

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Setor de Uveíte – Preceptor Dr Dan Adrian Gaghi

Helena de Souza Neves

# UVEÍTE TUBERCULOSA

**O TRABALHO TEM COMO OBJETIVO NORMATIZAR DIAGNÓSTICO E  
CONDUTAS NO ACOMETIMENTO OCULAR DA TUBERCULOSE.**



## **INTRODUÇÃO**

No Brasil encontram-se 1,8% dos casos de tuberculose que ocorrem no mundo e há registro de 110.000 a 120.000 casos novos/ano sendo que a região norte apresenta a maior prevalência nacional <sup>(1)</sup>. Em escala mundial, tal número equivale ao décimo quinto lugar em números absolutos. Em primeiro lugar encontra-se a Índia, com quase dois milhões de notificações anuais de casos de tuberculose.

A tuberculose ocular é encontrada em 1 a 2% dos pacientes com doença pulmonar<sup>(1,3)</sup> e pode comprometer todas as estruturas oculares e seus anexos por ação direta do agente que, a partir de infecção inalatória e posterior disseminação linfo-hematogênica, acometem órgãos extrapulmonares, ou por reação imunológica de hipersensibilidade do tipo IV.

A doença ativa pode ocorrer como uma infecção ocular primária causada pela introdução no interior do olho através de mãos contaminadas, fômitos ou exposição a aerossóis repletos de bacilos. Mais comumente a doença ocular ocorre por disseminação hematogênica de focos primários ou secundários à distância ou por contigüidade (seios nasais, meninges).

## **DESENVOLVIMENTO**

As alterações oculares mais freqüentemente causadas por ação direta do patógeno são o tuberculoma de anexos, conjuntiva, íris e coróide; as uveítes anteriores e posteriores; e a endoftalmite. A presença de flictenulas na conjuntiva ou córnea e de vasculite retiniana ocorre devido à reação de hipersensibilidade tipo IV.

Devido à dificuldade em se isolar o agente na tuberculose ocular o diagnóstico é presuntivo na maioria dos casos, considerando para tanto a epidemiologia positiva, a clínica (sistêmica e ocular) e a resposta imunológica do paciente.

As queixas oculares descritas mais comuns na primeira consulta são baixa de acuidade visual, hiperemia ocular, dor ocular, fotofobia e lacrimejamento. Foco pulmonar não é comumente associado. Entre a multiplicidade de alterações oculares

a forma mais freqüente foi a panuveíte bilateral granulomatosa, seguida por reações inflamatórias agudas de câmara anterior. As principais complicações são aumento da pressão intra-ocular (PIO); catarata; descolamento de retina; hemorragia vítrea e edema macular, sendo que estas três últimas responsáveis por diminuição permanente da acuidade visual. A esclerite nodular unilateral também foi descrita como complicação rara.

O diagnóstico de certeza da tuberculose depende do isolamento e identificação do *M. tuberculosis* no organismo do paciente. Entretanto são utilizados rotineiramente outros métodos como auxiliares diagnósticos. Em pacientes com HIV/AIDS associados com tuberculose pode ser necessário a utilização de metodologias invasivas para o diagnóstico. Classicamente a radiografia simples de tórax pode evidenciar a presença de um tuberculoma calcificado, infiltrados heterogêneos com cavitação nos segmentos superiores de um ou ambos os pulmões e lesões em segmento posterior do lobo inferior. Na tuberculose miliar, o padrão é em forma de "mille" que são micronódulos intersticiais difusos. Em pacientes imunodeficientes formas atípicas podem ser evidenciadas.

O teste tuberculínico como diagnóstico é baseado na quantificação da resposta ao antígeno injetado intradermicamente. A leitura é feita após 72 - 96 horas, onde o aspecto importante é a presença de um enduredo, o qual deve ser medido no seu maior diâmetro transversal. Os indivíduos assim testados são classificados em três categorias, de acordo com o diâmetro da endureção:

- não-reatores: diâmetro de 0 a 4 mm – não infectados ou anérgicos
- reatores fracos: diâmetro de 5 a 9 mm – infectados pelo BK, micobactérias não tuberculosas, ou vacinados com BCG.
- reatores fortes: diâmetro de 10 mm ou mais – infectados, doentes ou não, vacinados recentes com BCG.

Nos pacientes com HIV/AIDS, a reação cutânea à prova tuberculínica é bem menos intensa. Nesses casos, considera-se reator aquele que apresenta endureção > 5 mm, e não-reator, aquele com endureção de 0 a 4 mm.

A reatividade ao teste tuberculínico pode estar deprimida ou suprimida até por 5-8 semanas, em indivíduos que tenham recebido imunização recente com vacinas virais (sarampo, influenza), que tenham tido infecções virais, tais como rubéola, influenza, entre outros ou em uso de corticosteróides ou agentes imunossupressores.

Embora a maioria dos casos de tuberculose seja reatora à tuberculina, a literatura mostra que cerca de 10 % dos portadores de tuberculose são não reatores, devido a anergia tuberculínica secundária à depressão imunológica da própria doença. Outras causas de PPD não reator são: portadores de HIV/AIDS, doenças consumptivas, diabetes e característica imunológica de alguns indivíduos.

Os reatores fortes, não vacinados com BCG, são seguramente infectados pelo *M. tuberculosis*, e esta enduração de 10 mm ou mais representa um alto grau de especificidade. Todos os indivíduos com reação ao PPD superior a 22 mm foram encontrados estando infectados com o *M. tuberculosis*, independentemente de uma história prévia de contato para tuberculose. Uma reação forte ao PPD não tem por si só nenhum sentido de diagnóstico de tuberculose, pois pode tratar-se de uma infecção. O PPD mesmo com enduração de 30 mm, não permite afirmar o diagnóstico de tuberculose, se não for encontrada evidência da doença em qualquer outro órgão.

A forma mais comum, como já mencionada, de envolvimento ocular é a uveíte. Qualquer tecido pode ser acometido. A doença pode estar presente mesmo sem doença sistêmica ativa. A incidência de envolvimento de tuberculose ocular em tuberculose sistêmica é de 1% a 2 %.

O diagnóstico pode ser confirmado se houver comprovação laboratorial e/ou histológica pela presença do *Mycobacterium tuberculosis* nos tecidos oculares. Quando não se consegue estabelecer a presença do *M. tuberculosis* o diagnóstico de tuberculose ocular é freqüentemente clínico e baseado em: história sugestiva de tuberculose sistêmica ativa, lesões oculares características e evidências laboratoriais de tuberculose.

Os critérios para o diagnóstico de uveíte por tuberculose devem considerar alguns aspectos:

1 – O encontro do bacilo da tuberculose no tecido ocular fecha definitivamente o

diagnóstico de tuberculose ocular, embora raramente o exame anátomo-patológico seja feito, quer por biópsia quer por exame do olho enucleado.

2 – O encontro de tuberculose extra-ocular em atividade, em qualquer localização, com concomitância de lesão ocular, em atividade, configura diagnóstico de tuberculose ocular.

3 – O encontro de resposta ao teste tuberculínico acima de 15 mm, média de 20 mm (desvio-padrão de aproximadamente 0,4 mm), em paciente com diagnóstico ou não de tuberculose extra-ocular e com lesão ocular possibilita o diagnóstico de tuberculose ocular. Isto é decorrente de hipersensibilidade dos tecidos oculares aos antígenos bacterianos do *M. tuberculosis* a que o paciente foi exposto previamente. Neste caso, deve -se também afastar outras etiologias da inflamação e fazer tratamento de prova com esquema tríplice. Havendo regressão das lesões, pode-se responsabilizar a tuberculose como causa de processo.

4 – O encontro de lesões coroidianas (múltiplas ou solitárias) mesmo com PPD negativo e com presença de lesões extra-oculares de etiologia tuberculosa (pulmonar, renal, ganglionar, etc.), pode ser rotulado como de origem tuberculosa, desde que seja portador de tuberculose miliar, que ocorre principalmente em crianças e em pacientes imunodeprimidos (doenças consumptivas, alcoolismo, desnutrição, uso de drogas imunossupressoras, AIDS). Há casos citados na literatura onde o bacilo foi encontrado na úvea, sem que tivesse qualquer manifestação extra-ocular da doença. O teste terapêutico com esquema tríplice é que vai confirmar a etiologia de tuberculose, com regressão das lesões oculares e extra-oculares.

5 – Lesões oculares que após um teste tuberculínico piorarem, (Reação Síndrômica Ocular), autorizam o diagnóstico de tuberculose, já que está provado ser esta doença a causa da inflamação.

6 – Um paciente que apresente inflamação ocular e que tenha viragem tuberculínica deve ser considerado como etiologia provável à tuberculose. A viragem tuberculínica é definida como o encontro de um teste tuberculínico positivo em um indivíduo que

anteriormente tinha um teste de PPD negativo. A pesquisa epidemiológica de contágio deste paciente deverá ser feita com todo o empenho, a fim de se constatar a causa desta viragem. Deve - se também afastar outras possíveis causas da inflamação em atividade, e no caso de não haver outra etiologia possível, fazer o tratamento de prova com esquema tríplice.

A uveíte tuberculosa pode se manifestar como uma iridociclite granulomatosa crônica, uveíte periférica, coroidite disseminada ou uveíte difusa. Iridociclite não-granulomatosa pode também ocorrer.

A uveíte anterior tuberculosa é geralmente do tipo granulomatosa, cursando com precipitados do tipo mutton-fat na córnea e presença de nódulos inespecíficos de Koeppe e Busacca e/ou específicos (tuberculomas) na íris. A câmara anterior pode mostrar a presença de hipópio. Sinéquias posteriores podem se formar rapidamente e causar graves complicações, tais como: membranas inflamatórias na pupila, aumento da pressão intra-ocular, formação de íris bombée, dentre outras. Uveíte não-granulomatosa também pode ser encontrada, e as manifestações podem ser agudas, subagudas e crônicas, dependendo da duração da crise.

A coróide é freqüentemente envolvida na tuberculose. Ela pode mostrar a presença de granulomas, que podem ser solitários ou múltiplos. Os granulomas podem se apresentar como nódulos de cor branco-amarelada, cinza ou brancacenta, com tamanho variando de 0,5 mm a 2,0 cm de diâmetro e podem ser vistos mesmo sem doença extraocular. As lesões estão localizadas mais freqüentemente na região do pólo posterior. O número de lesões pode variar.

A coroidite tuberculosa atualmente é mais encontrada em pacientes com AIDS. O diagnóstico diferencial deve ser feito com lesões provocadas por *Pneumocystis carinii*, fungos, micobactérias não tuberculosas, sífilis, linfomas, sarcoidose, metástase proveniente de tumores primários do pulmão, mediastino, próstata e outros órgãos.

A presença de tubérculos coroidianos, quer isolada ou solitária, são indicativas de disseminação hematogênica do *M. tuberculosis*, e a maior parte dos casos é unilateral.

Abscessos sub-retinianos podem permanecer localizados no espaço sub-retiniano ou, devido a uma ruptura retiniana, drenarem para o corpo vítreo, causando uma grave inflamação intra-ocular. O aspecto de tal abscesso sub-retiniano pode ser

confundido com granuloma sarcóide, goma sífilítica, tumor metastático ou causado por outro agente como Nocardia.

Descolamento seroso da retina e coroidite tuberculosa podem estar associados, e nestes casos, o exame angiofluoresceinográfico dos tuberculomas coroidianos tem aspectos que variam de acordo com a presença ou não de atividade das lesões. No caso de lesões ativas hiperfluorescência pode ser observada nas fases precoces, e extravasamento, nas fases tardias. Se houver descolamento seroso associado, as lesões vão mostrar hiperfluorescência precoce bem nítida com extravasamento ao redor das margens das lesões. No caso de lesões coroidianas cicatrizadas nota-se a presença de bloqueio nas fases iniciais com hiperfluorescência tardia. Membrana neovascular sub-retiniana tem sido descrita em associação a tubérculos coroidianos.

Endoftalmite tuberculosa é um processo extremamente grave, aparece em crianças, adultos e usuários de drogas intravenosas. Acredita-se que a periflebite retiniana seja causada por invasão do M. tuberculosis. Há relatos de casos de perivasculite, em presença de tuberculose pulmonar, em que a maioria das lesões é de periflebite, raramente associadas com oclusão de veia central da retina. Estes casos tiveram regressão das lesões fundoscópicas após a instituição do tratamento antituberculoso. Entretanto, há casos de periflebites que não são causadas por invasão bacilar direta e, sim, secundárias às reações imunes mediadas por células, em pacientes com hipersensibilidade a tubérculo-proteína.

O nervo óptico pode ser acometido secundário a uma uveíte ou associado à meningite tuberculosa. Ele pode estar infiltrado diretamente pelo bacilo (neurite óptica), ou por uma pressão intracraniana aumentada (papiledema), uni ou bilateralmente. O acometimento da porção intracraniana do nervo óptico pode estar associado ou não a lesão de outros nervos oculomotores. A neurite óptica tuberculosa pode ser classificada em: neurite óptica anterior, neurite óptica retrobulbar, aracnoidite opticoquiasmática, tuberculoma do nervo óptico, e pode estar presente em cerca de 30% dos casos de meningite tuberculosa. A meningite é a causa mais comum de doença neurooftalmológica em pacientes com tuberculose.

Na metade do século passado foi descrita uma forma de lesão focal caracterizada por uma lesão justadiscal conhecida como coroidite de Jensen, atribuída à tuberculose. Porém, na atualidade este quadro está principalmente associado à toxoplasmose.

O esquema clássico de tratamento da uveíte tuberculosa recomendado pela DNPS é o Esquema I também utilizado para tratamento dos casos novos e todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar exceto na forma meningoencefálica (Tabela 1).

Fases	Drogas	Peso do paciente			
		Até 20 Kg (mg/kg/dia)	Mais de 20 Kg a 35 Kg (mg/dia)	Mais de 35 kg a 45 kg (mg/dia)	Mais de 45 kg (mg/dia)
1ª fase (2 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Fonte: "Manual de Normas para o Controle da Tuberculose" – DNPS/MS – 2000.  
 R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida.  
 S: estreptomina; E: Etambutol; Et: etionamida. Siglas adotadas pela Organização Mundial da Saúde.

- Esquema I: sem tratamento anterior. R+H+Z (2meses) e R+H (4meses).
- Esquema IR: com tratamento anterior. Recidivante do esquema I ou retorno após abandono do esquema I. R+H+Z+E (2meses) e R+H+E (4meses).
- Esquema II: meningite tuberculosa. R+H+Z (2meses) e R+H (7meses).
- Esquema III: falência dos esquemas I ou IR. S+Et+E+Z (3meses) e Et+E (9meses).

Nos tratamentos com etambutol, caso ocorra alteração visual, deve-se avaliar sua continuidade.

Nos casos de tuberculose extratorácica, a isoniazida poderá ser mantida por mais seis meses, em seguimento do esquema I.

Sempre que houver ameaça de falência do órgão acometido, os corticosteróides sistêmicos deverão ser introduzidos, associados à terapia sistêmica. A dose recomendada depende da intensidade do processo exsudativo inflamatório, e pode variar de 20 a 60mg/dia de prednisona, por um período de semanas os meses, e a redução deverão ser graduais até a suspensão total.

No caso da tuberculose ocular, a indicação de corticoterapia sistêmica é restrita, naqueles casos em que há necessidade de preservação da visão, onde a inflamação ocular causada pela tuberculose é grave e põe em risco à saúde ocular. Sendo assim, em caso de se associar a corticoterapia sistêmica, há a necessidade de acompanhamento rigoroso destes pacientes.

A administração de corticóide sistêmica deve ser indicada em casos especiais onde há presença de inflamação causada por reação de hipersensibilidade à tubérculo-proteína, quando pode ocorrer descolamento bilateral de retina induzido por teste tuberculínico.

O uso de corticosteróide também pode ser benéfico em pacientes com hipersensibilidade tuberculínica e vasculite retiniana associada, como nos casos da doença de Eales. Neste caso, o uso concomitante de tratamento específico antituberculoso deve sempre estar associado.

O que deve, portanto orientar a prescrição de corticoterapia nos casos de tuberculose ocular é a presença de uma inflamação intensa que ponha em risco a recuperação da função visual do paciente. A melhora desta inflamação somente pela medicação específica é lenta e demorada e possibilita que por esta demora alterações graves, cronificação e aparecimento de complicações intra-oculares levem à perda da visão e até mesmo atrofia bulbar.

Deste modo o uso de corticoterapia sistêmica está indicado na tuberculose ocular, sempre associado da medicação antituberculosa específica, que possibilitará que o receio de imunossupressão ou recidiva da doença seja quase que ausente.

Alguns pesquisadores relataram casos de vasculite retiniana, especificamente periflebite, concomitante com tuberculose pulmonar em atividade, onde houve regressão do processo inflamatório intra-ocular e da vasculite, apenas com quimioterapia específica. Estes autores têm a opinião de que provavelmente estas vasculites são de etiologia infecciosa direta, em razão da resposta ao tratamento apenas antituberculoso.

No caso das vasculites de origem tuberculosa, principalmente nos casos onde na angiografia fluoresceínica pode-se diagnosticar áreas de má perfusão, com

neovascularização retiniana, e em alguns casos também de membrana neovascular sub-retiniana, o uso de fotocoagulação a laser deve ser considerado. Esta indicação tem a finalidade de tratar e prevenir o aparecimento de hemorragia retiniana e vítrea.

O uso de corticosteróide tópico está indicado nos casos de ceratoconjuntivite flictenular tuberculosa, uveíte anterior, esclerite, esclerite e ceratite intersticial e casos de uveíte onde o processo inflamatório na câmara anterior está bastante intenso, com presença de precipitados ceráticos, risco de formação de sinéquias ou membranas inflamatórias levando à seclusão ou oclusão pupilares, aumento ou diminuição acentuadas da PIO.

Não há indicação do uso de corticóide subconjuntival ou sub-tenoniano, devido ao grande risco de exacerbação do processo infeccioso ocular, especialmente naqueles casos onde se suspeita que a lesão contenha a presença de bacilos.

## **DISCUSSÃO**

Alguns autores afirmam que apesar da tuberculose ser a doença sistêmica de maior morbidade e mortalidade em países em desenvolvimento a incidência da doença ocular é baixa <sup>(4)</sup>. No Brasil existem relatos de que 1% dos casos de uveíte é pelo bacilo da tuberculose. A característica endêmica da tuberculose em nosso meio, associada à vacinação infantil da BCG torna o teste positivo - fraco reator, na maioria dos indivíduos, sem significar infecção pelo bacilo da tuberculose. A forma mais comum da tuberculose ocular encontrada é a uveíte crônica bilateral granulomatosa ocorrendo, contudo, grande diversidade de apresentação clínica. Visto que a tuberculose ocular é uma doença crônica pleomórfica, com alto índice de redução da acuidade visual, e que o tratamento precoce aumenta a chance de manutenção ou melhora desta visão <sup>(6)</sup>, torna-se imperativo que a pesquisa desta etiologia seja realizada em todos os pacientes com uveítes crônicas de causa indeterminada. Revisões bibliográficas importantes demonstram que a maioria dos pacientes apresenta remissão da doença ocular e pulmonar após tratamento e a acuidade visual final melhora em média 30%, mantém-se inalterada em média 47% e piora pouco mais em 23%. Os casos de piora de acuidade estão relacionados ao

diagnóstico tardio. Apesar de pouco prevalente, a tuberculose ocular apresenta morbidade elevada, podendo evoluir com comprometimento visual permanente em alguns casos. As queixas oculares iniciais e os achados clínicos foram inespecíficos para a realização do diagnóstico, havendo a necessidade de efetuar exames complementares que nem sempre são suficientes para defini-lo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Daniella Socci da Costa<sup>I</sup>; Rodrigo Tavares Schueler e Silva<sup>II</sup>; Tatina Klejnberg<sup>II</sup>; Ricardo Japiassu<sup>III</sup>; Remo Turchetti<sup>II</sup>; Haroldo Vieira de Moraes Jr.<sup>IV</sup> Tuberculose ocular - Relato de casos *Arq. Bras. Oftalmol.* vol.66 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2003
2. Campos WR, Fernandes LC, Azevedo JF, Oréfice F. Tuberculose. In: Oréfice F. Uveíte clínica e cirúrgica: Atlas e Texto. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. v.1 p.415-8.
3. Oréfice F, Carvalho A, Pinheiro S. Controvérsias nas uveítes tuberculosas. *Arq Bras Oftalmol* 1987;50:237-45
4. Carvalhal ML. Uveíte tuberculosa: a propósito de 5 casos. *Rev Bras Oftalmol* 1993;52:383-6
5. Petrilli AM, Belfort Jr R, Moreira JBC, Nishi M. Uveítes na infância em São Paulo. *Arq Bras Oftalmol* 1987;50:203-7.
6. Campos WR, Oréfice F, Siqueira RC, Cunha AN. Uveíte posterior em paciente com tuberculose pulmonar em atividade: relato de um caso. *Rev Bras Oftalmol* 1997;56:773-81.
7. Moraes Jr HV, Dantas MM, Pinto CM, Zacarias JRF. Uveítes tuberculosa. Relato de casos atípicos. *Rev Bras Oftalmol* 1995;54:853-5