

Alterações da campimetria, tomografia de coerência óptica e função visual em pacientes portadores de esclerose múltipla

Campimetry changes, optical coherence tomography and visual function changes in patients with multiple sclerosis

Régia Bentes de Souza¹; Juliana Tessari Dias Rohr¹; Ronaldo Maciel Dias²; Milena Magalhães Lima²

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência e as características das alterações em exame oftalmológico, em exame de Tomografia de coerência óptica (OCT) do nervo e mácula e Campimetria em pacientes com Esclerose Múltipla (EM). **Métodos:** Foram examinados 60 olhos sendo 30 de pacientes com o diagnóstico de EM e 30 de pacientes controles, atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal. Os pacientes foram avaliados quanto aos parâmetros: características e alterações do exame oftalmológico, do OCT do nervo e da mácula e Campimetria. **Resultados:** Os pacientes com EM apresentaram piores resultados em todos os parâmetros avaliados. No exame de campo visual foram encontradas perdas localizadas em 50%. Em relação ao OCT de nervo óptico foi observado redução da camada de fibras nervosas em quadrantes temporal ($p=0,0251$) e inferior ($p=0,0041$), o OCT de mácula revelou diminuição da CFN principalmente nos quadrantes nasal interno ($p=0,0002$) e externo ($p=0,0016$), inferior interno ($p=0,0007$) e superior externo ($p=0,0108$) e interno ($p=0,0046$). Os pacientes com menores valores de espessura macular também tiveram piores resultados no campo visual ($p=0,0001$). **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a EM é uma doença capaz de ocasionar alterações nos exames de OCT e Campo visual mesmo na ausência de sintomas visuais relatados pelos pacientes. A realização de exames como campo visual e de OCT de mácula e nervo podem ser uma ferramenta útil para estimar o comprometimento pela doença e auxiliar no seguimento desses pacientes.

Descritores: Esclerose múltipla; Tomografia de coerência óptica; Campimetria

ABSTRACT

Objectives: To determine the frequency and characteristics of alterations in ophthalmologic examinations of optic nerve and macula coherence tomography (OCT), and Campimetry in multiple sclerosis (MS) patients. **Methods:** Sixty eyes were examined, 30 of which were diagnosed with MS and 30 of the control patients, all attended at the General Hospital of the Federal District of Brazil. The patients were evaluated regarding the parameters: characteristics and alterations of the ophthalmological examination, OCT of the nerve and macula and Campimetry. **Results:** Patients with MS presented worse results in all parameters evaluated. On visual field examination localized losses were found in 50% of the cases. In relation to OCT of the optic nerve it was observed a reduction of the nerve fiber layer in temporal quadrants ($p = 0.0251$) and lower ($p = 0.0041$). The macular OCT revealed a decrease in the CFN, mainly in the internal nasal quadrants ($p = 0.0002$) and external ($p = 0.0016$), internal inferior ($p = 0.0007$) and external superior ($p = 0.0108$) plus internal ($p = 0.0046$). Patients with lower values of macular thickness also had worse results in the visual field ($p = 0.0001$). **Conclusion:** This study demonstrated that MS is a disease capable of causing changes in OCT and visual field tests even in the absence of visual symptoms reported by patients. Examinations such as visual field and OCT of macula and nerve can be a useful tool to estimate the damage by the disease and to assist in the follow-up of these patients

Keywords: Multiple sclerosis; Tomography, optic coherence; Campimetry

¹Departamento de Oftalmologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil.

²Departamento de Neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 21/3/2017 - Aceito para publicação em 3/7/2017.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença crônica, imuno-mediada e desmielinizante do sistema nervoso central que acomete principalmente adultos jovens do sexo feminino.⁽¹⁾ Cerca de 85% dos indivíduos com EM iniciam o quadro clínico sob a forma de um surto. Os restantes iniciam a patologia com déficits neurológicos progressivos, embora possam ocorrer surtos ocasionais no decorrer da doença. A EM pode envolver qualquer parte do SNC, de modo que pode apresentar uma lista extensa de sinais e sintomas.⁽²⁾

Os achados oculares na Esclerose Múltipla incluem neurite óptica, retinites, vasculites periféricas, anormalidades na motilidade ocular que se manifestam com diplopia ou nistagmo e pars planitis. Todas devem ser reconhecidas pelo oftalmologista, embora a neurite óptica, por sua alta frequência e estabelecida correlação com a EM, seja a alteração ocular de maior importância no acompanhamento desses pacientes. Os defeitos de campo visual são variados e nem sempre estão presentes. O defeito arqueado em um dos quadrantes ou periférico pode manter a acuidade visual inalterada. O escotoma cecocentral é encontrado na minoria dos pacientes.⁽¹⁾

A esclerose múltipla pode levar a manifestações clínicas evidentes, como neurite óptica, nistagmo, e diplopia, e manifestações subclínicas, o que ocorre com maior frequência. Em alguns casos, o paciente relata a visão turva mesmo apresentando boa acuidade visual. Em outros casos, não há sintomas oculares relatados, mas exames específicos podem revelar anormalidades subclínicas. Em pacientes sem sintomas e sinais de comprometimento do sistema visual testes subjetivos e psicofísicos: como o teste de sensibilidade ao contraste, exame de campo visual e teste de visão de cores com a melhor acuidade visual corrigida, têm sido úteis para avaliar alterações.⁽³⁾

Nos pacientes com Esclerose Múltipla a diminuição da Camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) pode existir sem que haja evidência de palidez do Disco óptico e esta pode preceder os defeitos de Campo visual. A análise da CFNR é um elemento semiológico importante porque as alterações nas fibras são mais fáceis de observar e estimar do que a palidez do disco, especialmente em lesões discretas.⁽⁴⁾

Existem aproximadamente 350.000 casos de Esclerose Múltipla nos Estados Unidos e 2,5 milhões em todo o mundo. A doença resulta em comprometimento funcional e deficiência em pessoas que estão no auge de sua produtividade.⁽¹⁾ Estudos que verifiquem o comprometimento da função visual nos pacientes com EM tem o potencial de contribuir para a formulação de futuras estratégias terapêuticas capazes de oferecer neuroproteção às vias ópticas ainda não acometidas, assim como de restaurar funções já prejudicadas pela doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de caráter transversal do tipo caso-controle. Observou-se as normativas da declaração de Helsink, com aprovação pelo Comitê de ética da FEPECS, sob número 61100916.2.0000.5553. Foram incluídos no grupo de casos pacientes portadores de Esclerose múltipla (GEM) atendidos no ambulatório de neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal com ou sem queixas visuais, que aceitaram participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido. Para o Grupo Controle (GC) foram critérios de inclusão a ausência de comorbidades sistêmicas ou passado de doença oftalmológica e pertencer a faixa etária encontrada no grupo com esclerose múltipla.

Foram excluídos da pesquisa: Pacientes com distúrbios motores oculares, com tremor ou outros distúrbios de movimentos que prejudiquem a avaliação das funções visuais. Aqueles com história prévia ou atual de doenças oftalmológicas, presença de evidências de qualquer outra doença neuro-oftalmológica detectadas ao exame clínico, história prévia ou atual de outras doenças neurológicas e história de NO iniciada há menos de 6 meses.

Os pacientes com EM foram encaminhados do serviço de Neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal onde fazem acompanhamento para avaliação oftalmológica no serviço de Oftalmologia do hospital. Os participantes foram orientados sobre objetivo do estudo e convidados a integrar a pesquisa após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Realizou-se avaliação completa em único dia e pelo mesmo examinador dos parâmetros de acuidade visual corrigida, Cover test, exames de biomicroscopia, fundoscopia e pressão intraocular. Em seguida realizou-se exames de campimetria do tipo SITA fast padrão 30:2 branco-branco, OCT de Nervo óptico e de mácula.

Foram analisados 60 olhos, sendo 30 de pacientes com EM e 30 de pacientes controles. Cada campo visual foi avaliado e classificado como normal ou alterado, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Optic Neuritis Study Group, em 1991.¹⁹ Os exames classificados como alterados foram subclassificados como alteração predominantemente difusa ou localizada. A perda de sensibilidade foi classificada como mínima (mean deviation entre -3,0 e -6,0 dB), moderada (mean deviation entre -6,0 e -20,0 dB), ou severa (mean deviation maior que -20,0 dB).

Análise estatística

Para realizar a comparação da espessura do nervo óptico, da mácula e os índices globais entre os dois grupos, a saber: GEM (n=30) e GC (n=30) foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação. Já as variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuições de frequências absolutas e relativas. Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. Para realizar as comparações foram aplicados métodos não-paramétricos, pois as variáveis não apresentaram normalidade: foram aplicados os testes U de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis com Pós-teste de Dunn. A avaliação da correspondência linear foi realizada pela Correlação Linear de Pearson. Foi previamente fixado o nível de significância alfa = 0.05 para rejeição da hipótese de nulidade. O processamento estatístico foi realizado nos softwares GrafTable versão 2.0 e BioEstat versão 5.3.

RESULTADOS

O presente estudo analisou dados de dois grupos: GEM (Com Esclerose Múltipla) e GC (Controle). O GEM, composto por 66,7% de pacientes do sexo feminino e 33,3 % de pacientes do sexo masculino, apresentou média de idade de 38,8±10,6 anos. Sete pacientes com EM relataram queixas visuais durante a anamnese, sendo a baixa acuidade visual a mais relatada. Quatro pacientes tinham história prévia de neurite ótica. Três com passado de 1 surto de NO e um paciente com história de 2 surtos de NO. To-

Tabela 1

Avaliação da mácula, Nervo e Índices globais entre dois grupos: GEM (n=30) e GC (n=30). Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília/DF, ano 2016.

	GEM (n=30)					GC (n=30)					p-valor
	Média	DP	MD	P25	P75	Média	DP	MD	P25	P75	
Mácula (µm)											
Q SupExt	281,7	20,3	288,0	276,3	299	296,1	21,9	298,5	292,3	311,5	0,0108*
Q SupInt	327,8	26,0	332,5	322,3	340,8	340,9	29,3	347	331	356,5	0,0046*
Q TempExt	288,0	26,2	280,0	272,3	292,5	290,2	24,8	286,5	275,3	299,3	0,3711(ns)
Q TempInt	322,6	18,2	319,5	317	330,5	328,7	27,7	336,5	318,5	343,5	0,0451*
Q InfExt	287,7	23,7	285,0	271,8	293,8	288,8	16	286,5	279,3	301,3	0,4688(ns)
Q InfInt	320,8	21,2	325,5	317,3	334	339,3	21	343	330	355	0,0007*
QNasal Ext	295,9	24,0	296,0	284	306,8	310,6	24,9	313	306	320	0,0016*
Q Nasal Int	324,3	18,5	328,0	319	333,8	345,1	19,3	346,5	330,5	357,5	0,0002*
Q Cent	267,1	20,9	256,0	252,3	283	271,9	23,6	275,5	259,3	282	0,2170(ns)
Mácula geral	317,0	59,6	302,3	293,9	312,9	312,4	16,1	311,6	301,2	321,5	0,2371(ns)
Nervo(µm)											
QuadSup	124,2	22,5	117,0	108	140,8	119,3	13,8	120,5	110	128,5	0,6101(ns)
Quadnasal	77,4	14,7	76,0	64	85	70,6	12,6	67,5	61	79,3	0,0773(ns)
QuadInf	111,1	20,8	112,5	102,3	124,8	127	17,9	123	116,3	137,5	0,0041*
QuadTemp	69,4	31,7	59,5	49,5	70	69,2	8,9	68,5	62	74	0,0251*
Nervo geral	95,5	13,7	96,8	86,1	101	96,6	8,6	95	92	104,2	0,7172(ns)
Índices globais											
MD (dB)	-4,5	3,8	-4,0	-5,4	-2,1	-1,6	2,1	-2,1	-2,8	-1	0,0002*
PSD (dB)	2,7	1,7	2,1	1,7	2,8	2,1	0,7	2	1,5	2,3	0,1602(ns)

DP: Desvio padrão; MD: Mediana; P25 (percentil 25); P75 (percentil 75)

*Teste U de Mann-Whitney

Tabela 2

Avaliação da Espessura da Mácula conforme a presença de Alteração no Campo Visual nos dois grupos: GEM (n=30) e GC (n=30). Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília/DF, ano 2016.

Mácula (µm)	GEM			GC	
	Alteração do Campo Visual			Alteração C. Visual	
	Min	Mod	Grv	Min	Mod
Tamanho da amostra	10	18	2	24	6
Mínimo	291,3	268,1	319,1	298,9	283,2
Máximo	527,3	324,3	537,1	351,0	298,4
Mediana	297,8	303,0	428,1	315,5	293,2
Primeiro quartil	294,4	293,7	373,6	306,4	287,7
Terceiro quartil	303,3	312,9	482,6	323,4	297,1
Média aritmética	320,8	302,6	428,1	317,5	292,0
Desvio padrão	72,7	13,8	154,1	13,5	6,3
Coefficiente de variação	22,7%	4,6%	36,0%	4,3%	2,2%

*p-valor<0,0001, Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

dos os portadores de EM apresentavam exame biomicroscópico e tonometria de aplanção normais, cumprindo os critérios do estudo. A acuidade visual com correção encontrada foi 20/20 em todos os pacientes.

Foram encontradas alterações no Campo visual de 20 olhos (66,6 %) de pacientes com EM. Quinze olhos com alteração mínima (MD entre -3,0 e -6,0), 5 com alteração moderada (entre -6,0 e -20,0). Entre os pacientes controles 6 olhos apresentaram alterações mínimas no campo visual. Quatro com alterações de

caráter difusas e 2 com alteração de natureza central.

Conforme observado na tabela 1 o GEM obteve pior desempenho no exame de Campo visual pois o MD dos pacientes com EM foi em média -4,5 dB, enquanto a média encontrada no grupo controle foi de -1,6 dB. Essa diferença foi estatisticamente significativa (p=0,0002).

A comparação entre o PSD do GEM eo GC não teve significância estatística.

Nos dois grupos não foram encontradas alterações no OCT

de mácula. A média da espessura macular foi 317 μm no GEM, sendo 312,4 μm no GC. Esta diferença não revelou significância estatística, contudo, quando analisados os quadrantes nasal interno e externo, quadrante inferior interno, superior interno e externo, houveram diferenças significantes entre os dois grupos, com valores inferiores de espessura macular do GEM. (Tabela 1)

Alterações no OCT de nervo óptico foram verificadas em 16 olhos de pacientes com EM (53,33%), com predomínio de perdas temporais na camada de fibras nervosas. A média da espessura da camada de fibras nervosas variou entre 82,5 μm a 118 μm . No grupo controle um paciente apresentou alteração no OCT de NO. A média da espessura da CFN variou entre 84,125 μm e 110,37 μm (Tabela 1).

A média da espessura do nervo óptico nos olhos de pacientes com EM foi 95,5 μm . O valor encontrado para o nervo óptico do grupo controle foi 96,6 μm . Quando analisados os quadrantes temporal e inferior dos grupos foi observada diminuição da espessura da camada de fibras nervosas ($p=0,0041$ para quadrante temporal e $P=0,0251$ para quadrante inferior).

Os pacientes com menor espessura da mácula apresentaram também piores resultados de campo visual (Tabela 2).

Ao analisar a espessura da camada de fibras nervosas no nervo óptico dos pacientes com história de neurite óptica e dos pacientes sem história de neurite óptica, não foram encontrados valores com importância estatística ($p=0,2728$).

DISCUSSÃO

A amostra de pacientes com Esclerose múltipla encontrada neste estudo foi composta principalmente por mulheres jovens, de meia idade, o que entra em acordo com o perfil normalmente relatado pela literatura¹.

Os pacientes com EM tiveram piores resultados no exame de campo visual quando comparados ao grupo controle. A alteração no exame de função visual mesmo em pacientes sem história prévia de Neurite óptica demonstra que o declínio da visão pode ser encontrado à medida que o paciente apresenta episódios de desmielinização. Balcer et al. cita que embora a neurite óptica seja a mais reconhecida manifestação oftalmológica da Esclerose múltipla, os pacientes podem experimentar declínio da função visual na ausência de NO.⁽⁵⁾

Este estudo encontrou alterações no campo visual de 66,6% do GEM, sendo que todos os pacientes com a doença neurológica obtiveram 20/20 no teste de acuidade visual. Da mesma maneira, Polizzi et al.⁽⁶⁾ encontraram alteração assintomática do campo visual em 50% dos pacientes, enquanto Sisto et al.⁽³⁾ encontraram em 63,6% dos pacientes e Chorqzy et al.⁽⁷⁾ encontraram alterações campimétricas em 73,1% de sua amostra. Lycke et al.⁽⁸⁾ encontraram alterações assintomáticas do campo visual em 27% dos pacientes ao avaliar portadores de EM clinicamente definida com a forma clínica remitente-recorrente.⁽⁹⁾

O estudo revelou que embora a média da espessura da mácula e do nervo óptico nos pacientes com EM seja menor do que os valores encontrados nos pacientes controles essa diferença não teve significância estatística. Contudo, houve resultado com redução significativa em determinados quadrantes da mácula e nervo óptico. A literatura revela que os pacientes com EM possuem redução na CFNR tanto no nervo óptico quanto na mácula se comparados com a população sem a doença. Esses achados podem ser independentes da presença ou não de neurite óptica como cita Kanamoriet al., Costa et al., e Parisi et al., que

demonstraram uma redução significativa na média de CRNR no nervo óptico desses pacientes.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Fisher et al. demonstrou ainda uma pequena mas significante redução na CFNR em olhos não afetados pela neurite óptica em pacientes com EM.^(13,14)

No presente estudo quando analisados os quadrantes nasal interno e externo, quadrante inferior interno, superior interno e externo da mácula houve diferenças significantes entre os dois grupos, com valores inferiores de espessura macular do GEM. De forma semelhante o estudo de Khanifar et al. encontrou redução da espessura macular nos quadrantes nasais interno e externo dos pacientes com EM quando comparados ao grupo controle. Além disso, o autor observou que os pacientes com história de neurite óptica possuíam menores valores de espessura macular.⁽¹⁵⁾ A observação de redução do volume macular total nos pacientes com EM foi relatada ainda pelos estudos de Henderson et al, Pulicken et al. e Burkholder et al.^(14,16,17)

Observou-se também que os pacientes com menores valores de volume macular apresentaram piores resultados na função visual avaliada pelo exame de campo visual. Burkholder demonstrou que entre olhos de pacientes com EM o afinamento da CFNR peripapilar foi associado com reduções no volume macular total e principalmente nos quadrantes internos da mácula. Os pacientes com afinamento macular também apresentaram piores resultados em exames de sensibilidade ao contraste.⁽¹⁷⁾

Todos os pacientes do grupo com EM não apresentaram aparente prejuízo na acuidade visual, contudo, além de alterações de campo visual serem observadas em 66,6 % dos pacientes, foram encontrados quadrantes com afinamento da CFNR na mácula e no nervo óptico. A partir disso podemos inferir que a avaliação isolada da acuidade visual pode ser insuficiente para o acompanhamento da função visual desses pacientes. Balcer et al. em seu estudo demonstrou que os testes tradicionais para medida da acuidade visual como a tabela de Snellen podem não identificar todos os pacientes com EM que possuem distúrbios visuais. Em doentes com EM com acuidade visual aparentemente normal em exames com alto contraste, com a realização de testes de sensibilidade ao contraste e potenciais evocados podem revelar deficiências visuais.⁽⁵⁾

O estudo revelou que o OCT pode ser uma ferramenta importante para verificar o grau de comprometimento das CFNR nos pacientes com EM, visto que os pacientes apresentaram redução de espessura da CFNR em determinados quadrantes quando comparados ao grupo controle. Huang et al. afirmou que a tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica não-invasiva que permite através de um corte transversal a quantificação da CFN. Seu uso tem sido predominantemente para investigar a perda axonal da retina no glaucoma, contudo diversos estudos tem utilizado o exame em pacientes com EM.⁽¹⁸⁾ Balcer et al. considera que os decréscimos na espessura do RNFL podem prever Disfunção visual após a NO. Além disso, o uso do OCT nos ensaios clínicos de EM poderia ser útil para avaliar a criação de terapias para a doença.⁽⁵⁾

Saidha reforça a importância do desenvolvimento de novas técnicas, como o OCT, para quantificar a neurodegeneração em EM. O autor revela que embora a ressonância nuclear magnética (RNM) seja considerada como a modalidade de imagem padrão-ouro para monitorização da EM, as técnicas utilizadas no exame, podem não ter sensibilidade para avaliar progressão a nível individual ou num pequeno número de pacientes. Contudo ainda é controversa a ideia de que a atrofia encontrada dentro de camadas específicas da retina observada no OCT, pode ser um reflexo da neurodegeneração global em EM.⁽¹⁹⁾

Em contraste ao relatado pela literatura observou-se que os pacientes com esclerose múltipla com história previa de neurite óptica não obtiveram piores resultados nos exames realizados quando comparados aos pacientes com EM sem passado de NO. Araujo⁽⁹⁾ em seu estudo encontrou piores desempenhos dos pacientes com passado de NO nos exames de campo visual e sensibilidade ao contraste. O Optic Neuritis Study Group⁽²⁰⁾ afirma que após a recuperação de um episódio agudo de NO a maioria dos pacientes apresenta acuidade visual estável, contudo, particularmente aqueles com importante incapacidade devido à EM, percebem a sua visão como mais limitada do que uma população livre de doença. O resultado encontrado na comparação dos exames entre pacientes com e sem história de NO pode ser justificado pela pequena amostra de pacientes histórico de NO dentro do GEM

A avaliação dos pacientes com esclerose múltipla permitiu encontrar alterações em exames de OCT de nervo e de mácula, assim como no campo visual que demonstraram que as perdas estruturais e funcionais da visão podem muitas das vezes ser silenciosas. Araujo em um dos poucos estudos brasileiros sobre alterações visuais da EM ressalta que a perda assintomática e progressiva das funções visuais sugere o caráter degenerativo precoce, progressivo e por algum tempo silencioso do dano axonal na EM.⁽⁹⁾ O melhor conhecimento das alterações visuais na EM poderão permitir o futuro desenvolvimento de técnicas de neuroproteção não apenas das vias ópticas, mas também de outros sistemas funcionais envolvidos pela doença.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a Esclerose Múltipla é uma doença capaz de ocasionar alterações nos exames de OCT e Campo visual mesmo na ausência de sintomas relatados pelos pacientes e na presença de acuidade visual 20/20.

A observação de piores resultados nos exames de campo visual e OCT dos pacientes com EM demonstra que a avaliação dos pacientes deve envolver não apenas a acuidade visual, mas também a soma de outros exames que são importantes para uma avaliação mais completa dos efeitos dos surtos de desmielinização. O exame de OCT pode ser utilizado como uma forma de verificar a gravidade da doença e permitir um seguimento do paciente. Além disso, a técnica pode também servir como um auxiliar no diagnóstico de a atividade da doença e monitorização da resposta ao tratamento.

A presença escassa de estudos brasileiros sobre as alterações visuais em pacientes com Esclerose múltipla revela a importância de investigações nessa população. São necessários novos estudos, com amostra superior para verificar a possibilidade de estimar o comprometimento neurológico pela perda na CFNR.

REFERÊNCIAS

1. Sabinelli MA, Cohen R, Ramalho A, Tilbery CP, lake JC. Manifestações oculares em pacientes com esclerose múltipla em São Paulo. *Arq Bras Oftalmol.* 2000;639(4): 287-91.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple sclerosis. *Neurology.*1996;46(4):907-11.

3. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucchi T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by mri, veps, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2005;46(4):1264-8.
4. Monteiro ML. Avaliação da camada de fibras nervosas da retina nas afeções neuroftalmológicas da via óptica anterior. *Rev Bras Oftalmol.* 2012;71(2):125-38.
5. Balcer LJ, Frohman EM. Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. *Neurology.* 2010;74(3):16-23.
6. Pollizzi A, Schenone M, Balestra G, Ciurlo C. Analysis of early visual field effects in multiple sclerosis: correlation with chromatic sense evaluations and pattern reversal visual evoked potentials. In: *Perimetry Update: 1996/1997.* p.387-90.
7. Chorqzy M, Drozdowski W, Sherkawey N. et al. Asymptomatic visual field disturbances in multiple sclerosis patients without a history of optic neuritis. *Neurol Neurochir Polska.* 2007;41(3): 223-8.
8. Lycke J, Tolleson PO, Frisén L. Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001;248(12):1079-86.
9. Araujo CR. Alterações visuais assintomáticas na esclerose múltipla [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
10. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.*2003;135(4): 513–20.
11. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.*2006;25(3):325–53.
12. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S. et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1999;40(11):2520–7.
13. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113(2):324-32.
14. Hemderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway DF, Plant GT. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain.* 2008;131(1):277-87.
15. Khanifar AA, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, Aaker GD, D'Amico DJ, Gauthier SA. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010;20(4):1007–13.
16. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(22):2085–92.
17. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(11):1366-72.
18. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
19. Saidha S, Louzi OA, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Ann Neurol.* 2015;78(5):801-13.
20. The Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neurites. A Final Follow-up Report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1079-82.

Autor correspondente:

Régia Bentes de Souza

St. Médico Hospitalar Sul - Asa Sul, Brasília - DF, 70330-150

E-mail: regia_bentes@hotmail.com