



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

JANILDES MARIA SILVA GOMES

**DIMINUIÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE  
LUMINÂNCIA EM SUJEITOS COM HISTÓRIA DE USO DE TERAPIA  
MEDICAMENTOSA ANTI-TUBERCULOSE**

IMPERATRIZ-MA

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

JANILDES MARIA SILVA GOMES

**DIMINUIÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE  
LUMINÂNCIA EM SUJEITOS COM HISTÓRIA DE USO DE TERAPIA  
MEDICAMENTOSA ANTI-TUBERCULOSE**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza

IMPERATRIZ-MA

2012

---

Gomes, Janildes Maria Silva

G633d

Diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância em sujeitos com história de uso de terapia medicamentosa anti-tuberculose/ Janildes Maria Silva Gomes; Orientador, Givago da Silva Souza, 2012.

65 fls.il.color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de pós-graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

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

CDU 616-002.5

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

JANILDES MARIA SILVA GOMES

**DIMINUIÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE  
LUMINÂNCIA EM SUJEITOS COM HISTÓRIA DE USO DE TERAPIA  
MEDICAMENTOSA ANTI-TUBERCULOSE**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós-graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Givago da Silva Souza  
Orientador – NMT/UFPA

---

Prof. Dr. José Luíz Martins do Nascimento  
Membro - NMT/UFPA

---

Prof. Dr. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro  
Membro - NMT/UFPA

---

Prof. Dr. Tereza Cristina de Oliveira Corvelo  
Membro - NMT/UFPA

Deus, minha inspiração de vida.

Aos meus filhos Maria Clara, Maria Luísa e Jorge Luís, minha  
força e alegria de viver.

Ao meu esposo Alessandro, por me ajudar a trilhar este  
caminho.

À mamãe que me deu a vida e me ensinou a amar.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela coragem e força constantes, imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao professor e orientador Givago da Silva Souza, pelo incentivo, paciência e por acreditar no trabalho, não mensurando esforços para a sua realização.

Aos meus queridos e amados filhos Jorge Luís Cunha Filho, Maria Luísa Silva Rodrigues Gomes e Maria Clara Silva Rodrigues Gomes, que tantas vezes deixaram de receber minha atenção e cuidados e ainda assim sempre me recebiam com um abraço carinhoso e um eu te amo mamãe.

Ao meu amoroso marido Alessandro, que este sempre ao meu lado nos momentos em que sua presença se fazia indispensável.

À minha querida família, que a pesar da distância sempre foi um ponto de apoio.

Às amigas Haigle, Iraciane, Marcia Carolina, Marluce, Ariadne e Jaisane pelo apoio e ajuda nos momentos mais difíceis da construção deste trabalho.

Às amigas Thamires, Ildejane, Dianne e Naibi, por ter compartilhado de todos os momentos que deram origem a esta conquista.

Eliza Lacerda que, de forma desprendida, colaborou com a realização da pesquisa.

À UFPA e a FACIMP, pela oportunidade de realização deste trabalho.

À todos os demais professores, colegas e funcionários que, direta ou indiretamente contribuíram, para que esta vitória se realizasse com êxito.

“O valor de se praticar por algum tempo uma ciência rigorosa não está somente em seus resultados, mas principalmente no aumento de energia, de capacidade dedutiva, de tenacidade. Aprende-se a alcançar um final de modo pertinente. Por isso será sempre valioso, em vista de tudo o que se fará depois, ter sido um homem da ciência.” (Nietzsche, 1878).

## RESUMO

Os fármacos isoniazida e etambutol, medicamentos comumente utilizados no tratamento de casos de tuberculose, reconhecidamente, provocam danos à visão dos pacientes que os utilizam. Assim, considerando-se a visão um sentido tão importante na qualidade de vida dos seres humanos, e ainda que o contraste de luminância espacial têm sido considerada um bom marcador biológico de avaliação da visão, o presente estudo objetivou comparar a sensibilidade ao contraste espacial de luminância de pacientes com histórico de uso dos fármacos mencionados, com os sujeitos saudáveis. A pesquisa foi realizada nos municípios de Imperatriz, Balsas, Davinópolis e Governador Edson Lobão, todos no estado do Maranhão, no período compreendido entre 2009 à 2012. Trata-se de um estudo transversal, analítico, caso controle. Participaram deste estudo três grupos de investigação: grupo controle, composto por 40 pessoas sem histórico do uso de medicamentos antituberculostático, ou qualquer disfunção visual; grupo tratado com somente isoniazida, composto por 19 sujeitos; e grupo tratado com a associação de isoniazida e etambutol com 18 sujeitos. Para avaliação da sensibilidade ao contraste dos sujeitos em estudo foi utilizado um monitor de tubo de raios catódicos de 21” cuja tela do mesmo apresentava as dimensões de 6,0x5,0 graus de ângulo visual. A comparação das sensibilidades ao contraste nas diferentes frequências espaciais entre os três grupos estudados mostrou que existiu diferença significativa entre os grupos (ANOVA duas vias de medidas repetidas, teste post-hoc de Tukey,  $p < 0,05$ ). O grupo controle apresentou valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância superiores que aqueles apresentados pelo grupo de sujeitos tratados com isoniazida nas frequências espaciais de 10 e 15 cpg. O grupo controle também apresentou valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância superiores àqueles apresentados pelo grupo de sujeitos tratados com a combinação etambutol e isoniazida nas frequências espaciais de 4, 6, 10, 15 e 20 cpg. Não houve diferença de sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre os dois grupos de sujeitos expostos a terapia medicamentosa em nenhuma frequência espacial.

**Palavras chave:** Tuberculose. Isoniazida. Etambutol. sensibilidade ao contraste.

## ABSTRACT

The drugs isoniazid and ethambutol, usually administered for tuberculosis treatment, are well known to cause damage in the visual system of the patients that use them. As vision is an important sense for the quality of life and the luminance contrast is considered a good biomarker for visual evaluation, the present study aimed to compare the contrast sensitivity estimated from subjects that used anti-tuberculosis drug therapy and age-matched healthy subjects. The study was performed in Imperatriz city, Balsas city, Davinópolis city and Governador Edson Lobão city, in Maranhão state, Brazil from 2009 to 2012. The current study had a transversal, analytic, and case control profile. Three groups of subjects participated from the present study: Control group (n=40), group of subjects treated with isoniazid (n = 19), and group of subjects that used isoniazid associated with ethambutol (n=18). It was used a CRT monitor, 21", 6 x 5 degrees of visual angle to investigate the contrast sensitivity function. The comparison of the contrast sensitivities at different spatial frequencies among the three studied groups showed statistical differences (Two-way ANOVA, Tukey test,  $p < 0,05$ ). Control group had higher contrast sensitivity at 10 and 15 cpd than the group that used only isoniazid as drug therapy for tuberculosis treatment and control group had higher contrast sensitivity at 4, 6, 10, 15 and 20 cpd than the group that received isoniazid and ethambutol together. There were no differences between the groups that received anti-tuberculosis therapy.

**Key words:** Tuberculosis, isoniazid, ethambutol, Contrast sensitivity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Esquema de experimentação da estimativa da sensibilidade ao contraste espacial de luminância.....	30
<b>Figura 2.</b> Função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância estimada do grupo controle.....	34
<b>Figura 3.</b> Função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância estimada do grupo de pacientes tratados com apenas isoniazida.....	35
<b>Figura 4.</b> Função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância estimada do grupo de pacientes tratados com etambutol e isoniazida.....	36
<b>Figura 5.</b> Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle, grupo tratado com isoniazida e grupo tratado com etambutol e isoniazida.....	38
<b>Figura 6.</b> Porcentagem de exames dos grupos de pacientes tratados com sensibilidade ao contraste inferior ao percentil 5% do grupo controle.....	39
<b>Figura 7.</b> Sensibilidade ao contraste de luminância em 0,2 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida.....	42
<b>Figura 8.</b> Sensibilidade ao contraste de luminância em 15 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida.....	43
<b>Figura 9.</b> Sensibilidade ao contraste de luminância em 20 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida.....	44
<b>Figura 10.</b> Sensibilidade ao contraste de luminância em 20 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida e etambutol.....	45
<b>Figura 11.</b> Sensibilidade ao contraste de luminância em 30 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida e etambutol.....	46
<b>Figura 12.</b> Estímulos impressos em placas usados em outros estudos de estimativa da sensibilidade ao contraste espacial de luminância em sujeitos que receberam terapia anti-tuberculose.....	51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Sensibilidade ao contraste espacial de luminância média dos diferentes grupos estudados.....	33
<b>Tabela 2.</b> Correlação linear entre o tempo de início do tratamento e a sensibilidade ao contraste para as diferentes frequências espaciais testadas.....	41
<b>Tabela 3.</b> Tempo estimado para os grupos de sujeitos tratados com drogas anti-tuberculose atingirem os valores mínimos de normalidade de sensibilidade ao contraste do grupo controle.....	47

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

C- contraste

Cpg- ciclos por grau

dB- decibéis

FSCe- Função de Sensibilidade ao Contraste Espacial

Hz- Hertz

L- luminância

Lf- luminância final

Lmax- luminância máxima

Lmin- luminância mínima

SC- Sensibilidade ao Contraste

TB- tuberculose

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
2.1	O USO DO ETAMBUTOL NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.....	16
2.2	A FARMACOCINÉTICA DO ETAMBUTOL.....	16
2.3	A TOXICIDADE RETINIANA DO ETAMBUTOL.....	18
2.4	PERDAS VISUAIS DECORRENTES DA TOXICIDADE DO ETAMBUTOL	19
2.5	O USO DA ISONIAZIDA NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.....	19
2.6	A FARMACOCINÉTICA DO ETAMBUTOL.....	20
2.7	TOXICIDADE DA ISONIAZIDA.....	21
2.8	SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA.....	22
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	27
4.2	DESENHO DO ESTUDO.....	27
4.3	SUJEITOS.....	27
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E INCLUSÃO.....	28
4.5	AVALIACAO DA ACUIDADE VISUAL E SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA.....	28
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
5.1	SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINANCIA ESTIMADA DE DOIS GRUPOS DE SUJEITOS TRATADOS COM TERAPIA ANTI-TUBERCULOSE.....	32
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE</b>	<b>60</b>
	<b>ANEXO</b>	<b>65</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).

Estima-se que atualmente cerca de dois bilhões de indivíduos estejam infectados pelo bacilo causador da tuberculose (TB). Somente em 2002, aproximadamente 3 milhões de pessoas morreram de TB no mundo, 8 milhões ficaram doentes e no mínimo 30 milhões foram infectadas. Neste contexto, o Brasil ocupa o décimo quinto lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de TB no mundo (RODRIGUES; FIEGENAUM; MARTINS, 2010).

Segundo Campos (1996) e Brasil (2002a), no Brasil, a primeira ação efetiva do poder público contra a doença data de 1907 e foi proposta por Oswaldo Cruz, então Diretor Geral de Saúde Pública. Em 1920, criou-se a Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose, que priorizou a descoberta e o tratamento adequado dos doentes. A seguir, em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou modelo centralizado de ações profiláticas, hospitalares, dispensariais e laboratoriais, coordenadas pelo Setor Público. Até a década de 40, quando ainda não havia medicamento efetivo, o tratamento era hospitalar, com o uso de técnicas cirúrgicas, tais como o pneumotórax.

Em 1964, passou-se a definir normas para o combate à doença, padronizando os esquemas terapêuticos de acordo com uma classificação prognóstica dos doentes tuberculosos, que eram: VT - virgem de tratamento e sensível às drogas; PS - provavelmente sensível às drogas; C1 - crônico passível de recuperação cirúrgica; e C2 - crônico grave não passível de recuperação cirúrgica.

Assim, para os doentes VT e PS, o esquema medicamentoso era composto pela estreptomicina, pela isoniazida e pelo ácido para-amino-salicílico, e tinha 18 meses de duração. Para os crônicos, foram definidos esquemas de 2ª

linha e de reserva, compostos pelo etambutol, pela etionamida, pela pirazinamida, pela viomicina, pela capreomicina e por outras (BRASIL, 2005; 2002; 2002<sup>a</sup>).

Em 1971, o esquema terapêutico padronizado de primeira linha foi modificado, passando a ser composto pela estreptomicina, pela isoniazida e pela tiacetazona (3SHT/ 9HT). Posteriormente, em 1979, o esquema foi novamente modificado, passando a ser composto pela rifampicina, pela isoniazida e pela pirazinamida, com 6 meses de duração (2RHZ / 4RH). Esse esquema se tornou mais eficaz e menos tóxico que os anteriores, tendo sido implementado em todo o país, de forma pioneira em todo o mundo.

Desde então, a quimioterapia é considerada a principal estratégia de atuação do controle da tuberculose. As medicações utilizadas são efetivas e sua finalidade é atuar em diferentes estágios do metabolismo bacilar, visando potencializar o efeito destrutivo (DALCOLMO; ANDRADE; NORONHA; DORNELLES, 2007).

Em meados de 2009, tendo em vista a resistência do bacilo ao esquema I, foi introduzida a este o fármaco etambutol, o que propiciou uma maior eficácia no tratamento da tuberculose, devendo-se este fator à sua farmacocinética (BRASIL, 2010).

Entretanto, verificou-se que o uso dos fármacos isoniazida e etambutol associada ao etambutol causam neurite óptica. 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.

Através de um método psicofísico é possível ter acesso ao valor sensibilidade ao contraste de luminância e este, por sua vez, auxilia precocemente no diagnóstico de afecções oculares.

Sendo assim, acredita-se que ao identificar precocemente um paciente com comprometimento visual possa-se encontrar subsídios para direcionar e/ou reordenar as ações de saúde ocular no que diz respeito à promoção, prevenção, tratamento e recuperação em relação aos pacientes acometidos pela tuberculose portadores de deficiência visual.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O USO DO ETAMBUTOL NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Os medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose dividem-se em dois grupos: quimioterápicos e antibióticos. Os quimioterápicos ativos contra o Bacilo de Koch são os seguintes: ácido para-aminossalicílico, hidrazida do ácido nicotínico ou isoniazida, pirazinamida, etionamida, protionamida, morfazinamida, tiocarbanilda, tiossemicarbazona ou tiacetazona e etambutol. Os antibióticos são: estreptomicina, rifampicina, ciclosserina, terizidona, viomicina, canamicina e capreomicina (BRASIL, 2002; BRASIL, 2005; BRASIL, 2009; BRASIL, 2010).

Nos esquemas atualmente utilizados são introduzidos os seguintes medicamentos: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e, eventualmente, estreptomicina e etionamida (BRASIL, 2009; BRASIL, 2008; BRASIL, 2010).

Quanto ao etambutol, trata-se de um composto sintetizado em 1961 é bem absorvido por via oral e excretado por via renal, devendo ter dose corrigida na insuficiência renal. Em altas doses pode levar a quadro de neurite ótica, com diminuição da acuidade visual, na dosagem de 15 a 25 mg/kg peso; entretanto, esse efeito é baixo. O etambutol tem sido a droga de escolha para se associar ao esquema básico do tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, com o objetivo de segurança maior em evitar resistência (LEWIS et al., 1996; WHO, 2006).

### 2.2 A FARMACOCINÉTICA DO ETAMBUTOL

O etambutol é um composto hidrossolúvel e termoestável e sua atividade antibacteriana funciona da seguinte forma: quase todas as cepas de *M. tuberculosis* mostram-se sensíveis ao etambutol (PABLOS-MENDEZ *et al.*, 1998). A sensibilidade de outros microrganismos não-tuberculosos varia. O etambutol não exerce efeito algum sobre outras bactérias. O fármaco suprime o crescimento da maioria dos bacilos da tuberculose resistentes a isoniazida e a estreptomicina. A resistência ao etambutol desenvolve-se muito lentamente *in vitro*.

As micobactérias captam rapidamente o etambutol quando se adiciona o fármaco à culturas que se encontram na fase exponencial de crescimento.

Entretanto, o crescimento não sofre inibição significativa antes de 24 horas e o fármaco é tuberculostático. O etambutol bloqueia as arabinosil transferases implicadas na biossíntese da parede celular (TAKAYAMA *et al.*, 1979). A resistência bacteriana ao fármaco desenvolve-se *in vivo* através de alterações de aminoácidos isolados no gene *embA* quando o etambutol é administrado na ausência de outro agente eficaz (BELANGER *et al.*, 1996). Embora se desconheça o mecanismo preciso de ação do etambutol, estudos mostram que a droga inibe a incorporação de ácido micólico à parede celular das micobactérias.

Administrado por via oral é, rapidamente, absorvido no trato gastrointestinal (75 a 80 %). No homem, as concentrações máximas no plasma são obtidas dentro de 2 a 4 horas após administração da droga e são proporcionais à dose. Distribui-se pela maioria dos tecidos e líquidos, com exceção do líquido. Porém, caso as meninges estejam inflamadas, sua concentração líquórica é maior e se torna útil no tratamento da meningite tuberculósica. A droga se acumula nos eritrócitos em concentrações iguais ou maiores do que a do plasma, o que proporciona efeito do depósito durante 24 horas. Atravessa a barreira placentária e é excretado pelo leite materno. A meia-vida da droga é de 3 a 4 horas. Dentro de 24 horas, 75 % de uma dose ingerida de etambutol são excretados de modo inalterado na urina; até 15% são excretados na forma de dois metabólitos, um aldeído e um derivado do ácido dicarboxílico. A depuração renal do etambutol é de cerca de 7 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>, e, por conseguinte, é evidente que a droga é excretada por secreção tubular além de filtração glomerular (PETRI Jr, 2006; ARBEX; VARELLA; SIQUEIRA; MELO, 2010).

O mesmo é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao etambutol. Pacientes com problemas oculares merecem avaliação cuidadosa antes da indicação deste tuberculostático. Não deve ser usado em crianças com menos de seis anos de idade pela dificuldade de se avaliar alterações visuais. Não é indicado em pacientes com neurite óptica, disfunção renal, na lactação. Na ocorrência de distúrbios gastrointestinais, o etambutol pode ser administrado com alimentos. Não se admite o fracionamento da dose diária, que deverá ser administrada em dose única. Em pacientes com comprometimento renal ou hepático, as concentrações séricas aumentam e a meia-vida é prolongada; recomenda-se reduzir a posologia. Podem ocorrer sintomas de visão turva e diminuição da acuidade visual. O risco/benefício deve ser avaliado em situações

clínicas como: gota, neurite óptica, e comprometimento renal. Monitorar os exames oftalmológicos e concentrações séricas de ácido úrico (SOUZA; VASCONCELOS, 2005; BRASIL, 2007; 2008; 2010).

### 2.3 A TOXICIDADE RETINIANA DO ETAMBUTOL

O etambutol é uma droga geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos são, em geral, dose e tempo dependente e são mais comuns em doses acima de 15 mg/kg. Entretanto apresenta como efeitos adversos: a neurite retrobulbar, que é, em regra, reversível dependendo da dose e do tempo de administração. As fibras centrais do nervo óptico são afetadas com maior frequência, causando sintomas de visão borrada; o exame oftalmológico revela queda na acuidade visual, presença de escotomas e perda da capacidade de discriminar a cor verde e vermelha. O comprometimento das fibras periféricas é menos comum, manifestando-se por redução no campo visual. O risco é pequeno (1%) com doses de 15 mg/kg ao dia, mas pode ocorrer em 15-18% dos pacientes que receberam doses de 35 mg/kg ao dia por mais de dois meses. O risco também aumenta em pacientes portadores de insuficiência renal e em idosos cuja função renal esteja comprometida (PETRI Jr, 2006).

O etambutol é um elemento muito importante no regime de tratamento de pacientes com tuberculose pulmonar (GRIFFITH et al., 2005). Um dos efeitos adversos mais importantes da terapia com etambutol é a manifestação de uma toxicidade ocular com o desenvolvimento de neurite retrobulbar que leva a perda visual central e periférica. Também já foi descrito perda da discriminação de cores verde-vermelha após uso de etambutol (MINUTILLO et al., 1980). Os efeitos neurotóxicos do etambutol não estão esclarecidos e parece que todos os neurônios retinianos podem ser afetados pela toxicidade do etambutol (KOHLENER et al., 1995; SPEKREIJSE et al., 1991; FIGUEROA et al., 1971; WOLF et al., 1988). Sabe-se que a toxicidade do etambutol ocorre secundariamente a excitotoxicidade do glutamato (HENG, 1999) e sujeitos com menores níveis séricos de zinco são mais comprometidos pela toxicidade da droga (CAMPBELL; ELMES, 1975; MINUTILLO et al., 1980).

Normalmente, os efeitos colaterais do tratamento com etambutol só se desenvolvem após um mês e meio do início da sua administração nos pacientes.

Entretanto, existem relatos de intervalos entre o início da variável de terapia e os efeitos tóxicos entre três e cinco meses. Outros relatos de manifestações com períodos superiores a doze meses após o início da terapia foram registrados (ALVAREZ; KROP, 1993).

Neurite periférica é rara, e o uso de piridoxina melhora os sintomas. Apresenta ainda outros efeitos: gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade; hematológicos eosinofilia, neutropenia e trombocitopenia; cardiovasculares miocardite e pericardite; efeitos neurológicos com cefaléia, tonturas e confusão mental; hiperuricemia e gota (por redução da excreção renal de ácido úrico), hipersensibilidade com presença de rash cutâneo, artralgia e febre e infiltrados pulmonares ocorrem eventualmente (ARBEX et al., 2010).

As opiniões sobre a questão da reversibilidade da toxicidade do etambutol estão divididas. Embora classicamente descrita como reversível com a descontinuação do uso do etambutol, com a recuperação da acuidade visual ao longo de semanas ou meses, os estudos relatam deficiência visual permanente sem a recuperação de alguns pacientes mesmo com a interrupção do medicamento dentro de um período de seguimento variando de seis meses a três anos (CHUENKONGKAEW; SAMSEN; THANASOMBATSAKUL, 2003).

Nenhum fator de risco foi identificado para a recuperação visual pobre, embora um estudo diferença estatisticamente significativa na recuperação visual entre os grupos de mais de 60 anos e abaixo anos de idade. Mesmo em pacientes com melhora visual após a interrupção do tratamento, a recuperação completa não foi sempre alcançada (KUMAR et al., 1993).

## 2.5 O USO DA ISONIAZIDA NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A descoberta da isoniazida foi, até certo ponto, fortuita. Em 1945, Chorine descreveu a ação tuberculostática da nicotina. O exame dos compostos relacionados com a nicotina revelou que muitos derivados da piridina tornam a atividade tuberculostática; entre eles estão os congêneres do ácido isonicotínico. Como era sabido que as tiossemicarbazonas inibiam o *M. tuberculosis*, a tiossemicarbazona do isonicotinaldeído foi sintetizada e estudada. O material inicial para essa síntese foi o éster metílico do ácido isonicotínico, e o

principal intermediário foi a isonicotinilidrazida (isoniazida) (MINNEMAN et al., 2006; TOIT; PILLAY; DANCKWERTS, 2006; PETRI Jr, 2006).

Quimicamente é a hidrazida do ácido isonicotínico que é o pilar fundamental na quimioterapia da tuberculose. Em 1945, demonstrou-se que a nicotinamida possui ação tuberculostática e foi em 1952 que surgiu a isoniazida. Ela exerce uma ação bacteriostática nos bacilos em repouso e bactericida nos que se encontram em fase de divisão rápida, como nos bacilos intracelulares. Usa-se em associação com outros fármacos exceto quando se faz profilaxia (PETRI Jr, 2006).

Trata-se de um dos mais importantes fármacos no tratamento da tuberculose sendo utilizada desde 1952. Tem estrutura simples, constituída de um anel piridina e um grupo hidrazida, e sua concentração inibitória mínima para o *Mycobacterium tuberculosis* varia de 0,02-0,20 µg/ml. Tem função bactericida sobre os bacilos de multiplicação rápida, mas tem ação restrita sobre os bacilos de crescimento lento (geralmente intracelulares) e aqueles de multiplicação intermitente (geralmente extracelulares) (ROSSETTI; VALIM; SILVA; RODRIGUES, 2002).

## 2.6 A FARMACOCINÉTICA DA ISONIAZIDA

A metabolização é hepática, por acetilação pela N-acetiltransferase, que produz acetilisoniazida e ácido isonicotínico. A velocidade de acetilação é característica genética de cada paciente. Há pacientes com fenótipo para a acetilação rápida ou lenta, sendo controverso se esses últimos são mais propensos a manifestações de hepatotoxicidade, apesar de não haver diferença na atividade antimicrobiana. A isoniazida é excretada por via renal (70-96%), gerando, na sua maior parte, metabólitos inativos; 7% da isoniazida excretada na urina podem aparecer de forma livre nos pacientes com acetilação rápida, e 37% dessa pode aparecer de forma conjugada nos pacientes com acetilação lenta. Uma pequena proporção é eliminada pelas fezes. A meia-vida fica em torno de 1 h nos pacientes com fenótipo de acetilação rápida (variação: 0,5-1,6 h) e de 2-5 h naqueles com fenótipo de acetilação lenta, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias e de insuficiência renal (MINNEMAN et al., 2006; TOIT; PILLAY; DANCKWERTS, 2006).

Trata-se de uma pré-droga que necessita ser ativada pela enzima catalase/peroxidase (KatG) do *M. tuberculosis*, conseqüentemente produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando dano ao DNA e subsequente morte do bacilo. O mecanismo mais comum de resistência à isoniazida consiste em mutações na KatG, que diminuem sua atividade, impedindo a conversão do pró-fármaco em seu metabólito ativo (ARBEX; VARELLA; SIQUEIRA; MELO, 2010).

## 2.7 TOXICIDADE DA ISONIAZIDA

A incidência de reações adversas a isoniazida foi estimada em 5,4% entre mais de 2.000 pacientes tratados com o fármaco. As reações mais proeminentes foram: exantema (2%), febre (1,2%), icterícia (0,6%) e neurite periférica (0,2%). A hipersensibilidade a isoniazida pode resultar em febre, várias erupções cutâneas, hepatite e exantemas morbiliformes, maculopapulares, purpúricos e urticariformes. Além disso, podem ocorrer reações hematológicas (agranulocitose, e osinofilia, trombocitopenia, anemia) (MACIEL; GUIDONI; FAVERO; HADAD; MOLINO; DIETZE, 2010).

A vasculite associada a anticorpos antinucleares pode manifestar-se durante o tratamento, mas desaparece quando se interrompe o fármaco. Sintomas artríticos (dor nas costas; comprometimento bilateral das articulações interfalângicas proximais; artralgia dos joelhos, cotovelos e punhos): e síndrome do "ombro-mão" foram atribuídos a isoniazida (VIEIRA; GOMES, 2008).

Se não for administrada piridoxina concomitantemente, a neurite periférica (mais comumente parestesias dos pés e das mãos) constitui a reação mais comum a isoniazida e ocorre em cerca de 2% dos pacientes que recebem 5 mg/kg/dia do fármaco. A administração de doses mais altas pode provocar neurite periférica em 10-20% dos pacientes. A neuropatia é mais frequente nos acetiladores lentos e nos indivíduos com diabetes melito, desnutrição ou anemia. A administração profilática de piridoxina impede o desenvolvimento não apenas da neurite periférica, como também da maioria dos outros distúrbios do sistema nervoso em praticamente todos os casos, mesmo quando a terapia se prolonga por até 2 anos (BRASIL, 2005; 2009).

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; VARELLA; SIQUEIRA; MELO, 2010).

## 2.8 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA

“O objetivo primordial da visão humana é a localização de objetos e a sensibilidade ao contraste é o parâmetro fundamental que quantifica a capacidade humana de ver” (SOUZA; GOMES; SILVA; E SILVEIRA, 2009).

A habilidade humana de perceber os detalhes de uma cena visual é determinada pelo tamanho relativo e pelo contraste presente nesses detalhes (CAMPBELL; ROBSON, 1968).

Um sistema sensorial torna-se mais sensível quanto maior for sua capacidade de perceber as diferenças em uma cena visual, ou seja, de discriminar contraste. Essa capacidade de responder ao contraste visual é de extrema importância para muitas atividades humanas incluindo a leitura, identificação de bordas, reconhecimento de objetos e visão de formas. O contraste pode ser determinado pela diferença nas diversas dimensões visuais, como cor, textura e brilho, de dois objetos de uma mesma cena ou superfície, analisando-se as diferenças de brilhos entre áreas adjacentes (CORNSWEET, 1970; KWON; LEGGE; FANG; CHEONG; HE, 2009).

O contraste é um parâmetro importante na avaliação da visão e é uma medida que se refere à quantidade relativa de luz que vem de diferentes partes de uma cena complexa. Na prática clínica, utiliza-se normalmente para a avaliação da capacidade do sistema visual os testes de acuidade visual. A acuidade visual pode ser definida como a capacidade espacial do sistema visual em resolver detalhes. Vários fatores como difração, aberração óptica, tamanho pupilar, dispersão, função

de transferência de modulação, tamanho dos fotorreceptores e o ruído neural limitam essa capacidade do sistema visual (SCHWIEGERLING, 2000).

Entretanto, os objetos e seus arredores que constituem as cenas visuais, apresentam uma gama variada de contraste e, na verdade, apenas um número muito restrito de estímulos está próximo do contraste máximo. Assim, a medida da sensibilidade ao contraste fornece uma avaliação da função visual espacial humana mais completa do que a acuidade visual (AMESBURY; SCHALLHORN, 2003).

O contraste de luminância pode ser calculado baseado na comparação entre as medidas das luminâncias das superfícies utilizadas para comparação. No entanto, a forma mais usual de avaliação do contraste de luminância é pela utilização de um padrão simples de grades de onda senoidal (SHAPLEY; KAPLAN; PURPURA, 1993).

Para um entendimento mais completo da função que iremos medir, é importante que definamos o que é luminância. Luminância é uma medida fotométrica de luz por unidade de área (frequentemente dada em candelas/m<sup>2</sup>). (COREN; WARD; ENNS, 2004).

A sensibilidade ao contraste (SC) é uma função visual de grande importância do sistema visual humano e de muitos animais, pois é ela que possibilita a identificação de objetos. A SC é medida utilizando-se de grades de ondas senoidais em diferentes frequências e contrastes. Quando assim medida, a SC é definida como a recíproca da quantidade mínima de contraste necessário para detectar uma grade de onda senoidal em uma determinada frequência, ou seja, ela é inversamente proporcional ao limiar do contraste (CORNSWEET, 1970; SHAPLEY et al., 1993).

Esta inversão é intuitiva e diz que, o sistema visual apresenta uma alta sensibilidade quando um padrão necessita de pouco contraste para que seja detectado. A medida de sensibilidade ao contraste visa determinar o valor mínimo de contraste para se detectar detalhes. Estas informações são particularmente importantes, uma vez que as cenas visuais apresentam-se com um grande número de detalhes de diferentes frequências espaciais, fase, frequência temporal iluminação e orientação (DONG; ATICK, 1995; BALBOA; GRZYWACZ, 2000; BEX; MAKOUS, 2002).

A sensibilidade ao contraste de luminância pode ser avaliada para diferentes padrões os quais podem ser descritos como espaciais e temporais. Dessa forma podemos dizer que o sistema visual humano tem a capacidade de detectar dois tipos de contraste, um deles mede a diferença entre duas regiões próximas do campo visual (contraste de luminância espacial), ou proveniente de uma mesma região, o outro compara contrastes em dois momentos sucessivos (contraste de luminância temporal). O resultado desta avaliação da sensibilidade ao contraste para várias frequências descreve uma função de sensibilidade ao contraste (CAMPBELL; ROBSON, 1968; SANTOS, SIMAS, 2001; SOUZA et al., 2009). A primeira medida da função de sensibilidade ao contraste em humanos foi relatada por Schade em 1956.

A informação da acuidade visual está contemplada na medida de sensibilidade representada como a frequência limite do sistema determinada somente na situação de máximo contraste (BOOTHE; WILLIAMS; KIORPES; TELLER, 1980; SILVEIRA; PICANCODINIZ; OSWALDOCRUZ, 1982). Assim, a acuidade visual corresponde ao corte na função de sensibilidade ao contraste espacial no eixo das frequências, e corresponde apenas a um ponto na função, de um sistema visual com habilidade em detectar diferentes luminâncias espaciais (DE VALOIS; MORGAN, 1974; ROVAMO; KANKAANPAA; KUKKONEN, 1999).

O estudo da função da sensibilidade ao contraste é também útil para avaliar perdas causadas por diversas desordens oculares, visuais e neurais como a retinopatia diabética (GUALTIERI, 2009; BANKS; SALAPATEK, 1976), ambliopia (HARVEY, 2009), doença de Parkinson (CASTELO-BRANCO et al., 2009), neuropatia óptica hereditária de Leber (GUALTIERI et al., 2008; VENTURA et al., 2005), distrofia muscular de Duchenne (COSTA, 2004), catarata (MANTYJARVI; TUPPURAINEN, 1999; DICKSON et al., 1996), além do conhecimento do desenvolvimento e de alterações que ocorrem em crianças prematuras (OLIVEIRA; COSTA; DE SOUZA; VENTURA, 2004).

Determinar a função da sensibilidade ao contraste espacial nos ajuda a entender como o sistema visual (óptico, retina e cérebro) responde para as diferentes frequências espaciais (SANTOS; SIMAS, 2001; SCHWARTZ, 2004).

O sistema visual humano é mais sensível para algumas frequências espaciais do que para outras. A FSC é uma função que apresenta um pico de sensibilidade em torno de 3 ciclos/grau. Em indivíduos normais a função de

sensibilidade ao contraste descreve uma banda de passagem, tendo seu pico para valores de frequência espacial média com quedas para altas e baixas frequências.

Segundo a Teoria dos Canais Múltiplos, existem diferentes grupos de neurônios que processam diferentes frequências espaciais. Esta teoria foi criada por Campbell e Robson em 1968, que mediram a função de sensibilidade ao contraste em indivíduos adaptados a uma determinada frequência espacial. Após esta adaptação a função de sensibilidade ao contraste apresentava um rebaixamento na região da frequência espacial de adaptação quando comparada à função de sensibilidade ao contraste medida sem adaptação. Com essa teoria, os mesmos, sugeriram a existência de múltiplos canais no sistema visual humano, e que cada canal responde seletivamente a um grupo de frequências espaciais (CAMPBELL; ROBSON 1968; CAMPBELL, 1974). Dessa maneira alguns canais respondem a frequências espaciais altas, outros a frequências espaciais médias e outros a frequências espaciais baixas. A curva de sensibilidade ao contraste é dada pelo conjunto dos picos de cada um dos canais. Isso permite o conhecimento e estudos de condições onde ocorrem perdas para uma determinada faixa de frequência espacial (baixa, média ou alta) (DE VALOIS; DE VALOIS, 1988).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância em sujeitos que utilizaram duas terapias medicamentosas anti-tuberculose com potencial de retinotoxicidade.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

✓ Comparar a sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre os controles e os sujeitos com história de terapia anti-tuberculose em diferentes frequências espaciais;

✓ Quantificar o número de olhos com diminuição da sensibilidade ao contraste em cada frequência espacial em dois grupos de sujeitos que realizaram terapia anti-tuberculose;

✓ Correlacionar a sensibilidade ao contraste espacial de luminância com o tempo desde o início do tratamento dos dois grupos de sujeitos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 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 Pará (UFPA), protocolo nº 048/2011- CEP/NMT. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

### 4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico de caso controle de investigação da sensibilidade ao contraste de luminância em sujeitos que receberam tratamento quimioterápico para tuberculose pelo sistema único de saúde na área de abrangência sanitária dos municípios de Imperatriz, Balsas, Davinópolis e Governador Edison Lobão no Estado do Maranhão.

### 4.3 SUJEITOS

Participaram deste estudo setenta e sete pessoas, distribuídos em três grupos de investigação: grupo controle foi composto por quarenta pessoas saudáveis (sexo feminino=23 sujeitos; sexo masculino=17 sujeitos) sem história de uso de medicamentos para tratamento de tuberculose ou qualquer disfunção visual ou neuropsicológica na faixa etária que variou entre quatorze a cinquenta e oito anos, com idade média de  $33,25 \pm 9,3$  anos de idade; grupo tratado com apenas isoniazida foi composto por dezenove sujeitos (sexo feminino= 12 sujeitos; sexo masculino= 7 sujeitos) na faixa etária que variou entre quatorze a cinquenta e oito anos, com idade média de  $34,89 \pm 9,9$  anos de idade; grupo tratado por isoniazida e etambutol foi composto por dezoito sujeitos (sexo feminino=9 sujeitos; sexo masculino=19 sujeitos) na faixa etária que variou entre quatorze a cinquenta e oito anos, com idade média de  $34,22 \pm 11,7$  anos de idade. Todos os sujeitos controles e tratados para tuberculose viviam nos municípios estudados e tinham condições

sócio-econômicas similares. Todos foram avaliados através de uma anamnese clínica (Apêndice 2).

Os sujeitos que compuseram o grupo tratado com somente a isoniazida tiveram a administração das drogas rifampicina, 10 mg/kg ao dia (até o limite de 600 mg/dia), isoniazida, 5-10 mg/kg ao dia (até o limite de 300 mg/dia) e pirazinamida, 15-30 mg/kg ao dia (até o limite de 2 g/dia) durante todo o tratamento (6 meses). Os sujeitos que compuseram o grupo tratado com associação entre a isoniazida e etambutol receberam etambutol de 15-20 mg/kg ao dia (até o limite de 1.200 mg/dia) durante os dois primeiros meses de tratamento, além das terapias já descritas para o grupo anterior durante os 6 meses de tratamento.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com tuberculose devidamente notificados no sistema de Informação de Agravos de Notificação e que realizaram ou estavam realizando tratamento oferecido pelo sistema único de saúde, o qual está inserido os agentes retinotóxicos etambutol e isoniazida nos quatros últimos anos e pessoas saudáveis residentes na mesma comunidade que os pacientes que ao serem convidados concordaram em participar da pesquisa.

Foram excluídos pacientes que mudaram para outro município no decorrer da pesquisa, menores de 12 anos, acima de 59 anos, pacientes acometidos por doenças sistêmicas, degenerativas ou apresentarem doenças associadas (diagnostico prévio) como: HIV, hanseníase, hipertensão arterial sistêmica, diabetes ou doenças oftalmológicas (glaucoma, catarata, pterígio), alcoolista, dependentes químicos, doentes mentais, detentos, indígenas ou quem não aceitem participar do estudo.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA ACUIDADE VISUAL E SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA

Todos os sujeitos tiveram avaliação do fundo de olho e foi testada a acuidade visual através da escala optométrica decimal "E" (distancia 5 m) constituída de dez linhas de optotipos. Cada linha foi composta por duas a oito

letras de mesmo tamanho. Foi pedido a cada sujeito que indicasse para que lado estivesse voltado as “pernas” da letra E.

O teste de sensibilidade ao contraste de luminância foi realizado em um monitor de tubo de raios catódicos colorido de 21” cuja tela tinha dimensões de 6,0 X 5,0 graus de ângulo visual. Uma cadeira foi fixada à distância de 3,0 metros do monitor. Todas as medidas foram realizadas monocularmente em ambos os olhos, sendo os mesmos alternadamente testados. A resposta dos participantes foi registrada pelo investigador. Utilizaram-se estímulos visuais acromáticos do tipo rede senoidal estacionária vertical (Coordenadas da cromaticidade média no espaço de cor CIE 1976:  $u' = 0,182$ ,  $v' = 0,474$ ), com uma luminância média de  $43,5 \text{ cd/m}^2$  em onze frequências espaciais (0,2, 0,5, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20 e 30 cp/g).

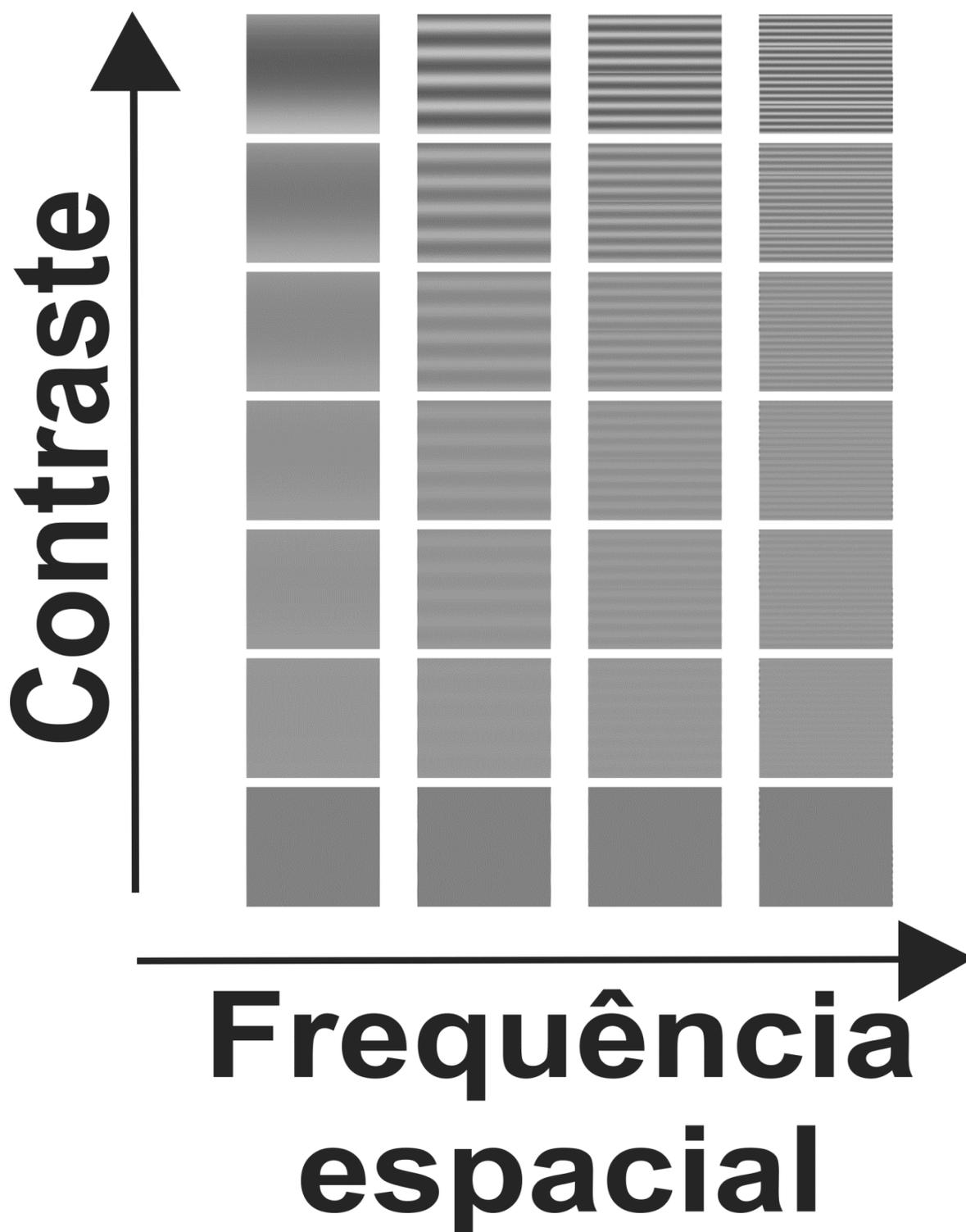
O procedimento psicofísico consistiu em mostrar um monitor sem estimulação e gradualmente aumentar o contraste de luminância até que o sujeito pudesse identificar o estímulo na tela. Uma vez que o sujeito indentificava o estímulo na tela ele relatava ao experimentador que gradualmente diminuía o contraste até o estímulo deixar de ser visto na tela e ser relatado pelo sujeito testado. O contraste do estímulo foi aumentado e diminuído em torno do mínimo contraste perceptível, o contraste limiar, até que o sujeito testado tivesse certeza do contraste mínimo perceptível. A Figura 1 mostra um esquema do experimento. Este procedimento foi realizado em cada uma das frequências espaciais e nos casos em que avaliou-se que o sujeito não realizou corretamente a tarefa, o teste foi repetido.

As sessões experimentais para cada olho tinham duração de 20 a 30 minutos. Nesse tipo de procedimento, o número de apresentações necessárias para determinar o limiar de contraste varia de acordo com os acertos e erros dos voluntários, bem como do número de máximos e mínimos ou reversões que se quer obter. Para a avaliação da sensibilidade ao contraste, os valores de contraste limiar foram convertidos para valores de sensibilidade ao contraste através da equação 1,

$$SC = 1/CL \quad (\text{equação 1})$$

onde SC é a sensibilidade ao contraste e CL é o contraste limiar. Posteriormente foi achado valor da sensibilidade ao contraste foi considerado como o seu logaritmo na base 10 para facilitar que a distribuição dos dados obedecesse a uma função normal (RODRIGUES et al., 2007).

**Figura 1-** Esquema de experimentação da estimativa da sensibilidade ao contraste espacial de luminância. Estímulos de diferentes frequências espaciais eram mostrados em diferentes contrastes e era pedido ao sujeito testado indicar o mínimo contraste que ele conseguia identificar a rede daquela frequência espacial.



#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados dos sujeitos controles e pacientes com história de uso de isoniazida, isoniazida com etambutol foram descritos seguindo medidas de estatística descritiva. A comparação dos valores da sensibilidade ao contraste de luminância dos grupos controle e de pacientes foi realizada através do teste ANOVA de duas vias ( $\alpha = 0,05$ ) com teste post-hoc de Tukey. Foi realizada uma avaliação individual para cada sujeito tratado com terapia anti-tuberculose através da comparação dos valores de sensibilidade ao contraste com o percentil 5% da distribuição dos dados do grupo controle em cada frequência espacial e assim foi quantificado o número de pacientes que tinham resultados inferiores a esses valores.

Foi realizada a correlação linear entre os valores de sensibilidade ao contraste em cada frequência espacial e o tempo desde o início do tratamento que cada sujeito estava exposto.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE ESPACIAL DE LUMINÂNCIA ESTIMADA DE DOIS GRUPOS DE SUJEITOS TRATADOS COM TERAPIA ANTI-TUBERCULOSE

Na Tabela 1 estão descritos os valores da sensibilidade ao contraste espacial de luminância para sujeitos controles, sujeitos com história de uso de isoniazida e uso isoniazida associada ao etambutol. A função de sensibilidade ao contraste média do grupo controle é mostrada na Figura 1 e a mesma teve valor de máxima sensibilidade ao contraste de 2,41 na frequência espacial de 4 cpg. Houve um declínio sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais mais altas e mais baixas que a frequência espacial de pico.

A função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância média do grupo que utilizou somente a isoniazida como terapia medicamentosa, mostrada na Figura 2, apresentou valor de máxima sensibilidade ao contraste (2,23) na frequência espacial de 2 cpg. Assim como no grupo controle houve um declínio de sensibilidade ao contraste para frequências espaciais maiores e menores que a frequência espacial de pico de sensibilidade ao contraste.

A função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância média do grupo que teve como terapia medicamentosa a associação de etambutol e isoniazida, mostrado na Figura 3, teve o valor de máxima sensibilidade ao contraste de 2,2 na frequência espacial de 4 cpg. Neste grupo, assim como nos anteriormente mencionados, houve o declínio da sensibilidade ao contraste em frequências espaciais altas e baixas.

**Tabela 1-** Sensibilidade ao contraste espacial de luminância média dos diferentes grupos estudados.

<b>Sensibilidade ao contraste espacial de luminância</b>						
<b>Frequência espacial (cpg)</b>						
<b>Grupo de tratamento</b>	<b>0,2</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
Controle	0,69 (0,2)	1,54 (0,2)	1,88 (0,2)	2,12 (0,2)	2,38 (0,2)	
Isoniazida	0,65 (0,2)	1,54 (0,4)	1,83 (0,4)	1,99 (0,4)	2,23 (0,4)	
Isoniazida e etambutol	0,67 (0,2)	1,41 (0,4)	1,71 (0,4)	1,93 (0,4)	2,18 (0,4)	

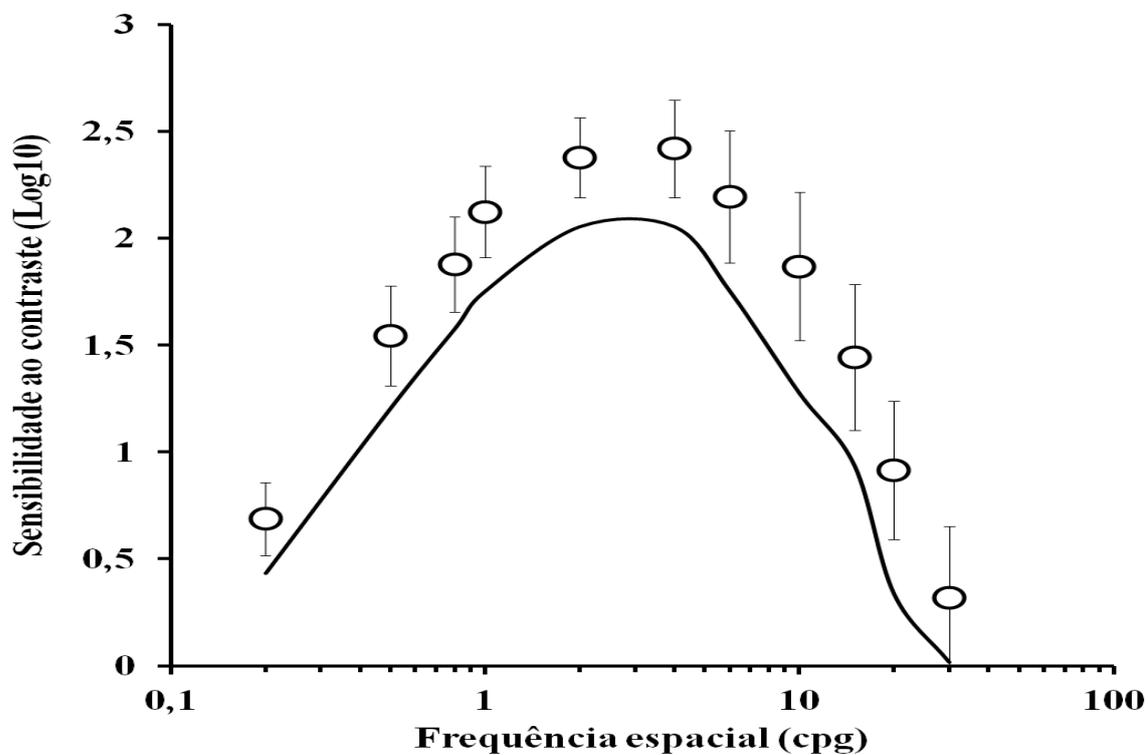
  

<b>Sensibilidade ao contraste espacial de luminância</b>						
<b>Frequência espacial (cpg)</b>						
<b>Grupo de tratamento</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>
Controle	2,42 (0,2)	2,19 (0,3)	1,87 (0,3)	1,44 (0,3)	0,92 (0,3)	0,32 (0,3)
Isoniazida	2,23 (0,5)	2,01 (0,5)	1,56 (0,5)	1,11 (0,4)	0,68 (0,4)	0,31 (0,2)
Isoniazida e etambutol	2,2 (0,4)	1,97 (0,5)	1,61 (0,5)	1,12 (0,5)	0,64 (0,4)	0,25 (0,3)

Valores entre parênteses representam o desvio-padrão da amostra.

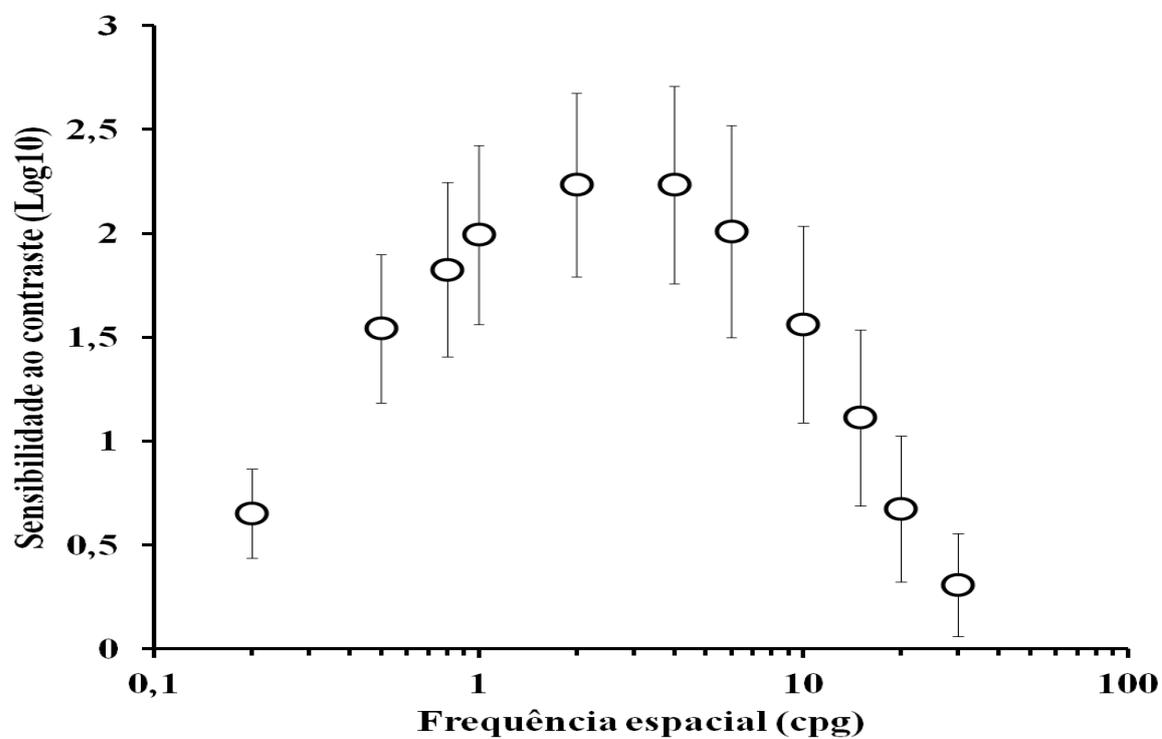
Fonte: Autor, 2012.

**Figura 2-** Função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância estimada do grupo controle. Círculos representam valores médios, barras representam o desvio padrão e a linha preta contínua representa o percentil 5% da distribuição de valores de sensibilidade ao contraste para o grupo controle.



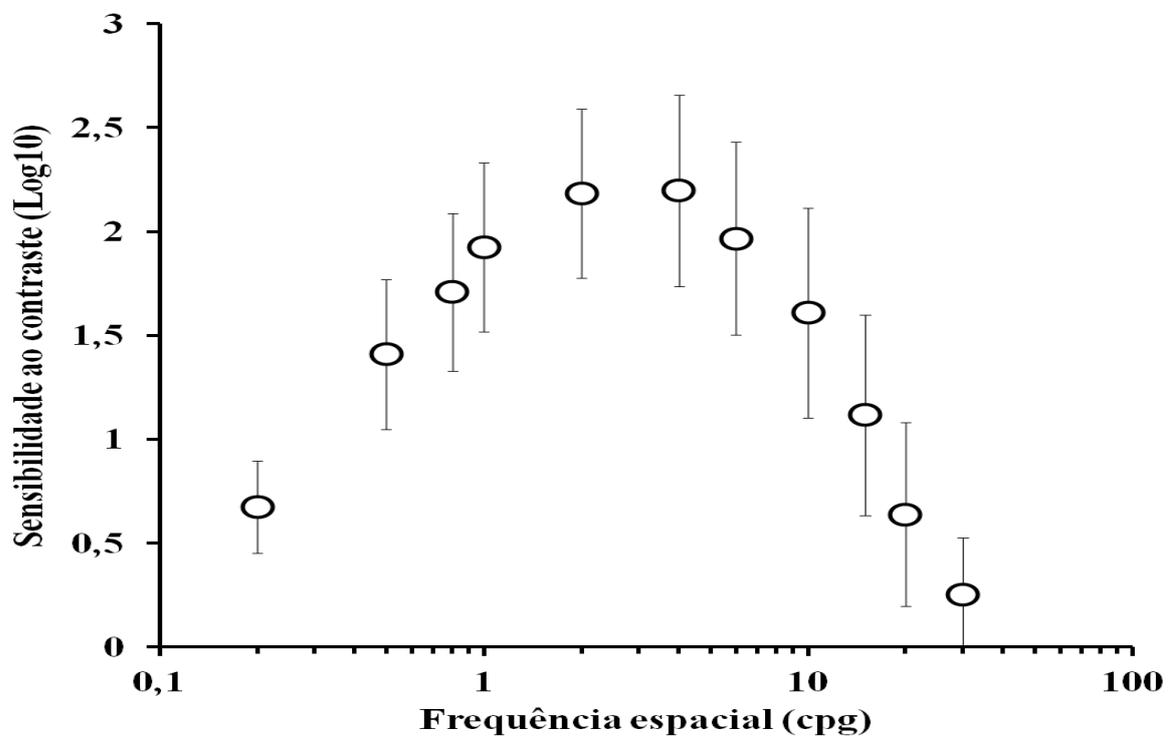
Fonte: Autor, 2012.

**Figura 3-** Função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância estimada do grupo de pacientes tratados com apenas isoniazida. Círculos representam valores médios, barras representam o desvio padrão.



Fonte: Autor, 2012.

**Figura 4-** Função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância estimada do grupo de pacientes tratados com etambutol e isoniazida. Círculos representam valores médios, barras representam o desvio padrão.

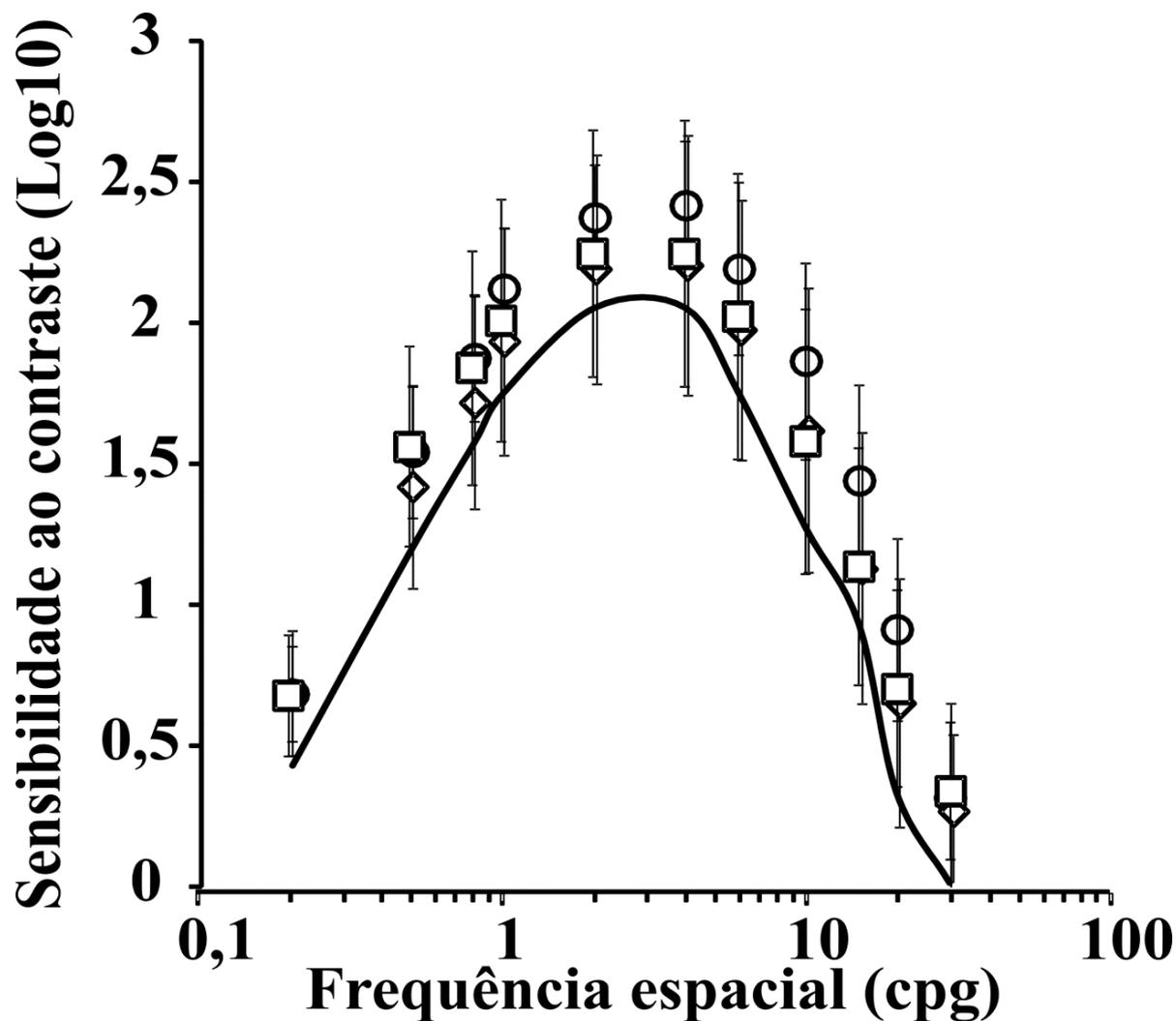


Fonte: Autor, 2012.

A comparação das sensibilidades ao contraste nas diferentes frequências espaciais entre os três grupos estudados mostrou que existiu diferença significativa entre os grupos (ANOVA duas vias de medidas repetidas, teste post-hoc de Tukey,  $p < 0,05$ ). O grupo controle apresentou valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância superiores que aqueles apresentados pelo grupo de sujeitos tratados com isoniazida nas frequências espaciais de 10 e 15 cpg. O grupo controle também apresentou valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância superiores àqueles apresentados pelo grupo de sujeitos tratados com a combinação etambutol e isoniazida nas frequências espaciais de 4, 6, 10, 15 e 20 cpg. Não houve diferença de sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre os dois grupos de sujeitos expostos a terapia medicamentosa em nenhuma frequência espacial. A Figura 4 mostra a comparação das funções de sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre os três grupos.

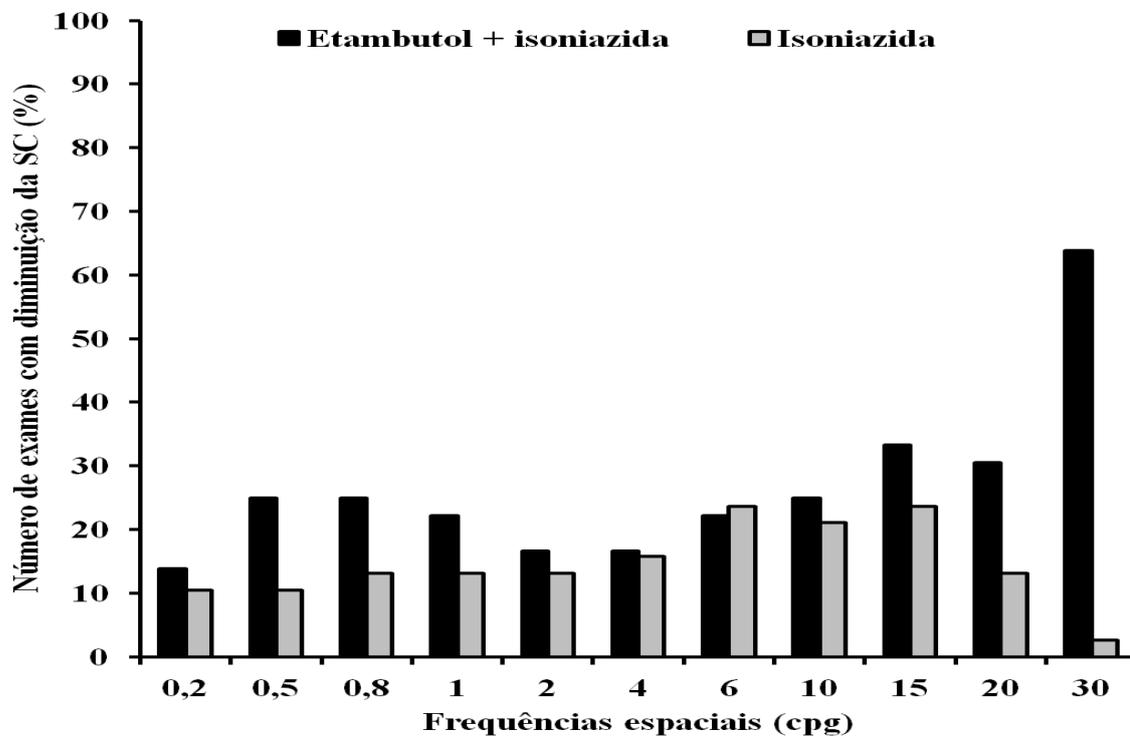
O percentual de número de olhos de sujeitos tratados com medicamentos anti-tuberculose que tiveram valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância inferiores ao percentil 5% do grupo controle são mostrados na Figura 5. O grupo de sujeitos tratados com a combinação isoniazida e etambutol apresentou maior percentual de olhos com diminuição da sensibilidade ao contraste que o grupo de sujeitos tratados somente com isoniazida em todas as frequências espaciais, exceto em 6 cpg.

**Figura 5-** Comparação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância entre o grupo controle (círculos), grupo tratado com isoniazida (quadrados) e grupo tratado com etambutol e isoniazida (losangos).



Fonte: Autor, 2012.

**Figura 6-** Porcentagem de exames dos grupos de pacientes tratados com sensibilidade ao contraste inferior ao percentil 5% do grupo controle. Barras pretas: tratamento com etambutol + isoniazida. Barras cinza: tratamento com isoniazida.



Fonte: Autor, 2012.

A Tabela 2 mostra a correlação linear entre o tempo de início da terapia medicamentosa de cada um dos grupos tratados e a sensibilidade ao contraste de luminância estimada dos sujeitos estudados. No grupo que utilizou somente isoniazida como terapia anti-tuberculose foi observado que houve uma correlação linear positiva com significância estatística nas frequências espaciais de 0,2, 15 e 20 cpg. No grupo que utilizou a isoniazida combinada ao etambutol como terapia anti-tuberculose foi observado que também houve uma correlação linear positiva com significância estatística nas frequências espaciais de 20 e 30 cpg. As correlações lineares positivas entre a sensibilidade ao contraste espacial e o tempo desde o início do tratamento, significam recuperação funcional da visão com o decorrer do tempo.

As Figuras 7, 8 e 9 mostram a sensibilidade ao contraste espacial de luminância nas frequências espaciais de 0,2, 15 e 20 cpg, respectivamente, em função do tempo desde o início do tratamento anti-tuberculose para os grupos de sujeitos que usaram a somente a isoniazida, enquanto as Figuras 10 e 11 mostram a sensibilidade ao contraste espacial de luminância nas frequências espaciais de 20 e 30 cpg, respectivamente, em função do tempo desde o início do tratamento anti-tuberculose para os grupos de sujeitos que usaram a isoniazida associada ao etambutol.

As funções lineares que modelam a sensibilidade ao contraste em função das frequências espaciais permitiram estimar o tempo após o tratamento para que os sujeitos apresentassem valores de sensibilidades ao contraste acima do valor do percentil 5% da distribuição de dados do grupo controle para cada frequência espacial onde ocorreu correlação linear estatisticamente significativa. A Tabela 3 mostra o tempo em meses estimado para que os sujeitos estudados ultrapassem os mínimos valores aceitáveis como normais para o grupo controle.

**Tabela 2-** Correlação linear entre o tempo de início do tratamento e a sensibilidade ao contraste para as diferentes frequências espaciais testadas.

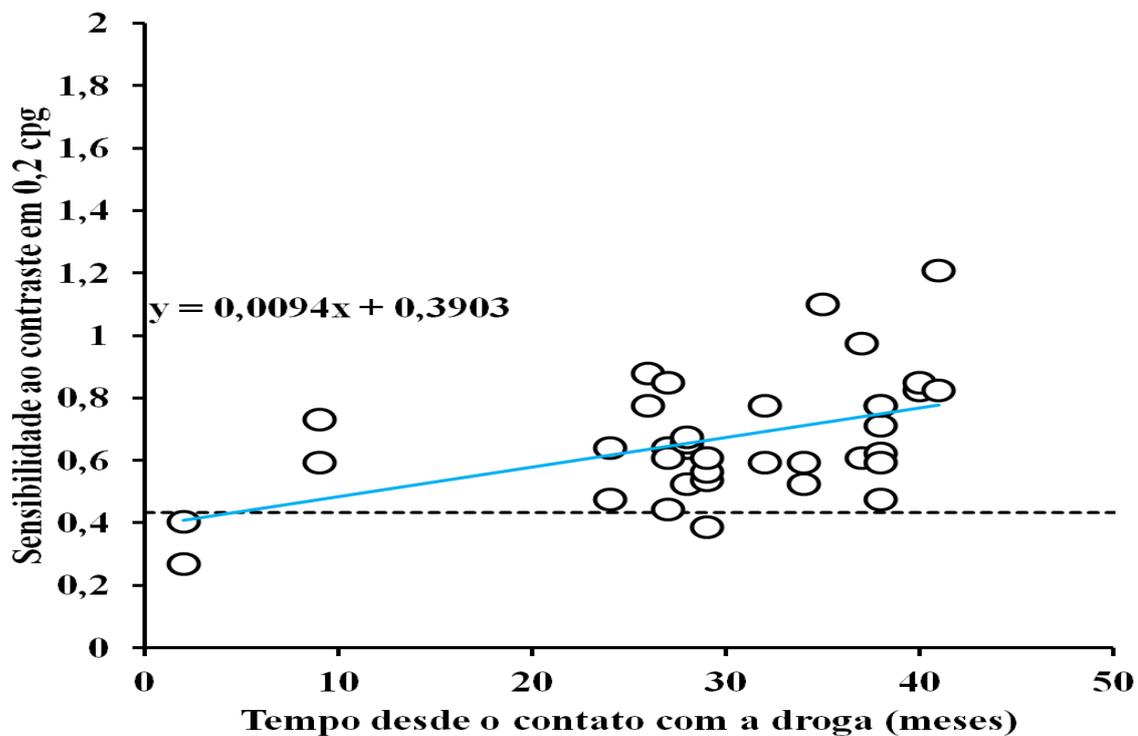
<b>Correlação linear entre o tempo desde o início do tratamento e sensibilidade ao contraste</b>						
<b>Grupo de tratamento</b>	<b>Frequência espacial (cpg)</b>					
	<b>0,2</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
Isoniazida	0,39*	0,25	0,01	0,17	0,12	
	(0,01)	(0,44)	(0,92)	(0,3)	(0,18)	
Isoniazida e etambutol	0,32	0,2	0,12	0,1	0,15	
	(0,06)	(0,24)	(0,49)	(0,54)	(0,38)	

<b>Correlação linear entre o tempo desde o início do tratamento e sensibilidade ao contraste (continuação)</b>						
<b>Grupo de tratamento</b>	<b>Frequência espacial (cpg)</b>					
	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>
Isoniazida	0,12	0,16	0,27	0,48*	0,46*	0,22
	(0,44)	(0,32)	(0,09)	(0,002)	(0,003)	(0,19)
Isoniazida e etambutol	0,15	0,15	0,12	0,2	0,35*	0,53*
	(0,38)	(0,39)	(0,49)	(0,24)	(0,04)	(0,001)

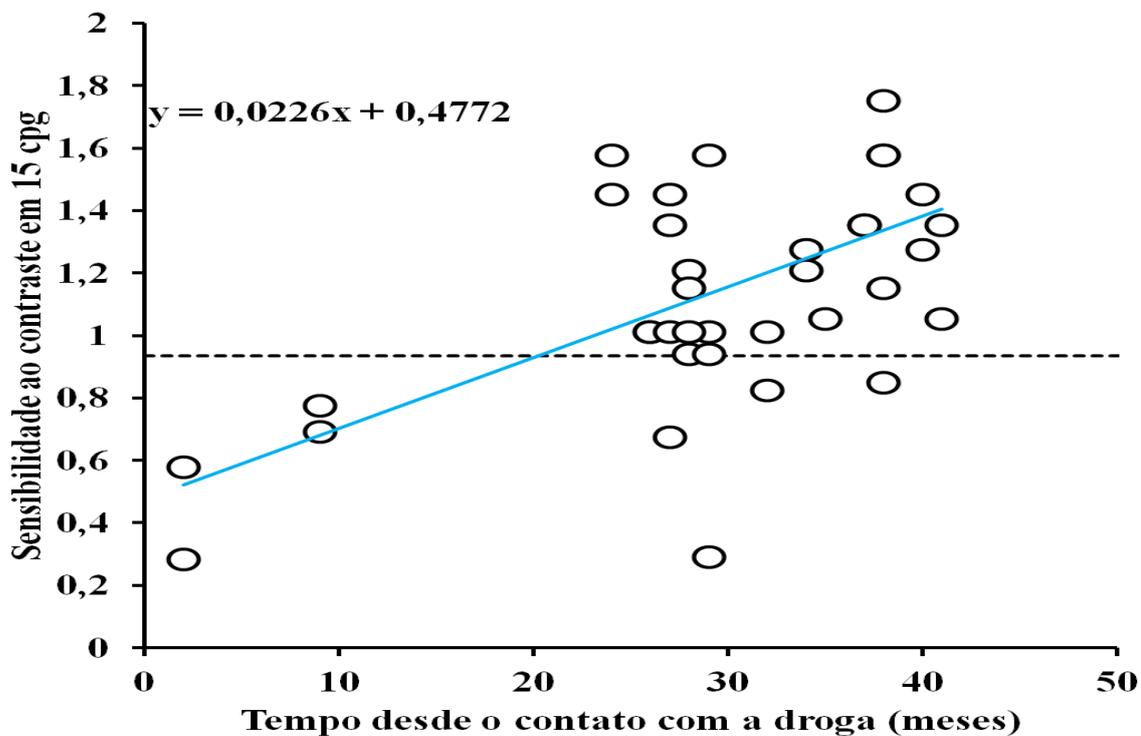
Valores entre parênteses representam a probabilidade de assumir a hipótese nula como verdadeira, valor de p. \* mostra onde o valor de p foi menor que o nível de significância estatística ( $\alpha = 0,05$ ).  
 Fonte: Autor, 2012.

**Figura 7-** Sensibilidade ao contraste de luminância em 0,2 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida. A linha tracejada representa o percentil 5% estimado da distribuição de dados do grupo controle para esta frequência espacial.



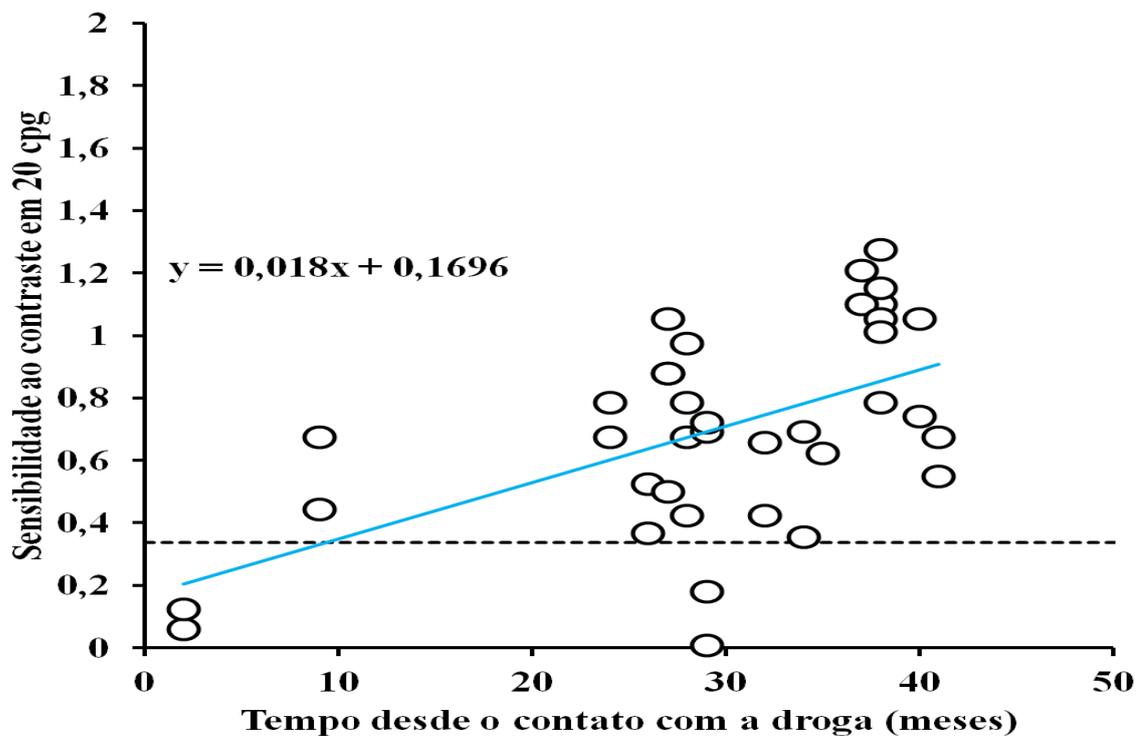
Fonte: Autor, 2012.

**Figura 8-** Sensibilidade ao contraste de luminância em 15 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida. A linha tracejada representa o percentil 5% estimado da distribuição de dados do grupo controle para esta frequência espacial.

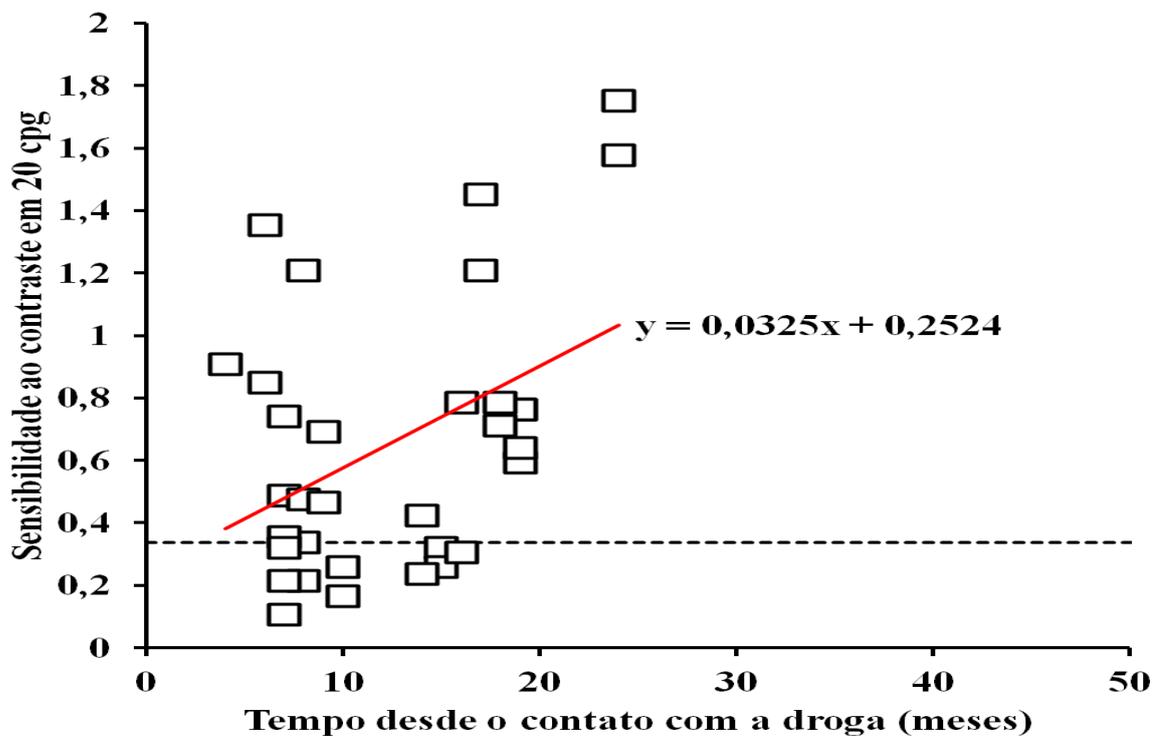


Fonte: Autor, 2012.

**Figura 9-** Sensibilidade ao contraste de luminância em 20 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida. A linha tracejada representa o percentil 5% estimado da distribuição de dados do grupo controle para esta frequência espacial.

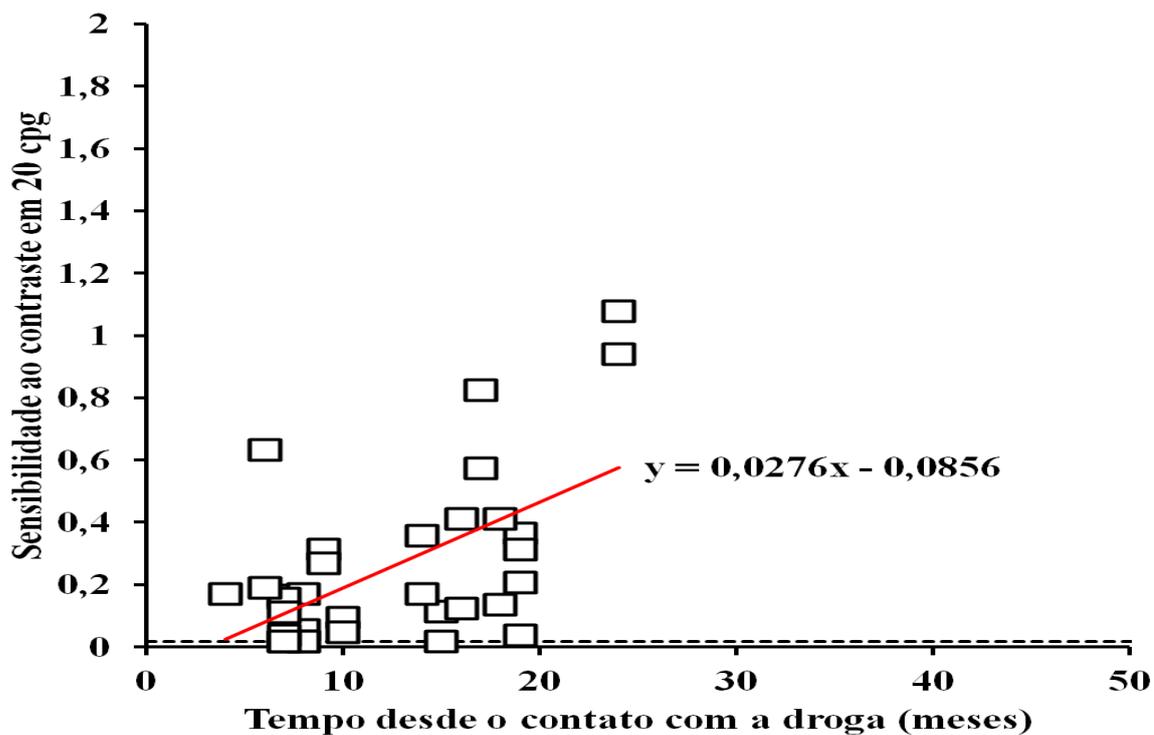


**Figura 10-** Sensibilidade ao contraste de luminância em 20 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida e etambutol. A linha tracejada representa o percentil 5% estimado da distribuição de dados do grupo controle para esta frequência espacial.



Fonte: Autor, 2012.

**Figura 11.** Sensibilidade ao contraste de luminância em 30 cpg em função do tempo desde o início da terapia medicamentosa para o grupo de pacientes tratados com isoniazida e etambutol. A linha tracejada representa o percentil 5% estimado da distribuição de dados do grupo controle para esta frequência espacial.



Fonte: Autor, 2012.

**Tabela 3.** Tempo estimado para os grupos de sujeitos tratados com drogas anti-tuberculose atingirem os valores mínimos de normalidade de sensibilidade ao contraste do grupo controle

<b>Grupo de tratamento</b>	<b>Tempo (meses)</b>			
	<b>0,2</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>
Isoniazida	4,52	20,25	9,29	
Isoniazida e etambutol	-	-	2,6	3,73

Fonte: Autor, 2012.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo avaliou-se a sensibilidade ao contraste espacial de luminância de três grupos distintos, sendo eles: grupo controle; grupo que utilizou somente isoniazida para tratamento da tuberculose; e grupo que associou a isoniazida ao etambutol para o mesmo fim. A isoniazida e o etambutol fazem parte do esquema básico de tratamento da tuberculose e, desde o início do ano de 2010, são utilizados em conjunto, como determina o pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009; 2010).

Estudos anteriores afirmam que, por ano, são registrados mais de 9,2 milhões de novos casos de tuberculose. Entre eles, cerca de 55% são tratados por meio da administração do medicamento etambutol. Por conseguinte, tomando-se por base estatísticas que sugerem que 2% dos novos pacientes desenvolverão alguma patologia visual, significativa e irreversível, causada pelos efeitos colaterais do fármaco, conclui-se que cerca de 100 mil novos pacientes serão afetados por tais efeitos (SADUN, WANG, 2008; WHO, 2008; 2008a; ZOUMALAN; SUDAN, 2007).

Estudos têm mostrados 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). Diversas alterações visuais têm sido descritas de três dias a meses após o uso do medicamento (KUMAR et al., 1993), sendo que a literatura ainda discute sobre a reversibilidade das perdas visuais ocasionadas pelo uso do etambutol (TSAI; LEE, 1997). A incidência de toxicidade induzida pelo etambutol relatada pelos trabalhos tem variado de 0,62% a 63% em diferentes estudos (POLAK et al., 1985; NARANG; VANMA, 1979). Os sintomas oculares são normalmente precedidos por alterações da função visual, como perda da visão de cores, sensibilidade ao contraste espacial de luminância e alterações eletrofisiológicas registradas na retina ou córtex visual primário (MATHUR; MATHUR, 1981). Segundo Sandun e Wang (2008) o paciente em uso de etambutol desenvolve a perda lenta e progressiva da acuidade visual em conjunto com escotomas, discromatopsia, e perda de sensibilidade ao contraste espacial de alta frequência. Os indivíduos afetados podem se queixarem de visão turva bilateral progressiva e indolores. Diminuição da percepção de cor, queda da acuidade visual variando em redução nula ou mínima ou nenhuma percepção luz,

escotoma central, neurite óptica (CHAN; KWOK, 2006; TAN, MALLIKA, AZIZ, ASOK, INTAN, 2008), discromatopsia (percepção da cor anormal) classicamente documentado para as cores vermelho e verde (JOUBERT, STROBELE, OGLE, VAN DER MERWE, 1986; KAIMBO, BIFUKO, LONGO, DRALANDS, MISSOTTEN, 2002), entretanto existem estudos que demonstram alterações de identificar as cores amarela e azul (PALAK, LEYS, LILH, 1985; JOUBERT, STROBEL, OGLE, VAN DER MERWE, 1986; KAIMBO, BIFUKO, LONGO, DRALANDS, MISSOTTEN, 2002; TAN, MALLIKA, AZIZ, ASOK, INTAN, 2008).

Nenhum dos sujeitos investigados no presente estudo apresentou queixas importantes sobre a visão. Na maioria dos casos, quando houve queixa, a principal reclamação era de ressecamento dos olhos principalmente durante o tratamento e visão borrada, mas nada que os incomodasse a ponto de buscar um auxílio especializado. Outros trabalhos similares ao presente estudo também relatam pouca ou nenhuma queixa dos pacientes (MENON et al., 2009; KANDEL et al., 2012).

No presente trabalho mostrou-se que a sensibilidade ao contraste dos grupos que usaram terapia anti-tuberculose estava diminuída em diferentes faixas de frequências espaciais. O grupo que utilizou a isoniazida teve perdas nas frequências espaciais de 10 e 15 cpg em relação ao grupo controle, enquanto o grupo que recebeu terapia associada de etambutol e isoniazida teve perdas de sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 4, 6, 10, 15 e 20 cpg. Esses resultados mostram que o uso do etambutol, além de causar as mesmas perdas do grupo que usou apenas isoniazida, levou a perdas em frequências espaciais mais baixas (4 e 6 cpg) e mais alta (20 cpg) indicando que as drogas devem ter efeitos aditivos na piora da função visual. Outro achado que leva a conclusões semelhantes é o número de olhos com diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância nas diferentes frequências espaciais. Os sujeitos que receberam o etambutol tiveram maior número de olhos com perdas visuais comparados aos sujeitos que receberam apenas a isoniazida.

Outros trabalhos também investigaram a sensibilidade ao contraste espacial de luminância de sujeitos que realizaram terapia com medicação anti-tuberculose, no entanto eles utilizaram métodos práticos na aplicação clínica como as placas de Pelli-Robson ou as Placas de Arden (Figura 8) (SALMON et al., 1987; KANDEL et al., 2012). Essas ferramentas são placas impressas com letras ou

redes de contraste de luminância em diferentes contrastes. Com tais testes obtém-se uma aproximação da sensibilidade ao contraste e funcionam muito bem como triagem de pacientes. Os resultados obtidos pelo uso das placas de Arden são influenciados pela iluminação do ambiente e apresentam alta variabilidade inter-sujeito, enquanto são menos afetadas pela iluminação do ambiente e apresenta maior replicabilidade de resultados para um mesmo sujeito (WOODS et al., 1998; ELLIOT et al., 1990). No presente estudo foi utilizado um sistema computadorizado com geração de redes senoidais cobrindo um grande faixa de frequências espaciais, permitindo uma avaliação mais precisa do desempenho da estimativa da sensibilidade ao contraste no domínio das frequências espaciais.

Salmon et al. (1987) estudaram a sensibilidade ao contraste espacial de luminância através das placas de redes de Arden em sujeitos que usaram protocolos de tratamentos semelhantes aos do presente estudo, no entanto o período de tratamento dos protocolos eram de 3 ou 6 meses. Assim como no presente estudo, Salmon et al. (1987) mostraram que, a taxa de diminuição da sensibilidade ao contraste foi menor nos pacientes que não receberam o etambutol e que a perda nos sujeitos que receberam o etambutol não diferiu entre os grupos que receberam etambutol durante três ou seis meses.

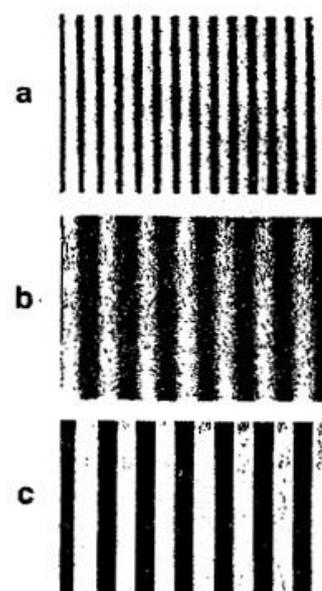
Woung et al. (1995) estudaram 15 sujeitos (29 olhos) que tiveram retinopatia devido o uso de etambutol e observaram que 18 dos 29 olhos estudados apresentaram diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância principalmente em frequências espaciais baixas e médias (1,5, 3 e 6 cpg) e alguns olhos tiveram diminuição da sensibilidade ao contraste em 12 cpg. O resultado do presente estudo mostrou que a perda de sensibilidade ao contraste no grupo que recebeu o etambutol ocorreu principalmente em frequências espaciais médias e altas (4-20 cpg).

**Figura 12.** Estímulos impressos em placas usados em outros estudos de estimativa da sensibilidade ao contraste espacial de luminância em sujeitos que receberam terapia anti-tuberculose. (A) Placas de Pelli-Robson. Diferentes letras são mostradas em diferentes contrastes e a tarefa do sujeito é a de mostrar o menor contraste no qual é capaz de identificar a letra. Este método é uma aproximação da sensibilidade ao contraste na frequência espacial de pico da função. (B) Placas de Arden. Mostram redes com modulação quadrada da luminância em frequências espaciais baixas e médias.

# A



# B



Goyal et al. (2003) estudou a sensibilidade ao contraste de pacientes que receberam (30 sujeitos) e que não receberam (30 sujeitos) o etambutol como terapia anti-tuberculose. Eles observaram que apenas dois sujeitos tiveram diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância. A recuperação total ou parcial da função visual dos sujeitos que tiveram perda visual ocorreu seis a oito meses após a parada da administração do etambutol.

Kandel et al. (2012) estudaram a sensibilidade ao contraste espacial de luminância usando as placas de Pelli-Robson antes e após a terapia com etambutol. Eles observaram que havia uma diminuição da sensibilidade ao contraste para testes monoculares e binoculares após a terapia medicamentosa. As estimativas das placas de Pelli-Robson são uma aproximação da sensibilidade ao contraste na frequência espacial de pico. O presente trabalho também mostrou diminuição de sensibilidade ao contraste nesta faixa de frequências espaciais.

O presente trabalho ratifica achados anteriores que mostram recuperação funcional da visão após o uso do etambutol associado à isoniazida (6 meses em POLAK et al., 2001; 1 a 2 meses em GOYAL et al., 2003; 3 a 4 meses (acuidade visual) em WOUNG et al., 1995; 21,7 meses (sensibilidade ao contraste) em WOUNG et al., 1995; 5 meses em LEE et al., 2003; 3 meses em LAM; LIM, 2004, 2 meses em TAN et al., 2008; 3 meses em LULKERNI et al., 2009). O tempo de recuperação da função visual estimado em diferentes trabalhos é dependente da tarefa visual usada em sua estimativa (TSAI; LEE, 1997). O tempo de recuperação da função visual dependeu da frequência espacial e do tipo de tratamento administrado. No grupo que recebeu apenas a isoniazida teve tempo de recuperação funcional menor que o tempo estimado para recuperação da sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 15 e 20 cpq.

O tempo de recuperação estimado para a recuperação da sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 20 e 30 cpq em sujeitos que receberam a isoniazida e o etambutol foi menor que os tempos estimados para a mesma faixa de frequências espaciais no grupo que recebeu apenas a isoniazida. Este resultado parece contraditório com a ideia de aditividade dos efeitos de ambas as drogas.

## 7 CONCLUSÃO

Levando-se em consideração os grupos analisados, observou-se que:

- os sujeitos que receberam terapia medicamentosa com o uso de etambutol associada à isoniazida ou que foram tratados com os fármacos citados anteriormente, de forma isolada, tiveram diminuição ao contraste espacial de luminância quando comparados ao grupo controle;
- o grupo tratado somente com o fármaco isoniazida tiveram menor perda visual quando comparado ao grupo de pacientes que foram tratados com a associação dos dois fármacos (isoniazida e etambutol);
- para todos os grupos que receberam tratamento, tanto com o uso somente da isoniazida quanto para aqueles que a receberam associada ao etambutol, restou comprovada que a perda visual é transitória, havendo recuperação do contraste espacial de luminância à medida que o tratamento distanciou-se no tempo;
- nos grupos analisados não se encontrou nenhum caso de sequelas visuais permanentes e significativas ligadas ao uso da isoniazida ou do etambutol, somente uma pequena variação no tempo de recuperação dos pacientes tratados exclusivamente com o primeiro fármaco, que tiveram uma normalização da sensibilidade ao contraste de luminância mais lenta que o grupo tratado com a associação dos dois fármacos aqui estudados.

## REFERÊNCIAS

ALVAREZ K.L, KROP L.C. Ethambutol-induced ocular toxicity. **Revisited. Ann Pharmacother.** 1993. 27: 102–103.

AMESBURY, E. C.; SCHALLHORN, S. C. Contrast sensitivity and limits of vision. **International Ophthalmology Clinics.** 2003. 43, 31-42.

ARBEX, Marcos Abdo; VARELLA, Marília de Castro Lima; SIQUEIRA, Hélio Ribeiro de; MELLO, Fernando Augusto Fiúza de. 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.

BALBOA, R. M.; GRZYWACZ, N. M.. Occlusions and their relationship with the distribution of contrasts in natural images. **Vision Research.** 2000, 40, 2661-2669.

BANKS, M. S.; SALAPATEK, P. Contrast sensitivity function of infant visual-system. **Vision Research.** 1976, 16, 867-869.

BELANGER, A. E.; BESRA, G. S.; FORD, M. E.; MIKUSOVA, K.; BELISLE, J. T.; BRENNAN, P. J.; INAMINE, J. M. The embab genes of icobacterium avium encode na arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that the is the target for the antimicobacterial drug ethambutol. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA,** n. 93, p. 11919-11924, 1996.

BEX, P. J.; MAKOUS, W. Spatial frequency, phase, and the contrast of natural images. **Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision,** 2002.19, 1096-1106.

BOOTHE, R. G.; WILLIAMS, R. A.; KIORPES, L.; TELLER, D. Y. Development of contrast sensitivity in infant macaca-nemestrina monkeys. **Science.** 1980, 208, 1290-1292.

BISAGLIA, Joana Buarque; SANTUSSI, William Mattos; GUEDES, Ana Gessy Militão; GOMES, Andréia Patrícia; OLIVEIRA, Paulo Cesar de; SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. **Bol. Pneumol. Sanit.** [online]. 2003, vol.11, n.2, pp. 53-59. ISSN 0103-460X.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose.** 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 6ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica**. 6ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

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

CAMPOS, H.S, Tuberculose: Um perigo real e crescente. **Jornal Brasileiro de Medicina**, V.70, N.S, P. 73 – 105, 1996.

CAMPBELL, F. W. Contrast and spatial frequency. **Scientific American**, 1974. 231, 106.

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

CAMPBELL, I.A.; ELMES, P.C. **Ethambutol and the eye; zinc and copper the Lancet**. 1975. 2: 711.

CASTELO-BRANCO, M.; MENDES, M.; SILVA, F.; MASSANO, J., JANUARIO, G.; JANUARIO, C. Motion integration deficits are independent of magnocellular impairment in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**. 2009. 47, 314-320.

CHAN, R.Y.; KWOK, A.K.. "Ocular toxicity of ethambutol" - **Hong Kong Med J**. 2006 Feb;12 (1):56-60

CHUENKONGKAEW, W.; SAMSEN, P.; THANASOMBATSAKUL, N. Ethambutol and optic neuropathy. **J Med Assoc Thai**. 2003. Jul; 86 (7):622-5.

COREN, S.; WARD, L. M.; ENNS, J. T. Brightness and color. In D.K.FREEDHEIN & I. B. WEINER (Eds.), *Sensation and Perception* (sixth edition ed., p. 80-115). **United State of America: John Wiley & Sons,inc**. 2004.

CORNSWEET, J. M.. Visual perception. **New York, NY: Academic Press.** 1970.

COSTA, M. F.. **Perdas de função visual na distrofia muscular de Duchenne: visão de cores e visão de contrastes de luminância temporal e espacial.** Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2004.

DALCOLMO, P.; ANDRADE, M.; NORONHA, M.K.; DORNELLES, P. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev Saúde Pública.** 2007; 41(Supl.1):34-42.

DE VALOIS, R. L.; MORGAN, H. Psychophysical studies of monkey vision-III. spatial luminance contrast sensitivity tests of macaque and human observers. **Vision Research.** 1974. 14, 75-81.

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

DICKSON, R.; EASTWOOD, A.; GILL, P.; MELVILLE, A.; OMEARA, S.; SHELDON, T. Management of cataract. **Quality in Health Care.** 1996. 5, 180-185.

DONG, D. W.; ATICK, J. J. Statistics of natural time-varying images. **Network-Computation in Neural Systems.** 1995. 6, 345-358.

DU TOIT, L.C.; PILLAY, V; DANCKW EWERTS, M.P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. **Respiratory. Research,** V. 7, n. 118, P. 1 – 18, 2006.

GOYAL, J.L.; SARMI, D.E.; SINGH, N.P.; BHATIA, A. Evaluation of visual functions in patients on ethambutol therapy for tuberculosis : A prospective study. **J Commun Dis.** 2003; 5 (4): 230-43.

GRIFFITH, David E.; BROWN-ELLIOTT, Barbara A.; SHEPHERD, Sara; MCLARTY, Jerry; GRIFFITH, Lee; WALLACE Jr., Richard J. Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. **Am J Respir Crit Care Med.** 2005 Vol 172. pp 250–253.

GUALTIERI, M. **Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética.** IP USP. 2009.

GUALTIERI, M.; BANDEIRA, M.; HAMER, R. D.; COSTA, M. F.; OLIVEIRA, A. G. F.; MOURA, A. L. A. et al. Psychophysical analysis of contrast processing segregated into magnocellular and parvocellular systems in asymptomatic carriers of 11778 Leber's hereditary optic neuropathy. **Visual Neuroscience.** 2008. 25, 469-474.

HARVEY, E. M. Development and treatment of astigmatism-related amblyopia. **Optometry and Vision Science.** 2009, 86, 634-639.

HENG, J.E.; VORWERK, C.K.; LESSELL, E.; ZURAKOWSKI, D.; LEVIN, L.A.; DREYER, E.B. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 1999; 40:190-196.

JOUBERT, P. H.; STROBEL, J. G.; OGLE, C. W.; VAN DER MERWE, C. A.. Subclinical impairment of colour vision in patients receiving Ethambutol. **Br. J. clin. Pharmac.** 1986, 21, 213-216

KANDEL, Himal; ADHIKARI, Prakash; SHRESTHA, Gauri S.; RUOKONEN, Eeva-Liisa; SHAH Dev Narayan. Visual Function in Patients on Ethambutol Therapy for Tuberculosis. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.** 2012, Vol. 28, No. 2: 174-178

KAIMBO, W.K.; BIFUKO, Z.A.; LONGO, M.B.; DRALANDS, L.; MISSOTTEN, L. Color vision in 42 Congolese patients with tuberculosis receiving ethambutol treatment. **Bull Soc Belge Ophtalmol.** 2002; 284:57-61.

KOHLER, K.; ZRENNER, E.; WEILER, R. Ethambutol alters spinule – type synaptic alterations in the cone pedicles of the fish retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 1995 36:1046.

KUMAR, A.; SANDRAMOULI, S.; VERMA, L.; TEWARI, H.K.; KHOSLA, P.K. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? **J Clin Neuro- Ophthalmol.** 1993; 13: 15–17

KWON, M. Y.; LEGGE, G. E.; FANG, F.; CHEONG, A. M. Y.; HE, S. Adaptive changes in visual cortex following prolonged contrast reduction. **Journal of Vision.** 2009. 9.

LEWIS, M.L.; ARANDA, C.P.; BERKOWITZ, K.A.; SMITH, R.L. **Ethambutol in tuberculosis.** William Ron/Stuart Garay, 1996 p 803.

MACIEL, Ethel Leonor Noia; GUIDONI, Letícia Molino; FAVERO, Juliana Lopes; HADAD, David Jamil; MOLINO, Lucilia Pereira; JONHSON, John L.; DIETZE Reynaldo. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **J Bras Pneumol.** 2010; 36 (2):232-238.

MANTYJARVI, M.; TUPPURAINEN, K. Cataract in traffic. **Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.** 1999, 237, 278-282.

MATHUR, S.S.; MATHUR, G.B. Ocular toxicity of ethambutol. **Ind J Ophthalmol.** 1981;29:19-21.

MELAMUD, A.; KOSMORSKY, G.S.; LEE, M.S. Ocular Ethambutol Toxicity. **Mayo Clinic Proc.** 2003; 78:1409-1411.

MENON, V.; JAIN, D.; SAXENA, R.; SOOD, R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. **Br J Ophthalmol.** 2009 Sep; 93 (9):1251-4. doi: 10.1136/bjo.2008.148502. Epub 2009 Jun 11.

MINNEMAN, K.P. et al. **BRODY: Farmacologia humana**. 4 ed. Rio de Janeiro. Eusevier, 2006.

MINUTILLO, U.; ALVARO, MINIERO, M.; SEVERINO, R.; DE ROSA, G.; PEZZA, A.; ERPICI, M.; PAPPARELLA, A.M. Importance of preventing retrobulbar optic neuropathy from ethambutol by the determination of zinc in the blood and by the Farnsworth test of color sense. **Arch Monaldi**. 1980 Jul-Aug;n35 (4):217-28.

NARANG, R.K.; VARMA, B.M.D. Ocular toxicity of ethambutol (a clinical study). **Ind J Ophthalmol**. 1979; 1: 37-40.

OLIVEIRA, A. G. F.; COSTA, M. F.; DE SOUZA, J. M.; VENTURA, D. F. Contrast sensitivity threshold measured by sweep-visual evoked potential in term and preterm infants at 3 and 10 months of age. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2004. 37, 1389-1396.

PABLOS-MÉNDEZ, A.; RAVIGLIONE, M.C.; LASZLO, A.; BINKIN, N.; REIDER, H.L.; BUS-TREO, F.; COHN, D.L.; LAMBREGTS-VAN WECZCNBCK, C.S.; KIM, S.J.; CHAVLCT, P.; NUNN, P. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance. 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. **N. Engl. J. Med.**. 1998. 338:1641-1649.

PETRI Jr, W.A. **Quimioterapia da tuberculose, complexo Mycobacterium avium e hanseníase**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.

POLAK, B.C.; LEYS, M.; VAN LITH, G.H. Blue-yellow color-vision changes as early symptoms of ethambutol oculotoxicity. **Int J Ophthalmol** 1985; 191: 223-226.

RODRIGUES, J. L. C.; FIEGENAUM, M.; MARTINS, A. F. Prevalência de coinfeção tuberculose/HIV em pacientes do Centro de Saúde Modelo de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Scientia Medicina**. Porto Alegre. 2010, vol. 20, n. 3, p.212-217.

RODRIGUES, A.R.; SOUZA, C.R.B.; BRAGA, A.M.; RODRIGUES, P.S.S.; SILVEIRA, A.T.; DAMIN, E.T.B.; CÔRTEZ, M.I.T.; CASTRO, A.J.O.; MELLO, G.A.; VIEIRA, J.L.F.; PINHEIRO, M.C.N.; VENTURA, D.F.; SILVEIRA, L.C.L. Mercury toxicity in the Amazon: contrast sensitivity and color discrimination of subjects exposed to Mercury. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2007. 40: 415-424

ROSSETTI, Maria Lúcia Rosa; VALIM, Andréia Rosane de Moura; SILVA, Márcia Susana Nunes; RODRIGUES, Vívian Sumnienski. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Rev. Saúde Pública** [online]. 2002, vol.36, n.4, pp. 525-532. ISSN 0034-8910.

ROVAMO, J. M.; KANKAANPAA, M. I.; KUKKONEN, H. Modelling spatial contrast sensitivity functions for chromatic and luminance-modulated gratings. **Vision Research**. 1999. 39, 2387-2398.

SADUN, A.A.; WANG, M.Y. Ethambutol optic neuropathy: how we can prevent 100,000 new cases of blindness each year. **J Neuroophthalmol.** 2008 Dec; 28 (4):265-8.

SALMON, J.F.; CARMICHAEL, T. R.; WELSH, N. H. Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy. **Br J ophthalmol.** 1987. 71:192-996.

SANTOS, N. A.; SIMAS, M. L. B. Função da sensibilidade ao contraste: indicador da percepção visual da forma e da resolução espacial. **Psicologia: Reflexão e Crítica.** 2001. 14, 589-597.

SCHWARTZ, S. H. **Visual Perception a clinical orientation.** 3 ed.. 2004.

SCHWIEGERLING, J. Theoretical limits to visual performance. **Survey of Ophthalmology.** 2000. 45, 139-146.

SHAPLEY, R.; KAPLAN, E.; PURPURA, K. Contrast sensitivity and lightadaptation in photoreceptors or in the retinal network. **Cambridge,Mass.: MIT Press.** 1993. vols. 5.

SILVEIRA, L. C. L.; PICANCODINIZ, C. W.; OSWALDOCRUZ, E. Contrast sensitivity function and visual-acuity of the opossum. **Vision Research.** 1982. 22, 1371-1377.

SOUZA, G. S.; GOMES, B. D.; SILVA, M. F.; SILVEIRA, L. C. L. Avaliação da sensibilidade ao contraste através da eletroencefalografia de eventos. **Neurociências.** 2009. 5, 92-102.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de; VASCONCELOS, Thatyana Rocha Alves. Fármacos no Combate à Tuberculose: Passado, presente e futuro. **Quim. Nova,** Vol. 28, No. 4, 678-682, 2005.

SOUZA, S. da S. de; SILVA, D. M. G. V. da. Passando pela experiência do tratamento para tuberculose. **Texto contexto - enferm.** [online]. 2010, vol.19, n.4, pp. 636-643. ISSN 0104-0707.

SPEKREIJSE, H.; WIETSMA, J. J.; NEUMEYER, C. Induced color blindness in goldfish: a behavioral and electrophysiological study. **Vision Research.** 1991. 31, 551 – 562.

TAKAYAMA, K.; ARMSTRONG, E.L.; KUNUGI, K.A.; KILBUM, J.O.. **Inhibition by ethambutol of mycolic acid transfer into the cell wall of Mycobacterium smegmalis.** Antimicroh. Agents Chemoiher. 1979. /6:240.

TAN, A.K.; MALLIKA, P.S.; AZIZ, S. M.S.; ASOK, T.; INTAN, G. Ethambutol Ocular Toxicity in a Patient with Pulmonary Tuberculosis- A case report. **Malaysian Family Physician.** 2008; 3 (2):87-90

TSAI, R.K.; LEE, Y.H. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. **J Ocul Pharmacol Ther** 1997;13:473-477.

VENTURA, D. F., QUIROS, P., CARELLI, V., SALOMAO, S. R., GUALTIERI, M., OLIVEIRA, A. G. F.; COSTA, M. F; BEREZOVSKY, A.; SADUN, F.; NEGRI, A. M. DE; SADUN, A. A.. Chromatic and luminance contrast sensitivities in asymptomatic carriers from a large Brazilian pedigree of 11778 Leber hereditary optic neuropathy. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. 2005. 46, 4809-4814.

VIEIRA, Denise Eri Onodera; GOMES, Mauro. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. **J Bras Pneumol**. 2008; 34 (12):1049-1055.

ZOUMALAN, C.I.; SADUN, A.A. Optical coherence tomography can monitor reversible nerve-fibre layer changes in a patient with ethambutol induced optic neuropathy. **Br J Ophthalmol**. 2007;91:839-40.

World Health Organization. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva: World Health Organization. 2008.

World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department. 2008a.

WOUNG, L.C.; JOU, J.R.; LIAW, S.L. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. **J Ocul Pharmacol Ther**. 1995; 11(3): 411-9.

WHO. **Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children**. This review was produced by the Stop TB Department and the Department of Child and Adolescent Health and Development of the World Health Organization. 2006.

WOODS, R. L.; TREGGAR, S. J.; MITCHELL, R. A. Screening for ophthalmic disease in older subjects using visual acuity and contrast sensitivity. **Ophthalmology**. 1998. 105(12), 2318-2326.

**APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**

Aqui estão as informações sobre a pesquisa identificada pelo título: **ALTERAÇÕES VISUAIS EM SUJEITOS COM HISTÓRICO DE USO DE ISONIAZIDA E ETAMBUTOL PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE: resultados psicofísicos**, de responsabilidade da aluna Janildes Maria Silva Gomes, enfermeira e aluna do Mestrado em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará que pretende informar de forma mais clara possível, sobre todos os passos desta pesquisa.

**Para que será realizada esta pesquisa?**

Como você sabe alguns medicamentos utilizados para tratamento da tuberculose como o etambutol pode ser prejudicial à saúde. O etambutol, em uso prolongado pode causar lesão na retina. Esta pesquisa será realizada para discutir e avaliar essas lesões para que possam ser adotadas medidas preventivas para evitar as lesões.

**Porque é necessário fazer esta pesquisa?**

Esta pesquisa é importante e necessária porque precisamos saber quais as alterações que acontece nos olhos de quem toma o medicamento e assim evitar o aparecimento da doença causada por ele.

**Onde e quando será realizada?**

Esta pesquisa será realizada no município de Imperatriz, no período de junho de 2011 a julho de 2012.

**Quem pode participar?**

Poderão participar pessoas com tuberculose em tratamento com etambutol e que concorde em participar dela após darmos todas as informações e você se sentir totalmente esclarecido.

**Como será realizada?**

Após a concordância para a sua participação, realizaremos as seguintes etapas da pesquisa: Será submetido ao exame visual.

**É obrigado a participação?**

Informamos que nenhuma pessoa será obrigada a participar do estudo, assim como poderá sair a qualquer momento que desejar sem qualquer prejuízo.

**Existe risco por participar desta pesquisa?**

O risco de identificar os participantes ou as informações sigilosas praticamente não existe, porque a pesquisadora garantirá a guarda de todas as informações obtidas para a pesquisa.

**Haverá algum pagamento ou despesas para participar deste estudo?**

Não, não haverá nenhuma forma de pagamento, nem qualquer despesas por parte das pessoas para participar da pesquisa. Todo material necessário será custeado pela Universidade Federal do Pará. Informamos ainda que, os participantes da pesquisa não serão identificados a não ser como autores dos materiais que produzirem, se assim quiserem.

Para mais esclarecimentos poderá contactar com Janildes Maria Silva Gomes pelo telefone: (99) 3525-4553 ou 8129-2944 ou por e-mail: janildes.green@hotmail.com ou no endereço: Rua Tamandaré, nº 907, Jardim Oriental, Imperatriz- Maranhão. CEP: 65913-030.

**Autorização para participação:**

Eu ----- declaro que fui informado e esclarecido sobre pesquisa **ALTERAÇÕES VISUAIS EM SUJEITOS COM HISTÓRICO DE USO DE ISONIAZIDA E ETAMIBUTOL PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE: resultados psicofísicos**, de responsabilidade da aluna Janildes

Maria Silva Gomes, enfermeira e aluna do Mestrado em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará, e através deste documento autorizo a minha participação neste estudo.

Assinatura do Participante: \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE II- INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

#### FORMULÁRIO

#### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. Nº DA FICHA DE NOTIFICAÇÃO: \_\_\_\_\_
2. Nº DE PRONTUÁRIO DE ACORDO COM REGISTRO NO SINAN: \_\_\_\_\_
3. DATA DO DIAGNÓSTICO (MÊS E ANO): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_
4. NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_
5. SEXO: ( ) M ( ) F
6. DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_
7. ENDEREÇO (BAIRRO E DISTRITO): \_\_\_\_\_
8. ESCOLARIDADE: ( ) ANALFABETO ( ) E. FUND. INCOMP ( ) E. FUND. COMP. ( ) E. MÉDIO INC ( ) E. MÉD. COMP ( ) E. SUP. INCOMP
9. ÁREA DE MORADIA: ( ) ZONA URBANA ( ) ZONA RURAL

#### ASPECTOS CLÍNICOS

1. DIAGNÓSTICO PRINCIPAL: \_\_\_\_\_
2. HISTÓRIA CLÍNICA
  - 2.1. FORMA CLÍNICA: \_\_\_\_\_
  - 2.2. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

---



---



---



---



---

## 2.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

---

---

---

## 2.4. EXAME FÍSICO/ OCULAR

---

---

---

## 3. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

3.1 FAZ USOS DE BEBIDA ALCOOLICA ( ) SIM ( ) NÃO

3.2 SE SIM COM QUE FREQUÊNCIA? \_\_\_\_\_

3.3 FUMANTE: ( ) SIM ( ) NÃO

3.4 SE SIM, COM QUE FREQUÊNCIA? \_\_\_\_\_

## 4. USO DE MEDICAMENTOS

---

---

---

5. MODO DE ENTRADA: ( ) CASO NOVO ( ) TRANSFERÊNCIA

( ) TRANSFERÊNCIA DE OUTRO ESTADO ( ) RECIDIVA

( ) OUTROS INGRESSOS

6. INÍCIO DO TRATAMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

7. Nº DE CONTATOS REGISTRADOS: \_\_\_\_\_

8. Nº DE CONTATOS AVALIADOS: \_\_\_\_\_

9. TRATAMENTO: ( ) SIM, COMPLETO. ( ) SIM, INCOMPLETO. ( ) NÃO.

## ANEXO I- FIXA DE NOTIFICAÇÃO TB SINAN

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
		FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO		TUBERCULOSE		
<b>TUBERCULOSE PULMONAR:</b> Paciente com tosse com expectoração por três ou mais semanas, febre, perda de peso e apetite, com confirmação bacteriológica por baciloscopia direta e/ou cultura e/ou com imagem radiológica sugestiva de tuberculose. <b>TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR:</b> Paciente com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com tuberculose extrapulmonar ativa, ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para M. tuberculosis de material proveniente de localização extrapulmonar.						
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2	Individual	
	2	Agravado/doença		TUBERCULOSE	Código (CID10)	
	3			A 16.9	3	
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	
	8	Nome do Paciente		9		
	9	Data de Nascimento				
Dados de Residência	10	(ou) Idade	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11	Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	
	12	Gestante		1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	13	
	13	Raça/Cor		1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado		
	14	Escolaridade				
Dados Complementares do Caso	15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe	
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	
	19	Distrito				
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	24	
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência	
	27	CEP				
	28	(DDD) Telefone	29	Zona	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30
Antecedentes Epidemiológicos	31	Nº do Prontuário		32		
	33	Tipo de Entrada		34		
Dados Clínicos	35	Raio X do Tórax		36		
	37	Forma		38		
	39	Agravos Associados				
Dados do Laboratório	40	Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)		41	Baciloscopia de Outro Material	
	42	Cultura de Escarro		43		
	44	HIV		45		
Tratamento	46	Data de Início do Tratamento Atual		47		
	48	Indicado para Tratamento Supervisionado (TS/DOTS)?		49		
Investigador	Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome		Função		Assinatura	
Tuberculose		Sinan NET		SVS 18/05/2006		