

**BRUNELLA MARIA PAVAN TAFFNER**

**O EMPREGO DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA  
ÓPTICA NA DETECÇÃO DA TOXICIDADE OCULAR POR  
ETAMBUTOL**

**Vitória**

**2018**

**BRUNELLA MARIA PAVAN TAFFNER**

**O EMPREGO DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA  
ÓPTICA NA DETECÇÃO DA TOXICIDADE OCULAR POR  
ETAMBUTOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Petersen Saraiva.

**Vitória  
2018**

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do  
Espírito Santo, ES, Brasil)

---

T124e Taffner, Brunella Maria Pavan, 1989 -  
O emprego da tomografia de coerência óptica na detecção da toxicidade  
ocular por etambutol / Brunella Maria Pavan Taffner - 2018.  
68 f. : il.

Orientador: Fábio Petersen Saraiva.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Universidade Federal  
do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Etambutol. 2. Doenças do Nervo Óptico. 3. Tomografia de Coerência  
Óptica. I. Saraiva, Fábio Petersen. II. Universidade Federal do Espírito  
Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

---

## **DEDICATÓRIA**

À Deus por ser o mestre e guia de minha vida.

Aos meus pais, Francisco Luiz Feu Rosa Pavan e Heloisa Helena Miguel Pavan, minha base, exemplos de valor e amor aos filhos.

Ao meu amado marido, Maxuel Antonio Taffner, pelo seu fundamental apoio e companhia.

Ao Dr. Fábio Pertersen Saraiva, meu orientador, por toda motivação, caráter e determinação que não tenho palavras para mensurar.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos mestres e estimados amigos Dr. Abraão Garcia Mendes, Dr. Khalil Ruas Riberio Mendes, Dr. Fabiano Cade Jorge e Dr. Alexandre Grobberio Pinheiro, pelos ensinamentos de vida e ensino durante a residência.

Ao amigo Dr. Felipe Berno Mattos, pelas idéias e sugestões realizadas para a confecção e concretização desse trabalho.

Ao Dr. Gustavo Peixoto, pelo seu zelo com a Pós-graduação, com seus alunos e residentes.

Ao professor e amigo, Dr Valdério do Valle Dettoni, pelo apoio e conselhos para concretização dessa pesquisa.

Aos queridos Edgard, Lucyara e Zilnete por todo carinho e cujo acolhimento prestado aos pacientes deste projeto foi de grande valia.

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                 | <b>16</b> |
| <b>1.1. TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO.....</b>          | <b>16</b> |
| <b>1.2. ETAMBUTOL.....</b>                                 | <b>16</b> |
| <b>1.3. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA .....</b>           | <b>18</b> |
| <b>2. OBJETIVOS.....</b>                                   | <b>19</b> |
| <b>3. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>                        | <b>20</b> |
| <b>3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....</b>                 | <b>20</b> |
| <b>3.2. ASPECTOS CLÍNICOS .....</b>                        | <b>21</b> |
| <b>4. METODOLOGIA .....</b>                                | <b>22</b> |
| <b>4.1. ASPECTOS ÉTICOS .....</b>                          | <b>22</b> |
| <b>4.2. TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO .....</b>               | <b>22</b> |
| <b>4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....</b>                     | <b>23</b> |
| <b>4.4. FORMAÇÃO DOS GRUPOS.....</b>                       | <b>23</b> |
| <b>4.5. ANAMNESE, EXAMES CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....</b> | <b>24</b> |
| <b>4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>                       | <b>28</b> |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>                                  | <b>30</b> |
| <b>6. DISCUSSÃO .....</b>                                  | <b>54</b> |
| <b>7. CONCLUSÃO .....</b>                                  | <b>61</b> |
| <b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                  | <b>62</b> |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Impresso dos dados obtidos pela tomografia de coerência óptica protocolos de análise macular (macular thickness) 512 x 128 $\mu\text{m}$ .....  | 26 |
| Figura 2 - Impresso dos dados obtidos pela tomografia de coerência óptica protocolos de camada de fibras nervosas da retina (CFNR), análise de disco óptico, cubo 200 x 200 $\mu\text{m}$ . .... | 27 |
| Figura 3 - Retinografia colorida bilateral de paciente após suspensão do etambutol.....  | 53 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Dados dos pacientes em uso de etambutol; grupo padrão e grupo estendido.....  | 31 |
| Tabela 2 - Dados da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito e olho esquerdo, medidos em micrômetros.....  | 35 |
| Tabela 3 - Dados da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito, gráfico de horas, medidos em micrômetros.....                                      | 36 |
| Tabela 4 - Dados da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho esquerdo, gráfico de horas, medidos em micrômetros.....                                     | 37 |
| Tabela 5 - Dados da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho direito, medidos em micrômetros.....  | 38 |
| Tabela 6 - Dados da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho esquerdo, medidos em micrômetros. ....  | 39 |
| Tabela 7 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito e olho esquerdo entre atendimentos 1 e 2, medida em micrômetros. ....   | 41 |
| Tabela 8 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito entre atendimentos 1 e 2, gráfico de horas, medida em micrômetros.....  | 42 |
| Tabela 9- Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho esquerdo entre atendimentos 1 e 2, gráfico de horas, medida em micrômetros. .... | 43 |



|  |    |
|--|----|
| Tabela 10 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho direito entre atendimentos 1 e 2, medida em micrômetros.....                                     | 44 |
| Tabela 11 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho esquerdo entre atendimentos 1 e 2, medida em micrômetros.....                                    | 45 |
| Tabela 12 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito e olho esquerdo entre pré e pós tratamento, medida em micrômetros.....     | 46 |
| Tabela 13 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito entre pré e pós tratamento, gráfico de horas, medida em micrômetros. ....  | 47 |
| Tabela 14 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho esquerdo entre pré e pós tratamento, gráfico de horas, medida em micrômetros. .... | 48 |
| Tabela 15 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho direito pré e pós tratamento, medida em micrômetros. ....  | 49 |
| Tabela 16 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho esquerdo entre pré e pós tratamento, medida em micrômetros.....                                  | 50 |
| Tabela 17 – Pacientes com eventos adversos: tempo de tratamento e acuidade visual final.....   | 52 |

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

|       |  |
|-------|--|
| a     | Colocação, posição   |
| CA    | Canada   |
| CAAE  | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética  |
| CFNR  | Camada de Fibras Nervosas da Retina – do inglês, Retinal Nerve<br>Fiber Layer (RNFL)                                       |
| DM    | Diabetes Mellitus  |
| Etc   | E outras – do latim, <i>et cet·er·a</i>  |
| Et al | E outros – do latim, <i>et alli</i>  |
| ETDRS | Estudo de avaliação do tratamento precoce da retinopatia<br>diabética – inglês, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |
| HAS   | Hipertensão Arterial Sistêmica   |
| HIV   | Vírus da Imunodeficiência Humano   |
| HUCAM | Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes  |
| µm    | Micrômetro   |
| Mg    | Miligramas   |
| MOTT  | Outras micobactérias além do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – do<br>inglês, Mycobacterium Other Than Tuberculosis       |
| OCT   | Tomografia de Coerência Óptica – do inglês, Optical Coherence<br>Tomography  |
| OMS   | Organização Mundial de Saúde   |
| /     | Por  |
| %     | Por Cento  |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação  |

|      |   |
|------|---|
| SPSS | Software estatístico - do inglês, Statistical Package for the Social Sciences |
| TARV | Terapia antirretroviral   |
| TB   | Tuberculose   |
| UFES | Universidade Federal do Espírito Santo  |
| Kg   | Quilogramas   |

## RESUMO

Taffner BMP. *O emprego da tomografia de coerência óptica na detecção da toxicidade ocular por etambutol* [dissertação]. Vitória: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. 2018. 65p

**Objetivo.** Avaliar, por meio da tomografia de coerência óptica (OCT), alterações na camada de fibras nervosas da retina (CFNR), secundárias a toxicidade pelo uso do etambutol no tratamento de portadores de tuberculose e outras micobactérias não tuberculosas. Além de estudar o uso de testes mais simples, como grade de Amsler e Ishihara, no rastreamento desses casos.

**Métodos.** Foram recrutados 30 pacientes em uso de etambutol pelo serviço de referência de tratamento de tuberculose no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo de maio de 2015 a julho de 2016. Após história clínica, foram submetidos a acuidade visual corrigida pelo ETDRS, biomicroscopia, aferição da pressão intraocular, teste de reflexos fotomotores, visão de cores pelo teste de Ishihara, teste da grade de Amsler, retinografia digital colorida e tomografia de coerência óptica com CIRRUS HD-OCT (Humphrey-Zeiss) a cada 2 meses durante o tratamento com etambutol. Foram divididos em dois grupos conforme o esquema de tratamento indicado pelo serviço de pneumologia: (1) grupo tratamento padrão, dois meses de etambutol; (2) grupo tratamento estendido, nove a doze meses de etambutol.

**Resultados.** Houve uma redução na espessura da OCT de disco óptico entre os momentos pré e pós tratamento em dez olhos do grupo estendido, redução média de 7,8  $\mu\text{m}$  (variação entre 3 e 19) e em sete olhos do grupo padrão, com

média de 5,57  $\mu\text{m}$  (variação entre 3 e 10). Durante o estudo, pôde ser observada redução significativa da espessura da CFNR em ambos os grupos já aos dois meses de tratamento, sendo o delta percentual de descréscimo maior naqueles pacientes que apresentaram redução da acuidade visual e/ou alteração no teste de Ishihara.

No grupo estendido, três apresentaram redução de pelo menos uma linha de visão na aferição da acuidade visual, além, também, de alteração no teste de Ishihara. Dois casos apresentaram alteração apenas no teste de Ishihara, sem perdas de linhas de visão. Nenhuma dessas alterações foi observada no grupo padrão.

**Conclusão.** Observou-se redução significativa da espessura da camada de fibras nervosas pela OCT nos pacientes estudados, sendo mais acentuado naqueles submetidos ao regime de tratamento estendido. Tal redução foi observada já aos dois meses do início da terapia, e foi mais significativa nos casos que apresentaram alterações no teste de Ishihara.

O teste de Amsler não apresentou alteração significativa nos grupos avaliados.

A maior parte dos casos com redução da CFNR pela OCT não apresentou redução da acuidade visual ou alteração no teste de Ishihara.

**Palavras chaves:** etambutol; toxicidade; neuropatia óptica; tomografia de coerência óptica.

## ABSTRACT

Taffner BMP. *The use of optical coherence tomography for the detection of ocular toxicity by ethambutol* [dissertation]. Vitória: “Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo”. 2018. 65p

**Purpose.** To evaluate changes in retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness by optical coherence tomography (OCT) secondary to use of ethambutol in the treatment of patients with tuberculosis or mycobacterium other than tuberculosis. In addition to studying the use of simpler tests, such as Amsler and Ishihara, in the screening of these cases.

**Methods.** Thirty patients in use of etambutol were recruited from the reference service of tuberculosis at the Federal University of Espírito Santo from May 2015 to July 2016. After clinical history, the following parameters were analyzed; best corrected visual acuity, biomicroscopy, intraocular pressure, photomotor reflex testing, Ishihara test, Amsler's grid test, color digital retinography and optical coherence tomography with CIRRUS HD-OCT (Humphrey-Zeiss) every 2 months during treatment with ethambutol. They were divided into two groups according to the treatment: (1) standard group, two months of ethambutol; (2) extended group, nine to twelve months of ethambutol.

**Results.** There was a reduction in optic disc OCT thickness between pre and post treatment in ten eyes of the extended group, mean reduction of 7,8  $\mu\text{m}$  (variation between 3 and 19) and in seven eyes of the standard group, with an average of 5.57  $\mu\text{m}$  (variation between 3 and 10). During the study, a significant reduction of RNFL thickness was observed in both groups at two months of

treatment, and the delta percentage was higher in those patients who presented changes in the Ishihara test.

**Conclusion.** There was a significant reduction in the thickness of the retinal nerve fiber layer by OCT in the patients studied, being more pronounced in those submitted to the extended treatment. This reduction was observed two months after the start of therapy, and was more significant in the cases that presented changes in the Ishihara test.

The Amsler test did not present significant alteration in the evaluated groups.

Most of the cases with reduction of CFNR by OCT does not showed reduction in visual acuity or change in the Ishihara test.

**Key words: ethambutol; toxicity; optic neuropathy; optical coherence tomography.**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma doença de elevada prevalência em nosso meio. Obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, ou seja, de grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade.<sup>1</sup> Por ano, 9,6 milhões de novos casos de tuberculose são registrados, sendo que o Brasil está entre os 22 países considerados de alta incidência da doença, segundo OMS, que concentram 80% da carga mundial de TB.<sup>2</sup> Enfrentamos um aumento da incidência de tuberculose, devido à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, a imigração e a resistência multidroga.

### 1.2. ETAMBUTOL

O etambutol foi sintetizado em 1961 e desde então é utilizado no tratamento da tuberculose. O medicamento é um agente bacteriostático que é ativo para o crescimento de bacilos e não tem efeito sobre bacilos não replicantes.<sup>3</sup>

O etambutol interfere na biossíntese de arabinogalactano, principal polissacarídeo da parede celular da micobactéria. Atua inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene *embB*, que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano. A resistência a droga *in vitro* desenvolve-se de maneira lenta e provavelmente por mutação do gene *embB*.<sup>4-7</sup>



Após a administração oral, 75% a 80% do etambutol é absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo o pico sérico em 2 a 4 h. Uma dose única de 25 mg/kg produz concentrações plasmáticas de 2-5 µg/mL. O fármaco possui meia-vida de 3 a 4 horas, podendo atingir 10 h em pacientes portadores de insuficiência renal grave. Tem ampla distribuição corporal, exceto no líquido com a meninge íntegra. A metabolização é hepática, e o mecanismo principal é a oxidação para um aldeído intermediário, seguido de conversão para ácido dicarboxílico. Grande parte (50-80%) é excretada pela urina (a maior parte de forma inalterada e 8-15% como metabólitos) e 20% pelas fezes. O clearance renal de etambutol é de aproximadamente 7 mL/min/kg, e o fármaco é excretado por secreção tubular, além de filtração glomerular.<sup>3,8,9</sup>

O etambutol, associado a outras drogas, tem sido amplamente usado para tratar infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas (MOTT). Os efeitos adversos deste medicamento foram documentados desde o seu uso original, sendo o mais grave a neuropatia óptica, com ocorrência em 22,5 casos por 1.000 pacientes.<sup>10</sup> Trata-se de neuropatia tóxica parcialmente reversível, sendo a descoberta precoce fundamental para redução do dano visual permanente.

Exames que possam detectar alterações precoces relacionadas a toxicidade retiniana por etambutol são de extrema valia para melhor prognóstico nesta enfermidade.

### 1.3. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A tomografia de coerência óptica é um método diagnóstico que permite fornecer imagens de alta resolução das estruturas retinianas seccionadas transversalmente, sendo uma tecnologia não invasiva e sem necessidade de contato para sua realização <sup>11</sup>. O CIRRUS HD-OCT 4000 (Humphrey-Zeiss, Dublin, CA) possui velocidade de escaneamento de 27.000 A-Scan / segundo, uma resolução axial de 5  $\mu\text{m}$  e transversal de 20  $\mu\text{m}$  aproximadamente, e desvio padrão de repetibilidade para 2,5  $\mu\text{m}$ <sup>12</sup>.

O princípio da OCT é baseado na interferometria de baixa coerência<sup>13</sup> e as alterações são observadas como diferença relativa de refletividade na interface óptica das estruturas examinadas<sup>11,14</sup>. Existe uma boa correlação entre imagens obtidas pela OCT e a estrutura anatômica correspondente. Isto se deve pela diferença de refletividade das estruturas retinianas <sup>15,16</sup>. A OCT também provou ser uma ferramenta eficaz na avaliação da neurite óptica e outras neuropatias ópticas.<sup>17</sup>

## 2. OBJETIVOS

Utilizar a tomografia de coerência óptica na detecção de possíveis alterações na espessura da camada de fibras nervosas da retina, secundárias ao uso do etambutol no tratamento de doentes portadores de tuberculose e outras infecções por micobactérias não tuberculosas (MOTT).

Estudar o uso de outros testes, como grade de Amsler e Ishihara, na identificação desses casos.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A relevância da magnitude da TB pode ser evidenciada pelas estimativas da OMS. Em 2009, foram notificados 72 mil casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes. Destes, 41 mil foram bacilíferos (casos com baciloscopia de escarro positiva). Esses indicadores colocam o Brasil na 19<sup>a</sup> posição em relação ao número de casos e na 104<sup>a</sup> posição em relação ao coeficiente de incidência. <sup>2</sup>

Por ano, 9,6 milhões de novos casos de tuberculose são registrados, sendo que o Brasil está entre os 22 países considerados de alta incidência da doença, segundo OMS, que concentram 80% da carga mundial de TB. <sup>2</sup>

A distribuição dos casos está concentrada em 315 dos 5.564 municípios do País, correspondendo a 70% da totalidade dos casos. O estado de São Paulo detecta o maior número absoluto de casos e o estado do Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência de acordo com dados do SINAN. <sup>1</sup>

### 3.2. ASPECTOS CLÍNICOS

Os pacientes que se apresentam com toxicidade retiniana por etambutol normalmente se queixam de baixa subaguda, bilateral, indolor e tipicamente simétrica da visão central. Os pacientes podem descrever a visão turva ou desfocada, dificuldade de leitura, dificuldade em distinguir as cores ou mudanças frequentes na prescrição de óculos ou lente de contato.<sup>18</sup>

Em mais de 60% dos pacientes, o exame físico revela perda bilateral, indolor e tipicamente simétrica de acuidade visual, bem como visão de cor anormal. A perda de visão colorida é tipicamente distinguindo verde e vermelho, embora também possam ocorrer mudanças de cor azul-amarelo.<sup>18-22</sup>

Inicialmente, o nervo óptico é normal, mas eventualmente a palidez do disco óptico se desenvolverá. Se a atrofia óptica estiver presente no início, geralmente é considerada um sinal de pobre prognóstico<sup>18</sup>. O teste de campo visual revela, com maior frequência, o escotoma central ou cecocêntrico<sup>18,23,24</sup>, embora a ruptura bitemporal do defeito do campo visual com comprometimento do quiasma óptico também tenha sido relatada<sup>25-27</sup>.

A prevenção primária da neuropatia óptica por etambutol é a melhor alternativa. Os pacientes que começaram o uso de etambutol devem ser orientados adequadamente sobre a possibilidade de perda visual e a necessidade de rastreio e acompanhamento com um oftalmologista, bem como a necessidade de buscar cuidados oftalmológicos imediatamente se notarem distúrbios visuais.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa começou após a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) em 26/05/15, número de aprovação CAAE 45217815.3.0000.5071.

Os indivíduos incluídos no estudo foram informados de sua natureza e assinaram termo de consentimento livre e informado de acordo com o Comitê de Ética do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) / UFES, seguindo as recomendações da Declaração de Helsinki.

### **4.2. TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO**

Trata-se de estudo prospectivo conduzido em população de pacientes em uso de etambutol no tratamento de tuberculose e MOTT acompanhados pelo serviço de referência de tratamento de tuberculose no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo, por demanda espontânea ou referenciada por outros setores do mesmo serviço, no período compreendido entre de maio de 2015 e julho de 2016.

### 4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a inclusão no estudo, os pacientes deviam apresentar os seguintes critérios:

- (1) ausência de história de neuropatia óptica (como, glaucoma, neurite óptica, etc);
- (2) ausência de discromatopsias congênitas (como daltonismo);
- (3) ausência de história de doenças da retina;
- (4) não haver opacidade dos meios na lâmpada de fenda ou exame fundoscópico;
- (5) sem história de anormalidades de visão ou defeito no campo visual;
- (6) sem história de doenças de segmento anterior (exceto síndrome do olho seco);
- (7) nenhuma história de uso de drogas que induzem a toxicidade ocular (exceto etambutol);
- (8) não apresentar tuberculose ocular ou neurotuberculose;
- (9) idade maior que 18 anos.

### 4.4. FORMAÇÃO DOS GRUPOS

Os indivíduos foram divididos em dois grupos conforme o esquema de tratamento indicado pelo serviço de pneumologia:

- (1) **grupo tratamento padrão**, dois meses de etambutol;
- (2) **grupo tratamento estendido**, nove a doze meses de etambutol.

Vale ressaltar que o tratamento padrão para doença por *Mycobacterium tuberculosis* preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil são dois meses de

rifampicina, isoniazida, pirazinamida, e etambutol, seguido de quatro meses de rifampicina e isoniazida<sup>9</sup>. O tratamento estendido é individualizado a depender da micobactéria isolada na cultura e da resistência da mesma, tendo sido submetidos a tratamento de 12 meses todos os pacientes com outras micobactérias que não o *Mycobacterium tuberculosis*. Apenas foram considerados na pesquisa doentes em uso contínuo de etambutol. Essa divisão em dois grupos, padrão e estendido, foi realizada com o objetivo de avaliar se o uso prolongado de etambutol poderia implicar em maior número ou gravidade de alterações oftalmológicas.

Os pacientes que desenvolveram sinais ou sintomas de neuropatia óptica tóxica foram encaminhados imediatamente ao médico prescritor do etambutol para descontinuação da medicação.

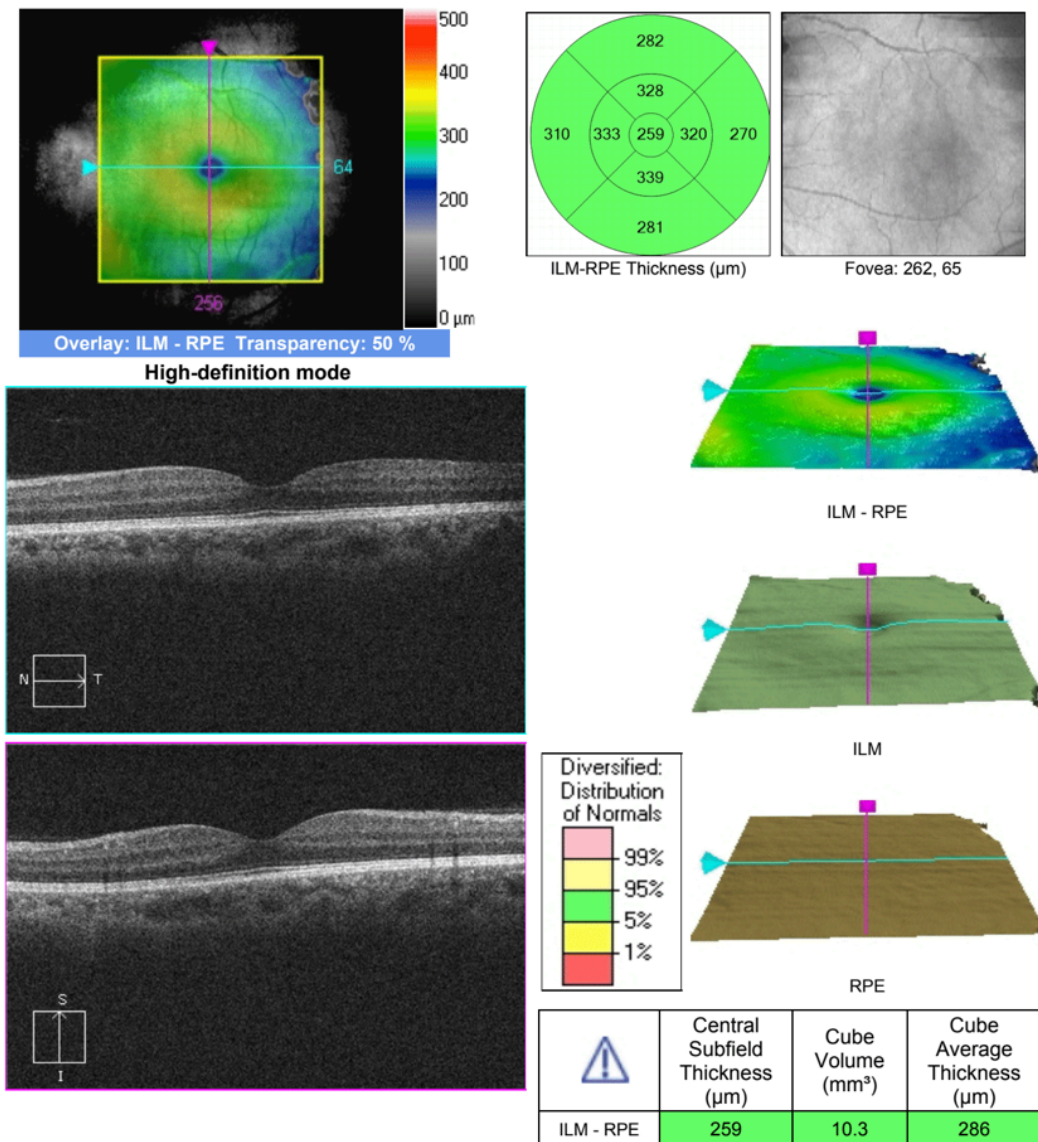
#### 4.5. ANAMNESE, EXAMES CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Anamnese completa foi realizada incluindo o questionamento de hábitos de vida, comorbidades, medicamentos em uso e história de daltonismo. A definição de espécies de micobactéria foi realizada por cultura de escarro ou material de biópsia do site infeccioso primário realizado pelo setor de pneumologia do HUCAM.

Após história clínica detalhada, os participantes foram submetidos a exame oftalmológico que consistiu em: aferição da acuidade visual corrigida pelo sistema ETDRS, biomicroscopia, tonometria, teste de reflexos fotomotores, pesquisa de defeito pupilar aferente relativo, visão de cores pelo teste de Ishihara, teste da grade de Amsler e retinografia digital colorida para registro do pólo posterior. A OCT foi realizada no aparelho CIRRUS HD-OCT (Humphrey-



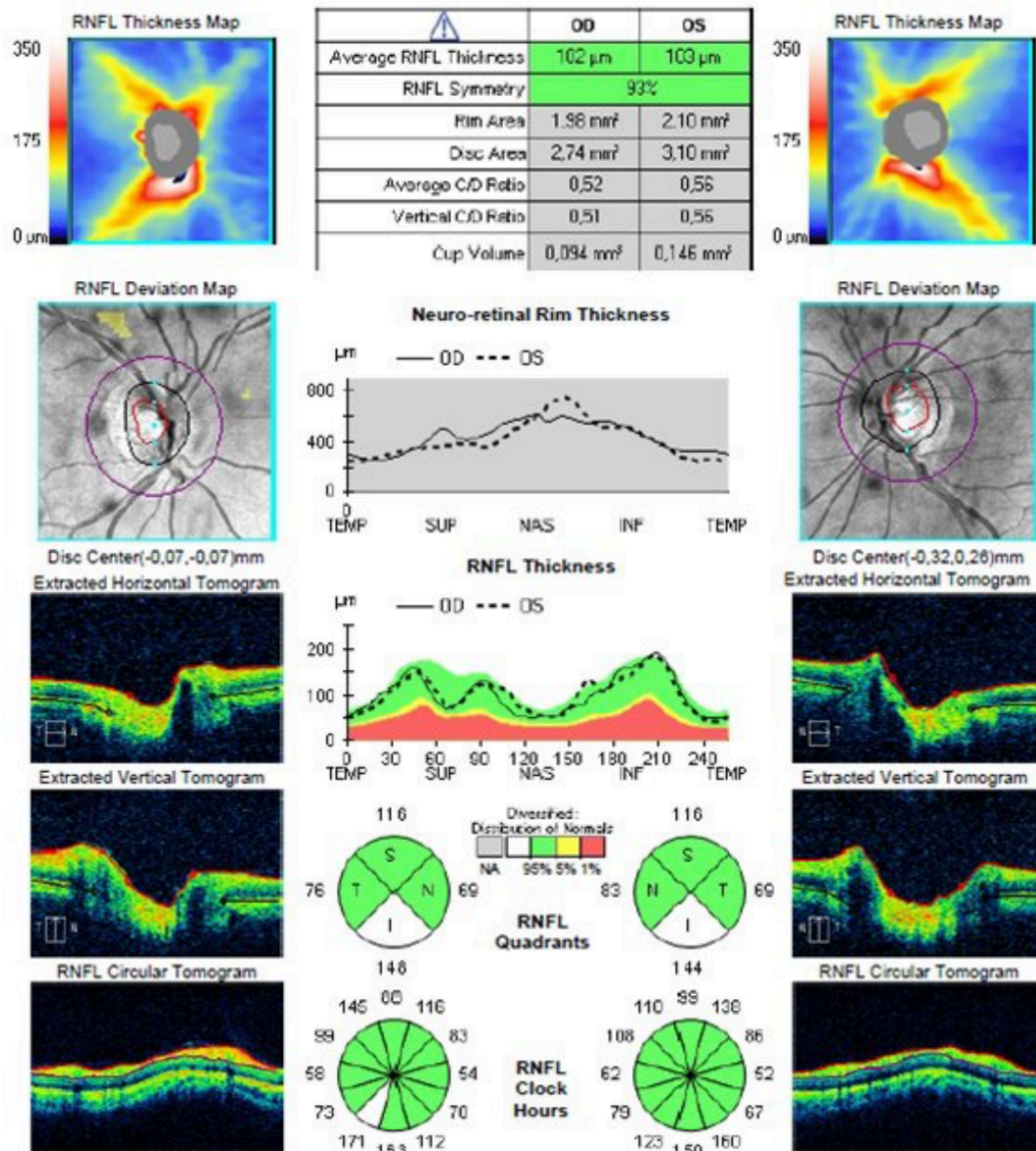
Zeiss, Dublin, CA), utilizando os protocolos de análise macular (*macular thickness*) com parâmetro de 512 x 128  $\mu\text{m}$  e de camada de fibras nervosas (*RNFL, retinal nerve fiber layer*), disco óptico cubo 200 x 200  $\mu\text{m}$ , conforme **Figuras 1 e 2.**



**Figura 1 - Impresso dos dados obtidos pela tomografia de coerência óptica protocolos de análise macular (macular thickness) 512 x 128 μm.**

Observa-se o mapa circular com suas subdivisões, os valores médios da espessura retiniana e análise das camadas retinianas em cortes perpendiculares.

**ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200**    OD ●    ● OS



**Figura 2 - Impresso dos dados obtidos pela tomografia de coerência óptica protocolos de camada de fibras nervosas da retina (CFNR), análise de disco óptico, cubo 200 x 200  $\mu\text{m}$ .**

Observa-se medida de espessura média, simetria de disco óptico, espessura por gráficos de quadrante e de horas.

Dentre os resultados do teste, apenas aqueles com uma intensidade de sinal acima de sete foram aceitos. Mediu-se espessura macular foveolar central e espessura por quadrantes perifoveolar e parafoveolar. Na análise da camada de fibras nervosas fora aferido espessura média, por quadrante e por horas. Analisou-se também percentual de simetria entre os discos ópticos de cada paciente.

Fora ainda avaliada a função renal pela medida do clearance de creatinina e sorologia de HIV, no primeiro atendimento.

Os pacientes foram examinados a cada dois meses de forma seriada a partir do primeiro mês de tratamento com o etambutol. O seguimento se deu até a interrupção do uso do medicamento. Pacientes com efeitos adversos, redução da acuidade visual e/ou alteração no teste de Ishihara, foram avaliados até o mês seguinte após uso de etambutol.

#### 4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Fora realizado análise separada entre olho direito e olho esquerdo para cada um dos parâmetros estudados, devido a problemática de correlacionar áreas equivalentes de retina de olho direito e esquerdo.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas.

Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon, para a comparação dos momentos pré e pós nos dados quantitativos. Para os dados qualitativos foi utilizado o teste não-paramétrico de McNemar.

O software utilizado para a análise foi o SPSS 17.0 for Windows.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

## 5. RESULTADOS

Os 30 indivíduos foram examinados de forma contínua durante uso de etambutol. Quatro doentes perderam acompanhamento durante o estudo. Os 26 indivíduos remanescentes foram divididos em dois grupos: doze pacientes no grupo padrão (sete do gênero feminino e cinco do masculino); e catorze pacientes no grupo estendido (seis do gênero feminino e oito do masculino), conforme tratamento definido pelo serviço de pneumologia. Pelo teste qui-quadrado observamos que os grupos não apresentam diferença significativa em relação ao sexo ( $p=0,431$ ). Os doentes não tinham qualquer sintoma ocular específico no primeiro exame e os testes de função visual da linha de base estavam dentro da normalidade. Todos os participantes apresentaram teste de Ishihara negativo na primeira avaliação.

A idade média foi de 43,04 anos (Desvio Padrão 13,59) e a média de peso foi de 63,72 kg (Desvio Padrão 7,65). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto as variáveis peso ( $p=0,388$ ) e idade ( $p=0,124$ ) pelo teste t de Student.

Quanto aos hábitos de vida, oito pessoas referiram etilismo, sete tabagismo e oito uso de drogas ilícitas. Pelo teste exato de Fisher observamos que os grupos não apresentam diferença significativa em relação a uso de outras drogas ( $p=0,683$ ); a tabagismo ( $p=0,665$ ) e a etilismo ( $p=0,401$ ).

No quesito etnia, quatorze se consideravam brancos, nove pardos e três negros. Os grupos não apresentam diferença significativa em relação a etnia ( $p=0,866$ ). Quanto a comorbidades, dois possuíam diabetes mellitus (DM) e três hipertensão arterial sistêmica (HAS). De todos os avaliados, três indivíduos são

portadores de HIV, todos em regime de tratamento prolongado. Não diferiram de forma significativa entre os grupos as variáveis: HIV ( $p=0,225$ ), HAS ( $p=0,580$ ) e DM ( $p=1,000$ ).

Todos os pacientes HIV positivos estavam em esquema de terapia antirretroviral (TARV) regular conforme indicação do setor de infectologia do HUCAM.

Na pesquisa foram analisados vinte casos com *Mycobacterium tuberculosis*, quatro *Mycobacterium kansasii* e dois *Mycobacterium avium*. Na análise estatística os grupos apresentaram diferença significativa em relação a micobactéria ( $p=0,030$ ). O tratamento padrão apresentou percentual maior de casos com *Mycobacterium tuberculosis* quando comparado ao tratamento estendido, como detalhado na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Dados dos pacientes em uso de etambutol; grupo padrão e grupo estendido.**

| Paciente | Tratamento | Idade | Gênero | Etnia  | Micobactéria | Localização |
|----------|------------|-------|--------|--------|--------------|-------------|
| 1        | Estendido  | 65    | M      | Branco | Avium        | Pulmonar    |
| 2        | Estendido  | 54    | F      | Negro  | Avium        | Pulmonar    |
| 3        | Estendido  | 38    | F      | Pardo  | Tuberculosis | Pulmonar    |
| 4        | Estendido  | 65    | F      | Branco | Kansasii     | Pulmonar    |
| 5        | Estendido  | 46    | M      | Branco | Tuberculosis | Pulmonar    |
| 6        | Estendido  | 41    | F      | Branco | Tuberculosis | Pulmonar    |
| 7        | Estendido  | 32    | M      | Branco | Kansasii     | Pulmonar    |
| 8        | Estendido  | 37    | M      | Negro  | Tuberculosis | Pulmonar    |
| 9        | Estendido  | 68    | F      | Branco | Kansasii     | Pulmonar    |
| 10       | Estendido  | 46    | F      | Pardo  | Tuberculosis | Pulmonar    |

|    |           |    |   |        |              |            |
|----|-----------|----|---|--------|--------------|------------|
| 11 | Estendido | 25 | M | Branco | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 12 | Estendido | 34 | M | Branco | Kansasii     | Pulmonar   |
| 13 | Estendido | 43 | M | Pardo  | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 14 | Estendido | 74 | M | Branco | Kansasii     | Pulmonar   |
| 15 | Padrão    | 38 | F | Branco | Tuberculosis | Cutânea    |
| 16 | Padrão    | 58 | F | Branco | Tuberculosis | Cutânea    |
| 17 | Padrão    | 34 | F | Pardo  | Tuberculosis | Cutânea    |
| 18 | Padrão    | 36 | F | Pardo  | Tuberculosis | Pleural    |
| 19 | Padrão    | 60 | M | Pardo  | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 20 | Padrão    | 49 | F | Branco | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 21 | Padrão    | 32 | F | Branco | Tuberculosis | Pleural    |
| 22 | Padrão    | 37 | M | Branco | Tuberculosis | Ganglionar |
| 23 | Padrão    | 24 | F | Negro  | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 24 | Padrão    | 23 | M | Pardo  | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 25 | Padrão    | 50 | M | Pardo  | Tuberculosis | Pulmonar   |
| 26 | Padrão    | 22 | M | Branco | Tuberculosis | Pulmonar   |

Quanto a localização da infecção pela micobactéria, vinte casos eram pulmonares, dois pleurais, três cutâneos e um ganglionar. Pelo teste exato de Fisher observamos que os grupos apresentaram diferença significativa em relação a localização da infecção ( $p=0,004$ ). O grupo padrão apresentou maior percentual de casos com tuberculose cutânea, ganglionar e pleural quando comparado ao grupo estendido.

A creatinina média foi de 0,85 (Desvio padrão 0,1). O clearance de creatinina de todos os pacientes no início do tratamento se encontrava dentro dos padrões de normalidade, sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,851$ ) pelo teste t de Student. Da mesma forma, a pressão intraocular foi mantida durante toda pesquisa dentro da faixa considerada normal.



Através do teste não-paramétrico de Wilcoxon não houve alteração significativa da acuidade visual do momento pré para o momento pós no olho direito no grupo estendido ( $p=0,273$ ) e no grupo padrão ( $p=0,285$ ); e no olho esquerdo no grupo estendido ( $p=0,465$ ) e no grupo padrão ( $p=0,276$ ).

Através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, os grupos não apresentam diferença significativa da acuidade visual do olho direito nos momentos pré ( $p=0,820$ ) e pós ( $p=0,980$ ); do mesmo modo no olho esquerdo nos momentos pré ( $p=0,980$ ) e pós ( $p=0,980$ ).

A grade de Amsler não apresentou mudança significativa na análise entre os grupos, e entre o pré e pós tratamento.

Na biomicroscopia não foram encontradas alterações consideráveis, apenas catarata nuclear incipiente. Teste de reflexos fotomotores e pesquisa de defeito pupilar aferente relativo estavam dentro dos parâmetros de normalidade.

Nos dois grupos houve decréscimo significativo na espessura macular parafoveolar temporal do olho direito depois do início do tratamento ( $p=0,005$ ).

Nos demais quadrantes não observamos mudanças significativas à OCT. A mesma alteração não foi significativa no olho esquerdo.

Com avaliação do olho direito, os grupos não apresentaram alteração significativa na espessura macular central ao longo das avaliações ( $p=0,553$ ).

Também não apresentaram diferença significativa de suas médias de espessura macular central nos momentos inicial e final ( $p=0,197$ ) e da espessura da mácula central do momento inicial para o momento final ( $p=0,262$ ).

Com relação a espessura macular central do olho esquerdo, observamos que os grupos não apresentaram significância estatística de comportamento ao longo das avaliações ( $p=0,492$ ). Os grupos não apresentaram diferença significativa

de suas médias de espessura foveolar nos momentos inicial e final ( $p=0,369$ ). Os dois grupos não apresentaram alteração significativa da espessura foveolar do momento inicial para o momento final ( $p=0,246$ ).

Quanto a simetria do disco, através da análise de Variância com medidas repetidas observamos que os grupos não apresentaram diferença significativa ao longo das avaliações ( $p=0,297$ ). Os grupos não apresentaram alteração significativa de suas médias nos momentos inicial e final ( $p=0,263$ ) e da simetria do disco do momento inicial para o momento final ( $p=0,162$ ).

Na análise da camada de fibras nervosas do disco ótico, observamos decréscimo significativo do quadrante nasal de olho direito em ambos os grupos do momento inicial para o final da análise ( $p=0,017$ ). Sem demais alterações no gráfico de quadrantes de ambos os olhos.

No gráfico de horas do olho direito, fora observada redução significativa da camada de fibras nervosas às três horas nos dois grupos estudados ( $p=0,002$ ).

E na análise de cinco horas, os grupos apresentam diferença significativa de comportamento ao longo das avaliações ( $p=0,03$ ), sendo o grupo estendido com decréscimo significativo do momento inicial para o momento final ( $p=0,031$ ).

No olho esquerdo, na análise do gráfico de horas, fora observada redução significativa às oito horas em ambos os grupos estudados após o uso de etambutol ( $p=0,037$ ). Sem demais diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no gráfico de horas. **As Tabelas 2 a 6** apresentam os dados do OCT comparando o grupo tratamento estendido versus o tratamento padrão.

**Tabela 2 - Dados da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito e olho esquerdo, medidos em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Média OD |     | Média OE |     | Superior OD |     | Nasal OD |     | Inferior OD |     | Temporal OD |     | Superior OE |     | Nasal OE |     | Inferior OE |     | Temporal OE |     |
|----------|------------|----------|-----|----------|-----|-------------|-----|----------|-----|-------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|----------|-----|-------------|-----|-------------|-----|
|          |            | Pré      | Pós | Pré      | Pós | Pré         | Pós | Pré      | Pós | Pré         | Pós | Pré         | Pós | Pré         | Pós | Pré      | Pós | Pré         | Pós | Pré         | Pós |
| 1        | Estendido  | 52       | 47  | 50       | 54  | 57          | 53  | 60       | 51  | 65          | 53  | 28          | 30  | 44          | 61  | 60       | 53  | 63          | 61  | 34          | 41  |
| 2        | Estendido  | 94       | 75  | 99       | 81  | 96          | 82  | 65       | 56  | 151         | 114 | 64          | 48  | 121         | 90  | 53       | 43  | 151         | 115 | 72          | 76  |
| 3        | Estendido  | 83       | 88  | 86       | 89  | 105         | 105 | 68       | 52  | 110         | 106 | 59          | 50  | 124         | 119 | 68       | 54  | 122         | 108 | 59          | 51  |
| 4        | Estendido  | 105      | 100 | 104      | 99  | 136         | 122 | 81       | 80  | 122         | 123 | 72          | 60  | 135         | 127 | 74       | 82  | 118         | 118 | 76          | 95  |
| 5        | Estendido  | 88       | 105 | 82       | 105 | 132         | 134 | 63       | 74  | 129         | 134 | 71          | 72  | 135         | 139 | 62       | 67  | 127         | 133 | 68          | 72  |
| 6        | Estendido  | 110      | 115 | 109      | 111 | 133         | 142 | 98       | 86  | 177         | 154 | 78          | 76  | 143         | 153 | 86       | 83  | 148         | 143 | 69          | 65  |
| 7        | Estendido  | 113      | 112 | 109      | 112 | 130         | 133 | 94       | 92  | 144         | 141 | 83          | 87  | 145         | 143 | 82       | 87  | 127         | 136 | 83          | 88  |
| 8        | Estendido  | 93       | 85  | 85       | 85  | 114         | 114 | 68       | 62  | 122         | 120 | 69          | 60  | 107         | 105 | 62       | 60  | 115         | 112 | 55          | 48  |
| 9        | Estendido  | 85       | 87  | 86       | 90  | 99          | 101 | 71       | 70  | 105         | 111 | 66          | 64  | 100         | 101 | 66       | 66  | 115         | 128 | 60          | 60  |
| 10       | Estendido  | 70       | 71  | 72       | 80  | 78          | 84  | 68       | 64  | 94          | 97  | 38          | 38  | 84          | 90  | 49       | 75  | 109         | 110 | 47          | 45  |
| 11       | Estendido  | 94       | 95  | 101      | 96  | 103         | 100 | 68       | 79  | 146         | 141 | 60          | 61  | 124         | 117 | 84       | 82  | 144         | 137 | 51          | 50  |
| 12       | Estendido  | 96       | 93  | 90       | 85  | 97          | 98  | 101      | 99  | 137         | 47  | 48          | 128 | 115         | 102 | 93       | 88  | 109         | 105 | 45          | 45  |
| 13       | Estendido  | 100      | 101 | 99       | 94  | 121         | 116 | 89       | 83  | 134         | 145 | 58          | 61  | 124         | 115 | 85       | 80  | 137         | 129 | 51          | 50  |
| 14       | Estendido  | 80       | 85  | 84       | 87  | 87          | 107 | 61       | 63  | 104         | 101 | 69          | 79  | 107         | 109 | 57       | 61  | 100         | 105 | 71          | 74  |
| 15       | Padrão     | 108      | 111 | 109      | 110 | 120         | 120 | 90       | 86  | 171         | 171 | 59          | 56  | 135         | 135 | 93       | 85  | 152         | 152 | 61          | 59  |
| 16       | Padrão     | 99       | 98  | 95       | 97  | 130         | 121 | 74       | 72  | 121         | 125 | 72          | 75  | 123         | 138 | 70       | 69  | 119         | 123 | 69          | 72  |
| 17       | Padrão     | 99       | 94  | 97       | 94  | 125         | 115 | 82       | 72  | 135         | 137 | 61          | 52  | 131         | 131 | 76       | 64  | 126         | 126 | 56          | 54  |
| 18       | Padrão     | 87       | 99  | 110      | 105 | 135         | 137 | 71       | 72  | 81          | 127 | 63          | 60  | 165         | 157 | 80       | 75  | 140         | 130 | 56          | 59  |
| 19       | Padrão     | 85       | 90  | 84       | 84  | 121         | 121 | 68       | 68  | 113         | 113 | 56          | 56  | 121         | 121 | 69       | 69  | 98          | 95  | 51          | 51  |
| 20       | Padrão     | 83       | 93  | 86       | 84  | 88          | 94  | 69       | 72  | 112         | 141 | 63          | 65  | 88          | 104 | 65       | 65  | 109         | 105 | 81          | 61  |
| 21       | Padrão     | 92       | 92  | 92       | 94  | 110         | 110 | 81       | 81  | 120         | 120 | 59          | 59  | 129         | 123 | 88       | 88  | 111         | 111 | 54          | 54  |
| 22       | Padrão     | 108      | 101 | 108      | 108 | 123         | 123 | 90       | 88  | 121         | 122 | 69          | 63  | 128         | 128 | 82       | 78  | 123         | 120 | 68          | 64  |
| 23       | Padrão     | 94       | 98  | 92       | 94  | 118         | 118 | 81       | 80  | 126         | 122 | 68          | 67  | 110         | 110 | 74       | 72  | 120         | 120 | 71          | 70  |
| 24       | Padrão     | 90       | 88  | 92       | 88  | 108         | 108 | 73       | 70  | 125         | 123 | 46          | 44  | 107         | 105 | 74       | 72  | 125         | 123 | 46          | 43  |
| 25       | Padrão     | 80       | 75  | 86       | 76  | 80          | 77  | 65       | 53  | 112         | 111 | 60          | 60  | 98          | 95  | 50       | 46  | 110         | 101 | 61          | 61  |
| 26       | Padrão     | 88       | 88  | 86       | 88  | 82          | 79  | 68       | 56  | 114         | 113 | 62          | 63  | 100         | 98  | 60       | 49  | 112         | 103 | 63          | 63  |

OD: Olho direito; OE: olho esquerdo.

**Tabela 3 - Dados da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito, gráfico de horas, medidos em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | 1 h OD |     | 2 h OD |     | 3 h OD |     | 4 h OD |     | 5 h OD |     | 6 h OD |     | 7 h OD |     | 8 h OD |     | 9 h OD |     | 10 h OD |     | 11 h OD |     | 12 h OD |     |
|----------|------------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|
|          |            | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré     | Pós | Pré     | Pós | Pré     | Pós |
| 1        | Estendido  | 52     | 56  | 74     | 59  | 50     | 51  | 54     | 44  | 91     | 66  | 67     | 61  | 36     | 32  | 25     | 25  | 26     | 22  | 32      | 42  | 37      | 37  | 61      | 64  |
| 2        | Estendido  | 68     | 56  | 95     | 76  | 53     | 47  | 46     | 45  | 103    | 74  | 208    | 147 | 143    | 121 | 62     | 42  | 45     | 41  | 84      | 60  | 139     | 118 | 81      | 72  |
| 3        | Estendido  | 106    | 106 | 89     | 76  | 58     | 40  | 59     | 40  | 86     | 76  | 142    | 141 | 118    | 102 | 58     | 50  | 56     | 41  | 58      | 57  | 98      | 80  | 130     | 130 |
| 4        | Estendido  | 118    | 116 | 92     | 96  | 86     | 82  | 69     | 75  | 80     | 84  | 119    | 125 | 168    | 175 | 78     | 83  | 56     | 44  | 66      | 62  | 122     | 98  | 168     | 150 |
| 5        | Estendido  | 103    | 130 | 70     | 84  | 52     | 54  | 65     | 75  | 92     | 96  | 142    | 150 | 154    | 165 | 79     | 78  | 52     | 56  | 83      | 65  | 162     | 148 | 131     | 137 |
| 6        | Estendido  | 128    | 136 | 124    | 109 | 79     | 63  | 87     | 86  | 137    | 114 | 199    | 155 | 197    | 193 | 86     | 92  | 67     | 56  | 80      | 81  | 116     | 116 | 155     | 174 |
| 7        | Estendido  | 130    | 130 | 127    | 122 | 74     | 70  | 81     | 84  | 127    | 114 | 182    | 165 | 143    | 143 | 83     | 89  | 66     | 64  | 100     | 108 | 156     | 167 | 105     | 103 |
| 8        | Estendido  | 101    | 100 | 88     | 82  | 59     | 56  | 56     | 54  | 81     | 80  | 131    | 116 | 154    | 135 | 69     | 73  | 51     | 50  | 85      | 78  | 133     | 123 | 109     | 120 |
| 9        | Estendido  | 72     | 70  | 105    | 102 | 50     | 46  | 59     | 60  | 77     | 86  | 67     | 88  | 153    | 156 | 78     | 73  | 49     | 44  | 71      | 76  | 145     | 153 | 79      | 88  |
| 10       | Estendido  | 72     | 73  | 94     | 90  | 63     | 55  | 48     | 47  | 93     | 92  | 106    | 105 | 85     | 93  | 33     | 34  | 38     | 39  | 45      | 42  | 71      | 70  | 92      | 107 |
| 11       | Estendido  | 86     | 91  | 88     | 125 | 46     | 49  | 66     | 62  | 164    | 143 | 172    | 176 | 101    | 103 | 59     | 59  | 55     | 56  | 64      | 68  | 88      | 92  | 135     | 116 |
| 12       | Estendido  | 96     | 93  | 118    | 121 | 93     | 90  | 91     | 86  | 129    | 119 | 161    | 148 | 123    | 118 | 50     | 51  | 43     | 40  | 52      | 49  | 75      | 77  | 119     | 125 |
| 13       | Estendido  | 97     | 81  | 107    | 98  | 78     | 74  | 82     | 76  | 114    | 116 | 151    | 170 | 137    | 149 | 58     | 56  | 48     | 48  | 69      | 78  | 143     | 155 | 121     | 113 |
| 14       | Estendido  | 82     | 95  | 92     | 63  | 42     | 40  | 45     | 56  | 68     | 69  | 109    | 104 | 134    | 129 | 66     | 96  | 49     | 58  | 71      | 85  | 84      | 110 | 94      | 115 |
| 15       | Padrão     | 115    | 115 | 123    | 123 | 81     | 78  | 65     | 60  | 155    | 153 | 204    | 190 | 154    | 150 | 56     | 52  | 48     | 42  | 74      | 70  | 118     | 119 | 126     | 127 |
| 16       | Padrão     | 120    | 107 | 97     | 98  | 49     | 55  | 75     | 64  | 102    | 99  | 117    | 125 | 144    | 152 | 78     | 88  | 59     | 58  | 80      | 81  | 143     | 141 | 128     | 115 |
| 17       | Padrão     | 107    | 107 | 96     | 96  | 64     | 64  | 58     | 56  | 139    | 139 | 165    | 165 | 108    | 108 | 59     | 52  | 49     | 42  | 63      | 63  | 114     | 114 | 125     | 125 |
| 18       | Padrão     | 118    | 133 | 93     | 97  | 63     | 58  | 55     | 62  | 55     | 89  | 39     | 142 | 149    | 150 | 75     | 68  | 42     | 43  | 72      | 69  | 138     | 127 | 147     | 152 |
| 19       | Padrão     | 92     | 92  | 76     | 76  | 65     | 65  | 64     | 64  | 84     | 84  | 140    | 140 | 114    | 114 | 60     | 60  | 39     | 39  | 70      | 70  | 149     | 149 | 123     | 123 |
| 20       | Padrão     | 71     | 76  | 82     | 67  | 74     | 75  | 52     | 53  | 82     | 78  | 122    | 171 | 132    | 175 | 58     | 59  | 45     | 49  | 86      | 68  | 118     | 121 | 76      | 64  |
| 21       | Padrão     | 113    | 113 | 99     | 99  | 61     | 61  | 62     | 82  | 96     | 96  | 128    | 128 | 135    | 135 | 61     | 61  | 47     | 47  | 69      | 69  | 118     | 118 | 101     | 101 |
| 22       | Padrão     | 104    | 105 | 122    | 116 | 65     | 62  | 83     | 82  | 88     | 88  | 111    | 114 | 163    | 160 | 75     | 72  | 50     | 46  | 83      | 80  | 136     | 136 | 126     | 127 |
| 23       | Padrão     | 105    | 105 | 123    | 120 | 51     | 50  | 69     | 67  | 93     | 90  | 114    | 114 | 121    | 122 | 76     | 72  | 55     | 53  | 72      | 72  | 142     | 140 | 107     | 108 |
| 24       | Padrão     | 109    | 109 | 91     | 90  | 51     | 50  | 77     | 75  | 109    | 109 | 158    | 157 | 111    | 110 | 46     | 42  | 35     | 35  | 58      | 58  | 110     | 109 | 100     | 100 |
| 25       | Padrão     | 50     | 48  | 60     | 56  | 62     | 54  | 52     | 49  | 80     | 80  | 130    | 129 | 132    | 129 | 72     | 69  | 52     | 48  | 65      | 63  | 100     | 95  | 75      | 67  |
| 26       | Padrão     | 52     | 53  | 62     | 59  | 64     | 57  | 54     | 51  | 82     | 83  | 128    | 132 | 130    | 133 | 70     | 73  | 54     | 53  | 67      | 67  | 102     | 99  | 77      | 70  |

OD: olho direito.

**Tabela 4 - Dados da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho esquerdo, gráfico de horas, medidos em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | 1 h OE |     | 2 h OE |     | 3h OE |     | 4 h OE |     | 5 h OE |     | 6 h OE |     | 7 h OE |     | 8 h OE |     | 9 h OE |     | 10 h OE |     | 11 h OE |     | 12 h OE |     |
|----------|------------|--------|-----|--------|-----|-------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|
|          |            | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré   | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré    | Pós | Pré     | Pós | Pré     | Pós | Pré     | Pós |
| 1        | Estendido  | 55     | 32  | 36     | 41  | 32    | 46  | 32     | 38  | 37     | 33  | 63     | 91  | 90     | 59  | 69     | 53  | 55     | 49  | 55      | 55  | 36      | 77  | 40      | 75  |
| 2        | Estendido  | 165    | 140 | 96     | 99  | 57    | 59  | 64     | 69  | 138    | 117 | 192    | 141 | 122    | 88  | 51     | 41  | 43     | 38  | 66      | 50  | 92      | 57  | 106     | 73  |
| 3        | Estendido  | 105    | 93  | 76     | 62  | 52    | 45  | 49     | 46  | 96     | 96  | 124    | 124 | 115    | 105 | 59     | 57  | 48     | 41  | 69      | 63  | 129     | 129 | 135     | 135 |
| 4        | Estendido  | 140    | 124 | 79     | 68  | 54    | 44  | 68     | 64  | 116    | 138 | 136    | 125 | 99     | 94  | 85     | 78  | 73     | 72  | 82      | 82  | 105     | 108 | 156     | 154 |
| 5        | Estendido  | 147    | 143 | 81     | 82  | 54    | 55  | 70     | 72  | 143    | 154 | 146    | 159 | 91     | 102 | 61     | 64  | 53     | 60  | 73      | 82  | 126     | 144 | 131     | 140 |
| 6        | Estendido  | 128    |     | 72     | 78  | 59    | 50  | 65     | 67  | 149    | 155 | 164    | 157 | 130    | 118 | 97     | 98  | 68     | 55  | 101     | 94  | 133     | 132 | 165     | 183 |
| 7        | Estendido  | 187    | 194 | 112    | 120 | 62    | 61  | 76     | 84  | 148    | 157 | 129    | 136 | 103    | 114 | 80     | 79  | 62     | 67  | 105     | 113 | 132     | 134 | 107     | 100 |
| 8        | Estendido  | 98     | 134 | 60     | 62  | 36    | 40  | 68     | 52  | 152    | 133 | 101    | 126 | 93     | 84  | 58     | 60  | 52     | 41  | 76      | 76  | 101     | 101 | 124     | 101 |
| 9        | Estendido  | 117    | 110 | 78     | 62  | 49    | 46  | 55     | 50  | 133    | 130 | 124    | 152 | 89     | 101 | 66     | 70  | 54     | 58  | 80      | 69  | 93      | 92  | 90      | 104 |
| 10       | Estendido  | 103    | 105 | 52     | 57  | 40    | 35  | 49     | 43  | 95     | 91  | 120    | 118 | 112    | 121 | 54     | 58  | 49     | 53  | 45      | 115 | 62      | 75  | 85      | 88  |
| 11       | Estendido  | 96     | 96  | 58     | 58  | 48    | 47  | 46     | 46  | 86     | 89  | 171    | 157 | 174    | 163 | 102    | 98  | 45     | 47  | 106     | 101 | 132     | 119 | 145     | 136 |
| 12       | Estendido  | 103    | 87  | 54     | 50  | 40    | 40  | 41     | 44  | 97     | 98  | 120    | 115 | 110    | 101 | 96     | 86  | 70     | 66  | 112     | 112 | 103     | 84  | 140     | 135 |
| 13       | Estendido  | 123    | 123 | 62     | 62  | 41    | 41  | 49     | 48  | 111    | 104 | 165    | 158 | 134    | 124 | 72     | 69  | 75     | 71  | 107     | 101 | 172     | 98  | 136     | 123 |
| 14       | Estendido  | 120    | 109 | 75     | 71  | 58    | 58  | 81     | 92  | 135    | 145 | 96     | 104 | 70     | 66  | 56     | 58  | 47     | 48  | 69      | 78  | 108     | 111 | 94      | 106 |
| 15       | Padrão     | 126    | 126 | 78     | 74  | 56    | 52  | 49     | 46  | 121    | 124 | 181    | 168 | 153    | 145 | 110    | 88  | 63     | 62  | 108     | 98  | 124     | 122 | 156     | 156 |
| 16       | Padrão     | 136    | 142 | 78     | 78  | 58    | 62  | 70     | 77  | 138    | 144 | 126    | 128 | 94     | 97  | 75     | 68  | 60     | 61  | 75      | 78  | 86      | 112 | 147     | 161 |
| 17       | Padrão     | 126    | 126 | 68     | 68  | 50    | 41  | 58     | 51  | 126    | 126 | 141    | 141 | 118    | 118 | 57     | 57  | 59     | 45  | 91      | 91  | 122     | 122 | 143     | 143 |
| 18       | Padrão     | 154    | 130 | 74     | 68  | 42    | 42  | 49     | 65  | 120    | 144 | 169    | 141 | 131    | 105 | 99     | 75  | 54     | 54  | 86      | 95  | 151     | 154 | 179     | 186 |
| 19       | Padrão     | 123    | 123 | 58     | 58  | 41    | 41  | 53     | 55  | 103    | 103 | 118    | 118 | 66     | 66  | 53     | 53  | 71     | 71  | 82      | 82  | 113     | 113 | 126     | 126 |
| 20       | Padrão     | 110    | 119 | 85     | 80  | 85    | 45  | 75     | 56  | 136    | 133 | 110    | 97  | 79     | 84  | 50     | 50  | 61     | 58  | 84      | 85  | 85      | 103 | 70      | 90  |
| 21       | Padrão     | 115    | 115 | 64     | 64  | 42    | 42  | 56     | 56  | 120    | 120 | 128    | 128 | 86     | 86  | 80     | 80  | 63     | 63  | 121     | 121 | 122     | 122 | 132     | 132 |
| 22       | Padrão     | 152    | 152 | 79     | 76  | 47    | 45  | 76     | 74  | 153    | 154 | 120    | 120 | 95     | 95  | 71     | 70  | 66     | 61  | 107     | 107 | 98      | 97  | 135     | 135 |
| 23       | Padrão     | 134    | 134 | 89     | 90  | 66    | 62  | 60     | 60  | 138    | 138 | 129    | 131 | 94     | 94  | 75     | 72  | 47     | 46  | 100     | 100 | 112     | 114 | 76      | 78  |
| 24       | Padrão     | 92     | 92  | 54     | 52  | 40    | 40  | 43     | 41  | 114    | 112 | 146    | 147 | 114    | 115 | 76     | 72  | 49     | 46  | 94      | 94  | 112     | 112 | 119     | 120 |
| 25       | Padrão     | 134    | 129 | 80     | 77  | 57    | 53  | 59     | 55  | 112    | 108 | 120    | 113 | 86     | 83  | 55     | 49  | 50     | 46  | 48      | 42  | 70      | 67  | 75      | 69  |
| 26       | Padrão     | 132    | 131 | 82     | 79  | 59    | 55  | 62     | 58  | 112    | 112 | 122    | 115 | 88     | 85  | 57     | 51  | 52     | 49  | 50      | 45  | 72      | 68  | 77      | 71  |

OE: olho esquerdo.

**Tabela 5 - Dados da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho direito, medidos em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Foveolar OD |     | Superior Parafoveolar OD |     | Nasal Parafoveolar OD |     | Inferior Parafoveolar OD |     | Temporal Parafoveolar OD |     | Superior Perifoveolar OD |     | Nasal Perifoveolar OD |     | Inferior Perifoveolar OD |     | Temporal Perifoveolar OD |     |
|----------|------------|-------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|
|          |            | Pré         | Pós | Pré                      | Pós | Pré                   | Pós | Pré                      | Pós | Pré                      | Pós | Pré                      | Pós | Pré                   | Pós | Pré                      | Pós | Pré                      | Pós |
| 1        | Estendido  | 264         | 260 | 295                      | 289 | 299                   | 291 | 300                      | 292 | 300                      | 290 | 268                      | 258 | 276                   | 261 | 268                      | 247 | 291                      | 255 |
| 2        | Estendido  | 227         | 203 | 299                      | 291 | 282                   | 276 | 292                      | 281 | 284                      | 275 | 267                      | 259 | 263                   | 259 | 262                      | 250 | 250                      | 242 |
| 3        | Estendido  | 209         | 210 | 286                      | 283 | 284                   | 284 | 280                      | 280 | 280                      | 269 | 263                      | 263 | 269                   | 269 | 249                      | 245 | 248                      | 242 |
| 4        | Estendido  | 257         | 257 | 329                      | 332 | 327                   | 315 | 321                      | 319 | 319                      | 324 | 286                      | 298 | 320                   | 276 | 320                      | 283 | 268                      | 316 |
| 5        | Estendido  | 267         | 294 | 338                      | 343 | 345                   | 350 | 341                      | 349 | 333                      | 337 | 286                      | 288 | 298                   | 302 | 270                      | 277 | 269                      | 273 |
| 6        | Estendido  | 247         | 249 | 324                      | 327 | 333                   | 336 | 332                      | 332 | 319                      | 314 | 279                      | 280 | 304                   | 305 | 279                      | 276 | 266                      | 264 |
| 7        | Estendido  | 249         | 255 | 329                      | 337 | 322                   | 327 | 325                      | 333 | 314                      | 322 | 296                      | 301 | 306                   | 308 | 274                      | 280 | 276                      | 280 |
| 8        | Estendido  | 195         | 192 | 300                      | 300 | 300                   | 290 | 303                      | 304 | 288                      | 278 | 263                      | 264 | 284                   | 278 | 252                      | 252 | 246                      | 236 |
| 9        | Estendido  | 248         | 245 | 333                      | 340 | 344                   | 340 | 338                      | 335 | 326                      | 324 | 286                      | 296 | 317                   | 314 | 303                      | 300 | 279                      | 278 |
| 10       | Estendido  | 250         | 245 | 290                      | 292 | 312                   | 304 | 286                      | 277 | 279                      | 275 | 235                      | 236 | 269                   | 257 | 240                      | 233 | 236                      | 232 |
| 11       | Estendido  | 287         | 296 | 349                      | 356 | 343                   | 364 | 347                      | 358 | 354                      | 350 | 289                      | 286 | 273                   | 309 | 272                      | 276 | 304                      | 275 |
| 12       | Estendido  | 233         | 231 | 305                      | 305 | 311                   | 311 | 306                      | 307 | 298                      | 300 | 262                      | 264 | 281                   | 281 | 252                      | 254 | 251                      | 253 |
| 13       | Estendido  | 255         | 247 | 323                      | 323 | 329                   | 323 | 322                      | 319 | 309                      | 307 | 289                      | 284 | 305                   | 305 | 267                      | 269 | 264                      | 259 |
| 14       | Estendido  | 360         | 252 | 315                      | 211 | 323                   | 275 | 310                      | 311 | 308                      | 302 | 258                      | 256 | 278                   | 275 | 251                      | 257 | 247                      | 245 |
| 15       | Padrão     | 240         | 243 | 321                      | 321 | 322                   | 320 | 317                      | 317 | 308                      | 302 | 280                      | 280 | 291                   | 290 | 268                      | 268 | 257                      | 252 |
| 16       | Padrão     | 222         | 214 | 268                      | 273 | 258                   | 265 | 267                      | 266 | 269                      | 252 | 269                      | 261 | 242                   | 265 | 247                      | 253 | 276                      | 233 |
| 17       | Padrão     | 240         | 237 | 307                      | 307 | 306                   | 306 | 316                      | 316 | 302                      | 302 | 266                      | 266 | 280                   | 280 | 257                      | 257 | 258                      | 253 |
| 18       | Padrão     | 226         | 227 | 313                      | 322 | 313                   | 316 | 320                      | 324 | 303                      | 300 | 288                      | 279 | 304                   | 300 | 268                      | 276 | 265                      | 262 |
| 19       | Padrão     | 238         | 240 | 302                      | 302 | 309                   | 309 | 312                      | 240 | 304                      | 304 | 270                      | 270 | 277                   | 277 | 263                      | 312 | 255                      | 255 |
| 20       | Padrão     | 209         | 208 | 313                      | 308 | 299                   | 299 | 306                      | 304 | 296                      | 287 | 283                      | 292 | 257                   | 286 | 260                      | 260 | 288                      | 249 |
| 21       | Padrão     | 218         | 221 | 296                      | 296 | 299                   | 299 | 297                      | 297 | 287                      | 287 | 262                      | 262 | 280                   | 280 | 252                      | 252 | 247                      | 247 |
| 22       | Padrão     | 275         | 270 | 340                      | 340 | 340                   | 340 | 333                      | 334 | 322                      | 318 | 303                      | 304 | 319                   | 318 | 287                      | 289 | 283                      | 280 |
| 23       | Padrão     | 225         | 227 | 324                      | 324 | 323                   | 320 | 324                      | 324 | 307                      | 303 | 282                      | 282 | 294                   | 290 | 274                      | 274 | 262                      | 260 |
| 24       | Padrão     | 249         | 245 | 326                      | 326 | 329                   | 324 | 330                      | 330 | 314                      | 310 | 271                      | 272 | 302                   | 301 | 269                      | 267 | 256                      | 252 |
| 25       | Padrão     | 245         | 222 | 290                      | 283 | 289                   | 280 | 282                      | 276 | 275                      | 266 | 250                      | 246 | 262                   | 256 | 240                      | 230 | 240                      | 232 |
| 26       | Padrão     | 260         | 259 | 292                      | 285 | 290                   | 284 | 280                      | 279 | 272                      | 269 | 252                      | 249 | 264                   | 259 | 242                      | 234 | 240                      | 236 |

OD: olho direito.

**Tabela 6 - Dados da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho esquerdo, medidos em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Foveolar OE |     | Superior Parafoveolar OE |     | Nasal Parafoveolar OE |     | Inferior Parafoveolar OE |     | Temporal Parafoveolar OE |     | Superior Perifoveolar OE |     | Nasal Perifoveolar OE |     | Inferior Perifoveolar OE |     | Temporal Perifoveolar OE |     |
|----------|------------|-------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|
|          |            | Pré         | Pós | Pré                      | Pós | Pré                   | Pós | Pré                      | Pós | Pré                      | Pós | Pré                      | Pós | Pré                   | Pós | Pré                      | Pós | Pré                      | Pós |
| 1        | Estendido  | 266         | 269 | 295                      | 292 | 301                   | 297 | 306                      | 302 | 303                      | 296 | 269                      | 256 | 291                   | 268 | 264                      | 256 | 263                      | 256 |
| 2        | Estendido  | 229         | 215 | 314                      | 323 | 309                   | 317 | 316                      | 325 | 312                      | 330 | 287                      | 294 | 285                   | 293 | 272                      | 265 | 268                      | 273 |
| 3        | Estendido  | 207         | 204 | 281                      | 281 | 283                   | 284 | 282                      | 280 | 268                      | 266 | 281                      | 281 | 268                   | 268 | 258                      | 246 | 246                      | 243 |
| 4        | Estendido  | 262         | 258 | 324                      | 332 | 325                   | 324 | 318                      | 318 | 309                      | 315 | 283                      | 298 | 324                   | 320 | 283                      | 283 | 263                      | 276 |
| 5        | Estendido  | 285         | 289 | 343                      | 341 | 343                   | 343 | 338                      | 334 | 333                      | 334 | 292                      | 290 | 301                   | 301 | 279                      | 276 | 276                      | 274 |
| 6        | Estendido  | 243         | 245 | 327                      | 329 | 333                   | 333 | 328                      | 328 | 312                      | 312 | 290                      | 285 | 307                   | 305 | 279                      | 271 | 266                      | 266 |
| 7        | Estendido  | 247         | 260 | 329                      | 340 | 320                   | 333 | 325                      | 335 | 312                      | 322 | 299                      | 299 | 307                   | 309 | 281                      | 279 | 274                      | 281 |
| 8        | Estendido  | 194         | 190 | 293                      | 293 | 297                   | 290 | 302                      | 302 | 280                      | 276 | 256                      | 252 | 281                   | 278 | 254                      | 254 | 244                      | 234 |
| 9        | Estendido  | 245         | 245 | 340                      | 340 | 341                   | 336 | 327                      | 326 | 321                      | 318 | 299                      | 302 | 318                   | 316 | 294                      | 290 | 278                      | 274 |
| 10       | Estendido  | 240         | 245 | 288                      | 291 | 298                   | 295 | 272                      | 266 | 288                      | 286 | 249                      | 245 | 270                   | 236 | 240                      | 234 | 238                      | 265 |
| 11       | Estendido  | 279         | 288 | 349                      | 356 | 354                   | 362 | 347                      | 358 | 343                      | 351 | 289                      | 289 | 304                   | 312 | 272                      | 281 | 273                      | 278 |
| 12       | Estendido  | 227         | 223 | 290                      | 287 | 294                   | 291 | 289                      | 287 | 282                      | 279 | 258                      | 260 | 273                   | 272 | 249                      | 245 | 246                      | 244 |
| 13       | Estendido  | 255         | 250 | 327                      | 328 | 330                   | 330 | 322                      | 318 | 312                      | 310 | 283                      | 295 | 308                   | 310 | 276                      | 279 | 262                      | 265 |
| 14       | Estendido  | 252         | 244 | 317                      | 307 | 317                   | 311 | 310                      | 304 | 302                      | 294 | 260                      | 255 | 273                   | 275 | 256                      | 256 | 245                      | 241 |
| 15       | Padrão     | 240         | 240 | 311                      | 311 | 313                   | 313 | 310                      | 298 | 299                      | 299 | 269                      | 269 | 285                   | 268 | 265                      | 260 | 251                      | 242 |
| 16       | Padrão     | 224         | 213 | 264                      | 278 | 269                   | 270 | 269                      | 275 | 258                      | 258 | 269                      | 263 | 276                   | 280 | 248                      | 257 | 249                      | 234 |
| 17       | Padrão     | 237         | 227 | 297                      | 297 | 297                   | 297 | 297                      | 297 | 288                      | 288 | 264                      | 264 | 271                   | 271 | 259                      | 253 | 252                      | 245 |
| 18       | Padrão     | 224         | 229 | 319                      | 329 | 294                   | 316 | 310                      | 319 | 294                      | 302 | 282                      | 286 | 294                   | 297 | 310                      | 258 | 252                      | 258 |
| 19       | Padrão     | 238         | 238 | 304                      | 304 | 311                   | 311 | 309                      | 309 | 297                      | 297 | 265                      | 265 | 277                   | 277 | 259                      | 259 | 250                      | 250 |
| 20       | Padrão     | 206         | 206 | 305                      | 307 | 298                   | 298 | 302                      | 304 | 288                      | 290 | 274                      | 271 | 281                   | 286 | 257                      | 262 | 251                      | 250 |
| 21       | Padrão     | 220         | 220 | 298                      | 298 | 297                   | 297 | 285                      | 285 | 283                      | 283 | 267                      | 267 | 277                   | 277 | 245                      | 245 | 250                      | 250 |
| 22       | Padrão     | 280         | 280 | 344                      | 344 | 340                   | 340 | 336                      | 336 | 324                      | 320 | 306                      | 306 | 322                   | 320 | 286                      | 285 | 279                      | 273 |
| 23       | Padrão     | 227         | 232 | 328                      | 328 | 329                   | 326 | 326                      | 326 | 309                      | 306 | 287                      | 288 | 301                   | 302 | 270                      | 270 | 268                      | 268 |
| 24       | Padrão     | 249         | 241 | 322                      | 322 | 328                   | 326 | 320                      | 320 | 305                      | 302 | 267                      | 268 | 299                   | 292 | 265                      | 265 | 250                      | 248 |
| 25       | Padrão     | 248         | 219 | 290                      | 285 | 272                   | 281 | 280                      | 274 | 286                      | 268 | 250                      | 242 | 260                   | 256 | 232                      | 280 | 232                      | 229 |
| 26       | Padrão     | 260         | 264 | 288                      | 289 | 270                   | 284 | 282                      | 278 | 284                      | 270 | 252                      | 245 | 262                   | 259 | 234                      | 283 | 233                      | 232 |

OE: olho esquerdo.

Sabendo que o desvio padrão de repetibilidade do aparelho é de  $2,5 \mu\text{m}^5$ , houve uma redução relevante na espessura da OCT de disco óptico entre os momentos pré e pós tratamento em dez olhos do grupo estendido, com média de  $7,8 \mu\text{m}$  (variação entre 3 e 19) e; em sete olhos do grupo padrão, com média de  $5,57 \mu\text{m}$  (variação entre 3 e 10).

Durante o estudo, pode ser observado que já na primeira avaliação pós-tratamento, aos dois meses, há casos com redução da espessura da camada de fibras nervosas retiniana.

Ocorreu decréscimo na espessura da OCT de disco óptico (maior que  $2,5 \mu\text{m}$ ) entre os momentos inicial e dois meses de tratamento em nove olhos do grupo estendido, com média de  $9,4 \mu\text{m}$  (variação entre 3 e 21) e; em sete olhos do grupo padrão, com média de  $5,57 \mu\text{m}$  (variação entre 3 e 10).

Não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao delta percentual de variação entre atendimento inicial e 2 meses de tratamento e entre pré e pós tratamento.

Todos os dados da variação do OCT entre atendimentos 1 e 2 e pré e pós tratamento estão descritos nas **Tabelas 7 a 16**. Considerando que o desvio padrão de repetibilidade do aparelho é de  $2,5$  micrômetros, as tabelas foram graduadas em escalas de cor de acordo com a variação da espessura: sendo em verde, aumento; em amarelo, sem mudança significativa; em vermelho, redução.



**Tabela 7 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito e olho esquerdo entre atendimentos 1 e 2, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Média OD | Média OE | Superior OD | Nasal OD | Inferior OD | Temporal OD | Superior OE | Nasal OE | Inferior OE | Temporal OE |
|----------|------------|----------|----------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|----------|-------------|-------------|
| 1        | Estendido  | 2        | 8        | 0           | -9       | -9          | 7           | 15          | -10      | 0           | 5           |
| 2        | Estendido  | 14       | 5        | -11         | -9       | -33         | -15         | -24         | -4       | -38         | -1          |
| 3        | Estendido  | -5       | 7        | 0           | -10      | 0           | -3          | 0           | -10      | -10         | -1          |
| 4        | Estendido  | -5       | -5       | 0           | 0        | 0           | -10         | 0           | 0        | -1          | -11         |
| 5        | Estendido  | 12       | 19       | 5           | 3        | 2           | -2          | 1           | 7        | 6           | -1          |
| 6        | Estendido  | 9        | 1        | 0           | -6       | 0           | -4          | 0           | 0        | 0           | -6          |
| 7        | Estendido  | 0        | 1        | 8           | 1        | -7          | 1           | -5          | 2        | -1          | 0           |
| 8        | Estendido  | -10      | 0        | 0           | -2       | -2          | -5          | -2          | -2       | 0           | -3          |
| 9        | Estendido  | -4       | 1        | -6          | -12      | -4          | 5           | 12          | -5       | -9          | 8           |
| 10       | Estendido  | 11       | 15       | 14          | 4        | 7           | 22          | 19          | 16       | 10          | 14          |
| 11       | Estendido  | -20      | -21      | -19         | 1        | -40         | -20         | -39         | -9       | -31         | -4          |
| 12       | Estendido  | -3       | 8        | -2          | -23      | 2           | 12          | 4           | -9       | 28          | 5           |
| 13       | Estendido  | -7       | -14      | -23         | 10       | -87         | 70          | -22         | 3        | -32         | -6          |
| 14       | Estendido  | 21       | 10       | 29          | 22       | 41          | -8          | 8           | 23       | 29          | -21         |
| 15       | Padrão     | 3        | 1        | 0           | -4       | 0           | -3          | 0           | -8       | 0           | -2          |
| 16       | Padrão     | -1       | 1        | -4          | -4       | 1           | 0           | 7           | -1       | -2          | 1           |
| 17       | Padrão     | -5       | -3       | -10         | -10      | 2           | -9          | 0           | -12      | 0           | -2          |
| 18       | Padrão     | 12       | -5       | 2           | 1        | 46          | -3          | -8          | -5       | -10         | 3           |
| 19       | Padrão     | 5        | 0        | 0           | 0        | 0           | 0           | 0           | 0        | -3          | 0           |
| 20       | Padrão     | 3        | -2       | 2           | -3       | 10          | 3           | 4           | 5        | 2           | -20         |
| 21       | Padrão     | 0        | 2        | 0           | 0        | 0           | 0           | -6          | 0        | 0           | 0           |
| 22       | Padrão     | -7       | 0        | 0           | -2       | 1           | -6          | 0           | -4       | -3          | -4          |
| 23       | Padrão     | 4        | 2        | 0           | -1       | -4          | -1          | 0           | -2       | 0           | -1          |
| 24       | Padrão     | -2       | -4       | 0           | -3       | -2          | -2          | -2          | -2       | -2          | -3          |
| 25       | Padrão     | -5       | -10      | -3          | -12      | -1          | 0           | -3          | -4       | -9          | 0           |
| 26       | Padrão     | 0        | 2        | -3          | -12      | -1          | 1           | -2          | -11      | -9          | 0           |

OD: Olho direito; OE: olho esquerdo.

**Tabela 8 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito entre atendimentos 1 e 2, gráfico de horas, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | 1 h OD | 2 h OD | 3 h OD | 4 h OD | 5 h OD | 6 h OD | 7 h OD | 8 h OD | 9 h OD | 10 h OD | 11 h OD | 12 h OD |
|----------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1        | Estendido  | 3      | -14    | -2     | -9     | -20    | -3     | -3     | 12     | -1     | 10      | 5       | 12      |
| 2        | Estendido  | -10    | -19    | -9     | 1      | -30    | -59    | -11    | -18    | -4     | -22     | -19     | -3      |
| 3        | Estendido  | 0      | -3     | -6     | -7     | -10    | 0      | -10    | 0      | -10    | 0       | -18     | 0       |
| 4        | Estendido  | 0      | -1     | -2     | 0      | 0      | 0      | 0      | -6     | -9     | 0       | 0       | 0       |
| 5        | Estendido  | 22     | 7      | 0      | 2      | -2     | 7      | 1      | -7     | 1      | -1      | -12     | 4       |
| 6        | Estendido  | 0      | -10    | -4     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | -10    | 0       | 0       | 2       |
| 7        | Estendido  | 0      | 1      | -1     | 4      | -15    | -25    | -1     | 0      | -2     | 7       | 10      | 8       |
| 8        | Estendido  | 2      | -4     | 1      | -2     | 0      | -15    | -18    | 4      | 1      | -5      | -11     | 11      |
| 9        | Estendido  | 15     | -24    | -7     | -4     | -5     | 43     | -31    | 5      | 4      | 6       | -46     | 15      |
| 10       | Estendido  | 6      | 2      | -9     | 17     | -26    | -16    | 61     | 28     | 10     | 27      | 62      | -26     |
| 11       | Estendido  | -16    | 9      | 17     | -20    | -68    | -42    | -9     | -23    | -17    | -18     | -7      | -35     |
| 12       | Estendido  | -9     | 3      | -46    | -26    | 14     | 9      | -20    | 9      | 14     | 13      | 12      | -7      |
| 13       | Estendido  | -4     | 14     | 12     | 4      | 5      | -3     | -19    | -7     | -8     | -20     | -66     | 4       |
| 14       | Estendido  | -1     | 6      | 32     | 31     | 48     | 61     | 15     | -10    | -1     | 7       | 71      | 19      |
| 15       | Padrão     | 0      | 0      | -3     | -5     | -2     | -14    | -4     | -4     | -6     | -4      | 1       | 1       |
| 16       | Padrão     | 4      | -1     | 3      | -13    | -2     | 2      | 3      | 3      | -2     | -1      | -18     | 1       |
| 17       | Padrão     | 0      | 0      | 0      | -2     | 0      | 0      | 0      | -7     | -7     | 0       | 0       | 0       |
| 18       | Padrão     | 15     | 4      | -5     | 7      | 34     | 103    | 1      | -7     | 1      | -3      | -11     | 5       |
| 19       | Padrão     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 20       | Padrão     | 5      | 1      | -10    | 0      | 1      | 18     | 10     | -1     | 10     | -20     | -3      | -16     |
| 21       | Padrão     | 0      | 0      | 0      | 20     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 22       | Padrão     | 1      | -6     | -3     | -1     | 0      | 3      | -3     | -3     | -4     | -3      | 0       | 1       |
| 23       | Padrão     | 0      | -3     | -1     | -2     | -3     | 0      | 1      | -4     | -2     | 0       | -2      | 1       |
| 24       | Padrão     | 0      | -1     | -1     | -2     | 0      | -1     | -1     | -4     | 0      | 0       | -1      | 0       |
| 25       | Padrão     | -2     | -4     | -8     | -3     | 0      | -1     | -3     | -3     | -4     | -2      | -5      | -8      |
| 26       | Padrão     | 1      | -3     | -7     | -3     | 1      | 4      | 3      | 3      | -1     | 0       | -3      | -7      |

OD: Olho direito

**Tabela 9- Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho esquerdo entre atendimentos 1 e 2, gráfico de horas, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | 1 h OE | 2 h OE | 3h OE | 4 h OE | 5 h OE | 6 h OE | 7 h OE | 8 h OE | 9 h OE | 10 h OE | 11 h OE | 12 h OE |
|----------|------------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1        | Estendido  | -19    | 5      | 9     | 2      | -2     | 30     | -29    | -20    | -6     | -2      | 29      | 37      |
| 2        | Estendido  | -22    | 2      | -6    | 0      | -32    | -52    | -30    | -5     | 2      | -9      | -21     | -30     |
| 3        | Estendido  | -10    | -10    | -4    | 0      | 0      | 0      | -10    | -2     | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 4        | Estendido  | 0      | 0      | -6    | 0      | 0      | 0      | 0      | -1     | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 5        | Estendido  | -7     | -2     | 0     | -1     | 0      | 1      | -82    | 3      | 3      | 13      | 6       | 5       |
| 6        | Estendido  | 0      | 0      | -10   | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | -8     | 0       | 0       | 2       |
| 7        | Estendido  | 8      | -2     | 0     | 0      | -2     | -6     | 6      | 1      | 4      | 1       | -11     | -5      |
| 8        | Estendido  | 36     | 2      | 4     | -13    | -19    | 25     | -9     | 2      | -11    | 0       | 0       | -22     |
| 9        | Estendido  | -14    | -7     | 5     | 21     | 7      | -16    | -20    | -7     | -4     | -5      | 25      | 25      |
| 10       | Estendido  | 18     | 20     | 7     | 14     | 56     | 0      | -26    | 10     | 4      | 31      | 30      | 12      |
| 11       | Estendido  | 13     | -2     | -9    | 1      | 11     | -48    | -56    | -49    | 10     | 12      | -64     | -67     |
| 12       | Estendido  | -12    | 3      | 8     | 4      | -11    | 36     | 57     | 6      | -26    | -7      | 18      | 6       |
| 13       | Estendido  | -36    | -12    | -1    | -5     | -13    | -50    | -33    | 14     | -9     | 5       | -88     | -1      |
| 14       | Estendido  | 3      | -13    | -17   | -33    | -31    | 62     | 54     | 13     | 24     | 32      | -10     | 29      |
| 15       | Padrão     | 0      | -4     | -4    | -3     | 3      | -13    | -8     | -22    | -1     | -10     | -2      | 0       |
| 16       | Padrão     | 2      | 0      | 0     | 8      | -1     | -1     | -6     | -7     | 1      | 5       | 19      | 1       |
| 17       | Padrão     | 0      | 0      | -9    | -7     | 0      | 0      | 0      | 0      | -14    | 0       | 0       | 0       |
| 18       | Padrão     | -24    | -6     | 0     | 16     | 24     | -28    | -26    | -24    | 0      | 9       | 3       | 7       |
| 19       | Padrão     | 0      | 0      | 0     | 2      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 20       | Padrão     | 2      | 1      | -37   | -25    | -13    | 9      | 12     | 14     | 1      | 0       | 2       | 6       |
| 21       | Padrão     | 0      | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 22       | Padrão     | 0      | -3     | -2    | -2     | 1      | 0      | 0      | -1     | -5     | 0       | -1      | 0       |
| 23       | Padrão     | 0      | 1      | -4    | 0      | 0      | 2      | 0      | -3     | -1     | 0       | 2       | 2       |
| 24       | Padrão     | 0      | -2     | 0     | -2     | -2     | 1      | 1      | -4     | -3     | 0       | 0       | 1       |
| 25       | Padrão     | -5     | -3     | -4    | -4     | -4     | -7     | -3     | -6     | -4     | -6      | -3      | -6      |
| 26       | Padrão     | -1     | -3     | -4    | -4     | 0      | -7     | -3     | -6     | -3     | -5      | -4      | -6      |

OE: olho esquerdo.

**Tabela 10 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho direito entre atendimentos 1 e 2, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Foveolar OD | Superior Parafoveolar OD | Nasal Parafoveolar OD | Inferior Parafoveolar OD | Temporal Parafoveolar OD | Superior Perifoveolar OD | Nasal Perifoveolar OD | Inferior Perifoveolar OD | Temporal Perifoveolar OD |
|----------|------------|-------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1        | Estendido  | -6          | -8                       | -8                    | -5                       | -10                      | -8                       | -9                    | -13                      | -37                      |
| 2        | Estendido  | -17         | -10                      | -3                    | -11                      | -6                       | -8                       | -3                    | -12                      | -4                       |
| 3        | Estendido  | 7           | -3                       | 0                     | 0                        | -1                       | 0                        | 0                     | 0                        | -3                       |
| 4        | Estendido  | -7          | -2                       | 0                     | 0                        | -10                      | 0                        | 0                     | 0                        | -7                       |
| 5        | Estendido  | 27          | 10                       | -8                    | 4                        | 14                       | 8                        | -21                   | -13                      | 35                       |
| 6        | Estendido  | 5           | 0                        | 0                     | 0                        | -4                       | -4                       | 0                     | 0                        | -4                       |
| 7        | Estendido  | 6           | -1                       | -3                    | -2                       | -7                       | -3                       | 1                     | 3                        | -4                       |
| 8        | Estendido  | -5          | 0                        | -8                    | 1                        | -6                       | 1                        | -4                    | 0                        | -6                       |
| 9        | Estendido  | 9           | -18                      | -27                   | -25                      | -21                      | -28                      | -45                   | -50                      | -32                      |
| 10       | Estendido  | -3          | 48                       | 31                    | 43                       | 45                       | 56                       | 47                    | 52                       | 41                       |
| 11       | Estendido  | -41         | -53                      | -35                   | -70                      | -80                      | -44                      | -9                    | -38                      | -71                      |
| 12       | Estendido  | 67          | 49                       | 34                    | 43                       | 56                       | 20                       | 17                    | 18                       | 26                       |
| 13       | Estendido  | -24         | -18                      | -18                   | -15                      | -9                       | -25                      | -24                   | -13                      | -11                      |
| 14       | Estendido  | -113        | 8                        | 0                     | 9                        | -1                       | 26                       | 27                    | 18                       | 12                       |
| 15       | Padrão     | 3           | 0                        | -2                    | 0                        | -6                       | 0                        | -1                    | 0                        | -5                       |
| 16       | Padrão     | -8          | -4                       | -10                   | 0                        | 0                        | 0                        | -3                    | -2                       | 0                        |
| 17       | Padrão     | -3          | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | -5                       |
| 18       | Padrão     | 1           | 9                        | 3                     | 4                        | -3                       | -9                       | -4                    | 8                        | -3                       |
| 19       | Padrão     | 2           | 0                        | 0                     | -72                      | 0                        | 0                        | 0                     | 49                       | 0                        |
| 20       | Padrão     | 3           | -6                       | 3                     | 2                        | -4                       | -7                       | 29                    | 3                        | -35                      |
| 21       | Padrão     | 3           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        |
| 22       | Padrão     | -5          | 0                        | 0                     | 1                        | -4                       | 1                        | -1                    | 2                        | -3                       |
| 23       | Padrão     | 2           | 0                        | -3                    | 0                        | -4                       | 0                        | -4                    | 0                        | -2                       |
| 24       | Padrão     | -4          | 0                        | -5                    | 0                        | -4                       | 1                        | -1                    | -2                       | -4                       |
| 25       | Padrão     | -23         | -7                       | -9                    | -6                       | -9                       | -4                       | -6                    | -10                      | -8                       |
| 26       | Padrão     | -1          | -7                       | -6                    | -1                       | -3                       | -3                       | -5                    | -8                       | -4                       |

OD: Olho direito.

**Tabela 11 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho esquerdo entre atendimentos 1 e 2, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Foveolar OE | Superior Parafoveolar OE | Nasal Parafoveolar OE | Inferior Parafoveolar OE | Temporal Parafoveolar OE | Superior Perifoveolar OE | Nasal Perifoveolar OE | Inferior Perifoveolar OE | Temporal Perifoveolar OE |
|----------|------------|-------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1        | Estendido  | 1           | -4                       | -5                    | -5                       | -6                       | -9                       | -28                   | -8                       | -4                       |
| 2        | Estendido  | -15         | -2                       | -3                    | -2                       | -2                       | 0                        | 0                     | -8                       | -4                       |
| 3        | Estendido  | -2          | 0                        | 1                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | -2                       | 0                        |
| 4        | Estendido  | -5          | 0                        | 0                     | 0                        | -3                       | 0                        | 0                     | 0                        | -2                       |
| 5        | Estendido  | 6           | 5                        | 4                     | 7                        | 4                        | 2                        | 3                     | -22                      | 1                        |
| 6        | Estendido  | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | -2                       | 0                        |
| 7        | Estendido  | 10          | 9                        | 12                    | 10                       | 9                        | -4                       | 5                     | -1                       | 8                        |
| 8        | Estendido  | -3          | 0                        | -3                    | 0                        | 0                        | -4                       | -3                    | 0                        | -4                       |
| 9        | Estendido  | 6           | -28                      | -27                   | -23                      | -23                      | -42                      | -45                   | -39                      | -34                      |
| 10       | Estendido  | 10          | 49                       | 42                    | 59                       | 32                       | 41                       | 48                    | 55                       | 42                       |
| 11       | Estendido  | -36         | -57                      | -56                   | -74                      | -55                      | -41                      | -35                   | -33                      | -35                      |
| 12       | Estendido  | 56          | 63                       | -37                   | 61                       | 64                       | 30                       | 32                    | 26                       | 28                       |
| 13       | Estendido  | -32         | -40                      | -39                   | -35                      | -33                      | -23                      | -36                   | -31                      | -18                      |
| 14       | Estendido  | -2          | 11                       | 13                    | 8                        | 8                        | 35                       | 37                    | 23                       | 20                       |
| 15       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | -12                      | 0                        | 0                        | -17                   | -5                       | -9                       |
| 16       | Padrão     | -11         | 0                        | 0                     | -2                       | -10                      | 0                        | 0                     | -3                       | -10                      |
| 17       | Padrão     | -10         | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | -6                       | -7                       |
| 18       | Padrão     | 5           | 10                       | 22                    | 9                        | 8                        | 4                        | 3                     | -52                      | 6                        |
| 19       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        |
| 20       | Padrão     | 5           | 0                        | 4                     | 4                        | 7                        | 5                        | 6                     | 6                        | 4                        |
| 21       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        |
| 22       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | -4                       | 0                        | -2                    | -1                       | -6                       |
| 23       | Padrão     | 5           | 0                        | -3                    | 0                        | -3                       | 1                        | 1                     | 0                        | 0                        |
| 24       | Padrão     | -8          | 0                        | -2                    | 0                        | -3                       | 1                        | -7                    | 0                        | -2                       |
| 25       | Padrão     | -29         | -5                       | 9                     | -6                       | -18                      | -8                       | -4                    | -204                     | -3                       |
| 26       | Padrão     | 4           | 1                        | 14                    | -4                       | -14                      | -7                       | -3                    | 49                       | -1                       |

OE: olho esquerdo.

**Tabela 12 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito e olho esquerdo entre pré e pós tratamento, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Média OD | Média OE | Superior OD | Nasal OD | Inferior OD | Temporal OD | Superior OE | Nasal OE | Inferior OE | Temporal OE |
|----------|------------|----------|----------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|----------|-------------|-------------|
| 1        | Estendido  | -5       | 4        | -4          | -9       | -12         | 2           | 17          | -7       | -2          | 7           |
| 2        | Estendido  | -19      | -18      | -14         | -9       | -37         | -16         | -31         | -10      | -36         | 4           |
| 3        | Estendido  | 5        | 3        | 0           | -16      | -4          | -9          | -5          | -14      | -14         | -8          |
| 4        | Estendido  | -5       | -5       | -14         | -1       | 1           | -12         | -8          | 8        | 0           | 19          |
| 5        | Estendido  | 17       | 23       | 2           | 11       | 5           | 1           | 4           | 5        | 6           | 4           |
| 6        | Estendido  | 5        | 2        | 9           | -12      | -23         | -2          | 10          | -3       | -5          | -4          |
| 7        | Estendido  | -1       | 3        | 3           | -2       | -3          | 4           | -2          | 5        | 9           | 5           |
| 8        | Estendido  | -8       | 0        | 0           | -6       | -2          | -9          | -2          | -2       | -3          | -7          |
| 9        | Estendido  | 2        | 4        | 2           | -1       | 6           | -2          | 1           | 0        | 13          | 0           |
| 10       | Estendido  | 1        | 8        | 6           | -4       | 3           | 0           | 6           | 26       | 1           | -2          |
| 11       | Estendido  | 1        | -5       | -3          | 11       | -5          | 1           | -7          | -2       | -7          | -1          |
| 12       | Estendido  | -3       | -5       | 1           | -2       | -90         | 80          | -13         | -5       | -4          | 0           |
| 13       | Estendido  | 1        | -5       | -5          | -6       | 11          | 3           | -9          | -5       | -8          | -1          |
| 14       | Estendido  | 5        | 3        | 20          | 2        | -3          | 10          | 2           | 4        | 5           | 3           |
| 15       | Padrão     | 3        | 1        | 0           | -4       | 0           | -3          | 0           | -8       | 0           | -2          |
| 16       | Padrão     | -1       | 2        | -9          | -2       | 4           | 3           | 15          | -1       | 4           | 3           |
| 17       | Padrão     | -5       | -3       | -10         | -10      | 2           | -9          | 0           | -12      | 0           | -2          |
| 18       | Padrão     | 12       | -5       | 2           | 1        | 46          | -3          | -8          | -5       | -10         | 3           |
| 19       | Padrão     | 5        | 0        | 0           | 0        | 0           | 0           | 0           | 0        | -3          | 0           |
| 20       | Padrão     | 10       | -2       | 6           | 3        | 29          | 2           | 16          | 0        | -4          | -20         |
| 21       | Padrão     | 0        | 2        | 0           | 0        | 0           | 0           | -6          | 0        | 0           | 0           |
| 22       | Padrão     | -7       | 0        | 0           | -2       | 1           | -6          | 0           | -4       | -3          | -4          |
| 23       | Padrão     | 4        | 2        | 0           | -1       | -4          | -1          | 0           | -2       | 0           | -1          |
| 24       | Padrão     | -2       | -4       | 0           | -3       | -2          | -2          | -2          | -2       | -2          | -3          |
| 25       | Padrão     | -5       | -10      | -3          | -12      | -1          | 0           | -3          | -4       | -9          | 0           |
| 26       | Padrão     | 0        | 2        | -3          | -12      | -1          | 1           | -2          | -11      | -9          | 0           |

OD: Olho direito; OE: olho esquerdo.

**Tabela 13 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho direito entre pré e pós tratamento, gráfico de horas, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | 1 h OD | 2 h OD | 3 h OD | 4 h OD | 5 h OD | 6 h OD | 7 h OD | 8 h OD | 9 h OD | 10 h OD | 11 h OD | 12 h OD |
|----------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1        | Estendido  | 4      | -15    | 1      | -10    | -25    | -6     | -4     | 0      | -4     | 10      | 0       | 3       |
| 2        | Estendido  | -12    | -19    | -6     | -1     | -29    | -61    | -22    | -20    | -4     | -24     | -21     | -9      |
| 3        | Estendido  | 0      | -13    | -18    | -19    | -10    | -1     | -16    | -8     | -15    | -1      | -18     | 0       |
| 4        | Estendido  | -2     | 4      | -4     | 6      | 4      | 6      | 7      | 5      | -12    | -4      | -24     | -18     |
| 5        | Estendido  | 27     | 14     | 2      | 10     | 4      | 8      | 11     | -1     | 4      | -18     | -14     | 6       |
| 6        | Estendido  | 8      | -15    | -16    | -1     | -23    | -44    | -4     | 6      | -11    | 1       | 0       | 19      |
| 7        | Estendido  | 0      | -5     | -4     | 3      | -13    | -17    | 0      | 6      | -2     | 8       | 11      | -2      |
| 8        | Estendido  | -1     | -6     | -3     | -2     | -1     | -15    | -19    | 4      | -1     | -7      | -10     | 11      |
| 9        | Estendido  | -2     | -3     | -4     | 1      | 9      | 21     | 3      | -5     | -5     | 5       | 8       | 9       |
| 10       | Estendido  | 1      | -4     | -8     | -1     | -1     | -1     | 8      | 1      | 1      | -3      | -1      | 15      |
| 11       | Estendido  | 5      | 37     | 3      | -4     | -21    | 4      | 2      | 0      | 1      | 4       | 4       | -19     |
| 12       | Estendido  | -3     | 3      | -3     | -5     | -10    | -13    | -5     | 1      | -3     | -3      | 2       | 6       |
| 13       | Estendido  | -16    | -9     | -4     | -6     | 2      | 19     | 12     | -2     | 0      | 9       | 12      | -8      |
| 14       | Estendido  | 13     | -29    | -2     | 11     | 1      | -5     | -5     | 30     | 9      | 14      | 26      | 21      |
| 15       | Padrão     | 0      | 0      | -3     | -5     | -2     | -14    | -4     | -4     | -6     | -4      | 1       | 1       |
| 16       | Padrão     | -13    | 1      | 6      | -11    | -3     | 8      | 8      | 10     | -1     | 1       | -2      | -13     |
| 17       | Padrão     | 0      | 0      | 0      | -2     | 0      | 0      | 0      | -7     | -7     | 0       | 0       | 0       |
| 18       | Padrão     | 15     | 4      | -5     | 7      | 34     | 103    | 1      | -7     | 1      | -3      | -11     | 5       |
| 19       | Padrão     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 20       | Padrão     | 5      | -15    | 1      | 1      | -4     | 49     | 43     | 1      | 4      | -18     | 3       | -12     |
| 21       | Padrão     | 0      | 0      | 0      | 20     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 22       | Padrão     | 1      | -6     | -3     | -1     | 0      | 3      | -3     | -3     | -4     | -3      | 0       | 1       |
| 23       | Padrão     | 0      | -3     | -1     | -2     | -3     | 0      | 1      | -4     | -2     | 0       | -2      | 1       |
| 24       | Padrão     | 0      | -1     | -1     | -2     | 0      | -1     | -1     | -4     | 0      | 0       | -1      | 0       |
| 25       | Padrão     | -2     | -4     | -8     | -3     | 0      | -1     | -3     | -3     | -4     | -2      | -5      | -8      |
| 26       | Padrão     | 1      | -3     | -7     | -3     | 1      | 4      | 3      | 3      | -1     | 0       | -3      | -7      |

OD: Olho direito.

**Tabela 14 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do olho esquerdo entre pré e pós tratamento, gráfico de horas, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | 1 h OE | 2 h OE | 3h OE | 4 h OE | 5 h OE | 6 h OE | 7 h OE | 8 h OE | 9 h OE | 10 h OE | 11 h OE | 12 h OE |
|----------|------------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1        | Estendido  | -23    | 5      | 14    | 6      | -4     | 28     | -31    | -16    | -6     | 0       | 41      | 35      |
| 2        | Estendido  | -25    | 3      | 2     | 5      | -21    | -51    | -34    | -10    | -5     | -16     | -35     | -33     |
| 3        | Estendido  | -12    | -14    | -7    | -3     | 0      | 0      | -10    | -2     | -7     | -6      | 0       | 0       |
| 4        | Estendido  | -16    |        | -10   | -4     | 22     | -11    | -5     | -7     | -1     | 0       | 3       | -2      |
| 5        | Estendido  | -4     | 1      | 1     | 2      | 11     | 13     | 11     | 3      | 7      | 9       | 18      | 9       |
| 6        | Estendido  | 18     | 6      | -9    | 2      | 6      | -7     | -12    | 1      | -13    | -7      | -1      | 18      |
| 7        | Estendido  | 7      | 8      | -1    | 8      | 9      | 7      | 11     | -1     | 5      | 8       | 2       | -7      |
| 8        | Estendido  | 36     | 2      | 4     | -16    | -19    | 25     | -9     | 2      | -11    | 0       | 0       | -23     |
| 9        | Estendido  | -7     | -16    | -3    | -5     | -3     | 28     | 12     | 4      | 4      | -11     | -1      | 14      |
| 10       | Estendido  | 2      | 5      | -5    | -6     | -4     | -2     | 9      | 4      | 4      | 70      | 13      | 3       |
| 11       | Estendido  | 0      | 0      | -1    | 0      | 3      | -14    | -11    | -4     | 2      | -5      | -13     | -9      |
| 12       | Estendido  | -16    | -4     | 0     | 3      | 1      | -5     | -9     | -10    | -4     | 0       | -19     | -5      |
| 13       | Estendido  | 0      | 0      | 0     | -1     | -7     | -7     | -10    | -3     | -4     | -6      | -74     | -13     |
| 14       | Estendido  | -11    | -4     | 0     | 11     | 10     | 8      | -4     | 2      | 1      | 9       | 3       | 12      |
| 15       | Padrão     | 0      | -4     | -4    | -3     | 3      | -13    | -8     | -22    | -1     | -10     | -2      | 0       |
| 16       | Padrão     | 6      | 0      | 4     | 7      | 6      | 2      | 3      | -7     | 1      | 3       | 26      | 14      |
| 17       | Padrão     | 0      | 0      | -9    | -7     | 0      | 0      | 0      | 0      | -14    | 0       | 0       | 0       |
| 18       | Padrão     | -24    | -6     | 0     | 16     | 24     | -28    | -26    | -24    | 0      | 9       | 3       | 7       |
| 19       | Padrão     | 0      | 0      | 0     | 2      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 20       | Padrão     | 9      | -5     | -40   | -19    | -3     | -13    | 5      | 0      | -3     | 1       | 18      | 20      |
| 21       | Padrão     | 0      | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| 22       | Padrão     | 0      | -3     | -2    | -2     | 1      | 0      | 0      | -1     | -5     | 0       | -1      | 0       |
| 23       | Padrão     | 0      | 1      | -4    | 0      | 0      | 2      | 0      | -3     | -1     | 0       | 2       | 2       |
| 24       | Padrão     | 0      | -2     | 0     | -2     | -2     | 1      | 1      | -4     | -3     | 0       | 0       | 1       |
| 25       | Padrão     | -5     | -3     | -4    | -4     | -4     | -7     | -3     | -6     | -4     | -6      | -3      | -6      |
| 26       | Padrão     | -1     | -3     | -4    | -4     | 0      | -7     | -3     | -6     | -3     | -5      | -4      | -6      |

OE: olho esquerdo.



**Tabela 15 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho direito pré e pós tratamento, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Foveolar OD | Superior Parafoveolar OD | Nasal Parafoveolar OD | Inferior Parafoveolar OD | Temporal Parafoveolar OD | Superior Perifoveolar OD | Nasal Perifoveolar OD | Inferior Perifoveolar OD | Temporal Perifoveolar OD |
|----------|------------|-------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1        | Estendido  | -4          | -6                       | -8                    | -8                       | -10                      | -10                      | -15                   | -21                      | -36                      |
| 2        | Estendido  | -24         | -8                       | -6                    | -11                      | -9                       | -8                       | -4                    | -12                      | -8                       |
| 3        | Estendido  | 1           | -3                       | 0                     | 0                        | -11                      | 0                        | 0                     | -4                       | -6                       |
| 4        | Estendido  | 0           | 3                        | -12                   | -2                       | 5                        | 12                       | -44                   | -37                      | 48                       |
| 5        | Estendido  | 27          | 5                        | 5                     | 8                        | 4                        | 2                        | 4                     | 7                        | 4                        |
| 6        | Estendido  | 2           | 3                        | 3                     | 0                        | -5                       | 1                        | 1                     | -3                       | -2                       |
| 7        | Estendido  | 6           | 8                        | 5                     | 8                        | 8                        | 5                        | 2                     | 6                        | 4                        |
| 8        | Estendido  | -3          | 0                        | -10                   | 1                        | -10                      | 1                        | -6                    | 0                        | -10                      |
| 9        | Estendido  | -3          | 7                        | -4                    | -3                       | -2                       | 10                       | -3                    | -3                       | -1                       |
| 10       | Estendido  | -5          | 2                        | -8                    | -9                       | -4                       | 1                        | -12                   | -7                       | -4                       |
| 11       | Estendido  | 9           | 7                        | 21                    | 11                       | -4                       | -3                       | 36                    | 4                        | -29                      |
| 12       | Estendido  | -2          | 0                        | 0                     | 1                        | 2                        | 2                        | 0                     | 2                        | 2                        |
| 13       | Estendido  | -8          | 0                        | -6                    | -3                       | -2                       | -5                       | 0                     | 2                        | -5                       |
| 14       | Estendido  | -108        | -104                     | -48                   | 1                        | -6                       | -2                       | -3                    | 6                        | -2                       |
| 15       | Padrão     | 3           | 0                        | -2                    | 0                        | -6                       | 0                        | -1                    | 0                        | -5                       |
| 16       | Padrão     | -8          | 5                        | 7                     | -1                       | -17                      | -8                       | 23                    | 6                        | -43                      |
| 17       | Padrão     | -3          | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | -5                       |
| 18       | Padrão     | 1           | 9                        | 3                     | 4                        | -3                       | -9                       | -4                    | 8                        | -3                       |
| 19       | Padrão     | 2           | 0                        | 0                     | -72                      | 0                        | 0                        | 0                     | 49                       | 0                        |
| 20       | Padrão     | -1          | -5                       | 0                     | -2                       | -9                       | 9                        | 29                    | 0                        | -39                      |
| 21       | Padrão     | 3           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        |
| 22       | Padrão     | -5          | 0                        | 0                     | 1                        | -4                       | 1                        | -1                    | 2                        | -3                       |
| 23       | Padrão     | 2           | 0                        | -3                    | 0                        | -4                       | 0                        | -4                    | 0                        | -2                       |
| 24       | Padrão     | -4          | 0                        | -5                    | 0                        | -4                       | 1                        | -1                    | -2                       | -4                       |
| 25       | Padrão     | -23         | -7                       | -9                    | -6                       | -9                       | -4                       | -6                    | -10                      | -8                       |
| 26       | Padrão     | -1          | -7                       | -6                    | -1                       | -3                       | -3                       | -5                    | -8                       | -4                       |

OD: Olho direito.

**Tabela 16 - Dados da variação da tomografia de coerência óptica da análise da espessura macular do olho esquerdo entre pré e pós tratamento, medida em micrômetros.**

| Paciente | Tratamento | Foveolar OE | Superior Parafoveolar OE | Nasal Parafoveolar OE | Inferior Parafoveolar OE | Temporal Parafoveolar OE | Superior Perifoveolar OE | Nasal Perifoveolar OE | Inferior Perifoveolar OE | Temporal Perifoveolar OE |
|----------|------------|-------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1        | Estendido  | 3           | -3                       | -4                    | -4                       | -7                       | -13                      | -23                   | -8                       | -7                       |
| 2        | Estendido  | -14         | 9                        | 8                     | 9                        | 18                       | 7                        | 8                     | -7                       | 5                        |
| 3        | Estendido  | -3          | 0                        | 1                     | -2                       | -2                       | 0                        | 0                     | -12                      | -3                       |
| 4        | Estendido  | -4          | 8                        | -1                    | 0                        | 6                        | 15                       | -4                    | 0                        | 13                       |
| 5        | Estendido  | 4           | -2                       | 0                     | -4                       | 1                        | -2                       | 0                     | -3                       | -2                       |
| 6        | Estendido  | 2           | 2                        | 0                     | 0                        | 0                        | -5                       | -2                    | -8                       | 0                        |
| 7        | Estendido  | 13          | 11                       | 13                    | 10                       | 10                       | 0                        | 2                     | -2                       | 7                        |
| 8        | Estendido  | -4          | 0                        | -7                    | 0                        | -4                       | -4                       | -3                    | 0                        | -10                      |
| 9        | Estendido  | 0           | 0                        | -5                    | -1                       | -3                       | 3                        | -2                    | -4                       | -4                       |
| 10       | Estendido  | 5           | 3                        | -3                    | -6                       | -2                       | -4                       | -34                   | -6                       | 27                       |
| 11       | Estendido  | 9           | 7                        | 8                     | 11                       | 8                        | 0                        | 8                     | 9                        | 5                        |
| 12       | Estendido  | -4          | -3                       | -3                    | -2                       | -3                       | 2                        | -1                    | -4                       | -2                       |
| 13       | Estendido  | -5          | 1                        | 0                     | -4                       | -2                       | 12                       | 2                     | 3                        | 3                        |
| 14       | Estendido  | -8          | -10                      | -6                    | -6                       | -8                       | -5                       | 2                     | 0                        | -4                       |
| 15       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | -12                      | 0                        | 0                        | -17                   | -5                       | -9                       |
| 16       | Padrão     | -11         | 14                       | 1                     | 6                        | 0                        | -6                       | 4                     | 9                        | -15                      |
| 17       | Padrão     | -10         | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | -6                       | -7                       |
| 18       | Padrão     | 5           | 10                       | 22                    | 9                        | 8                        | 4                        | 3                     | -52                      | 6                        |
| 19       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        |
| 20       | Padrão     | 0           | 2                        | 0                     | 2                        | 2                        | -3                       | 5                     | 5                        | -1                       |
| 21       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        | 0                        | 0                     | 0                        | 0                        |
| 22       | Padrão     | 0           | 0                        | 0                     | 0                        | -4                       | 0                        | -2                    | -1                       | -6                       |
| 23       | Padrão     | 5           | 0                        | -3                    | 0                        | -3                       | 1                        | 1                     | 0                        | 0                        |
| 24       | Padrão     | -8          | 0                        | -2                    | 0                        | -3                       | 1                        | -7                    | 0                        | -2                       |
| 25       | Padrão     | -29         | -5                       | 9                     | -6                       | -18                      | -8                       | -4                    | 48                       | -3                       |
| 26       | Padrão     | 4           | 1                        | 14                    | -4                       | -14                      | -7                       | -3                    | 49                       | -1                       |

OE: olho esquerdo.

No grupo estendido, ao longo do tratamento, três apresentaram redução de pelo menos uma linha de visão na aferição da acuidade visual, além, também, de alteração no teste de Ishihara. Dois casos apresentaram alteração apenas no teste de Ishihara, sem perdas de linhas de visão. Nenhuma dessas alterações foi observada no grupo padrão ( $p=0,043$ ).

Os pacientes com redução da acuidade visual e/ou alteração no teste de Ishihara apresentaram maior delta percentual de decréscimo, quando comparado aos demais pacientes, na espessura da OCT de disco óptico inferior de olho direito ( $p=0,046$ ), da OCT de cinco horas de olho direito ( $p=0,003$ ), da OCT de sete horas de olho esquerdo ( $p=0,001$ ) ao comparar o atendimento inicial e o atendimento de dois meses.

Os pacientes com redução da acuidade visual e/ou alteração no teste de Ishihara apresentaram maior delta percentual de decréscimo entre o primeiro e o segundo atendimento, quando comparado aos demais pacientes, na espessura da OCT de mácula de olho direito parafoveolar superior ( $p=0,043$ ), parafoveolar nasal ( $p=0,009$ ), perifoveolar superior ( $p=0,044$ ), perifoveolar nasal ( $p=0,005$ ), perifoveolar inferior ( $p=0,001$ ); em olho esquerdo parafoveolar superior ( $p=0,029$ ), parafoveolar nasal ( $p=0,038$ ), perifoveolar inferior ( $p=0,01$ ). A mesma comparação não apresentou significância estatística ao comparar o pré e pós tratamento.

Temos cinco (35,7%) casos de evento adverso no grupo estendido e nenhum (0,0%) no grupo padrão. Observamos pelo teste exato de Fisher que o grupo estendido apresenta percentual de casos com evento adverso significativamente maior que o grupo padrão ( $p=0,043$ ). Vale ressaltar que fora incluído como evento adverso redução da acuidade visual e/ou alteração ao teste de Ishihara

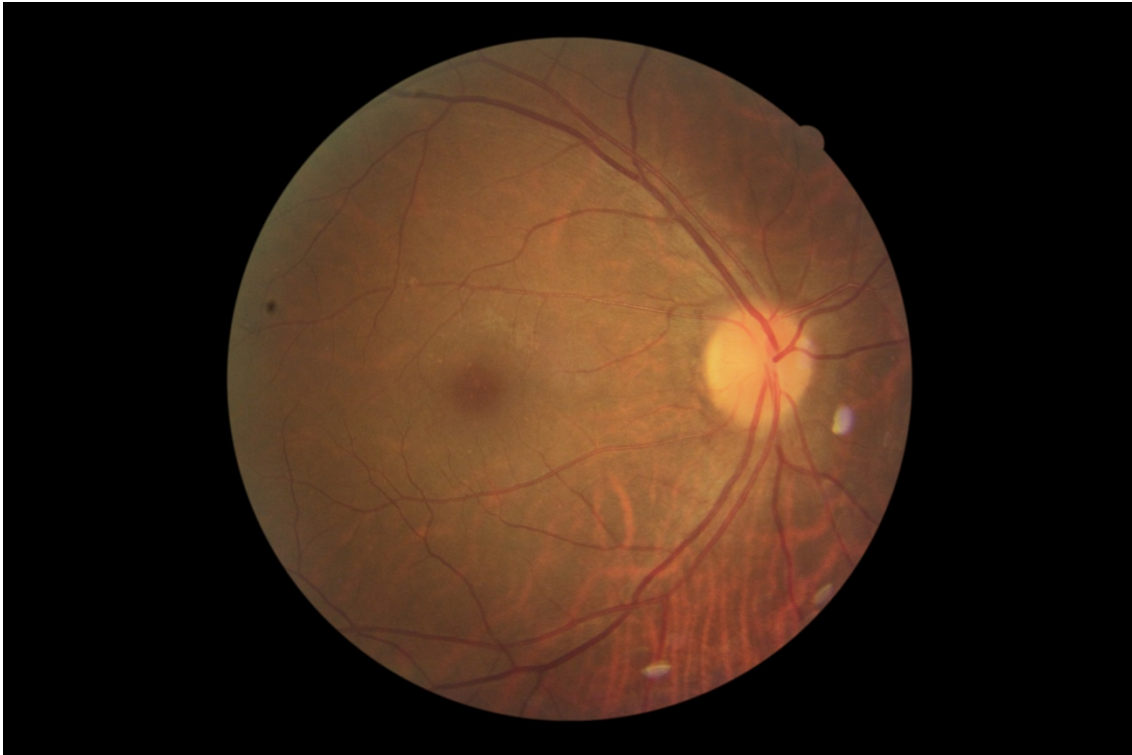
durante o tratamento com etambutol. Os valores de acuidade visual corrigida final dos cinco pacientes e o mês de tratamento de surgimento do evento adverso estão descritos na **Tabela 17**.

**Tabela 17 – Pacientes com eventos adversos: tempo de tratamento e acuidade visual final.**

| Paciente | Tempo de tratamento | AV c/c final OD | AV c/c final OE |
|----------|---------------------|-----------------|-----------------|
| 1        | 12 meses            | 20/200          | 20/100          |
| 2        | 10 meses            | 20/100          | 20/60           |
| 3        | 10 meses            | 20/20           | 20/20           |
| 4        | 8 meses             | 20/30           | 20/30           |
| 5        | 6 meses             | 20/20           | 20/20           |

OD: Olho direito; OE: Olho esquerdo.

Após interrupção do etambutol, houve recuperação completa da visão em três dos cinco casos. Os outros dois tiveram recuperação apenas parcial e desenvolveram palidez de disco óptico, conforme **Figura 3**, mais acentuada em setor temporal.



**Figura 3 - Retinografia colorida bilateral de paciente após suspensão do etambutol.**

## 6. DISCUSSÃO

Desde sua introdução em 1961, o etambutol tem sido utilizado no tratamento de tuberculose. A Diretriz da Organização Mundial da Saúde de 2009 recomenda a adição de etambutol durante todo o tratamento padronizado de novos casos de TB ativa em populações com aumento na prevalência de resistência à isoniazida, para reduzir o risco de criação de cepas resistentes a múltiplas drogas, nas quais o Brasil está incluso.<sup>2</sup>

Os efeitos colaterais do etambutol foram primeiramente descritos em<sup>28,29</sup> relatou que a toxicidade ocular do medicamento não seria motivo de nenhuma preocupação quando administrado em dosagens baixas (inferiores a 25 mg / kg / dia) e por curtos períodos<sup>29</sup>. Estudos recentes mostram pessoas que receberam 25mg / kg / dia tiveram de 5 % a 6 % de incidência de neuropatia óptica, e a incidência de neuropatia óptica com dosagens de 15 mg / kg / dia foi declaradamente menor do que 1%<sup>30,31</sup>. É digno de nota que a maioria destes relatórios são de centros de referência terciária e podem ser encontrados viés de detecção porque casos graves tendem a ser referidos. Portanto, a verdadeira incidência da óptica neuropatia pode ser desconhecida.

Regimes atuais recomendam dosagens de 15 mg / kg por dia em doentes que não receberam terapia prévia antituberculose. Se receberam terapia antituberculose antes, o tratamento inicial com 25 mg / kg / dia durante 60 dias, seguidos de 15 mg / kg / dia<sup>32</sup>.

O esquema básico atual de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil fora adotado a partir de 2010 para casos novos de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, infectados ou não pelo HIV e também para casos de retratamentos para pacientes com mais de 10 anos de idade, em comprimidos

dose fixa combinada de 150mg de rifampicina, 75mg de isoniazida, 400mg de pirazinamida e 275mg de etambutol. Para crianças com menos de dez anos de idade, a combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida permanece. A quantidade de comprimidos administrados por dia é estabelecida de acordo com a faixa de peso: entre 20 e 35 kg são dois comprimidos por dia; entre 36 e 50 kg são três comprimidos por dia e em mais de 50 kg são quatro comprimidos por dia. Em esquemas especiais, a dose do comprimido utilizado é 400 mg de etambutol administrado de acordo com a faixa de peso: entre 20 e 35 kg são um ou dois comprimidos por dia; entre 36 e 50 kg são dois ou três comprimidos por dia e em mais de 50 kg são três comprimidos por dia. Nos regimes de tratamento para multiresistência, a dosagem também é definida de acordo com a faixa de peso: até 20 kg é usado 25mg / kg / dia; entre 21 e 35 kg são de 400 a 800 mg / dia; entre 36 e 50 kg são de 800 a 1200 mg / dia e mais de 50 kg são 1200 mg / dia, conforme prescrito pelo médico assistente.<sup>33</sup>

Ressalta-se que o etambutol é eliminado por via renal tanto por filtração glomerular, quanto por secreção tubular<sup>34</sup>. Por esta razão, qualquer doença dos rins poderia impactar na capacidade do paciente para remover etambutol a partir do soro. Pacientes com doença renal devem ter sua dose ajustada com base na sua taxa de filtração glomerular. Nesta pesquisa, a dosagem de creatinina sérica de todos os participantes estava dentro da faixa de normalidade.

Outro fator que pode impactar na dosagem do etambutol são os antiácidos que contém alumínio, eles atuam diminuindo a absorção da droga.<sup>1</sup> No caso do estudo, nenhum dos pacientes estava em uso de medicamentos dessa classe.

Devido ao aumento na ocorrência de infecções por micobactérias multiresistentes, a prescrição de doses mais elevadas de etambutol por longos

períodos de tempo, tornou-se uma necessidade. Isso aumenta o risco de efeitos colaterais de etambutol<sup>35</sup>.

Características clínicas da neuropatia óptica induzida por etambutol se assemelham aos de uma neuropatia óptica compressiva com quadro de neurite retrobulbar em curso clínico subagudo com redução da sensibilidade ao contraste, perda indolor de visão central, escotomas cecocentral e discromatopsia. Os sintomas geralmente aparecem entre quatro e doze meses após o início do etambutol, mas, raramente, também podem ocorrer dentro de poucos dias do início da terapia.<sup>36</sup> A fundoscopia é tipicamente normal, especialmente nos estágios iniciais da doença. Portanto, estudos que avaliem os fatores de risco para desenvolvimento da neuropatia óptica pelo uso de etambutol, assim como o reconhecimento de testes que possam identificar precocemente os sinais dessa neuropatia, são importantes e necessários para a prática médica.

Embora o exato mecanismo deste efeito neurotóxico ocular ser em grande parte desconhecido, estudos em animais demonstraram toxicidade do etambutol nas células ganglionares da retina de ratos com formação de vacúolo em neurônios e astrócitos após a exposição ao etambutol em modelos de animais<sup>37</sup>.

Etambutol atua como um quelante de metal. Considerando que isso evita a síntese da parede celular em micobactérias por inibição da arabinosil transferase, também pode ter uma série de efeitos adversos nas células humanas também. Há a hipótese de que pode resultar da fosforilação oxidativa interrompida secundária à redução do cobre disponível nas mitocôndrias humanas<sup>38</sup> ou da ativação lisossômica inibida devido à quelação do zinco<sup>39,40</sup>.



Há autores que sugerem que os efeitos tóxicos do etambutol são reversíveis<sup>41,42</sup>. No entanto, outros estudos relataram que, mesmo depois da paralisação do etambutol, 40-50 % dos pacientes experimentaram permanente perda da acuidade visual<sup>43,44</sup>. Nesta presente análise, observou-se que dois casos, 40% dos que apresentaram efeitos adversos, não recuperaram completamente a visão após a interrupção do etambutol e, além disso, desenvolveram palidez de disco óptico, caracterizando dano estrutural permanente. O risco de perda visual definitiva reforça a necessidade de diagnóstico precoce da neuropatia e interrupção imediata da medicação.

Estimativas recentes sugerem que a prevalência de neuropatia óptica por etambutol em pacientes tratados com *Mycobacterium tuberculosis* é cerca de 1-2%.<sup>18,19,23,45</sup> Chen et al.<sup>23</sup> em 2015 relataram a incidência dessa neuropatia em 4 803 pacientes diagnosticados com tuberculose durante um período de 10 anos no sul de Taiwan. Eles descobriram que a incidência foi de 1,29%, com uma dose média de etambutol de 16 mg / kg por dia. No presente estudo 19,23% (cinco) dos pacientes apresentaram toxicidade ocular por etambutol.

Outro estudo recente de 2016<sup>46</sup> relatando 415 pacientes não imunocomprometidos que tomaram etambutol para tuberculose ou doença pulmonar complexa de *Mycobacterium avium* encontrou uma incidência de 0,7%. Neste estudo, a dose diária de etambutol foi de 14,5 mg / kg por dia, e em pacientes que tomavam menos de 15 mg / kg por dia de etambutol, a incidência era baixa em 0,3% e não em zero. Embora esses estudos tenham mostrado um risco relativamente pequeno de toxicidade ocular, o risco varia muito com a dose de etambutol.

Discromatopsia é relatada como o primeiro sintoma da neuropatia óptica tóxica. Garg et al. observaram anormalidades da visão da cor em 12,6% dos olhos de 64 doentes estudados <sup>47</sup>. Por isso o teste de Ishihara fora usado para observar perda de sensibilidade a cores. Vale ressaltar que este teste é considerado o padrão ouro para identificação das deficiências congênitas para visão de cores, mas também pode ser usado nas deficiências adquiridas <sup>48-50</sup>. Na presente pesquisa, a positividade de deste teste esteve associado aos casos com maior redução da espessura retiniana pela OCT e com todos os pacientes que tiveram redução da acuidade visual.

O Teste de Farnsworth-Munsell seria a primeira indicação para detecção de perda da visão cromática adquirida, mas não fora escolhido para o presente estudo devido a sua menor disponibilidade e maior complexidade na realização o que a limita o seu uso a médicos oftalmologistas.

A grade de Amsler se mostrou irrelevante nesta análise, pois, não houve registro de alteração em nenhum dos participantes.

Alguns poucos trabalhos demonstraram a utilidade da tomografia de coerência óptica (OCT) na detecção de alterações retinianas em portadores de neuropatia óptica associada ao uso do etambutol <sup>51</sup>. A hipótese que prevalece é que estas alterações provoquem defeitos do feixe papilomacular <sup>51-53</sup>.

A maior parte dos estudos utilizando OCT relatou que a espessura da CFNR reduz com a terapia antituberculose <sup>51,52,54,55</sup>. No entanto, contrastando com tais achados, Kyoung et al. relatou aumento na espessura da camada de fibras nervosas durante tratamento com etambutol <sup>56</sup>.

No presente estudo fora possível avaliar camada de fibras nervosas da retina em 52 olhos em uso de etambutol durante tratamento de tuberculose ou infecção

por outras micobactérias não tuberculosas, número significativo em comparação com outros estudos que avaliaram o mesmo parâmetro.<sup>51,52,54-56</sup>

Pesquisas prévias foram realizadas em one time domain OCT Stratus, geração anterior de tomógrafos, sabidamente com resolução e velocidade de escaneamento menor que spectral domain OCT Cirrus.<sup>51-54</sup>

Trabalhos publicados avaliaram espessura da CFNR em pacientes com diagnóstico prévio de neuropatia óptica por etambutol, e não aqueles durante o tratamento com a medicação, avaliados nessa pesquisa, a fim de detectar possíveis sinais precoces de alterações retinianas.<sup>51,52,54,55</sup>

Menon et al., realizou análise na Índia em pacientes em uso de etambutol em esquema padrão recomendado pela WHO para países com alta carga de tuberculose, mesmo tratamento realizado no Brasil, entretanto fora utilizado OCT Stratus e não foram avaliados indivíduos em tratamento estendido seja por resistência do *Micobacterium tuberculosis* ou por infecção por outras micobactérias.<sup>53</sup>

Neste presente estudo, observou-se que tanto pacientes em tratamento padrão, quanto em tratamento estendido, apresentaram redução significativa da espessura da camada de fibras nervosas detectada pela OCT, sendo mais acentuado nos indivíduos do grupo de tratamento estendido, mesmo em pacientes sem queixas visuais associadas, podendo indicar uma possível neurotoxicidade subclínica de desfecho em longo prazo ainda desconhecido. Interessante destacar que se é possível observar uma redução da espessura retiniana já aos dois meses do início do tratamento, principalmente naqueles pacientes com redução da acuidade visual e/ou alteração no teste de Ishihara.

Isto levanta a possibilidade de que a redução mais precoce e acentuada da camada de fibras nervosas estar envolvida no surgimento dos sintomas visuais. A neuropatia óptica do etambutol é geralmente bilateral e pode ser assimétrica.<sup>57</sup> Essa assimetria foi observada na OCT nos dois grupos estudados. Assimetria da espessura da CFNR entre olho direito e olho esquerdo após tratamento com etambutol já foi demonstrada por Zoumalan et al.,<sup>52</sup> e corrobora com os achados do presente estudo.

A utilidade clínica dos instrumentos de tomografia de coerência óptica (OCT) depende fortemente da reprodutibilidade das medidas. Pierro et al., evidenciou que um viés de escala entre os instrumentos poderia interferir com um monitoramento completo da CFNR, sugerindo que o melhor monitoramento é obtido com o mesmo operador e dispositivo.<sup>58</sup> Diante disso, o estudo vigente foi realizado com o mesmo tomógrafo e com o mesmo examinador.

Uma das limitações da pesquisa foi o fato de não termos ter avaliado o uso isolado do etambutol pelo tratamento ser esquema de dose fixa combinada padronizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Şahin et al. já evidenciaram toxicidade ocular pelo uso da isoniazida em ratos, porém, não há relatos dessa associação em seres humanos<sup>59</sup>.

Outros estudos são necessários para elucidar os fatores de risco e intervalos entre os exames de OCT para rastreamento dos sinais precoces da neuropatia óptica por etambutol. A elaboração de protocolo de triagem regular para detecção precoce de alterações visuais durante o tratamento com a medicação se faz necessário.

## 7. CONCLUSÃO

Observou-se redução da espessura da camada de fibras nervosas pela OCT nos pacientes estudados, sendo mais acentuado naqueles submetidos ao regime de tratamento estendido, podendo estar relacionado ao uso do etambutol. Tal redução foi observada já aos dois meses do início da terapia, e foi mais significativa nos casos que apresentaram alterações no teste de Ishihara.

O teste de Amsler não apresentou alteração significativa nos grupos avaliados.

A maior parte dos casos com redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina pela OCT não apresentou redução da acuidade visual ou alteração no teste de Ishihara.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- 2- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, 2009.
- 3- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-62.
- 4- Takayama K, Kilburn J. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1493–1499.
- 5- Mikusov K, Slayden R, Besra G, et al. Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2484–2489.
- 6- Wolucka B, McNeil M, de Hoffmann E, et al. Recognition of the lipid intermediate for arabinogalactan/arabinomannan biosynthesis and its relation to the mode of action of ethambutol on mycobacteria. *J Biol Chem* 1994; 269: 23328–23335.
- 7- Telenti A, Philipp W J, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a unique gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Med* 1997; 3: 567–570.
- 8- Petri Jr WA. 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. p. 1083-1101.
- 9- Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (Edinb). 2008;88(2):102-5.
- 10-Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. Int J Tubercu Lung Dis. 2013 Feb; 17(4): 447–455.
- 11-Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991 22;254(5035): 178-81.
- 12-Carl Zeiss Meditec, Inc. Manual do usuário do CIRRUS HD-OCT, Rev. A. 2015.
- 13-Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherence light. Opt Lett. 1988; 13: 186-8.
- 14-Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol. 1995; 113(3):325-32.
- 15-Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology. 1995;102(2):217-29.
- 16-Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. Arch Ophthalmol. 1997;115(11):1425-8. Erratum in: Arch Ophthalmol 1998;116(1):77.
- 17-Kemenyova P, Turcani P, Sutovsky S, Waczulikova I. Optical coherence

- tomography and its use in optical neuritis and multiple sclerosis. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115:723 – 729.
- 18-Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol* 2008; 28:269 – 277.
- 19-Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:447 – 455.
- 20-Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995; 11:411–419. 23.
- 21-Fraunfelder FW, Sadun AA, Wood T. Update on ethambutol optic neuropathy. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:615 – 618. 24.
- 22- Polak BC, Leys M, van Lith GH. Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol oculotoxicity. *Ophthalmologica* 1985; 191:223–226.
- 23-Chen SC, Lin MC, Sheu SJ. Incidence and prognostic factor of ethambutol related optic neuropathy: 10-year experience in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31:358 – 362.
- 24-Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuroophthalmol* 2013; 33:172 – 178.
- 25-Osaguona VB, Sharpe JA, Awaji SA, et al. Optic chiasm involvement on MRI with ethambutol-induced bitemporal hemianopia. *J Neuroophthalmol* 2014; 34:155 – 158.



- 26-Kho RC, Al-Obailan M, Arnold AC. Bitemporal visual field defects in ethambutol-induced optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2011; 31:121–126.
- 27-Boulanger SE, Touitou V, Le Hoang P. Bitemporal hemianopia as presenting sign of severe ethambutol toxicity. *J francois d’ophtalmologie* 2013; 36: e163 – e167.
- 28-Ronald E. Carr, M.D.; Paul Henkind, M.D. Ocular manifestations of ethambutol toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug. *Arch Ophthalmol*. 1962; 67(5): 566-571.
- 29-Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann NY Acad Sci*. 1966; 135:904–9.
- 30-Sivakumaran P, Harrison AC, Marschner J, et al. Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions. *N Z Med J* 1998; 111: 428–30.
- 31-Petri WA Jr. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex disease, and leprosy. In: Hardman JS, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1279-1280.
- 32-Mosby’s DrugConsult 2002. St Louis, Mosby. 2002.
- 33-Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria em 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.

- 34-Petri WA Jr. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 2006; 11: 47- 4.
- 35-Alvarez, K. L., & Krop, L. C. Ethambutol-induced ocular toxicity revisited. *Annals in Pharmacotherapy*, 1993. 27; 102–103.
- 36-Schild H Fox. Rapid-onset reversible ocular toxicity from ethambutol therapy. *Am J Med*. 1991; 90: 404–6.
- 37-Yoo YH, Jung KH, Sadun AA, et al. Ethambutol-induced vacuolar changes and neuronal loss in rat retinal cell culture: mediation by endogenous zinc. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 162: 107–114.
- 38-Kozak SF, Inderlied CB, Hsu HY, et al. The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implications for ethambutol-induced optic neuropathy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:83–87.
- 39-Huang SP, Chien JY, Tsai RK. Ethambutol induces impaired autophagic flux and apoptosis in the rat retina. *Dis Model Mech* 2015; 8:977–987.
- 40-Chung H, Yoon YH, Hwang JJ, et al. Ethambutol-induced toxicity is mediated by zinc and lysosomal membrane permeabilization in cultured retinal cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 235:163–170.
- 41-Chen L, Liang Y. Optic nerve neuropathy by ethambutol toxicity. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 1999 May; 22(5): 302-4.
- 42-Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1995, 11(3): 411–419.
- 43-Kumar A, Sandramouli S, Verma L, Tewari H K, Khosla P K. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Clin Neuroophthalmol*, 1993, 13, 15–17.

- 44-Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13: 473–7.
- 45-Chen HY, Lai SW, Muo CH, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population-based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:1368 – 1371.
- 46-Yang HK, Park MJ, Lee JH, et al. Incidence of toxic optic neuropathy with low- dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20:261 – 264.
- 47-Garg P, Garg R, Prasad R, Mishra AK. A prospective study of ocular toxicity in patients receiving ethambutol as a part of directly observed treatment strategy therapy. *Lung India* 2015; 32:16-9.
- 48-Birch J. Efficiency of the Ishihara test for identifying red-green colour deficiency. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997; 17(5): 403-8.
- 49-Crone RA. Quantitative diagnosis of defective colour vision. A comparative evaluation of the Ishihara test, the Farnsworth Dichotomous test and the H-R-R polychromatic plates. *Am J Ophthalmol.* 1961; 51: 298-305.
- 50-Hardy LH, Rand G, Rittler MC. Tests for detection of colour blindness. An evaluation of the Ishihara test. *AMA Arch Ophthalmol.* 1945; 3534: 295-302.
- 51-Chai SJ, Foroozan RD. Decreased retinal nerve fibre layer thickness detected by optical coherence tomography in patients with ethambutol induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2007 Jul; 91(7): 895-7.
- 52-Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun AA. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 410–416.

- 53-Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1251–1254.
- 54-Zoumalan CI, Sadun AA. Optical coherence tomography can monitor reversible nerve-fibre layer changes in a patient with ethambutol-induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 839–840.
- 55-Kim BK, Ahn M. The use of optical coherence tomography in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010; 51: 1107–1112.
- 56-Kyoung Lae Kim & Sung Pyo Park: Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level, *Cutan Ocul Toxicol*, 2015; 35; 3: 228-232.
- 57-Fraunfelder FT, Fraunfelder FW: *Drug-Induced Ocular Side Effects* (5th edn), Fraunfelder FT, Fraunfelder FW (Eds), Butterworth-Heinemann, Woburn, Massachusetts, USA 2001:824.
- 58-Pierro L, Gagliardi M, Iuliano L, Ambrosi A, Bandello F; Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Reproducibility Using Seven Different OCT Instruments. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(9):5912-5920.
- 59-Şahin A, Kürşat Cingü A, Kaya S, Türkcü G, Arı Ş, Evliyaoğlu O, et al. The protective effects of caffeic acidphenethylester in isoniazid and ethambutol-induced ocular toxicity of rats. *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32:228-233.