



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**FRANCINELLE MIRANDA DOS REIS**

**AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA FUNÇÃO VISUAL EM PACIENTES COM  
TUBERCULOSE EM TRATAMENTO COM ETAMBUTOL E ISONIAZIDA NO  
CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS TROPICAIS CRDT- MACAPÁ-AP**

**MACAPÁ**  
**2013**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**FRANCINELLE MIRANDA DOS REIS**

**AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA FUNÇÃO VISUAL EM PACIENTES COM  
TUBERCULOSE EM TRATAMENTO COM ETAMBUTOL E ISONIAZIDA NO  
CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS TROPICAIS CRDT- MACAPÁ-AP**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora da Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientação: Prof. Dr. Givago Silva Souza

Co-orientadora: Maria Izabel Tentes Côrtes

**MACAPÁ**

**2013**

---

Reis, Francinelle Miranda

Avaliação psicofísica da função visual em pacientes com tuberculose em tratamento com etambutol e isoniazida no centro de referência em doenças tropicais CRDT- Macapá-AP/ Francinelle Miranda dos Reis; Orientador, Givago da Silva Souza, 2013.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Amapá. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Macapá, 2013.

1. Tuberculose. 2. Isoniazida. 3. Etambutol. 4. Visão de cores. 5. Sensibilidade ao contraste de luminância. Souza, Givago da Silva, orient. II. Título.

---



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**FRANCINELLE MIRANDA DOS REIS**

**AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA FUNÇÃO VISUAL EM PACIENTES COM  
TUBERCULOSE EM TRATAMENTO COM ETAMBUTOL E ISONIAZIDA NO  
CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS TROPICAIS CRDT- MACAPÁ-AP**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Amapá, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Banca examinadora:

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Givago da Silva Sousa

Orientador – NMT/UFPA

---

Membro - PPGCS/UNIFAP

---

Membro - PPGCS/UNIFAP

---

Membro - PPGCS/UNIFAP

---

Suplente - PPGCS/UNIFAP

À espiritualidade e a Bicara que é minha inspiração de vida, na busca constante de me tornar um ser melhor, trazendo de volta força e alegria de viver.

## AGRADECIMENTOS

A espiritualidade e aos amigos espirituais, que guiaram meus passos, trazendo luz, coragem e força para continuar, quando acreditei que não conseguiria.

Ao professor e orientador Givago da Silva Souza, pela compreensão, paciência, confiança e apoio para realização do estudo.

À co-orientadora Maria Izabel Tentes Cortes, pelo acolhimento, confiança, paciência e ombro amigo, não mensurando esforços para a realização do estudo.

Aos meus pais, que foram meu ponto de apoio, e aos familiares que sempre torcem por minhas conquistas.

Ao meu namorado Ravel Lazarini, por todo zelo, amor, paciência e força, que sempre acreditou em mim e me apoiou nos momentos mais difíceis.

À amiga Andreza Ramalho, por estar sempre ao meu lado me ajudando em tudo e ter compartilhado todos os momentos que deram origem a esta conquista.

Ao amigo Andrew Caires, pelo companheirismo, paciência, apoio e ajuda nos momentos mais difíceis da construção deste trabalho.

A Léa Ayres e ao professor Flávio Henrique, pela bondade, confiança e respeito, que me deram a mão quando mais precisei.

Ao CRDT pelo acolhimento e apoio ao trabalho e a todos da equipe de tuberculose que me ajudaram na busca de pacientes.

À UNIFAP pela oportunidade de realização deste trabalho.

## **EPIGRAFE**

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.” (Abraham Lincoln)

## RESUMO

O tratamento medicamentoso para a tuberculose (TB) inclui drogas com potenciais neurotóxicos, como o etambutol e isoniazida, que reconhecidamente podem causar neurite óptica retrobulbar. O quadro inflamatório pode levar a diferentes alterações da função visual. O estudo objetivou avaliar a visão de cores e a sensibilidade ao contraste espacial de luminância em pacientes com TB, no momento do diagnóstico, durante o tratamento (15, 30 e 60 dias) e após o tratamento de fase intensiva de TB (90 dias). Foram testados 30 participantes (63 olhos), 20 homens e 10 mulheres com TB, com média de idade ( $51 \pm 15$  anos) e comparados ao grupo controle. Para a avaliação da visão de cores foram usados o teste de Ordenamento de Cores de Farnworth-Munsell-FM-100 e o teste da Função de Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância-FSCL (n= 63 olhos). O número de olhos testados variou de acordo com o período de tratamento. Os resultados obtidos dos pacientes foram comparados com 1,96 desvio-padrões da média do grupo controle (erro = 63,73). A comparação entre os grupos estudados mostrou que existiu diferença significativa entre os grupos (ANOVA duas vias de medidas  $p < 0,05$ ). Antes do tratamento nenhum paciente apresentou erro acima do valor de referência. A média de erros do FM-100 aumentou com o início do tratamento e atingiu o pico em 60 dias após o início do tratamento. Após o término do tratamento (>90 dias) os valores de erro diminuíram, mas ainda não haviam retornado aos níveis do controle. O grupo controle também apresentou valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância superiores àqueles apresentados pelo grupo de sujeitos tratados, que se apresentaram com 15 dias e evoluíram nos grupos com 30 e 40 a 45 dias, que mostraram o pico de comprometimento da sensibilidade ao contraste espacial na maioria das frequências espaciais, principalmente nas frequências 0,2 a 10 cpg. Para os grupos que são faziam uso de etambutol: grupo (0 dias) não apresentou diferença do grupo controle e grupo que (90 dias) teve desempenho melhor da sensibilidade do que os grupos que faziam uso da medicação. Os pacientes com TB tiveram desempenho pior que os sujeitos não tratados nos testes de FM-100 e FSCL com pico em 60 dias após o início do tratamento e com reversibilidade parcial após 90 dias.

**Palavras-chaves:** Tuberculose, Visão de cores, Alterações Visuais, Psicofísica Visual

## ABSTRACT

Drug treatment for tuberculosis (TB) include neurotoxic drugs such as isoniazid and ethambutol, which admittedly can cause optic neuritis retrobulbar. The inflammatory process can lead to different changes in visual function. The study aimed to assess color vision and contrast sensitivity in spatial luminance TB patients at diagnosis, during treatment (15, 30 and 60 days) and after treatment of the intensive phase of TB (90 days). We tested 30 participants (63 eyes), 20 men and 10 women with TB, with a mean age ( $51 \pm 15$  years) and compared to the control group. For the assessment of color vision testing were used Spatial Color of Farnworth-Munsell 100-FM-test and the Contrast Sensitivity Function Space Luminance-FSCL ( $n = 63$  eyes). The results of the patients were compared with 1.96 standard deviation of the mean of the control group (error = 63.73). The comparison between groups showed that there was significant difference between groups (two-way ANOVA measures  $p < .05$ ). Before treatment no patient presented above error to the reference value. The average error increased FM-100 with the beginning of the treatment and reached the peak at 60 days after initiation of treatment. After completion of treatment ( $> 90$  days) error values decreased, but still had not returned to control levels. The control group also showed good sensitivity to spatial contrast luminance higher than those obtained by the group of treated subjects who presented with 15 days and evolved in groups of 30 and 40 to 45 days, showed that the peak of impaired contrast sensitivity space in most spatial frequencies, especially at frequencies 0.2 to 10 cpd. For groups that are made use of ethambutol: group (0 days) did not differ from the control group and the group (90 days) performed better sensitivity than the groups who used the medication. TB patients had poorer performance than the untreated subjects in the test FM-100 and FSCL with a peak at 60 days after initiation of treatment and 90 days after partial reversibility.

**Keywords:** Tuberculosis, Colors vision, Visual Changes, Visual Psychophysics.

## LISTA DE FIGURAS OU ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Placas com Optotipos de Snellen, usadas para medida da acuidade visual.....41
- Figura 2 - Pranchas pseudoisocromáticas de Ishihara, utilizadas para identificação de deficiências de visão de cores dos tipos Protan e Deutan (Daltonismo).....42
- Figura 3 - Esquema do estímulo para o teste de ordenamento de 100 matizes de Farnsworth Munsell.....44
- Figura 4 - Exemplo de estímulo visual utilizado em testes psicofísicos que medem a Função de Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância.....45
- Figura 5 - Comparação dos erros no teste de ordenamento de cores entre os grupos: antes do tratamento (0dias), em tratamento com etambutol e isoniazida (15, 30,60 dias), sem tratamento com etambutol (90 dias) e o grupo controle.....50
- Figura 6 - Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho), e grupo 0 dias (preto), antes de ser tratado com etambutol e isoniazida.....54
- Figura 7 - Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 15 dias (preto), grupo tratado com etambutol e isoniazida.....54
- Figura 8 - Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 30 dias (preto), grupo tratado com etambutol e isoniazida.....55
- Figura 9 - Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 40 a 45 dias (preto), grupo tratado com etambutol e isoniazida.....56
- Figura 10 - Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 60 a 65 dias (preto), grupo tratado com etambutol e isoniazida.....57
- Figura 11 - Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo a partir de 90 dias (preto), grupo sem tratamento com etambutol.....57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Esquema básico da quimioterapia para o tratamento de TB no Brasil.....	30
Tabela 2 - Disposição de grupos, número de olhos e pacientes testados de acordo com o número de dias de tratamento, fármacos administrados e grupo controle.....	48
Tabela 3 - Disposição de grupos em dias de tratamento, média de erros de FM-100, fármacos administrados comparados à média do grupo controle.....	49
Tabela 4 - Percentual de olhos alterados para FM-100 nos grupos de estudo de acordo com os dias e os fármacos utilizados.....	49
Tabela 5 - Disposição de grupos, número de olhos e pacientes testados de acordo com o número de dias de tratamento, fármacos administrados e grupo controle.....	52
Tabela 6 - Disposição de grupos, número de olhos e pacientes testados de acordo com o número de dias de tratamento, fármacos administrados e grupo controle.....	53

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

TB – Tuberculose

FM-100 - Teste de 100 Matizes de Farnsworth-Munsell

FSCEL - Função de Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância

Cpg - ciclos por grau

## **SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>19</b>
2.1	ASPÉCTOS HISTÓRICOS DA TUBERCULOSE	19
2.2	EPIDEMIOLOGIA	22
2.2.1	AGENTE ETIOLÓGICO E RESPOSTA IMUNE	23
2.2.2	CONCEITO DA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR	24
2.2.3	TUBERCULIDE OCULAR	25
2.3	TRANSMISSÃO	26
2.4	DIAGNÓSTICO	28
2.5	TRATAMENTO	30
2.6	FUNÇÕES E TESTES VISUAIS	33
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
3.1.1	GERAL	37
3.1.2	ESPECÍFICOS	37
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>38</b>
4.1.1	TIPO DE ESTUDO	38
4.1.2	ASPÉCTOS ÉTICOS	38
4.1.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	38
4.2	PROCEDIMENTOS	40
4.3	TESTES PSICOFÍSICOS	41
4.3.1	AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA DISCRIMINAÇÃO DE CORES PELO TESTE DE ORDENAMENTO DE CORES DE FARNSWORTH-MUNSELL	43
4.3.2	AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA	44

4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4.1.1	INTERVALOS DE CONFIANÇA E DE TOLERÂNCIA	46
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>62</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) constitui-se em uma doença infecciosa e contagiosa milenar que tem como agente causal o *Mycobacterium tuberculosis*. Atualmente, apesar dos recursos tecnológicos para promover seu controle, sua erradicação é um objetivo que está longe de ser obtido em um futuro próximo, pois é um sério problema de saúde pública no Brasil e demais países em desenvolvimento, atingindo indiscriminadamente todas as faixas etárias e classes sociais (SOUZA; SILVA, 2010).

É uma doença infecciosa crônica que, na ausência de tratamento eficaz, evolui para a doença ativa, de forma sistêmica atingindo vários órgãos e sentidos como a visão, sobrevivendo, como última consequência, a morte. (CAMPOS *et. al*, 2000). A visão se constitui em um sentido de especial relevância para a vida de relação, sendo responsável por importante parcela da informação assimilada, contribuindo decisivamente para o desenvolvimento cognitivo (GUYTON & HALL, 1996).

A TB pode afetar os olhos de muitas maneiras: granuloma de conjuntiva, ceratite intersticial, doença flictenular, episclerite, uveíte anterior (granulomatosa ou não), vasculite retiniana e corresponde a cerca de 1 a 3% dos casos de uveíte, acompanhando o aumento do número de casos de tuberculose sistêmica após a pandemia da AIDS (SMALL *et.al*, 1991). Os achados oculares mais frequentes da uveíte anterior relacionados à tuberculose são: precipitados ceráticos granulomatosos e nódulos de íris. A iridociclite, na ausência de tratamento específico, progride lentamente até o envolvimento do vítreo, retina, coróide e nervo óptico (HELM & HOLLAND, 1993).

No Brasil, os esquemas de tratamento da TB são padronizados desde 1979 pelo Ministério da Saúde. Na última norma técnica, publicada em outubro de 2009, tratamento indicado para todos os casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, assim como para todos os casos de recidiva e de retorno após abandono, é a utilização de quatro drogas em

um único comprimido com dose fixa combinada: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses e, numa segunda fase, isoniazida e rifampicina por mais quatro meses (esquema 2RHZE/4RH) (BRASIL, 2009, CONDE *et.al*, 2009).

Apesar da grande eficácia dos esquemas terapêuticos, estudos mostram que os fármacos utilizados podem produzir interações medicamentosas indesejáveis entre si ou com outros medicamentos em uso pelo paciente, assim como reações adversas que podem apresentar diferentes graus de severidade (BLUMBERG *et.al*, 2003).

Etambutol é um potente antimicobacteriano sintético agente introduzido em 1961 como um tratamento para pacientes com TB. A literatura descreve que o paciente pode desenvolver como efeito do etambutol uma neuropatia óptica, essa neurite é muitas vezes incorretamente descrita como neurite retrobulbar óptica. Portanto, é prudente investigar as neuropatias ópticas induzidas por etambutol em mais estudos. Neuropatia óptica induzida por etambutol existe em dois tipos. A forma mais comum é a não-inflamatória (apesar de comum, é um erro não considerar estes casos como neurite óptica) doença fibra axial envolvendo fibras centrais do nervo óptico . Isso resulta na perda do verde ou vermelho visão de cores, acuidade visual diminuída, e escotomas bilateral, central ou cecocentral (ALVAREZ & KROP 1993; LEIBOLD 1966).

O efeito adverso mais importante do etambutol é a neurite ótica e a extensão da toxicidade ocular parece estar relacionada à dosagem e duração da terapêutica. Também pode representar uma reação idiossincrásica. As alterações da acuidade visual podem ocorrer de forma unilateral ou bilateral. Se o distúrbio ocular é verificado logo e o fármaco é suspenso, os efeitos tóxicos são geralmente reversíveis em semanas ou meses. Em casos raros, podem ser irreversíveis (BRASIL 2011).

A isoniazida é a droga de escolha para o tratamento para a TB latente no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante 6 meses. A

isoniazida é uma hidrazida derivada do ácido isonicotínico, com alto poder bactericida contra os bacilos em replicação. É rapidamente absorvida e prontamente se difunde pelos fluidos e tecidos. A via de administração é usualmente oral, mas pode ser intramuscular em pacientes graves. As contraindicações são hipersensibilidade e doença hepática em atividade.

Os efeitos adversos da isoniazida descritos são reações cutâneas de hipersensibilidade, neuropatia periférica, se há deficiência de piridoxina, e outros menos comuns, como neurite óptica, psicose tóxica e convulsões generalizadas. A isoniazida pode aumentar a concentração sérica de fenitoína e carbamazepina. A absorção de isoniazida pode ser prejudicada pelo uso de hidróxido de alumínio (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2003).

Entre os efeitos que a isoniazida pode provocar no sistema nervoso central a neuropatia periférica é o mais comum provocado por efeito tóxico. É dose-dependente, ocorre mais frequentemente em desnutridos e em pessoas predispostas à neurite (por exemplo, os alcoólicos e diabéticos), e é geralmente precedida por parestesias dos pés e mãos. Outros efeitos neurotóxicos, que são incomuns com doses convencionais, são convulsões, tóxico encefalopatia, neurite óptica e atrofia, memória imparidade e psicose tóxica.

Este estudo questiona se pessoas acometidas pela tuberculose e que não apresentam sintomas de TB ocular podem apresentar redução da visão de cores e de sensibilidade ao contraste acromático, que podem ser provocados pelos efeitos colaterais apresentados pelos fármacos combinados no tratamento da patologia.

Mesmo sendo uma das doenças infecciosas mais antigas e mais estudadas, ainda hoje os estudos sobre TB precisam avançar em amplos aspectos, já que a patologia abrange não só aspectos fisiológicos, mas, sociais, culturais e políticas públicas de melhores estratégias para combater a doença. Os programas de combate a TB não tem conseguido grandes avanços no controle da doença que ainda atinge número relevante de infectados no país e no mundo, que podem transmitir o bacilo e aumentar o número de doentes na forma ativa.

Dentro desse contexto o estado do Amapá tem prevalência considerável de casos de TB todos os anos e poucos estudos foram feitos sobre a herança deixada pela doença aos pacientes. Portanto se faz necessário e de grande importância estudos que avaliem pacientes no estado. O presente trabalho objetiva investigar a função visual de cor e luminância em pacientes com TB e o estudo possui relevância mundial para a comunidade científica que busca a melhoria no tratamento de TB com menos efeitos colaterais.

A literatura tem descrito vários casos de perdas visuais temporárias em consequência dos efeitos colaterais provocados pela quimioterapia do tratamento de TB. Ainda há controvérsia quanto ao tempo de reversibilidade dessas perdas visuais e se a recuperação visual é total ou parcial ao fim do tratamento. Avaliar a reversibilidade de perdas visuais parece depender parcialmente do teste aplicado para avaliar a função visual.

Nosso estudo objetiva avaliar os pacientes com TB com dois testes visuais importantes e bastante utilizados para a investigação de perdas visuais provocadas por patologias. Faz-se importante realizar testes em diferentes momentos do tratamento com o intuito de comparar a dinâmica das perdas e possíveis recuperações das duas funções visuais ao longo do tratamento, para que outros estudos possam avaliar melhores esquemas de tratamento com menos efeitos colaterais.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA TUBERCULOSE

A TB é uma doença tão antiga que quase se confunde com a própria história do homem, mantém-se como importante problema de saúde pública. É provável que os primeiros homínídeos já padecessem com a tísica, mesmo que a existência de pequenos grupos isolados inibisse a difusão maciça da moléstia. Com a ocorrência da Revolução do Neolítico, os agrupamentos humanos cresceram em número e a domesticação de algumas espécies animais ampliou as possibilidades de contágio (BERTOLLI FILHO, 2001).

Apesar da precariedade de informações acerca da TB no período anterior ao momento hipocrático, sabe-se que a doença esteve presente entre os egípcios, encontrando-se indícios do Mal de Pott em partes de corpos mumificados e com data aproximada de 6.000 anos. Aventa-se mesmo a hipótese de que, no último milênio antes de Cristo, teria existido uma espécie de sanatório na região do delta do rio Nilo. Esta suposição, anotada em diversos relatórios arqueológicos, encontra apoio na identificação de restos de múmias infectadas, concentrados espacialmente nos terrenos escavados (DUBOS, 1952).

No contexto da Baixa Idade Média, a Escola de Salerno tornou-se responsável pela renovação do ensino e da prática médica europeia, sendo que o ecletismo das ideias assumidas por esta Escola trouxe limitadas novidades sobre o problema representado pela TB. Mesmo assim, coube aos salernitanos adotarem alguns ensinamentos das clínicas muçulmana e judaica, que até então tinham sido rejeitados pelos europeus, tais como a dieta centrada no leite humano e alguns itens da flora oriental, inclusive narcóticos para aliviar os padecimentos dos pacientes mais graves. Em um texto produzido em Salerno e datado dos últimos séculos medievais, pouco foi discutido sobre a doença, repetindo-se praticamente as prescrições legadas da Antiguidade Clássica, intercalando-as com as propostas terapêuticas assumidas pelos judeus e pelos árabes (REGOLA, 1975).

Um dos motivos possíveis para a explicação do escasso interesse pela TB demonstrado durante a Idade Média deve-se ao fato de ter ocorrido, naquela época, um retrocesso quantitativo de casos de consunção, conseqüente ao declínio da vida urbana na Europa. Entretanto, a partir do século XV, a tísica novamente se mostrou alarmante, disseminando-se entre os povos europeus. A interpretação segundo a qual o fenômeno deveu-se exclusivamente ao 'renascimento' das cidades parece não convencer os estudiosos, que preferem conjugar o incremento do número dos pacientes com a diminuição da comunidade de hansenianos no contexto europeu (BERTOLLI FILHO, 2001).

O fato da TB e da hanseníase terem como agentes etiológicos micróbios que pertencem ao mesmo gênero biológico permite a suposição de que ambas as micobactérias estabeleceram uma relação antagonística pela competição imunológica. Em outras palavras, advoga-se que a infecção tuberculosa inibe a ocorrência da hanseníase, fenômeno que explicaria a alteração do perfil epidemiológico europeu, ocorrida nos momentos derradeiros da Idade Média, quando coincidiu o aumento de casos de tísica com o decréscimo da colônia dos leprosos (GRMEK, 1983).

Contra tal hipótese, alguns elementos foram reunidos, incluindo referências medievais sobre indivíduos portadores de ambas as moléstias e também a existência de uma forma intermediária das patologias, denominada lepra tuberculóide, e restrita à epiderme humana. Alguns pesquisadores acrescentam ainda que a involução do número de infectados foi um fenômeno restrito geograficamente, assinalado apenas em algumas regiões européias e que, portanto torna-se arriscado generalizá-lo para todo o continente (SOURNIA & RUFFIE, 1986).

Paulatinamente, nos últimos dois séculos da história moderna, o saber clínico sobre a tísica foi sendo reelaborado. Ainda no tempo de Descartes, o francês Franciscus Sylvius descreveu pela primeira vez a existência de pequenas granulações nos pulmões contaminados

que, segundo esse médico, quando ganhavam aspecto purulento, faziam surgir cavidades que, pela dimensão e tamanho, anunciavam a gravidade da moléstia. Entretanto, Sylvius manteve-se parcialmente fiel aos ensinamentos hipocráticos, concluindo que os tubérculos nada mais eram que úlceras pulmonares, consequentes ao derramamento de substância sanguínea no órgão afetado (BARIÉTY & COURY, 1963).

A grande dúvida que alimentava os temores coletivos do século passado residia no questionamento sobre o eventual caráter contagioso da consunção. Somente no ano de 1865, por meio das experiências realizadas por Jean Antoine Villemin foi possível constatar a condição virulenta e inoculável da moléstia que, como já se tinha noção, não só podia afetar os pulmões, mas outras regiões do corpo humano (LÉONARD, 1986).

Os trabalhos assinados por Villemin e também os de Pasteur foram aceitos reticentemente pela comunidade clínica. Afinal, a doutrina miasmática e a concepção sobre a hereditariedade contavam com a legalidade da tradição e, até o encerramento do século XIX, a ideia sobre a veiculação microbiana das enfermidades era confirmada por um grupo restrito de médicos. Para a maior parte dos estudiosos, o papel desempenhado pelos micróbios na ocorrência das enfermidades era apenas uma hipótese pouco convincente ou uma condição secundária no desencadeamento das patologias coletivas (LÉONARD, 1986).

Robert Koch declarou-se continuador das pesquisas de Villemin e graças a pequenos ajustes nas técnicas laboratoriais vigentes no período, Koch tornou-se o primeiro cientista a visualizar pelo microscópio o germe veiculador da tísica, descrito como um “pequeno bastonete” tingido pelo “belo azul” do corante empregado nos procedimentos da pesquisa. Identificado o micróbio, Koch procedeu ao exame de tecidos e catarro de indivíduos contaminados e também de algumas variedades animais que apresentavam infecção tuberculosa. A constatação da presença do germe em todos os seres típicos permitiu ao médico realizar a cultura laboratorial do bacilo e a inoculação do material em centenas de

cobaias, onde se incluíam desde *hamsters* e coelhos, até macacos, cães, gatos e galinhas (BERTOLLI FILHO, 2001).

Durante a colonização portuguesa se estabeleceram, no Brasil, jesuítas e colonos infectados pela “peste branca”. O contato permanente dos doentes com os índios proporcionou o adoecimento Nóbrega, chegado ao Brasil em 1549, tenha sido o primeiro indivíduo conhecido portador de tuberculose no país (CAMPOS & PIANTA, 2001). Referências a quadros clínicos compatíveis com a doença foram encontradas nas cartas de Inácio Loyola (1555) e de José de Anchieta (1583) destinadas ao reino de Portugal, nas quais se relata que “os índios, ao serem catequizados, adoecem, na maior parte, com escarro, tosse e febre, muitos cuspidando sangue, a maioria morrendo com deserção das aldeias” (ROSEMBERG, 1999).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A década de 1990 e o início dos anos 2000 foram marcados pela elaboração de planos estratégicos e emergenciais para ampliar a resposta governamental em âmbito nacional, estadual e municipal, e mobilizar a sociedade civil para a participação e o controle das políticas de saúde. Recentemente, os gestores de saúde definiram, no âmbito do fortalecimento da capacidade de resposta do Sistema Único de Saúde às doenças emergentes e endemias, previsto no Pacto pela Vida: cumprir as metas internacionais estabelecidas pela OMS e pactuadas pelo governo brasileiro, de detectar 70% dos casos de tuberculose estimados e curar pelo menos 85% dos casos novos de tuberculose bacilífera (INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA, 2005).

Estima-se que um em cada quatro brasileiros esteja infectado pelo bacilo de Koch e, todo ano, cerca de 90.000 novos casos da doença são notificados ao Ministério da Saúde. Pouco mais da metade (53%) encontra-se relacionado à forma pulmonar bacilífera. As regiões

Norte, Nordeste e Sudeste são aquelas que apresentam as maiores taxas de incidência da doença (DUCATI *et.al*, 2006).

A partir de 2003, a TB foi colocada na agenda de prioridades das políticas públicas do Brasil. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2011 foram diagnosticados e notificados 5,8 milhões de casos de tuberculose no mundo, sendo 5,4 milhões de casos novos. No Brasil foram 70 mil casos novos de TB notificados em 2012, 17º país em número de casos entre os 22 países de alta carga, 22º país em taxa de incidência, prevalência e mortalidade entre os 22 países de alta carga.

### 2.2.1 AGENTE ETIOLÓGICO E RESPOSTA IMUNE

A TB é uma doença infecciosa crônica, causada por 3 espécies de microbactérias: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum*, agrupadas como complexo *M. tuberculosis* pela presença de DNA homólogo (WAYNE, 1992; CAMPOS *et. al*, 2000). As formas extrapulmonares mais comuns são: pleural, ganglionar, miliar, linfática, óssea, urinária, meningoencefálica, cutânea, ocular. Existem outras menos frequentes. O *M. tuberculosis* é um bacilo aeróbio obrigatório, transmitido principalmente por via aérea, que infecta primariamente o tecido pulmonar, podendo afetar qualquer outro órgão, inclusive o olho (cuja incidência em caso de tuberculose sistêmica é de 1 a 2%) (DESCHENÉS *et. al*, 1991).

A TB é basicamente uma doença pulmonar, sendo esse órgão a porta de entrada do micro-organismo e local principal de manifestação da infecção. Momentos após uma infecção primária, por meio de partículas aéreas, macrófagos alveolares e células dendríticas, que fagocitaram o *M. tuberculosis*, migram através do sistema linfático em direção ao linfonodo regional, e formam o complexo de Ghon. Ao mesmo tempo, as células fagocíticas podem penetrar no parênquima pulmonar, iniciando um foco inflamatório para onde outros macrófagos serão atraídos. Nesse caso, o acúmulo de células inflamatórias ao redor do

microorganismo inicia a formação de um granuloma, coordenado por linfócitos T (KAUFMANN, 2005).

As células T se tornam indispensáveis para a formação de granulomas estáveis, ficando em contato com fagócitos mononucleares e influenciando seu estado de diferenciação e ativação. O *M.tuberculosis* é contido no granuloma, podendo persistir por décadas nas lesões, em uma forma latente, sem desencadear a doença. A imunodepressão, seja devido ao precário estado de saúde do indivíduo, infecção pelo HIV, ou uso de drogas imunossupressoras, é a causa mais frequente da multiplicação de bacilos enclausurados no granuloma e reativação da TB (reativação endógena), comparada à reinfecção (exógena) pelo *M. tuberculosis* (KAUFMANN, 2005).

### 2.2.2 CONCEITO DA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

Alergia tuberculínica com sintomatologia bem definida e reconhecidamente associada a sensibilização previa pelo bacilo de Koch, sendo na maioria das vezes, nesta situação, o bacilo indetectável pelos métodos diagnósticos usuais e, inclusive, pelos métodos mais avançados, como amplificação de ácidos nucleicos. Entidade rara mesmo em países endêmicos para TB, como no Brasil. As tuberculides acometem menos de 1% dos doentes infectados, que não desenvolvem doença (MARINI, 1996; TARANTINO, 1997).

Conceituação de TB extrapulmonar: Doença infectocontagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete órgãos, como pleura, linfonodos, SNC, ossos entre outros. A transmissão da tuberculose ocorre por via inalatória e, no caso da TB extrapulmonar, é necessária disseminação hematogênica da doença. Em 80 a 90% dos indivíduos infectados, a doença consegue ser contida e apenas 10 a 20% vem a desenvolver tanto a doença pulmonar quanto extrapulmonar. A TB extrapulmonar corresponde a menos de 10% a 15% de todos os casos de tuberculose (PICON *et.al*, 1993, SEDA, 1982, VERONESE & MORTERA, 2001).

Os bacilos penetram no organismo através da via inalatória. Após vencer defesas naturais do trato respiratório, alguns bacilos atingem alvéolos, e começa infecção local (KRITISKI *et.al*, 2005, VERONES & MORTERA 2001). Posteriormente, os bacilos podem deslocar-se para os linfonodos através dos sistema linfático, caracterizando o complexo pulmonar primário de Ghon. Durante ou até alguns meses após a formação do complexo primário, os bacilos podem dirigir-se intermitentemente para a corrente sanguínea, alojando-se ou alcançando qualquer parte do corpo. Se as células do sistema reticulo -endotelial não conseguem controlar a doença, a disseminação hematogênica ocorre, ou como lesão localizada, ou como lesões múltiplas no caso da tuberculose miliar. Na tuberculose, ha predomínio da imunidade celular mediada por linfócitos T, reação de hipersensibilidade tardia tipo IV, pela classificação de Gell Coombs (CAMPOS H, 1998, CAMPOS H, 2004).

Ao contrario do que ocorre na TB extrapulmonar, em que são descritas varias formas de acometimento pelo BK, as tuberculides manifestam-se apenas por três formas conhecidas: oculares, dermatológicas e reumatológicas. Não são descritos sintomas constitucionais concomitantes nem sinais da presença do bacilo, como nódulos, tubérculos, granuloma e lesão destrutiva com necrose associada (BARROSO, 2004, SILVA, 2001).

### 2.2.3 TUBERCULIDE OCULAR

A TB ocular é encontrada em 1 a 2% dos pacientes com doença pulmonar e pode comprometer todas as estruturas oculares e seus anexos por ação direta do agente que, a partir de infecção inalatória e posterior disseminação linfo-hematogênica, acometem órgãos extrapulmonares, ou por reação imunológica de hipersensibilidade do tipo IV. A doença ativa pode ocorrer como uma infecção ocular primária causada pela introdução no interior do olho através de mãos contaminadas, fômitos ou exposição a aerossóis repletos de bacilos. Mais comumente a doença ocular ocorre por disseminação hematogênica de focos primários ou secundários à distância ou por contiguidade (seios nasais, meninges) (DANIELA *et.al*, 2003).

As lesões oculares na tuberculose podem acometer qualquer parte do olho, sendo o trato uveal o mais atingido. A sintomatologia depende do local afetado e, no caso das uveítes, são descritas combinações diferentes de queixas clínicas, como: sensação de corpo estranho intraocular, hiperemia de conjuntiva, fotossensibilidade, embaçamento da visão, reação inflamatória circunscrita, edema de córnea e, inclusive, progressão para perda visual (OREFICE, 2000).

### 2.3 TRANSMISSÃO

Há quatro fatores determinantes na transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (1) o número de microrganismos expelidos, (2) a concentração de microrganismos no ar, determinada pelo volume do espaço e a sua ventilação, (3) o intervalo de tempo que a pessoa exposta respira o ar contaminado ( $\geq 8$  horas), e (4) o estado imunológico do indivíduo exposto (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000).

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* se faz por via aérea e de pessoa com tuberculose ativa (caso índice) para pessoa que tenha convívio próximo e frequente (contato). A transmissão é influenciada fundamentalmente por características do caso índice e depende de fatores, como o número de bactérias exaladas e a natureza da exposição (SMALL & FUJIWARA, 2001). Indivíduos com infecção latente pelo *M. tuberculosis* (tuberculose latente) possuem o risco de evoluir da condição de infecção latente para doença ativa, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou na presença de situações em que o sistema imune possa estar comprometido (DUNLAP & BRILES, 1993).

Entre os indivíduos soronegativos para HIV, aproximadamente 30% dos que são contatos de paciente com tuberculose pulmonar se infectam. Desses, 5% desenvolvem tuberculose ativa em 2 anos, e outros 5% a desenvolvem depois dos 2 primeiros anos de infecção pelo bacilo (SMALL & FUJIWARA, 2001). Um estudo de tipo coorte realizado no Rio de Janeiro demonstrou que a incidência de tuberculose ativa nos 2 primeiros anos após o

contato com o caso índice foi de 3,2%, com uma taxa de incidência de TB estimada em 1.649/100.000 habitantes (CAILLEAUX-CEZAR *et.al*, 2009).

Cada episódio de tosse, num doente com TB pulmonar ou laríngea com baciloscopia positiva, origina cerca de 3.500 gotículas de aerossóis, que são invisíveis a olho nu, contendo bacilos da TB (bacilos de Koch ou BK). As gotículas de maiores dimensões caem no solo ou, se inaladas, ficam depositadas nas vias aéreas superiores, enquanto as mais leves ficam suspensas no ar durante várias horas e são inaladas por outras pessoas. São estas as responsáveis pela transmissão da infecção tuberculosa, sobretudo nas salas ou ambientes com pouca ou nenhuma ventilação. Cada doente com TB pulmonar/laríngea BK+ transmite a infecção a 10-12 pessoas por ano. Destas 10% (HIV- ) e 50% (HIV+) desenvolvem a TB doença. Doentes com TB pulmonar com BK negativo transmitem também a TB, mas, apenas a 1-2 pessoas por ano (PERDIGÃO, 2008).

A respeito das unidades sanitárias é necessário levar em consideração alguns aspectos práticos para evitar a transmissão intra-hospitalar. As salas de espera devem ser bem arejadas e ensolaradas (o ideal são as varandas cobertas), dar prioridade nas triagens e consultas aos doentes com tosse, para diminuir o tempo de permanência e nunca colocar no mesmo quarto doentes com TB e BK+ junto de outros doentes que não estejam em tratamento de TB, sobretudo se são casos de HIV/SIDA, diabetes, baixa nutrição, alcoolismo, silicose, neoplasias, insuficiência renal, e outras causas que deprimem o sistema imune (PERDIGÃO, 2008).

Outra forma de transmissão da TB (*M. bovis*) e que pode provocar TB, sobretudo na laringe, gânglios ou intestinos é a ingestão de leite não fervido ou pasteurizado e carne mal cozida, sobretudo, nas zonas rurais. É muito importante alertar as populações para este problema e aconselhar a fervura do leite e carne bem cozida e a manterem os animais longe das habitações (PERDIGÃO, 2008).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

Diagnosticar um doente tuberculoso, particularmente um *bacilífero* (doente que, ao tossir, elimina bacilos no ar ambiente) e tratá-lo corretamente, curando-o, é eliminar uma fonte de infecção. Reduzir as fontes de infecção quebra a cadeia de transmissão da doença e diminui o problema da tuberculose na comunidade. A efetividade das ações de controle da tuberculose é diretamente proporcional à participação de todos, profissionais de saúde, governos e comunidades. É fundamental que os profissionais de saúde tenham participação ativa, não apenas na busca ativa de doentes tuberculosos em suas Unidades de Saúde, como capacitando membros das comunidades de forma a torná-los capazes de identificar os suspeitos e encaminhá-los para exame. Deve-se lembrar de que quanto mais precoce o diagnóstico menor a chance de disseminação da doença (CAMPOS, 2006).

Assim como em qualquer outra doença infectocontagiosa, a suspeita clínica da tuberculose começa na presença de um quadro clínico arrastado de febre baixa, geralmente vespertina, sudorese noturna, indisposição, adinamia e perda de peso. Dependendo da localização da doença, podem surgir outros sinais e sintomas. Quando a lesão é pulmonar, pode haver tosse produtiva e sangramento respiratório. Nas formas extrapulmonares, os sinais e os sintomas dependerão do órgão afetado. Por ser uma doença infecciosa, a confirmação diagnóstica é dada pela identificação do BK em material da lesão. Até pouco tempo atrás, isso só era possível por meio de exames bacteriológicos, particularmente a cultura. Hoje, com o desenvolvimento de técnicas imunológicas e de métodos de imagem, outros recursos podem ser usados para legitimar o diagnóstico. Globalmente, os métodos diagnósticos dividem-se em bacteriológicos, histopatológicos, imunológicos e radiológicos (CAMPOS, 2006).

*Hemograma e bioquímica:* As alterações laboratoriais eventualmente encontradas na TB são pouco sensíveis e inespecíficas. O hemograma pode ser normal. As alterações hematológicas mais comuns são anemia e leucocitose, presentes, cada uma, em 10% dos

casos. A elevação dos marcadores bioquímicos de infecção velocidade de sedimentação e proteína C reactiva é habitualmente ligeira a moderada. A hiponatremia, presente em cerca de 11% dos doentes, resulta da libertação de hormona anti-diurética no pulmão afetado (CDC, 2000).

*Radiologia:* A TB pulmonar cursa quase sempre com alterações na radiografia de tórax. Virtualmente qualquer alteração radiológica, ou mesmo uma radiografia aparentemente normal pode corresponder a uma TB, é geralmente difícil determinar apenas pela radiografia, o grau de atividade da doença (antiga versus recente). Imagens com densidade cicatricial e mesmo com granuloma calcificado podem estar presentes na TB ativa. Dada a sua maior sensibilidade, a tomografia computadorizada (TC) pode ser necessária no diagnóstico de TB, nomeadamente para esclarecimento de adenopatias, estenoses brônquicas e formas miliares (BENTO *et.al*, 2011).

*Estudo micobacteriológico:* As secreções brônquicas são o produto mais frequentemente enviado ao laboratório, perante suspeita de TB pulmonar. Idealmente, a colheita de expectoração deveria ser presenciada por um profissional treinado, de modo a promover uma técnica de colheita adequada. O protocolo, preconiza a colheita de três amostras de expectoração, após tosse produtiva profunda, com um volume mínimo de 5 ml, no início da manhã e em três dias consecutivos. A colheita de amostras seriadas baseia-se no facto de menos de metade dos casos serem detectados numa única amostra de expectoração (J OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA, 2008; SCHOCH *et.al*, 2007).

*Exame micobacteriológico direto:* o exame micobacteriológico direto é uma técnica rápida, que desempenha um importante papel no diagnóstico presuntivo de TB. Baseia-se nas características da parede celular das micobacterias, com elevado teor em lípidos, o que lhes confere resistência à descoloração por álcool-ácido. A maioria dos programas de luta contra a TB enquadra o exame micobacteriológico direto na avaliação inicial dos casos suspeitos. Para

além da positividade do exame direto, o microbiologista deverá fornecer também uma noção quantitativa da carga bacilar. De acordo com a nova definição da OMS, a definição de um caso de TB, a partir de um exame direto positivo baseia-se na presença de pelo menos um bacilo álcool ácido resistente (BAAR), em pelo menos uma amostra de expectoração (WHO, 2007).

*Exame micobacteriológico cultural:* conforme já foi referido, o exame micobacteriológico direto não confirma o diagnóstico de TB, já que outras MNTB também são álcool-ácido resistentes. Por outro lado, o exame cultural é o único método que confirma a viabilidade das micobactérias. Assim, o exame cultural continua a ser fundamental, dado que uma cultura positiva para MT faz o diagnóstico de TB. Basta a presença de 10 bacilos/ml de amostra para se obter um exame cultural positivo, sendo, assim, uma técnica mais sensível que o exame direto. Em geral, a sensibilidade do exame cultural é de 80-85% e a especificidade de aproximadamente 98% (CDC, 2000).

*Anatomia Patológica:* as biópsias podem ter implicações diagnósticas, particularmente nas formas extra-pulmonares, dado que o valor diagnóstico de amostra histológica da serosa envolvida é superior ao estudo citológico do líquido associado (CDC, 2000).

## 2.5 TRATAMENTO

O tratamento da TB tem como base duas premissas bacteriológicas: o comportamento do metabolismo do bacilo e sua localização na lesão tuberculosa. É o que justifica utilizar fármacos com capacidade bactericida precoce, objetivando reduzir a população bacilar e, conseqüentemente, o surgimento de resistência aos medicamentos administrados simultaneamente (CAMINERO, 2003, MITCHISON, 1990). Essa redução rápida da população bacilar resulta em menor efetividade do caso. Cada população micobacteriana tem uma proporção de mutantes com resistência natural, num determinado número de

microorganismos. As mutações naturais se reduzem drasticamente com a ação conjunta dos medicamentos, sobretudo aqueles com atividade bactericida precoce.

**Esquema Básico (2RHZE/4RH):** Indicado para todos os casos novos e para formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como nos casos de recidiva e retorno após abandono (Tabela 1).

**Tabela 1:** Esquema básico da quimioterapia para o tratamento de TB no Brasil. Ministério da Saúde, Brasil (2010).

Regime	Fármacos	Peso corporal, kg	Dose
2RHZE (Fase intensiva, com 2 meses de duração)	RHZE	Até 20	R: 10 mg/kg H: 10 mg/kg Z: 35 mg/kg E: 25 mg/kg
		20 a 35	2 comprimidos
		36 a 50	3 comprimidos
		> 50	4 comprimidos
4RH (Fase de manutenção, com 4 meses de duração)	RH	Até 20	R: 10 mg/kg H: 10 mg/kg Z: 35 mg/kg E: 25 mg/kg
		20 a 35	2 comprimidos
		36 a 50	3 comprimidos
		>50	4 comprimidos

R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; e E: etambutol.

**Fonte:** Ministério da Saúde, Brasil 2010.

A combinação (RHZE) em um mesmo comprimido (dose fixa combinada) na fase intensiva do tratamento é recomendada, há mais de década, pela WHO, como estratégia de adesão e operacionalização. As vantagens são minimizar erros de prescrição, diminuir o número de comprimidos, gerar melhor aceitação pelo paciente, facilitar a supervisão e melhorar a logística do controle farmacêutico. Para a faixa etária abaixo de 10 anos, permanece o esquema com três fármacos: rifampicina (10 mg/kg), isoniazida (10 mg/kg) e pirazinamida (35 mg/kg). A revisão de normas nacionais recomenda esquemas para intolerância a um medicamento: intolerância à rifampicina: 2HZES5/10HE; intolerância à

isoniazida: 2RZES5/7RE; intolerância à pirazinamida: 2RHE/7RH; e intolerância ao etambutol: 2RHZ/4RH (BRASIL, 2011; WHO, 2008).

Os fatores relacionados às reações adversas aos tuberculostáticos são variados, estando relacionados, sobretudo, à dose, horários de administração da medicação, idade do paciente e seu estado nutricional, bem como à presença de doenças ou disfunções pré-existentes, tais como alcoolismo, comprometimento da função hepática ou renal e coinfeção pelo HIV (BRASIL, 2002).

Reações adversas mais graves contribuem para mudanças no esquema terapêutico, ao uso de drogas menos ativas e eventualmente mais tóxicas, (SCHABERG, 1996, JAVADI, 2007) com substancial elevação nos custos do tratamento, assim como no número de consultas domiciliares, ambulatoriais e de hospitalizações (YEE D *et.al*, 2003). Essas reações podem causar a interrupção ou o abandono do tratamento (BRENN *et.al*, 2006), com consequente aumento da resistência adquirida, falência do tratamento, aumento do número de casos de tuberculose (SHIN *et.at*, 2007) e, ainda que raramente, do número de óbitos (GHOLAMI *et.al*, 2006).

## 2.6 FUNÇÕES E TESTES VISUAIS

A visão é um dos sentidos do ser humano, tal como os sentidos táteis, álgicos, térmicos, cefaloálgicos, posicional, de equilíbrio, auditivo, olfativo, gustativo e outros. A definição de sentido é a consciência dos efeitos de um estímulo que excita um dos órgãos dos sentidos. Os sentidos acima citados possuem em comum o estímulo físico, a estrutura de captação apropriada, as vias de condução e o sistema de interpretação. Sabe-se por estudos anatômicos e fisiológicos que o sentido da visão segue padrão anatômico uniforme (as vias ópticas) até o córtex cerebral occipital; entretanto, os demais caminhos da conscientização visual ainda não estão totalmente esclarecidos. Os métodos atuais para examinar, qualificar e

quantificar o sentido da visão são baseados atualmente em Testes Psicofísicos (KRONBAUER *et.al*, 2008).

Os testes psicofísicos são compostos de um estímulo físico padrão e de uma resposta psíquica padrão. Ao longo da história diversos autores propuseram métodos, protocolos e unidades de medida para a visão. A inter-relação entre áreas da ciência física (óptica) e matemática (medida do estímulo físico) e da ciência biológica (medida da resposta biológica) é fundamental para compreensão dos resultados obtidos (KRONBAUER *et.al*, 2008).

As funções visuais são funções sensoriais relacionadas à detecção da presença da luz, da forma, do tamanho e da cor dos estímulos visuais. Estão incluídas nestas funções: as funções da acuidade visual; do campo visual; da qualidade da visão; da detecção a luz e da cor, a variação da acuidade visual da visão distante e próxima, a visão monocular e a binocular e a qualidade visual da imagem. Estão também incluídas as disfunções, como a miopia, a hipermetropia, o astigmatismo, a hemianopsia, a cegueira de cores, a visão tubular, escotoma central e periférico, diplopia, cegueira noturna e dificuldades de adaptação à luz. Estão excluídas das funções visuais as funções de percepção (WHO, 2011).

A visão é um mecanismo complexo onde a acuidade visual é um parâmetro importante, mas, limitado, havendo vários outros como visão de cores, sensibilidade ao contraste e campo visual. Assim, alguns pacientes reclamam de baixa visual devido à perda na sensibilidade ao contraste não detectada durante a avaliação convencional da acuidade visual que não varia o contraste de seus optotipos. Glaucoma, retinopatia diabética, neurite óptica, esclerose múltipla, neuropatias ópticas, Mal de Alzheimer, Parkinson e fibrose cística podem ser detectadas mais precocemente com a aplicação de testes para medida da sensibilidade ao contraste (DUANE'S, 1998).

A avaliação da acuidade visual é, muito provavelmente, o procedimento mais comum entre todos os usados em Oftalmologia. De fato, embora não seja o único dos parâmetros de

desempenho funcional do sistema visual, o índice com que se quantifica a capacidade de discriminação de formas e contrastes é o que mais genericamente exprime sua adequação. Diretamente relacionado à transmissão de luz pelas diferentes estruturas oculares, apresenta-se menor, tanto em qualquer dos processos que afetem a transparência delas (nébulas e leucomas corneais, cataratas, opacificações do corpo vítreo), ou impeçam a chegada do estímulo à retina (p.ex., ausência ou ectopia da pupila), quanto na imperfeita formação de imagens pelo sistema óptico ocular (ametropias e aberrações). Basicamente dependente do funcionamento da retina e vias visuais, aparece também reduzida em toda a afecção dessas estruturas (descolamentos, degenerações, inflamações e cicatrizes da parte central da retina, neurites ópticas ou comprometimentos de axônios relacionados às células ganglionares da fóvea, lesões afetando o córtice visual ou outras partes, etc.), ou quando o próprio desenvolvimento das competências neuronais se faz imperfeitamente (ex., ambliopia) (BICAS, 2002).

Mas não bastassem todos esses fatores, chamados **aférentes**, pelos quais atuam estímulo (luz e sua chegada à retina), sensação (a transformação do estímulo em sinal neural), transmissão pelas vias próprias, percepção (a decodificação dos sinais da sensação e sua transformação numa imagem mental) e cognição (o entendimento do significado dessa imagem), a medição da acuidade visual ainda requer uma resposta, subordinada a de elementos **eférentes**, completando um ciclo de altíssima complexidade. Assim, o registro de um valor de acuidade visual depende não apenas da percepção (cujos componentes são estudados no campo da Oftalmologia), mas também da cognição e de sua resposta (mais comumente investigadas no campo da Psicologia da percepção e da Neurologia), quando afecções como a da agnosia visual (o não entendimento simbólico e semiótico das imagens), a da afasia (o distúrbio de formulação e expressão do pensamento) e a da apraxia (a

incapacidade de realização de uma ação desejada) podem comprometer a avaliação e a interpretação do teste realizado (BICAS, 2002).

Os testes psicofísicos são compostos de um estímulo físico padrão e de uma resposta psíquica padrão. A mensuração das respostas sensoriais provocadas por um estímulo externo constitui a metodologia psicofísica, como estes testes quantificam a resposta fornecida pelo participante frente a uma pergunta pré-estabelecida, esta resposta por sua vez depende do processamento e integração das informações recebidas, estímulo mais tarefa. Fatores como os emocionais podem influenciar no teste. Contudo, o fato de os dados psicofísicos resultarem de um grande número de medidas, torna a função estímulo-resposta obtida no final do teste livre deste fator. Por isso a determinação de funções psicométricas é um método válido e bastante confiável. (GUALTIERI, 2004).

O espaço de cor de Munsell como um sistema de ordenamento de cores foi desenvolvido no ano de 1905 por Albert Henry Munsell. Suas especificações têm sido utilizadas na aplicação de testes psicofísicos para avaliação de deficiências na visão de cores. O teste Farnsworth-Munsell 100-Hue (FM-100) foi originalmente elaborado para avaliar anormalidades congênitas, mas atualmente é um dos testes mais utilizados para defeitos adquiridos, no monitoramento de doenças da retina e nervo óptico. O teste compreende um método simples para avaliar e classificar a discriminação cromática (superior, inferior ou dentro da média), que fornece o eixo de confusão nos indivíduos com alteração na visão de cores. (BEREZOVSKY; CAVASCAN; SALOMÃO, 2007).

O Teste de 100 Matizes de Farnsworth-Munsell tem por objetivo identificar e diferenciar deficiências congênitas ou adquiridas de discriminar cores, através do método de ordenamento de cores para medir a capacidade do indivíduo de discriminá-las (BIRCH, 1993).

De acordo com Moreira (2010) para se avaliar a sensibilidade ao contraste espacial habitualmente se utiliza o padrão simples de estímulo, com listras verticais ou horizontais que irão se alternar em listras brancas e pretas, no qual, este padrão de listras descreve uma grade de onda que, para estudos visuais se utilizam duas formas: quadrada e senoidal. Sendo que, na quadrada ocorre uma mudança abrupta entre as barras claras e escuras enquanto que na grade senoidal a transição entre os picos e vales da onda é gradual, tornando-se suas bordas indistinguíveis.

O teste da Função de Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância (FSCEL) usa uma metodologia de testagem baseada no método dos limites, onde o estímulo é mostrado em um contraste sublimiar ou supralimiar, e gradualmente aumentado ou diminuído até que o indivíduo o perceba ou não o perceba mais. Este ajuste para mais ou para menos levará o participante a encontrar um mínimo perceptível do estímulo, o qual é o contraste limiar. A avaliação da visão espacial acromática baseia-se na capacidade de diferenciar a quantidade de luz entre duas áreas adjacentes, ou seja, alguma forma de medir o número de fótons oriundos de locais próximos no campo visual. No domínio das frequências, corresponde à avaliação da sensibilidade ao contraste de luminância numa determinada frequência espacial. O menor contraste perceptível é chamado de contraste limiar. A sensibilidade ao contraste é definida como a recíproca do contraste limiar. A função que expressa a sensibilidade em diferentes frequências espaciais é denominada de função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância. (GOMES *et al.*, 2006).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1.1 GERAL**

Avaliar o desempenho da função visual em tarefas psicofísicas em pacientes com tuberculose em diferentes momentos do tratamento no Centro de Referência em Doenças Tropicais – CRDT.

#### **3.1.2 ESPECÍFICOS**

- Avaliar o teste da FSCL em pacientes no momento do diagnóstico, durante o tratamento (60 dias) e após o tratamento de tuberculose.
- Avaliar a capacidade de discriminação de cores utilizando o teste FM-100 em pessoas no momento do diagnóstico, durante o tratamento (60 dias) e após o tratamento de tuberculose.
- Avaliar a presença de reversibilidade das funções visuais após o fim do tratamento.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo descritivo e analítico baseado no método de caso-controle no qual os participantes tiveram a sua função visual analisada no Laboratório de Neurologia da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) e no Centro de Referências em Doenças Tropicais (CRDT). A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a julho de 2013.

#### **4.1.2 ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi executado segundo as diretrizes e normas que regem as pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amapá (Anexo 3). Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

#### **4.1.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO**

Foram analisados 30 participantes para a constituição da amostragem da pesquisa. Esse número de participantes foi o maior possível, dentro das dificuldades como a recusa dos pacientes em aceitar realizar os testes, o grande número de abandono de tratamento, os critérios de inclusão e exclusão e o período curto para realização dos testes, já que a licença do Comitê de Ética só foi aprovada em 10.12.2012.

Os critérios de inclusão neste estudo foram: comprovação clínica da doença TB, participação no programa de tratamento e controle da Tuberculose do CRDT, acuidade visual dentro dos padrões 20/20 ou no máximo 20/40. Os critérios de exclusão foram: acuidade visual maior que 40/40, daltonismo, alteração oftalmológica ou neuro-oftalmológica em função de determinadas doenças que potencialmente podem causar alterações no sistema

visual tais como, hipertensão arterial, tratamento prolongado a base de cloroquina, alcoolismo e doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson e doença de Alzheimer, contaminação humana por poluentes ambientais, como metais pesados e organoclorados, entre outras.

O grupo com TB foi submetido aos testes visuais para avaliação do FSCEL e FM-100. Os pacientes com TB foram testados no momento do diagnóstico, antes de iniciar a medicação e em diferentes momentos durante o tratamento. Os momentos de testes foram estabelecidos de acordo com os dias de tratamento quimioterápico em que o paciente se encontrava. Desse modo o teste FM-100 foi dividido em seis grupos: antes de iniciar medicação (0 dia), com administração de (RHZE) em 15, 30, 60 dias, somente com uso de (HR) 90 dias após o início do tratamento e o grupo controle.

O mesmo critério de grupos estabelecidos em dias de tratamento foi aplicado ao teste FSCEL, no entanto, os dias foram diferentes, pois, os pacientes não fizeram os dois testes no mesmo dia, alegando cansaço após a realização do teste FM-100. Nesse caso, para não comprometer o teste FSCEL, foi realizado agendamento do teste para outro dia. Para FSCEL obtivemos seis grupos: antes de iniciar medicação (0 dia), com administração de (RHZE) em 15, 30, 40 a 45, 60 a 65 dias, somente com uso de (HR) 90 dias após o início do tratamento e o grupo controle.

Os dados obtidos dos pacientes com TB foram comparados ao desempenho do sistema visual de participantes que estabelecemos como (grupo controle) em normas estatísticas pré-estabelecidas. O grupo controle foi composto por 32 pessoas (sexo feminino n=23 sujeitos; sexo masculino n=17 sujeitos). Os indivíduos que formam o grupo controle são saudáveis, sem história de patologias que comprometam o sistema visual e com média de idade igual aos pacientes com TB. Os participantes controles são de estudos que estão sendo realizados em paralelo para a análise de outras patologias que acometem o sistema visual,

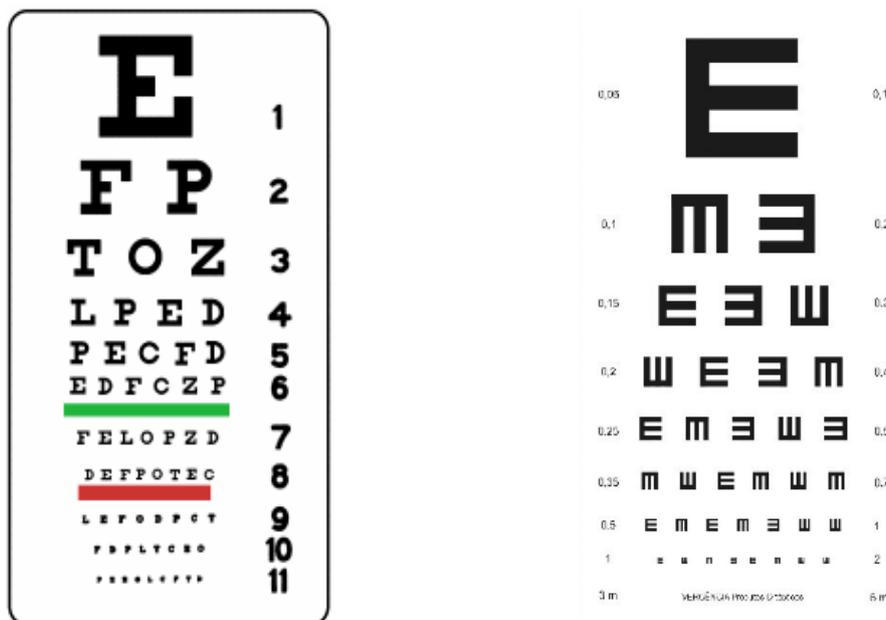
estudos estes também pertencentes ao programa de ciências da saúde, para obtenção de normas estatísticas que pudessem ser usadas para as comparações desejadas. Esse grupo de estudo é a contrapartida do grupo de pesquisa do Laboratório de Neurologia da Universidade Federal do Amapá.

#### 4.2 PROCEDIMENTOS

Os participantes foram informados sobre os objetivos da avaliação psicofísica e os que aceitaram realizar os testes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido permitindo a realização dos testes e a sua inclusão na pesquisa. Inicialmente, através de uma ficha de anamnese foram colhidos dados relevantes à vida, saúde e dados dos pacientes, como nome, idade, gênero, escolaridade, período de tratamento entre outros aspectos relevantes ao estudo.

Foram realizados dois testes oftalmológicos como critério de inclusão no estudo, foram: a medida de Acuidade Visual (AV) com os Optótipos de Snellen e o Teste de Discriminação de Cores com Pranchas Pseudoisocromáticas de Ishihara. O teste de acuidade visual tem como objetivo medir a capacidade do sujeito quanto à discriminação visual de detalhes finos e de alto contraste. A tabela de snellen consiste na leitura, por parte do participante que está sendo examinado, de optotipos (símbolos) em escala a uma distância determinada que corresponda ao grau de ângulo visual que favoreça a leitura (figura 1).

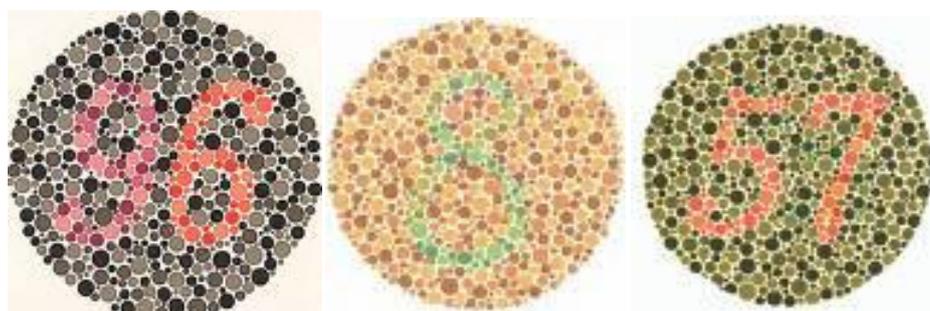
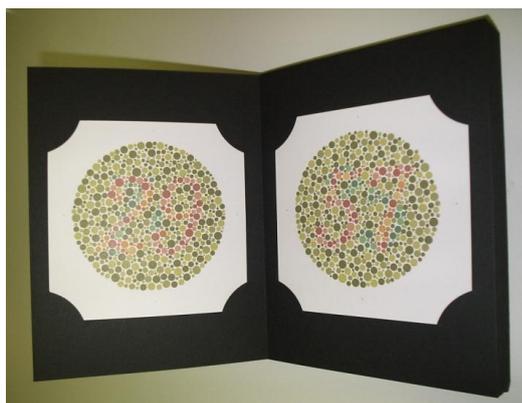
**Figura 1:** Placas com Optótipos de Snellen, usadas para medida da acuidade visual. À esquerda: estímulo para pessoas alfabetizadas. À direita: pessoas não alfabetizadas, orientadas à mostrar com as mãos a orientação espacial do estímulo.



**Fonte:** <http://portuguesbrasileiro.istockphoto.com/stock-photo-7339763-eye-exam-charts.php?st=0868ed9>;  
<http://vergencia.w3br.com/snellen.htm>.

As pranchas pseudoisocromáticas de Ishihara são usadas na clínica oftalmológica para descartar deficiências congênitas da visão de cores (figura 2) (ISHIHARA, 1997). Este teste possui pranchas de demonstração, mascaradas, escondidas e diagnósticas. As edições mais usadas possuem números e linhas traçadas como objetos a serem identificados. Atualmente, estão disponíveis as versões de 24 e de 38 pranchas. Através dos anos, têm sido feitas várias avaliações sobre a eficácia do teste de Ishihara, que passou por aperfeiçoamentos, graças às modernas técnicas de diferenciação e reprodução de cores. Estudos mostram que ele ainda continua sendo o exame mais eficaz (“Padrão ouro”) para uma rápida identificação das deficiências congênitas para visão de cores. Apesar de ser desenvolvido para detecção e diagnóstico das alterações congênitas da visão de cores, o teste de Ishihara também pode ser usado na detecção de defeitos adquiridos da visão de cores. (BRUNI & VELASCO E CRUZ, 2006).

**Figura 2:** Pranchas pseudoisocromáticas de Ishihara, utilizadas para identificação de deficiências de visão de cores dos tipos Protan e Deutan (Daltonismo).



**Fonte:** <http://www.suplimed.com.br/pt/default.php?language=&cPath=35&PHPSESSID=3c31b2dad0c5c82ac2a6f51d>.

#### 4.3 TESTES PSICOFÍSICOS

Examinamos alguns aspectos da visão espacial cromática e acromática, onde, empregamos testes psicofísicos de avaliação das funções visuais humanas, compreendendo: i) Avaliação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância e ii) O Teste de Ordenamento de Cores de Farnsworth-Munsell. Estes testes são ferramentas de estudos psicofísicos visuais que foram previamente desenvolvidos no Laboratório de Neurofisiologia Eduardo Oswald Cruz da Universidade Federal do Pará e cedidos em colaboração aos trabalhos que estão sendo desenvolvidos na UNIFAP. Os dados obtidos usados para a realização de estudos comparativos do desempenho do sistema visual desses com participantes controles em normas estatísticas pré-estabelecidas para diferentes faixas-etárias.

Esses testes são constituídos de *software* específico para cada um deles, escrito em linguagem de programação C++, para uso em microcomputadores dotados de placa gráfica de

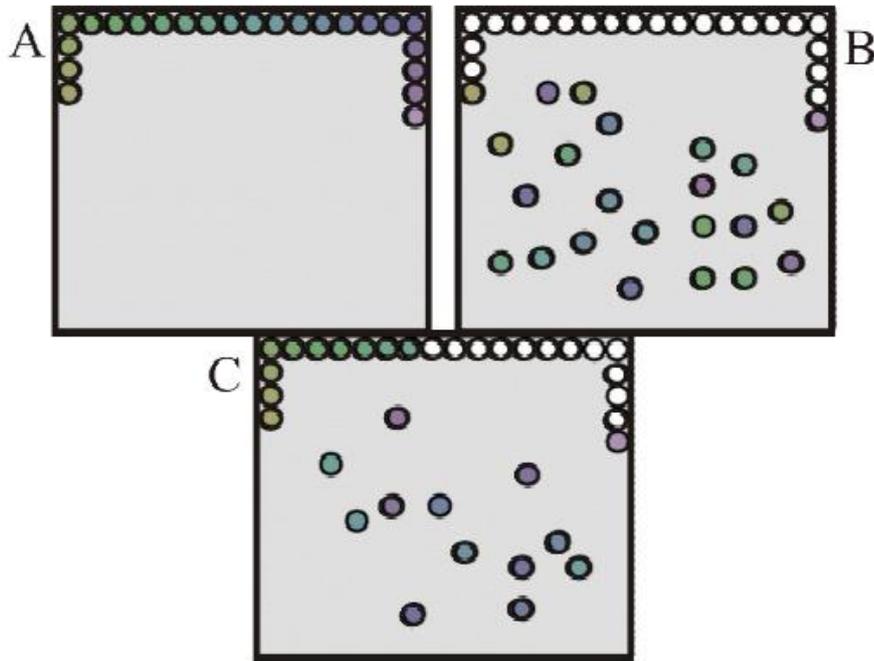
resolução espaço-temporal de alto desempenho, como já foi realizado para IBM *Power station* RISC 6000. (BOTELHO DE SOUZA, 1995).

Para a realização dos testes os pacientes foram acomodados em frente ao monitor do computador a uma distância estabelecida para cada teste, sendo de três metros (3 m) para o teste FSCEL e um metro para o FM-100 de acordo com os protocolos utilizados pelos autores que fizeram a programação dos testes, com o ambiente em baixas condições de iluminação, tendo iluminação proporcionada somente pelo monitor do computador. Em seguida cobrimos um olho do participante com um tapa-olho para que fosse realizado primeiro pelo olho direito e depois pelo olho esquerdo (ou vice-versa). O procedimento de teste dos olhos separadamente faz-se importante pelo fato que alterações visuais adquiridas podem progredir de maneira diferente nos dois olhos.

#### 4.3.1 AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA DISCRIMINAÇÃO DE CORES PELO TESTE DE ORDENAMENTO DE CORES DE FARNSWORTH-MUNSELL

Usamos uma versão computadorizada, em vez de 100 matizes, essa versão terá 85 (figura 9). Na descrição do teste, os estímulos foram exibidos na tela em quatro séries de 22 quadrados coloridos, isoluminantes entre si e em relação ao fundo, sendo apresentada uma série de cada vez. Os participantes foram testados monocularmente com estímulos de 1° de um lado à distância da tela de 1m, saturação correspondente a uma pureza de cor de 30%. Nesse teste o paciente teve que reordenar as peças coloridas da forma mais fidedigna a forma de apresentação do teste.

**Figura 3:** Esquema do estímulo para o teste de ordenamento de 100 matizes de Farnsworth-Munsell. (A) representa o estímulo inicial do teste onde o sujeito vê uma série de círculos sequenciados com graduais mudanças de matizes e saturação constante, (B) representa os círculos misturados. (C) representa o reordenamento das peças. Devido às limitações na impressão, esta figura não representa exatamente as matizes e saturação usados no teste.



**Fonte:** Cedido de Rodrigues (2003).

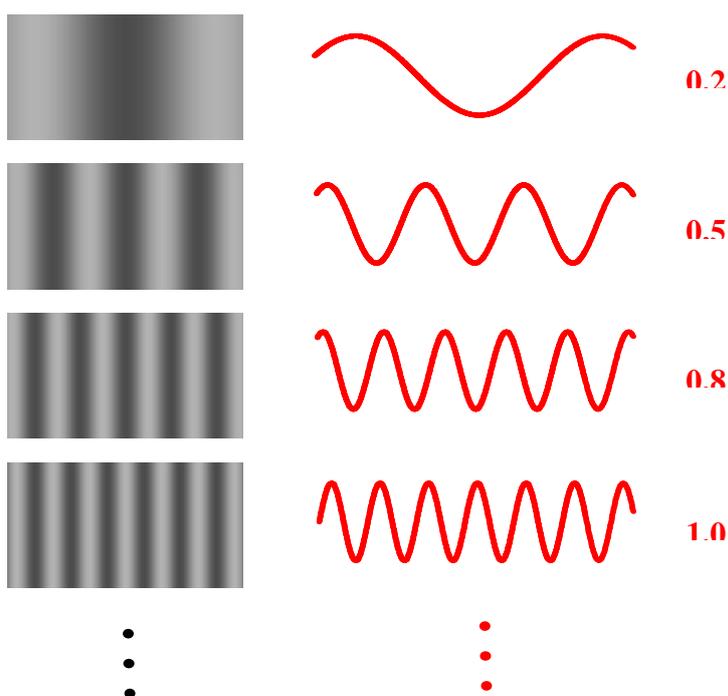
Os resultados foram automaticamente computados e apresentados de forma gráfica e numérica, usando-se uma rotina implementada por software, baseada no manual de Dean Farnsworth (1954), onde a forma gráfica apresentada é polar, a qual mostra os erros cometidos nas diversas regiões do espaço de cor. Neste gráfico a distância a partir do centro representava o número de erros cometidos, enquanto a coordenada angular representava os matizes das cores a serem ordenadas.

#### 4.3.2 AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA FUNÇÃO DE SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA

Os estudos pioneiros de quantificação da sensibilidade ao contraste de luminância do sistema visual humano foram iniciados na década de sessenta dentre eles (CAMPBELL E ROBSON, 1968). Tais estudos serviram como base para os estudos atuais pelo fato de

utilização dos mesmos estímulos para investigar a função visual. De uma forma padrão, estes estímulos são redes espaciais estacionárias e isocromáticas, moduladas senoidalmente ao longo de uma determinada direção da tela onde os estímulos são apresentados, a qual é posicionada a distâncias fixas predeterminadas (Figura 4).

**Figura 4:** Exemplo de estímulo visual utilizado em testes psicofísicos que medem a Função de Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância. Na coluna da esquerda estão demonstrados estímulos visuais em forma de redes senoidais estacionárias que aparecem nas telas de testes e na coluna da direita é demonstrado o aspecto gráfico das senóides para cada um dos padrões de estímulos visuais correspondentes. Schade (1956), Campbell e Green (1965) e Campbell e Robson (1968), entre outros.



**Fonte:** cedido de Rodrigues (2003).

Embora o teste possa ser feito mono ou binocularmente, este estudo utilizou a estimulação monocular, com o paciente posicionado a 3 metros de distância e condições de iluminação adequadas para o teste. O estímulo compreendem redes senoidais verticais apresentados em 11 frequências espaciais entre 0,2 ciclos/graus e 30 ciclos/graú. No procedimento de testagem, inicialmente foi apresentada uma rede senoidal de frequência espacial baixa e contraste sublimiar, em seguida o contraste foi aumentado até atingir níveis supralimiares, para certificar-se do aspecto do estímulo a ser detectado. Posteriormente, através do método do ajuste, ele foi ajustado nas direções ascendente ou descendente,

livremente, até atingir o critério do mínimo necessário para a visibilidade do padrão, ou seja, até atingir o contraste limiar. Uma vez encontrado o contraste limiar passamos para outra frequência, e assim sucessivamente até o término do teste.

#### 4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

##### 4.4.1 INTERVALOS DE CONFIANÇA E DE TOLERÂNCIA

Com a finalidade de caracterizar uma amostra para que, a partir dos resultados obtidos, seja possível uma dada inferência a respeito da população que contém tal amostra. Para tanto, foram definidos valores normativos através de estudos estatísticos descritivos amostras populacionais, utilizando os métodos de estimativas por intervalos de confiança.

Porém, como por diversas razões as características de uma amostra podem não representar as da população, esta diferença sempre impõe um erro de inferência. Por isto, somente quando este erro for estatisticamente tratável, tendo-se a exata ideia da probabilidade de se estar errando, é possível inferir resultados obtidos de uma amostra populacional, sendo a estimativa entendida como uma aproximação do dado verdadeiro que sempre contém um componente de incerteza. Deste modo, para o adequado tratamento de dados observacionais, torna-se necessário o estabelecimento de determinados critérios, como o grau e confiança e o erro padrão da estimativa, a fim de verificar se a inferência de uma estimativa pode levar (ou não) a conclusões equivocadas (ARANGO, 2005).

Neste sentido, duas estimativas intervalares podem ser citadas: o intervalo de confiança e o intervalo de tolerância. O intervalo de confiança é calculado para estimar, por exemplo, entre que valores da amostra podem estar a média e/ou a variância (desconhecidas) de uma população. Por sua vez, o intervalo de tolerância apresenta os valores extremos no qual espera-se isolar uma proporção da população, sendo esses valores determinados a partir dos valores obtidos da amostra durante seu estudo (ARANGO, 2005).

Os dados dos pacientes foram comparados com intervalos de confiança e tolerância estabelecidos a partir do grupo controle e com aplicação do teste *D' Agostino-Pearson* (obtendo  $p < 0,05$  para o controle). Outro teste estatístico utilizado foi o ANOVA 1 critério x Tukey com o resultado de  $p < 0,01$ , demonstrando que houve uma diferença significativa entre as médias entre os pacientes e os controles (AYRES, *et al.*, 2007).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram testados 30 participantes diagnosticados com TB (n=63 olhos), 20 homens e 10 mulheres com idade entre 15 e 51 anos. O grupo com TB foi comparado ao grupo controle com 32 participantes e a mesma média de idade do grupo com TB (n=62 olhos). Dos 30 pacientes, dois repetiram o teste nos grupos 0 dia e 15 dias de tratamento e um paciente foi testado apenas um olho, pois o outro não estava dentro da acuidade exigida pelo estudo. Portanto na somatória de olhos dos testes realizados, obtivemos (n= 63 olhos). Para FM-100 os pacientes com TB foram dispostos nos grupos com 0, 15, 30, 60 e 90 dias, de acordo com os dias de administração dos fármacos (Tabela 2).

**Tabela 2:** Disposição de grupos, número de olhos e pacientes testados de acordo com o número de dias de tratamento, fármacos administrados e grupo controle.

<b>Grupos de Estudo FM-100 (em dias)</b>	<b>Número de olhos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Fármacos administrados</b>
Grupo 0 dia	16	8	TB/sem fármacos
Grupo 15 dias	10	5	RHZE
Grupo 30 dias	19	10	RHZE
Grupo 60 dias	8	4	RHZE
Grupo 90 dias	10	5	RH
Grupo controle	64	32	Sadios/sem fármacos

**Fonte:** Dados obtidos durante o estudo.

O número de erros de ordenamento das matizes e a porcentagem de olhos alterados cresce de forma progressiva de acordo com o aumento do número de dias de tratamento, atingindo maior pico de erros na mediana e porcentagem de olhos alterados no grupo com 60 dias de tratamento (fim da fase intensiva), onde ainda se faz administração de RHZE. Após o término do tratamento de fase intensiva (>90 dias) os valores de erro diminuem e a porcentagem de olhos alterados também, mas ainda retornam aos níveis do controle. A fase

intensiva do tratamento de TB dura 60 dias, com RHZE e a partir desta, inicia a fase de manutenção, onde é feita a administração apenas de RH (Tabela 3 e 4). O mesmo padrão de erros de FM-100 em média e valores extremos comparados entre os grupos estão dispostos na figura 1.

**Tabela 3:** Disposição de grupos em dias de tratamento, média de erros de FM-100, fármacos administrados comparados à média do grupo controle.

<b>Grupos de Estudo (em dias)</b>	<b>Média do N° de erros do teste FM-100</b>	<b>Fármacos administrados</b>
Grupo 0 dia	76	TB/sem fármacos
Grupo 15 dias	192	RHZE
Grupo 30 dias	176	RHZE
Grupo 60 dias	254	RHZE
Grupo 90 dias	96	RH
Grupo controle	52	Sadios/sem fármacos

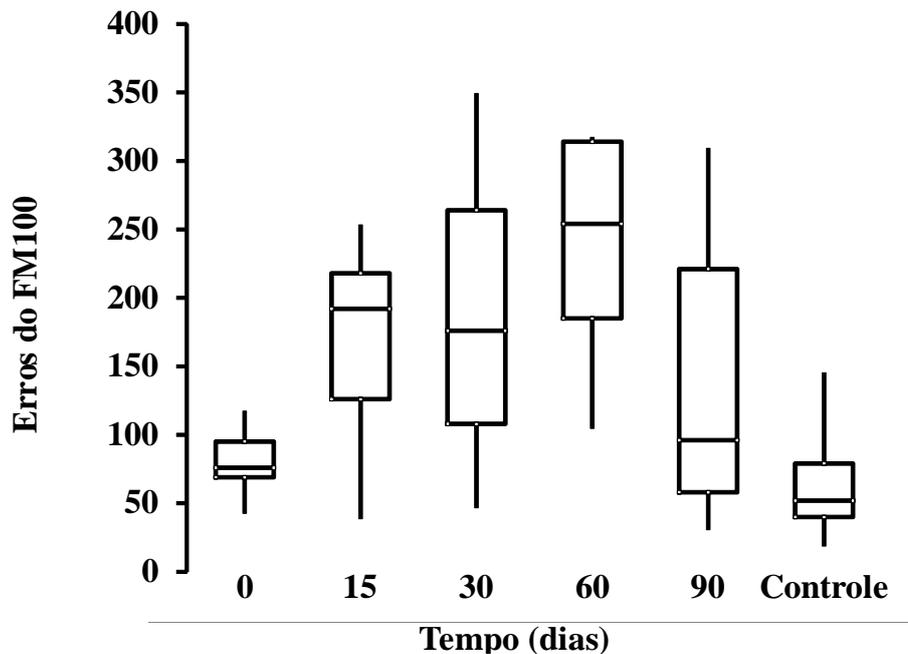
**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

**Tabela 4:** Percentual de olhos alterados para FM-100 nos grupos de estudo de acordo com os dias e os fármacos utilizados.

<b>Grupos de Estudo (em dias)</b>	<b>Percentual de olhos alterados no FM-100</b>	<b>Fármacos administrados</b>
Grupo 0 dia	12%	TB/sem fármacos
Grupo 15 dias	70%	RHZE
Grupo 30 dias	68%	RHZE
Grupo 60 dias	87%	RHZE
Grupo 90 dias	30%	RH
Grupo controle	0%	Sadios/sem fármacos

**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

**Figura 5.** Comparação dos erros no teste de ordenamento de cores entre os grupos: antes do tratamento (0dias), em tratamento com etambutol e isoniazida (15, 30, 60 dias), sem tratamento com etambutol (90 dias) e o grupo controle.



**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

A isoniazida e o etambutol fazem parte do esquema básico de tratamento da TB e desde o início do ano de 2010 são utilizados em conjunto, como determina o pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2010, 2011). Apesar dos fármacos antibacterianos combaterem de modo eficaz o micro-organismo, elas podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis, seja pelo próprio princípio ativo ou pelos seus metabólitos. Os efeitos colaterais, principalmente os mais graves, estão relacionados a uma maior taxa de abandono do tratamento (SALLES *et. al*, 2004), uma vez que acarretam maior tempo de terapia e maior número de hospitalizações e de consultas ambulatoriais e domiciliares (YEE *et. al*, 2003).

Cloridrato de etambutol é um dos fármacos de primeira linha utilizado no tratamento de tuberculose. O fármaco é bem tolerado, com exceção de seu potencial que pode causar neuropatia óptica tóxica. A causa desta toxicidade ocular é incerta. A incidência relatada da toxicidade varia amplamente em diferentes estudos, variando de 0,5% a mais do que 35% (MELAMUD *et. al*, 2003; SADUN *et. al*, 2000). A toxicidade é dose-dependente, e a incidência varia de 18% em pacientes que receberam mais de 35mg / kg por dia, de 5-6% com

25 mg / kg por dia, para inferior a 1% com 15 mg / kg por dia do fármaco, quando tomado por pelo menos dois meses a toxicidade é considerada reversível com a descontinuação da terapia, embora isso seja controversa (TSAI & LEE, 1997).

Estudos têm mostrado que a toxicidade ocular ocasionada pelo etambutol pode ocorrer até mesmo em doses abaixo das recomendadas pelas agências nacionais de saúde (MELAMUD *et al.*, 2003). Embora etambutol venha sendo usado por mais de 30 anos, a sua segurança ainda é controversa (CAMPBELL & ORMEROD, 1988; KAHANA, 1988). Uma dosagem de 15-20 mg / kg por dia ou com os primeiros dois meses de etambutol numa dosagem de 25 mg / kg, acredita-se ser seguro (BARTLETT, 1992; ADDINGTON, 1979).

A isoniazida pode precipitar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos e, raramente, em pacientes sem história pregressa de convulsões. Foi também constatada a ocorrência de neurite e atrofia ópticas durante a terapia com isoniazida. Contrações musculares, tontura, ataxia, parestesias, torpor e encefalopatia tóxica, que podem ser fatais, constituem outras manifestações da neurotoxicidade da isoniazida. Podem aparecer diversas anormalidades mentais durante o uso desse fármaco, destacando-se, entre elas, a euforia, comprometimento transitório da memória, a separação entre ideias e realidade, perda do autocontrole e psicoses manifestas (WHO, 2006; ARBEX, *et.al* 2010).

Neurite óptica, devido à isoniazida foi descrita esporadicamente em pacientes adultos (KEEPING & SEARLE, 1955; NAIR, 1976). O aparecimento de sintomas de perdas visuais geralmente ocorre dentro de dez dias após o início da terapia antibuberculose, mas podem ocorrer mesmo de dois a três meses após o início da terapia (KEEPING & SEARLE, 1955; KASS, 1957; KOCABAY, 2006).

Tsai & Lee (1997) estudaram a toxidade do etambutol e observaram que todos os pacientes com início súbito de perda visual tinham usado a dosagem adequada de etambutol e

cinco dos dez pacientes apresentaram perda visual irreversível, apesar da interrupção imediata do etambutol seguido de rápido cuidado oftalmológico.

Os mesmos pacientes do grupo de TB e controle fizeram o teste da FSCEL, mas, foram dispostos nos grupos com 0, 15, 30, 40 a 45, 60 a 65 e a partir de 90 dias de tratamento (Tabela 5).

**Tabela 5:** Disposição de grupos, número de olhos e pacientes testados de acordo com o número de dias de tratamento, fármacos administrados e grupo controle.

<b>Grupos de Estudo FSCEL (em dias)</b>	<b>Número de olhos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Fármacos administrados</b>
Grupo 0 dia	16	8	TB/sem fármacos
Grupo 15 dias	4	2	RHZE
Grupo 30 dias	8	4	RHZE
Grupo 40 a 45 dias	5	3	RHZE
Grupo 60 a 65 dias	10	5	RHZE
Grupo 90 dias	20	10	RH
Grupo controle	64	32	Sadios/sem fármacos

**Fonte:** Dados obtidos durante o estudo.

Os resultados também apresentaram o mesmo padrão no comprometimento no teste FSCEL ao longo do tratamento, assim como sua recuperação parcial. Os grupos que fizeram uso de etambutol e isoniazida apresentaram perda da sensibilidade do contraste espacial de forma progressiva de acordo com o número de dias, o declínio se tornou evidente em cada grupo com maior número de dias de tratamento.

O grupo (0 dias) que não havia iniciado a administração da medicação não apresentou perda em apenas 1 frequência. O grupo com 15 dias de tratamento apresentou a diminuição na sensibilidade em 6 frequências, mas, os grupos com 30 e 40 a 45 dias mostraram o pico de comprometimento da sensibilidade ao contraste em 10, 8 e 9 frequências espaciais. O grupo

que (90 dias) que não fazia mais uso do etambutol há trinta dias ou mais teve desempenho melhor da sensibilidade do que os grupos que faziam uso da medicação, com perda em quatro frequências espaciais.

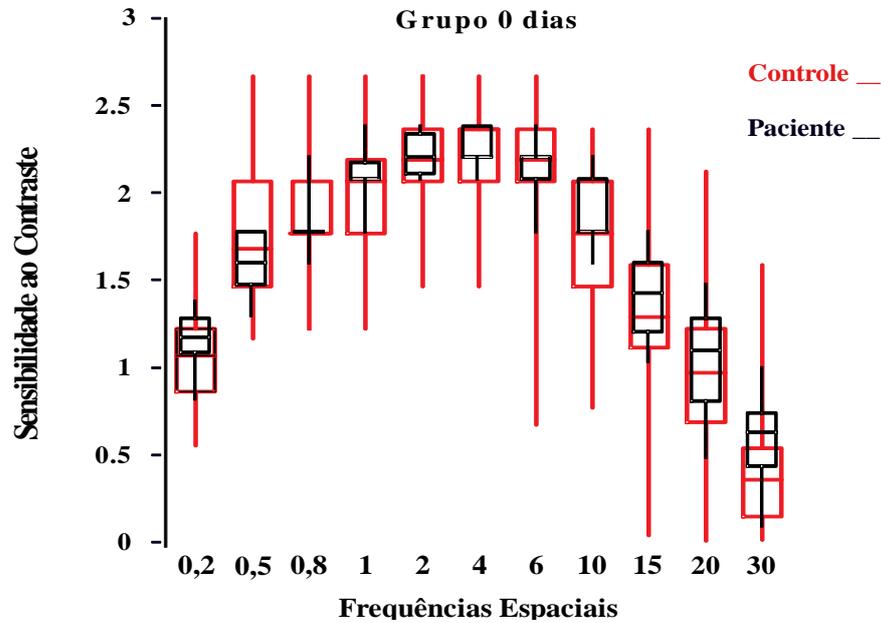
**Tabela 6:** Disposição de grupos, número de olhos e pacientes testados de acordo com o número de dias de tratamento, fármacos administrados e grupo controle.

<b>Grupos de Estudo (em dias)</b>	<b>Frequências abaixo da média do grupo controle</b>	<b>Nº de frequências abaixo da média do grupo controle</b>	<b>Fármacos administrados</b>
Grupo 0 dia	0,5 cpg	1	TB/sem fármacos
Grupo 15 dias	0,5; 0,8; 1; 2; 6; 10 cpg	6	RHZE
Grupo 30 dias	0,5; 0,8; 1; 2; 4; 6; 10; 15; 20 cpg	10	RHZE
Grupo 40 a 45 dias	0,5; 0,8; 1; 2; 4; 6 cpg	8	RHZE
Grupo 60 a 65 dias	0,5; 0,8; 1; 2; 4; 6; 10; 15 cpg	9	RHZE
Grupo 90 dias	0,5; 0,8; 1; 2 cpg	4	RH

**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

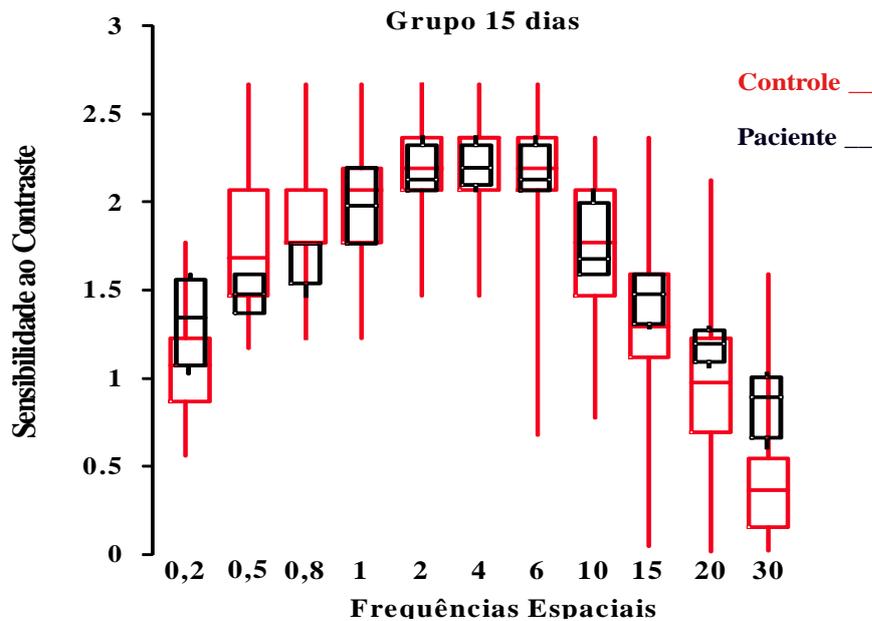
A figura 6 mostra o grupo (0 dias) que ainda não havia iniciado o uso de etambutol e isoniazida e apresentou a função de sensibilidade ao contraste dentro dos valores comparado ao grupo controle. Apenas na frequência espacial 0,5 apresentou valor da mediana da sensibilidade ao contraste um pouco abaixo da média do grupo controle, no entanto, não saiu do padrão apresentado pelo grupo controle. A figura 13 mostra o desempenho do grupo que fazia uso de etambutol e isoniazida há 15 dias e apresentou um declínio da sensibilidade nas frequências 0,5; 0,8; 1; 2; 6; 10 cpg.

**Figura 6:** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho), e grupo 0 dias (preto), antes de ser tratado com etambutol e isoniazida.



**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

**Figura 7.** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 15 dias (preto), grupo tratado com etambutol e isoniazida.

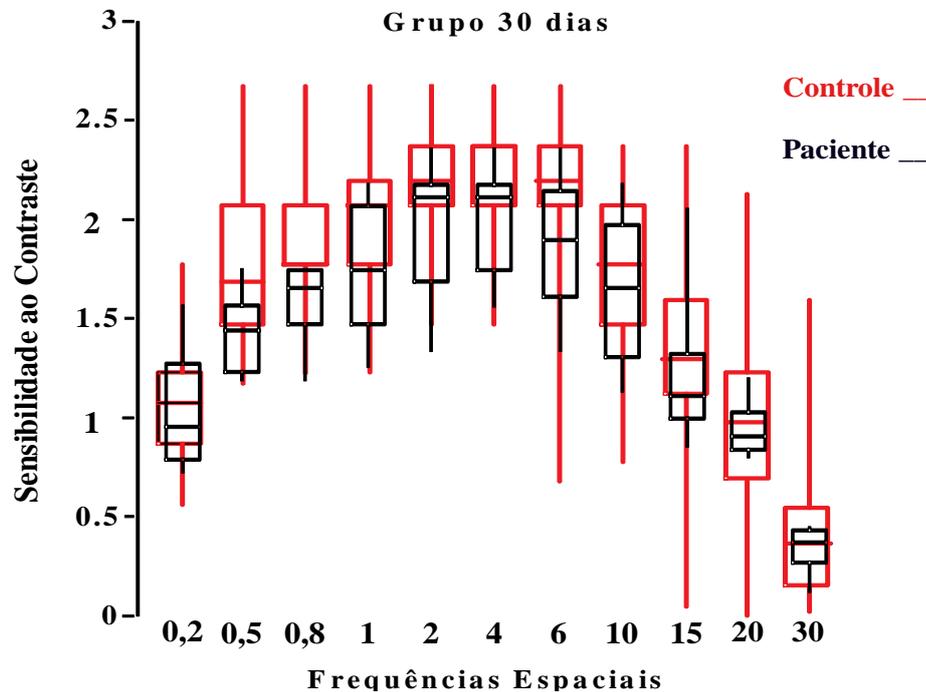


**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

O grupo (30 dias) de tratamento mostrou a função de sensibilidade ao contraste com perda mais acentuada comparada ao grupo (15 dias) e ao grupo controle, com declínio em 10

das 11 frequências espaciais analisadas e funções bem mais abaixo nas frequências 0,5 a 10cpg (Figura 8).

**Figura 8:** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 30 dias (preto), grupo tratado com etambutol e isoniazida.



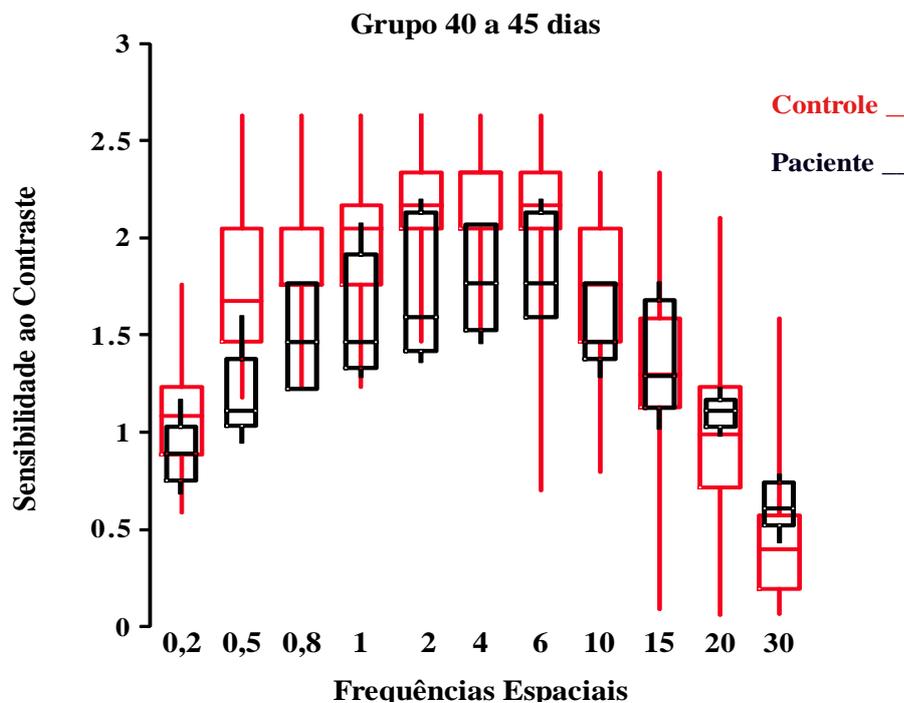
**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

Gomes (2012) estudou 18 sujeitos em tratamento com etambutol e isoniazida e 19 sujeitos somente com administração de isoniazida. Os dois grupos apresentaram perda da sensibilidade em diferentes faixas das frequências espaciais, no entanto, o grupo tratado com etambutol e isoniazida apresentou perda em mais frequências espaciais do que o grupo tratado somente com isoniazida. Os resultados mostram que os dois grupos apresentam as mesmas perdas, mas, indicando que as drogas devem ter efeitos aditivos na piora da função visual. O estudo também mostra que os sujeitos que receberam o etambutol tiveram maior número de olhos com perdas visuais comparados aos sujeitos que receberam apenas a isoniazida.

O grupo com 40 a 45 dias teve sua função de sensibilidade mais acentuada comparada aos grupos anteriores e bem abaixo do grupo controle, com declínio nas frequências 0,2 a

10cpg. O grupo controle atingiu sensibilidade máxima com 2,7 nas frequências 0,5 a 6cpg, enquanto o grupo tratado atingiu valor máximo em sensibilidade de 2,2 apenas na frequência 2cpg (Figura 9). A figura 10 que mostra o desempenho do grupo (60 a 65 dias) também apresenta desempenho menor que o grupo controle nas frequências 0,5 a 10 cpg.

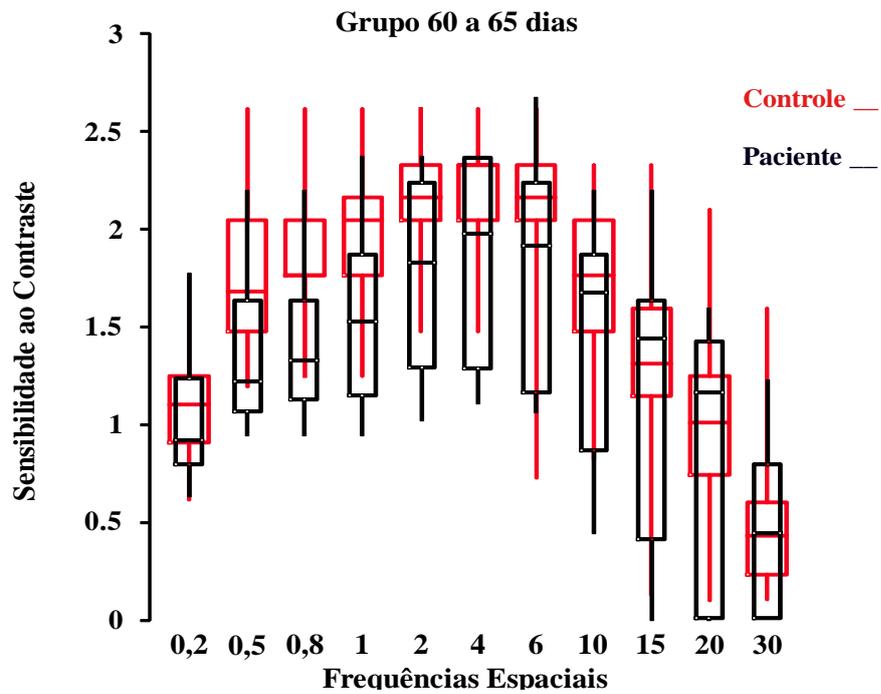
**Figura 9:** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 40 a 45 dias (preto), grupo tratado com RHZE.



**Fonte:** Dados coletados durante o estudo.

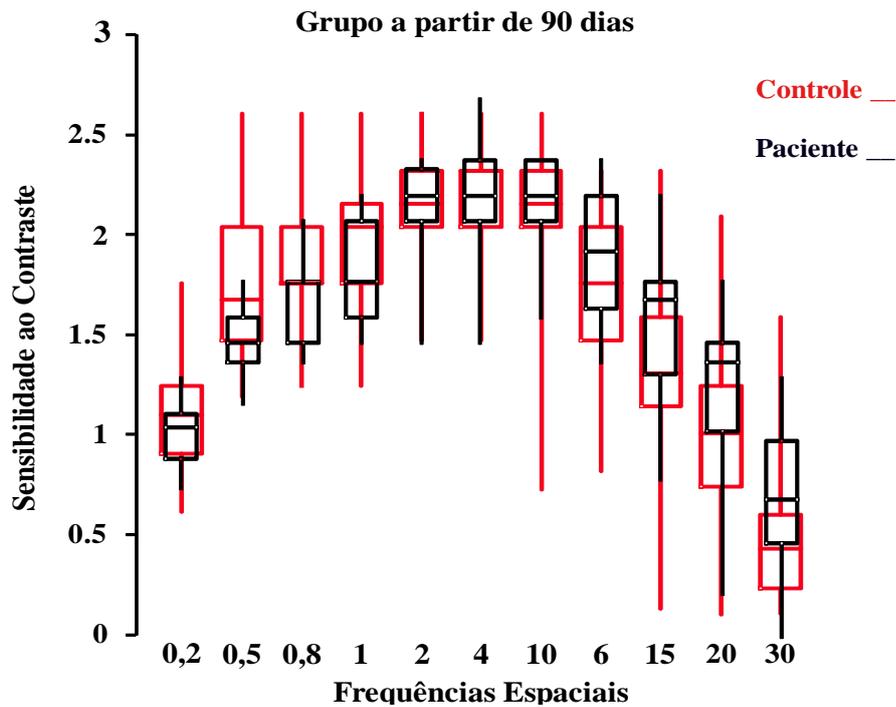
Outros trabalhos também investigaram a sensibilidade ao contraste espacial de luminância de sujeitos que fizeram uso de etambutol. Woung *et. al* (1995) estudaram 15 sujeitos que desenvolveram retinopatia devido o uso de etambutol e observaram que 18 dos 29 olhos estudados apresentaram diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância principalmente nas frequências 1, 5, 3 e 6 cpG e alguns olhos tiveram diminuição da sensibilidade ao contraste em 12 cpG, ou seja, a perda ocorreu em frequências médias e altas assim como o apresentado em nosso estudo.

**Figura 10:** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo 60 a 65 dias (preto), grupo tratado com RHZE.



Fonte: Dados coletados durante o estudo.

**Figura 11:** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (vermelho) e grupo a partir de 90 dias (preto), grupo sem tratamento com etambutol.



Fonte: Dados coletados durante o estudo.

A figura 11 que mostra o desempenho de pacientes que não faziam uso do etambutol há 30 dias ou mais, apresentou significativa recuperação da sensibilidade comparada ao grupo controle. Apenas nas frequências espaciais 0,5 e 0,8 cpg ainda apresentavam menor sensibilidade. O grupo (90 dias) ainda fazia uso de isoniazida e rifampicina.

Nosso estudo ratifica o mesmo resultado de Gomes (2012), quando nosso grupo (90 dias) teve perda mais acentuada da sensibilidade ao contraste em apenas duas frequências (0,5 e 0,8 cpg), enquanto os grupos que faziam uso de etambutol e isoniazida tiveram perda em mais frequências, como o grupo (30 dias) que apresentou perda nas onze frequências espaciais. Devemos lembrar que o grupo (90 dias) não usava etambutol há no mínimo trinta dias e continuava somente o uso de isoniazida e rifampicina.

Os pacientes com os mais altos níveis sanguíneos de etambutol têm o maior risco de desenvolver perda de visão por neuropatia óptica provocada pela toxicidade. O tratamento deve ser interrompido no início de quaisquer sinais ou sintomas de toxicidade ocular. É importante monitorar os pacientes regularmente para identificar o início sinais de neuropatia óptica e descontinuar a droga em tempo hábil. Entre os doentes com os primeiros sinais de toxicidade, alguns podem requerer um longo período de recuperação ou inclusive se irreversível (SANDUM *et.al*, 2008).

Apenas 16% dos pacientes investigados no presente estudo apresentaram queixas sobre a visão, observadas após o começo do tratamento, no entanto, nenhuma das queixas era importante. Na maioria dos casos a queixa principal era a reclamação de visão borrada, mas, nada foi relatado ao médico que acompanhava o caso ou algum especialista. Kandel *et. al*, (2012) relatam em estudos similares pouca ou nenhuma queixa dos pacientes.

Os efeitos colaterais e outras particularidades do estado do paciente só eram relatados diante de bastante atenção, tempo e apoio as condições emocionais do paciente. Desse modo alguns pacientes relataram que as consultas ocorriam em tempo curto e não satisfatórios para

relatar ao médico alguns sintomas que não acreditavam ser relevantes, como a percepção de dificuldades visuais entre outros efeitos colaterais. Náuseas, dor no estômago, azia, tontura e vômitos foram as maiores reclamações dos pacientes, sendo que nenhum havia relatado ao seu médico. Dos sujeitos estudados, 10% apresentaram grave estado depressivo.

Durante os seis meses de estudo, podemos relatar através da ficha de anamnese e o contato pessoal com os pacientes que 70% possuía condições socioeconômica insatisfatórias para o favorecimento do tratamento. A falta de informação aliada a péssimas condições socioeconômicas pode ter contribuído significativamente para o grande abandono de tratamentos registrados no CRDT.

Kritski *et. al* (1996) é enfático ao afirmar que os agravos relacionados à TB estão, também, intimamente associados a questões sociais como a pobreza. Afirma ainda que o aumento os processos de migração da população brasileira e favelização dele decorrente, a má distribuição de renda, situações de moradia e atenção geral á saúde estão no epicentro da grave situação em saúde não só no tocante à tuberculose, mas a outras enfermidades infectocontagiosas. A esses fatores, se associam outros biológicos, como cepas resistentes e mais virulentas do bacilo, bem como associação da doença com comorbidades, como HIV/AIDS.

No atendimento ao paciente com TB não é feita a medida da acuidade visual como parte do protocolo usado nas unidades de saúde e não há a presença do oftalmologista. Diante de vários estudos que relatam a grande toxicidade do etambutol e da isoniazida afetando as funções visuais, o médico oftalmologista tem grande importância também para compor as equipes que tratam a TB nas unidades de saúde, sendo essencial no diagnóstico precoce de neurite óptica provocada pelo tratamento.

Em decorrência da frequência e da gravidade das alterações oculares em pacientes com tuberculose, reconhece-se a necessidade de buscar novos métodos na intenção de oferecer

assistência adequada aos pacientes com comprometimento visual, sejam eles através de novos protocolos, capacitação e educação permanente das equipes de saúde, assistência farmacêutica, assim como acesso a novos recursos ópticos e ou não ópticos (GOMES, 2012).

## 6 CONCLUSÃO

Os pacientes com TB em tratamento com etambutol e isoniazida tiveram desempenho pior que os sujeitos não tratados com a medicação e o grupo controle. Para os dois testes realizados (FM100 e FSCL) os sujeitos apresentaram comprometimento visual progressivo de acordo com o aumento do número de dias da medicação, atingindo pico em 60 dias para FM100 e 30 dias para FSCL após o início do tratamento, apresentando reversibilidade parcial após 90 dias.

Nosso estudo ressalta a importância do médico oftalmologista no acompanhamento de pacientes com TB em tratamento com RHZE. Recomendamos que a acuidade visual, visão de cores e sensibilidade ao contraste, devem ser adicionados como ferramentas importantes na detecção precoce da toxicidade do etambutol e da isoniazida.

O estudo foi realizado em seis meses com pacientes diferentes, testados em fases diferentes do tratamento. Portanto, ressaltamos que estudos realizados em um período de doze meses ou mais com o mesmo paciente ao longo de todo seu período de tratamento, são extremamente relevantes para avaliar a progressão de perda visual e a dinâmica da recuperação. Avaliar essa dinâmica de recuperação por um período longo é essencial para detectar possíveis oscilações nas perdas visuais durante todo o período de tratamento e casos em que a perda chega a ser irreversível.

## 7 REFERÊNCIAS

ADDINGTON, W.W. The side effects and interactions of antituberculous drugs. **Chest** **76** (suppl):782-784, 1979.

ALVAREZ KL & KROP LC (1993) Ethambutol induced ocular toxicity revisited. **Ann Pharmacother** 27:102-103.

AMERICAN THORACIC SOCIETY: CDC; Council of the Infectious Disease Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161:1376-95

ARANGO, H. G. **Bioestatística Teórica e Computacional**. 2a edição. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2005.

ARBEX et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. **J. Bras. Pneumol.** [online]. 2010, vol.36, n.5, pp. 626-640. ISSN 1806-3713.

BARIÉTY, M. & COURY, C. **Histoire de la Médecine**. Paris: Fayard, 1963.

BARTLETT, J.D. Ophthalmic toxicity by systemic drugs. **In Ophthalmic Toxicology**, Chiou, G.C.Y.,ed. Raven Press, Ltd, New York, 1992, pp. 183-185.

BARREIRA D, GRANGEIRO A. **Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil**. Rev Saúde Pública 2007;41(Supl. 1):4-8 5

BARROSO P J C. Tuberculides. **Rev Port Pneumol** 2004; X(1):97 -105.

BERTOLLI FILHO, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001. 248p. Antropologia & Saúde collection. ISBN 85-7541-006- Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

BEREZOVSKY A; CAVASCAN N. N; SALOMÃO S. R. Discriminação de cores em profissionais da área técnica de empresa de material fotográfico. Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP – São Paulo (SP) - Brasil. **Arq Bras Oftalmol**, nº 70, v.6, p1001-5, 2007.

BICAS H E A. Acuidade visual. Medidas e notações. **Arq Bras Oftalmol**, 2002).

BIRCH J. **The Diagnosis of Defective Colour Vision**. Oxford; Oxford University Press: 1993.

BOTELHO DE SOUZA C. R. **Sistema de avaliação visual: análise orientada a objetos utilizando a metodologia OMT**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Ciência da Computação, Centro de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará (UFPA) Belém, PA, 1995.

BREEN RA, MILLER RF, GORSURCH T, SMITH CJ, SCHWENK A, HOLMES W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. **Thorax**. 2006;61(9):791-4.

CAILLEAUX-CEZAR M, DE A MELO D, XAVIER GM, DE SALLES CL, DE MELLO FC, RUFFINO-NETTO A, CONDE MB. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonar tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2009 Feb;13(2):190 5.

CONDE MB, MELO FA, MARQUES AM, CARDOSO NC, PINHEIRO VG, DALCIN P de T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. **J Bras Pneumol**. 2009;35(10):1018-48.

BENTO J, SILVA AS, RODRIGUES F, DUARTE R . Métodos diagnósticos em tuberculose, **Acta Med Port**. 2011; 24(1): 145-154

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.

\_\_\_\_\_. Ministério da saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Distribuição de casos novos notificados por forma clínica e coeficiente de incidência de positivos e todas as formas por grupo etário.** Brasília, 1998.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2.** Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da saúde. Fundação Nacional de Saúde **Manual de Normas para a Tuberculose.** Brasília, edição 2011.

BLUMBERG HM, BURMAN WJ, CHAISSON RE, DALEY CL, ETKIND SC, FRIEDMAN LN, et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 2003;167(4):603-62.

BRUNI L. F & VELASCO E CRUZ A. A. Sentido cromático: tipos de defeitos e testes de avaliação clínica. **Arq Bras Oftalmol**, nº69, v.5, p766-75, 2006.

CAMPBELL, I.A. AND ORMEROD, L.P. Ethambutol and the eye. *Lancet* 9:113-114, 1988.

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

CAMPOS H. Da infeccao pelo M. tuberculosis a doenca tuberculosa. **Bol Pneum Sanit** 1998; 6(2): 7 -34.

CAMPOS H. Bacilo de Koch versus defesas imunes. **Bol Pneum Sanit** 2004; 12(2):121 -8.

CAMPOS HS . **Diagnóstico da tuberculose**, Rio de Janeiro, 2006.

CAMPOS ML, CIPRIANO ZM, STAMM AM de F, TRATSK KS. Tuberculose. **Rev Bras Med** 2000 jul; 57(6):505.

CAMPOS R, PIANTA C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul – Brasil. **Bol da Saúde** 2001;15(1):61-71.

CAMPOS W R, FERNANDES L C, AZEVEDO J F, ORÉFICE F. Tuberculose. In: Oréfice F. **Uveíte clínica e cirúrgica: Atlas e Texto**. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. v.1 p.415-8.

CAMINERO JA. Guia de la Tuberculosis para Medicos Especialistas. **Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias** (UICTER), 2003;390 pgs.

DANIELLA S C; RODRIGO T S S ; TATINA K; RICARDO J; REMO T; HAROLDO V M Jr. Tuberculose ocular - Relato de casos **Arq. Bras. Oftalmol.** vol.66 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2003

DESCHENÉS J, SEAMON C, CHE S B. **Tuberculosis and atypical Mycobacteria**. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991. v.1.

DUNLAP EM, BRILES DE. **Immunology of Tuberculosis**. *Med Clin North Am*. 1993;77(6):1235-51.

DUANE'S Ophthalmology- CD-ROM edition, 1998;2:17.

DUBOS, R. & J. **The White Plague**. Boston: Little, Brown & Co., 1952.

DUCATI RG, RUFFI NO-NETTO A, BASSO LA, SANTOS DS. The resumption of consumption: a review on tuberculosis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2006; 101(7): 697-714.

FIGURA 1. Optotipos de Snellen. (a) & (b), 2 imagem, color. Disponível em: <http://portuguesbrasileiro.istockphoto.com/stock-photo-7339763-eye-exam-charts.php?st=0868ed9>; <http://vergencia.w3br.com/snellen.htm>. Acesso em: 10 set. 2011, 22:40:25.

FIGURA 2. Pranchas pseudoisocromáticas de Ishihara. Imagem, color Disponível em: <<http://www.suplimed.com.br/pt/default.php?language=&cPath=35&PHPSESSID=3c31b2dad0c5c82ac2a6f51d>>. Acesso em: 09 set. 2011, 09:55;.00.

GHOLAMI K, KAMALI E, HAJIABDOLBAGH MI, SHALVARI G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. **Pharm Pract**. 2006;4(3):134-8.

GOMES J. M. S. Diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância em sujeitos com história de uso de terapia medicamentosa anti-tuberculose. Universidade Federal da Pará – UFPA. **Núcleo de Medicina Tropical**. Programa de pós-graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

GOMES B. D; SOUZA G. S; RODRIGUES A. R; SAITO C. A; FILHO M. S; SILVEIRA L.C.L. Estimativa da sensibilidade ao contraste espacial de luminância e discriminação de cores por meio do potencial provocado visual transiente. Universidade Federal da Pará – UFPA; **Psicologia USP**, nº17, v.4, p63-85, 2006.

GREEN D G. Visual acuity, color vision and adaptation. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. **Principles and practice of Ophthalmology**. Philadelphia: Saunders; c1994. p.332-49.

GUALTIERI, M. **Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com diabetes melito**: avaliação psicofísica e eletrofisiológica. 153p. 2004. Dissertação. Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2004.

GUYTON, A. C. & HALL, J. E., 1996. **Taskbook of Medical Physiology**. Philadelphia: W. B. Saunders.

GRMEK, M. D. **Les Maladies à L’Aube de la Civilisation Occidentale**. Paris: Payot, 1983.

HELM C J, HOLLAND GN. Ocular tuberculosis. **Surv Ophthalmol** 1993;38:229-56.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. Objetivos de desenvolvimento do milênio: relatório nacional de acompanhamento. Brasília; 2004 [Acesso em: 9/12/2012] Disponível em: [http://www.pnud.org.br/odm/arquivos/odm\\_rna2005.pdf](http://www.pnud.org.br/odm/arquivos/odm_rna2005.pdf)

ISHIHARA, S. **The Series of Plates Designed as a Test for Colour-Deficiency**. 38 Plates Edition. Tokyo, Japan: Kanehara, 1997.

JAVADI MR, SHALVIRI G, GHOLAMI K, SALAMAZADEH J, MAGHOOLI G, MIRSAEEDI SM. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. 2007;16(10):1104-10.  
**J Oficial da União Europeia** L159 de 18/6/2008, pg 85.

LEIBOLD JE (1966) The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. **Ann NY Acad Sci** 135:904–909.

LÉONARD, J. Comment peut-on être pasteurien? In: SALOMON-BAYET, C. (Org.). **Pasteur et la Révolution Pastorienne**. Paris, Payot, 1986.

KAHANA, I.M. Ethambutol and the eye. **Lancet** 2:627, 1988.

KANDEL et.al, 2012. **Principles of Neural Science** 5° Edition.

KASS I, MANDEL W, COHEN H, DRESSLER SH. Isoniazid as a cause of optic neuritis and atrophy. **J Am Med Assoc** 1957; 164: 1740-1743.

KAUFMANN SH. Recent findings in immunology give tuberculosis vaccines a new boost. **Trends Immunol**. 2005;26(12):660-7.

KEEPING JA, SEARLE CW. Optic neuritis following isoniazid therapy. **Lancet** 1955; 269: 278.

KOCABAY G, ERELEL M, TUTKUN IT, ECDER T. Optic neuritis and bitemporal hemianopsia associated with isoniazid treatment in end-stage renal failure. **Int J Tuberc Lung Dis** 2006; 10: 1418-1419.

KRITISKI AL, CONDE MB, SOUZA GRM. **Tuberculose: Do Ambulatorio a Enfermaria**. 3.a Ed. Editora Atheneu Sao Paulo, 2005: 79 -81.

KRITISKI A L, VILLA T S, TRAJMAN A, SILVA J R L, MEDRONHO R A, RUFFI NONETTO A. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. **Rev Saúde Pública** 2007;41(Supl. 1):9-14

KRONBAUER A L, SCHOR P, CARVALHO L A V. Medida da visão e testes psicofísicos. **Arq Bras Oftalmol**. 2008;71(1):122-7

YEE D, VALIQUETTE C, PELLETIER M, PARISIEN I, ROCHER I, MENZIES D. Incidence of serious side effects from firstline antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**. 2003;167(11):1472-7.

MARINI MA. Tuberculides: controversias sobre etiopatogenia, ubicacion nosologica y dermatosis integrantes. **Dermatol Argent** 1996; 2(3):220 -3.

MELAMUD A, KOSMORKSY GS, LEE MS. **Ocular ethambutol toxicity**. May Clin Proc 2003;78:1409–11.

MITCHISON DA. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. **Eur Respir J** 3:385-386, 1990.

MOREIRA S. M. C. F. **Desenvolvimento da sensibilidade ao contraste de luminância espacial e temporal**. São Paulo, 108f. 2010. Dissertação. Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, 2010.

MUCCIOLI C, BELFORT R. Presumed ocular and central nervous system tuberculosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Ophthalmol** 1996;121:215-7.

NAIR KG. Optic neuritis due to INH complicating tuberculous meningitis. **J Assoc Phys India** 1976; 24: 263-264.

NEWTON I. **Opticks: Or, A treatise of the reflections, refractions, inflexions and colours of light**. 2nd ed. London: 1717.

PERDIGÃO P. **Manual Clínico da Tuberculose**, Moçambique, 2008.

PICON PD, RIZZON CFC, OTT WP. **Tuberculose-Epidemiologia, Diagnostico e Tratamento em Clinica e Saude Publica**. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 487 -90.

RUFFI NO-NETTO A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2002;35(1):51-8

RUFFINO NETO A. A carga da tuberculose: reflexões sobre o tema. **J Bras Pneumol** 2004; 30: 307 -9.

REGOLA. **Sanitaria Salermitana**. Salerno: Saturnia, 1975.

ROSEMBERG J. Tuberculose – aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Bol Pneumol Sanit** 1999;7(2):5-29.

WAYNE L G. Microbiology of tubercle bacilli. **Am Rev Respir Dis**. 1982;125 (3 Pt 2):31-41.

WHO. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis:Guidelines for National Programmes. 3ª Edição. 2003. Disponível em: <http://www.who.com/whosites/tbhome/> tb publications.

\_\_\_\_\_. World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. WHO report 2006. WHO/HTM/TB/2006.365

\_\_\_\_\_. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva; 2007. (WHO/HTM/TB/2007.376).

\_\_\_\_\_. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis emergency, update – Ed. 2008.

WOUNG L.C, JOU R.J, LIAW S.L. Visual Function in Recovered Ethambutol Optic Neuropathy. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics** 1995. Vol.11, Num 3.

SALLES CL, CONDE MB, HOFER C, CUNHA AJ, CALÇADA AL, MENEZES DF, et al. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):318-22.

SADUN AA, WIN PH, ROSS-CISNEROS FN, et al. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98:223–32.

SEDA H. *Reumatologia. 2.a Ed. Ed Cultura Medica Rio de Janeiro*, 1982:682 -6.

SCHABERG T, REBHAN K, LODE H. Risk factors for sideeffects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. **Eur Respir J.** 1996;9(10):2026-30.

SCHOCH OD, RIEDER P, TUELLER C. Diagnostic Yield of sputum, induced sputum and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. **Am J Respir Crit Care Med** 2007;175:80-86

SHIN SS, PASECHNIKOV AD, GELMANOVA IY, PEREMITIN GG, STRELIS AK, MISHUSTIN S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2007;11(12):1314-20.

SILVA LCC. **Conduas em Pneumologia.** Tuberculose. Ed Revinter, Rio de Janeiro, 2001; I:430.

SMALL PM, SCHECTER GF, GOODMAN PC, SANDE MA, CHAISSON RE, HOPEWELL PC. Treatment oftuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med** 1991;324:289-94.

SMALL, PM, FUJIWARA PI. Management of Tuberculosis in the United States. **N Eng J Med.** 2001;345(3):189-200.

SOURNIA, J.-C. & RUFFIE, J. **As Epidemias na História do Homem.** Lisboa: Edições 70, 1986.

SOUZA, S. S. de; SILVA, D. M. G. V. Passando pela experiência do tratamento da tuberculose. **Texto & Contexto - Enfermagem,** Florianópolis, v. 19, n. 4, out/dez. 2010

TARANTINO AB. **Doencas Pulmonares.** 4.a Ed. Editora Guanabara -Koogan, Rio de Janeiro, 1997: 329 -37.

TISCHLER M, SCHONFELD Y. Tuberculose et auto -imunité: Ou en sommes -nous? **Annales de L`Institut Pasteur** 1996; 7(2):133 -6.

TSAI RK, LEE YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. **J Ocul Pharmacol Ther** 1997; 11:106–10.

VERONESE R M L, MORTERA D A. **Oftalmologia Clinica.** Ed Cultura Medica, Rio de Janeiro, 2001: 555 -9.

**ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Baseado na Resolução No. 196 de 10/10/1996 do conselho Nacional de Saúde)

**PESQUISA: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VISUAL E MOTORA COMO PREDITORES DE ALTERAÇÕES CLÍNICAS DA TUBERCULOSE.**

**Prezado Sr. (a):** \_\_\_\_\_

Esta pesquisa trata-se de um estudo epidemiológico, clínico, que está sendo realizada pela pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical na orientação do mestrado e Iniciação científica. Tem como objetivo geral desenvolver ou aplicar novas abordagens em pacientes acometidos por tuberculose com intuito de identificar alterações subclínicas motoras ou visuais destes pacientes.

A coleta de dados será realizada no laboratório de avaliação visual da UNIFAP e Centro de Referências em Doenças Tropicais – CRDT através de testes desenvolvidos em computadores.

Sua participação é de suma importância e consistirá em responder as perguntas e fazer a avaliação clínica do pesquisador e testes visuais dos computadores. Em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam a sua identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando-se o absoluto sigilo das informações pessoais. Queremos também deixar claro que sua participação é de seu livre arbítrio, não havendo pagamento pela mesma, podendo haver recusa a responder quaisquer pergunta ou realizar os testes.

Este estudo não oferece riscos previsíveis. Os participantes poderão se beneficiar com o estudo uma vez que poderão conhecer melhor a realidade da prematuridade por meio das informações que serão prestadas durante a pesquisa. Após a conclusão da coleta de dados, os meios serão analisados e será elaborado um trabalho pela autora da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para o meio acadêmico e científico.

---

Pesquisador do Projeto: Givago Silva Souza

Email: givagosouza@ufpa.br

Contato: (91) 32016819/ (91) 92034577

---

Mestrando (a) Pesquisador (a): Francinelle Miranda dos Reis

Email: francyreis@yahoo.com.br

Contato: (96) 91568272

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e que estou satisfatoriamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa respondendo as perguntas e realizados os testes visuais clínicos e laboratoriais.

Macapá, \_\_\_\_/\_\_\_\_/ 2013. – (muda-se a data conforme o cronograma de desenvolvimento da pesquisa)

---

Assinatura do voluntário da pesquisa

---

**ANEXO B - FICHA DE ANAMNESE****1 Dados de Identificação**

Nome completo: \_\_\_\_\_ Obs \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Contato: Fone Res: \_\_\_\_\_ Cel: ( ) \_\_\_\_\_

Data do diagnostico de tuberculose: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Situacao do tratamento: \_\_\_\_\_

Queixas:

---



---



---

Outros dados da doenca:

---



---



---

Sexo: F( ) M( ) Data de nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Idade :

Data da avaliação: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Código:**

Cor: Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Índio ( ) Amarelo ( )

Estado Civil : Solteiro ( ) Casado ( ) Viúvo ( ) Divorciado ( )

Escolaridade –

Profissão atual –

Profissão anterior –

**2-Histórico**

Dificuldade em discriminar cores- sim ( ) não ( ) (S.I.C)

Familiares com problemas em discriminar cores- sim ( ) não ( )

Doenças oculares – Sim ( ) Qual ? \_\_\_\_\_ não ( ).

## TESTES DE TRIAGEM

<b>Acuidade Visual -TESTE DE SNELLEN</b>
--

Condições de avaliação: \_\_\_\_\_

OD = \_\_\_\_\_

OS = \_\_\_\_\_

<b>Teste de Ishihara das Lâminas Pseudoisocromáticas</b>
--

Tabela 1 – Planilha para acompanhamento do teste de Ishihara .

Nº	Normal	Discriminação		Resposta do Participante	
		Deficiente	Ausente	<i>D</i>	<i>S</i>
1	12	12	12		
2	8	3	X		
3	29	70	X		
4	5	2	X		
5	3	5	X		
6	15	17	X		
7	74	21	X		
8	6	X	X		
9	45	X	X		

10	5	X				X		
11	7	X				X		
12	16	X				X		
13	73	X				X		
14	X	5				X		
15	X	45				X		
16	26							
17	42							
18	TRAJ							
19	TRAJ							
20	TRAJ							
21	TRAJ							
22	TRAJ							
23	TRAJ							
24	TRAJ							
		Protan		Deutan				
		Grave	Leve	Grave	leve	X		
16	26	6	<b>26</b>	2	<b>26</b>	X		
17	42	2	<b>42</b>	4	<b>42</b>	X		

Conclusão:

**ANEXO C – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA****UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****CERTIFICADO**

Certificamos para os devidos fins que o Protocolo de Pesquisa sobre **"AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VISUAL E MOTORA COMO PREDITORES DE ALTERAÇÕES CLÍNICAS DA HANSENÍASE E DA TUBERCULOSE"**, sob a responsabilidade de **Maria Izabel Tentes Côrtes e Cortes**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Humana, adotados pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), em reunião realizada em 21/12/2012.

**Data para apresentação do relatório no CEP-UNIFAP: 20/12/2013**

**CERTIFICATE**

We certify that the protocol about **"AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VISUAL E MOTORA COMO PREDITORES DE ALTERAÇÕES CLÍNICAS DA HANSENÍASE E DA TUBERCULOSE"**, **Maria Izabel Tentes Côrtes e Cortes**, is in agreement with the Ethical Principles in Human Research adapted by National Ethical Committee (CONEP) and was approved by the Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) – Ethical Committee for Research (CEP) in 23/10/2012.

Macapá, 21 de dezembro de 2012

Prof. Msc. Alexandre Souto Santiago  
*Coordenador - CEP-UNIFAP*