apenas ao comprometimento das áreas primárias da visão.

Mudanças na SC podem ser consequência também da atrofia da substância branca e cinzenta que acontece mais precocemente na EM (AUDOIN, 2006; DELUCA; EDERS; ESIRI, 2004; GIORGIO, 2008) segundo dados de tomografia por coerência óptica (FISHER et al., 2006) e morfometria baseada em voxel (PRINSTER et al., 2006).

A soma dos resultados deste trabalho parece indicar também, o envolvimento da via P, não pelas propriedades espaço-temporal e pelo processamento de estímulos cromáticos evidenciados nas pesquisas de Flanagan e Markulev (2005), mas, devido à condição fotópica de luminância, ao processamento de estímulos estáticos (BENEDECK et al., 2003; MERIGAN; KATZ; MAUNSELL, 1991) e por ser uma via de axônios curtos. Essa última característica, associada ao fato da via parvocelular possuir pelo menos 80% das fibras do nervo óptico, pode torná-la mais vulnerável àquelas injúrias metabólicas e mecânicas anteriormente mencionadas (CARUANA et al., 2000). Além disso, vale ressaltar que oito dos dez adultos com EMRR apresentaram lesões em regiões periventriculares (Tabela 1).

Embora o estímulo de frequências angulares seja mais sensível quando comparado com a grade senoidal vertical (SIMAS; SANTOS; THIERS, 1997), os adultos com EMRR precisaram de mais contraste para identificá-lo. Na ausência de estudos prévios que investigassem modificações na SC da EM com estímulo de frequências angulares, a grade senoidal vertical também foi utilizada neste estudo para estimar a FSC. Escolheu-se a direção vertical por apresentar maior grau de comprometimento na EM, e uma maior faixa de frequências espaciais devido às lesões desmielinizantes afetarem múltiplas áreas do SNC (LOGI et al., 2001).

Os resultados com o estímulo grade senoidal vertical reproduziu os achados das pesquisas de Regan et al. (1977) quanto ao comprometimento das frequências espaciais médias da FSC. Estas características podem não ser exclusivas da EM, mas, de certa forma justificam sintomas visuais comuns referidos por essa população que geralmente são subestimados nas investigações visuais clínicas convencionais, mesmo quando não há história de NO e a AV permanece preservada (BALCER; FROHMAN, 2010; THURTELL et al., 2009; MOWRY et al., 2009). Além disso, a mensuração da AV é realizada em condições de alto contraste que privilegiam as faixas de frequências espaciais altas da FSC (LEGUIRE et al., 2011) cujo segmento se mantém pouco alterado em relação aos adultos controle como verificadas neste estudo (Figure1) e nas análises de Regan et al. (1977).

Os achados gerais da avaliação da SC dos adultos com EMRR mostraram que a mensuração da FSC com estímulos de grade senoidal vertical e de frequências angulares, que são processados em áreas distintas do córtex cerebral, pode detectar alterações visuais mesmo quando a EMRR é investigada em condições clínicas mais favoráveis.

Diante das condições analisadas, esta pesquisa corrobora com diversos estudos que elegem a condição de baixo contraste como a melhor escolha de se avaliar disfunções visuais subclínicas na EM. Pois, através da FSC pode-se inferir o comportamento do sistema visual em vários níveis de contraste.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mensuração da FSC permitiu avaliar a SC e caracterizar o comportamento da curva com o estímulo de grade senoidal vertical e o estímulo de frequências angulares nos adultos com EMRR em relação ao grupo controle. Foi demonstrado que houve redução da SC na EMRR com os dois estímulos pesquisados de forma semelhante, sobretudo no segmento de máxima sensibilidade da curva que corresponde às frequências espaciais médias.

Os adultos com EMRR precisaram de mais contraste para identificar os dois estímulos, mesmo o estímulo de frequências angulares ser considerado aquele a que o sistema visual humano é mais sensível. Diante da complexidade patogênica da EM que incluem desmielinização, inflamação, neurodegeneração, atrofia da substância cinzenta e branca em graus variáveis no SNC; a avaliação da SC nas condições deste estudo sugere que as disfunções visuais não se limitam apenas às áreas primárias da visão, mas também, às secundárias.

Portanto, partindo do pressuposto de que a caracterização da FSC pode ser um preditivo da resposta do sistema visual humano em condições fisiológicas e patológicas, essa medida psicofísica poderá servir como um biomarcador auxiliar acerca do reconhecimento da EM no estágio precoce.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante de questionamentos ainda não esclarecidos nesta dissertação, surgem perspectivas para as seguintes investigações complementares:

- Avaliar a SC e o comportamento da FSC nas demais formas clínicas da EM: secundária-progressiva, primária-progressiva e progressiva-recorrente;
- Mensurar e comparar a FSC entre pessoas com EM, nas quatro formas clínicas, que tenham história de neurite óptica;
- Comparar a FSC das pessoas com EM que tenham lesões apenas no encéfalo, apenas na medula espinal e em ambas as estruturas, simultaneamente;
- Verificar se a FSC pode monitorar a progressão da EM;
- Avaliar se a gravidade da EM entre os sexos é uma variável que interfere no comportamento da FSC;
- Mensurar a FSC na EM com estímulos cromáticos e com frequências temporais;
- Verificar se as alterações na SC interferem no desempenho de testes neuropsicológicos;
- Mensurar a FSC nos casos de síndrome clínica isolada na linha investigatória da EM.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. J.; COURAGE, M. L. Using a single test to measure human contrast sensitivity from early childhood to maturity. **Vision Research**, v. 42, n. 9, p. 1205-1210, 2002.
- ANDREOLI, V. et al. CASP-9: A susceptibility locus for multiple sclerosis in Italy. **Journal of Neuroimmunology**, v. 210 p. 100–103, 2009.
- APKARIAN, P. et al. Origin of notches in CSF: optical or neural? **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 28, p. 607-612, 1987.
- ARDEN, G. B. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. **British Journal of Ophthalmology**, v. 62, p.198-209, 1978.
- AUDOIN, B. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. **Brain**, v. 129, p. 1031 – 1039, 2006.
- 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, s16-s23, 2010.
- BARCELLOS, L. F. et al. Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis. **Brain**, v. 25, p. 150-158, 2002.
- BENDFELDT, K. et al. Effect of immunomodulatory medication on regional gray matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis - A longitudinal MRI study. **Brain Research**, v. 1325, p. 174 – 182, 2010.
- BENEDEK, G. et al. Human scotopic spatiotemporal sensitivity: a comparison of psychophysical and electrophysiological data. **Documenta ophthalmologica**, v. 106, p. 201-207, 2003.
- 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 modulation response of the eye. **Journal of the optical society of america**, v. 54, p.581,1964.
- CAMPBELL, F. W.; ROBSON, J. G. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. **Journal Physiology**, v. 197, p. 551-566, 1968.
- CARUANA, P. A. et al. Correlation of MRI lesions with visual psychophysical deficit in secondary progressive multiple sclerosis. **Brain**, v. 123, p. 1471-1480, 2000.
- CHARD, D.; MILLER, D. Grey matter pathology in clinically early multiple sclerosis: Evidence from magnetic resonance imaging. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 282 p. 5–11, 2009.
- CHARIL, A.; FILIPPI, M. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 259, p. 7 – 15, 2007.

- 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.
- 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.
- DELUCA, G. C.; EDERS, G. C.; ESIRI, M. M. Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. **Brain**, v. 127, p.1009-1018, 2004.
- DELUCA, G. C.; The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. **Brain**, v. 129, p. 1507-1516, 2006.
- 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.
- ELLGER, T. et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis - a cross-sectional study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 205, p. 35-40, 2002.
- 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, n.2, p. 324-332, 2006.
- FLANAGAN, P.; MARKULEV, C. Spatio-temporal selectivity of loss of colour and luminance contrast sensitivity with multiple sclerosis and optic neuritis. **Ophthalmic and Physiological Optics**, v. 25, p. 25-57, 2005.
- FROHMAN, E.M. et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 4, n. 2, p. 111-121, 2005.
- FUHR, P. et al. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. **Brain**, v. 124, p. 2162-2168, 2001.
- FUSCO, C. et al. KIRs and their HLA ligands in Remitting–Relapsing Multiple Sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 229, p. 232–237, 2010.
- GALLANT, J. L.; BRAUN, J.; VAN ESSEN, D. C. Selectivity for polar, hyperbolic, and Cartesian gratings in macaque visual cortex. **Science**, v. 259, p. 100-103, 1993.
- GALLANT, J.L. et al. Neural responses to polar, hyperbolic, and Cartesian gratings in area V4 of the macaque monkey. **Journal of Neurophysiology**, v.76, p. 2718-2739, 1996.
- GIORGIO, A. et al. Brain Atrophy Assessment in Multiple Sclerosis: Importance and Limitations. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 18 p. 675–686, 2008.

- GLISSON, C. C.; GALETTA, S. L. Nonconventional Optic Nerve Imaging in Multiple Sclerosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 19, p. 71–79, 2009.
- 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.
- HALPER, J. The psychosocial effect of multiple sclerosis: The impact of relapses. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 256, p. S34–S38, 2007.
- HAMMARRENGER, B. et al. Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first years of life. **Documenta Ophthalmologica**, v. 107, p. 225-233, 2003.
- HAVRDOVA, E. et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 74, n. 3, p. 3-7, 2010.
- 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.
- HERBST, H. et al. Comparison of psychophysical and evoked potential methods in the detection of visual deficits in multiple sclerosis. **Electroencephalography and clinical Neurophysiology**, v. 104, p. 82-90, 1997.
- HOLDER, G. E. et al. International Federation of Clinical Neurophysiology: Recommendations for visual system testing. **Clinical Neurophysiology**, v. 121 p. 1393–1409, 2010.
- HORAKOVA, D. et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 282, p. 112–119, 2009.
- HORSSEN, J.V. et al. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1812, p. 141–150, 2011.
- JACKSON, T. L.; ONG, G.L.; RIPLEY, L.G. Orientational Contrast Sensitivity and Chromatic Contrast Thresholds in Multiple Sclerosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 137, p. 283–286, 2004.
- 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.
- KANDEL, E. R.; WURTZ, R. H. Construção da Imagem Visual. In KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. (Org.). **Princípios da Neurociência**. 5ª ed. São Paulo: Manole, 2003, p. 492-505.
- KELLY, D. H.; MAGNUSKI, H. S. Pattern detection and the two-dimensional Fourier transform: circular targets. **Vision Research**, v.15, p. 911-915, 1975.
- KIDD, D. et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. **Brain**, v. 122, p. 17-26, 1999.
- KORNEK, B; LASSMANN, H. Neuropathology of multiple sclerosis – new concepts. **Brain Research Bulletin**, v. 61, p. 321-326, 2003.

- 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.
- KUHLMANN, T. et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. **Brain**, v. 131, p. 1749-1758, 2008.
- KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. **Neurology**, v. 33, p. 1444-1452, 1983.
- LEGUIRE, L. E. et al. Relationship among fMRI, contrast sensitivity and visual acuity. **Brain Research**, v. 1367, p. 162-169, 2011.
- LEONOVA, A.; POKORNY, J.; SMITH, V. C. Spatial frequency processing in inferred PC- and MC-pathways. **Vision Research**, v. 43, p. 2133-2139, 2003.
- 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.
- LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis. **Neurology**, v. 46, p. 907-911, 1996.
- 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.
- MCANANY, J. J.; ALEXANDER, K.R. Contrast sensitivity for letter optotypes vs. gratings under conditions biased toward parvocellular and magnocellular pathways. **Vision Research**, v. 46, p. 1574-1584, 2006.
- MCDONALD, W. I. 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.
- MERIGAN, W. H.; KATZ, L. M.; MAUNSELL, J. H. R. The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys. **The Journal of Neuroscience**, v. 11, n. 4, p. 994-1001, 1991.
- MICHELSON, A. A. Studies in Optics. **Chicago: University of Chicago Press**, 1927.
- MILO, R.; KAHANA, E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, p. A387-A394, 2010.
- MOREAU, T. Link of mechanisms of action of glatiramer acetate to its long-term clinical data. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 277, p.12-15, 2009.
- 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.
- NEBEL, K. et al. Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. **Brain Research**, v. 1151, p. 150-160, 2007.

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. **Annals of Neurology**, v. 58, p. 840–846, 2005.

POLMAN, C. H.; RUDICK, R. A. The Multiple Sclerosis Functional Composite: A clinically meaningful measure of disability. **Neurology**, v. 74, p. 8-15, 2010.

PRINSTER, 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.

ROT, U.; MESEC, A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 108, p.271–274, 2006.

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. et al. Monocular versus binocular visual acuity as measures of vision impairment and predictors of visual disability. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.41, p. 3327-3334, 2000.

SANTOS, N. A.; SIMAS, M. L. B; NOGUEIRA, R. M. T. B. L. Percepção visual de contraste em humanos: evidência psicofísica para canais de frequência de frequências angulares. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 20, n. 1, p. 26-34, 2007.

SASTRE-GARRIGA, J. et al. Grey and White matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. **Brain**, v. 128, p. 1454-1460, 2005.

SCALFARI, A. et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. **Brain**, v. 133, p. 1914–1929, 2010.

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

SIMAS, M. L. B; SANTOS, N. A. Narrow-band 1, 2, 3, 4, 8, 16, 24, 32, 48, 64 and 96 cycles/360° de frequências angulares frequency filters. **The Spanish Journal of Psychology**, v. 9, n. 2, p. 240-248, 2006.

SIMAS, M. L. B; SANTOS, N. A.; THIERS, F. A. Contrast sensitivity to de frequências angulares frequency stimuli is higher than that for sinewave gratings in the respective middle rang. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 5, p. 633-636, 1997.

SIRITHO, S.; FREEDMAN, M.S. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 279, p. 21–25, 2009.

- SISTO, D. et al. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, Frequency-Doubling Perimetry, Standard Perimetry and Contrast Sensitivity. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 46, n. 4, p. 1264-1267, 2005.
- SODERSTROM, M. et al. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. **American Academy of Neurology**, v. 50, p. 708-714, 1998.
- 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.
- TINTORÉ, M.; ARRAMBIDE, G. Early onset multiple sclerosis: The role of gender. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 286, p. 31–34, 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.
- VLEUGELS, L. et al. Temporal and spatial resolution in foveal vision of multiple sclerosis patients. **Vision Research**, v. 38, p. 2987-2997, 1998.
- WATSON, A. B. Gain, noise, and contrast sensitivity of linear visual neurons. **Visual Neuroscience**, v. 4, p. 147-157, 1990.
- 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.
- WINQUIST, R. J. et al. The complex etiology of multiple sclerosis. **Biochemical Pharmacology**, v.74, p. 1321– 1329, 2007.
- WURTZ; R. H.; KANDEL, E. R. Vias visuais centrais. In KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. (Org.). **Princípios da Neurociência**. 5ª ed. São Paulo: Manole, 2003, p. 523-545.
- ZIVADINOV, R. et al. Short-term brain atrophy changes in relapsing–remitting multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 223, p. 185– 193, 2004.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título: Avaliação da sensibilidade ao contraste em adultos com esclerose múltipla recorrente-remittente.

Pesquisador responsável: Jákina Guimarães Vieira

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

Forma de contato: (83) 3043-2581; (83) 8862-4441; (83) 3241-2957; e-mail: jakinag.vieira@gmail.com

Prezado (a) Senhor (a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar dos nossos testes visuais realizados neste laboratório onde estudamos a percepção visual da forma. Esta investiga como o sistema visual vê e reconhece objetos ou imagens. Neste estudo, nós mensuraremos a sensibilidade ao contraste de adultos com e sem esclerose múltipla e assim, poder identificar a quantidade mínima necessária de contraste que o sistema visual precisa para perceber objetos, cenas ou pessoas.

Descrição do estudo: Observando duas imagens na tela de um computador, o (a) senhor (a) terá de escolher uma das imagens, apertando um dos botões do *mouse*. Um teste para cada frequência dura 10 (dez) minutos.

Riscos: Estudos desta natureza não trazem nenhum risco para os voluntários. Existe apenas o desconforto devido à duração de uma sessão experimental e à necessidade de retorno para novas mensurações. 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. Dessa forma, os resultados desse trabalho informarão como a percepção visual se relaciona com a esclerose múltipla compreendendo alterações perceptivas geradas por essa doença 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 e ao término da defesa da dissertação, apresentados à Associação Paraibana de Esclerose Múltipla (APBEM). Nas publicações e durante os eventos científicos, os voluntários serão referendados sempre por números. Apenas os pesquisadores terão acesso aos termos de consentimento e os resultados.

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

Se o (a) senhor (a) concordar em colaborar voluntariamente com a pesquisa e se não tiver nenhuma dúvida, gostaríamos que assinasse este termo. 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 (CCHLA)

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, ____/____/____

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

Título da pesquisa: Avaliação da sensibilidade ao contraste em adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente.

Pesquisador responsável: Jákina Guimarães Vieira

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

Forma de contato: (83) 3043-2581; (83) 8862-4441; (83) 3241-2957; 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 ou 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 EM envolvidos no estudo e fazer observações acerca das formas de apresentação da doença.

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 por números.

Assinaturas

Voluntário

Testemunha

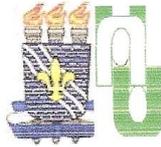
Testemunha

Pesquisador responsável

João Pessoa, ____/____/____

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA - UFPB
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY - HULW
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES
HUMANOS - CEP**

CERTIDÃO

Com base na Resolução nº 196/96 do CNS/MS que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley - CEP/HULW, da Universidade Federal da Paraíba, em sua sessão realizada no dia 21/07/2009, após análise do parecer do relator, resolveu considerar **APROVADO** o projeto de pesquisa intitulado **AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE EM ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE-REMITENTE**, Protocolo CEP/HULW nº. 086/09, das pesquisadoras JÁKINA GUIMARÃES VIEIRA e MARIA LÚCIA DE BUSTAMANTE SIMAS (Orientadora).

Ao final da pesquisa, solicitamos enviar ao CEP/HULW, uma cópia desta certidão e da pesquisa, em CD, para emissão da certidão para publicação científica.

João Pessoa, 06 de agosto de 2009.

Iaponira Cortez Costa de Oliveira
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa - CEP/HULW

Profª Drª Iaponira Cortez Costa de Oliveira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-HULW