

Tuberculose e suas repercussões oftalmológicas – uma revisão*Tuberculosis and its ophthalmological repercussions – a review*

Taís Cassiano Bueno Vieira¹, Leonardo Ramalho Soato², Guilherme Pagani Miranda³, Daniel Gustavo de Melo Gonçalves⁴, Benedito Antônio de Sousa⁵

Resumo

A tuberculose é uma doença bacteriana contagiosa, diretamente relacionada a condições sociais e que acomete aproximadamente um terço da população mundial. Dentre suas manifestações, destaca-se o quadro pulmonar. No entanto, uma considerável parcela das infecções acomete também outros sítios. O presente trabalho tem como objetivo destacar, por meio de uma revisão da literatura, as repercussões oftalmológicas geradas a partir da tuberculose, doença prevenível e tratável, mas de elevada prevalência em todo o mundo e que pode evoluir com graves complicações.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose ocular; Uveíte; Oftalmologia.

Abstract

Tuberculosis is a contagious bacterial disease directly related to social conditions that affects around one third of the world population. Among its manifestations, the pulmonary form stands out. However, a considerable part of all the infections also affects other sites. The present study aims to highlight through a review of the literature the ophthalmological repercussions generated from tuberculosis, a preventable and treatable disease of high prevalence all over the world and that may evolve with serious complications.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; Ocular tuberculosis; Uveitis; Ophthalmology

¹Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília. E-mail do primeiro autor: tais.c.b.vieira@gmail.com

² Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

³ Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

⁴ Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

⁵ Médico Oftalmologista, docente da disciplina de Oftalmologia do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MB), agente identificado pela primeira vez no organismo humano em 1882, pelo médico alemão Robert Koch, e em olho em 1883, por Julius von Michael.¹

Num estudo retrospectivo², afirma-se que os primeiros casos de TB datam de 5000 anos a. C., e que desde então, diversos fatores vêm alterando sua incidência, como a revolução industrial, a 1ª Guerra Mundial e os surtos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ocorridos nas décadas de 80 e 90. No Brasil, há relatos de quadros clínicos compatíveis com a doença em meados do século XVI e, no início do século XX, a TB passou a ser considerada a principal causa de morte no Rio de Janeiro. O fato se explica pela visão lírica da doença na época, em que o sofrimento e a peculiaridade que a afecção gerava refletia um ideário romântico, refinado e intelectual.²

Uma vez entendida a taxa de letalidade da doença, muitas foram as tentativas de reduzir sua incidência, tais quais as medidas de profilaxia implementadas nas primeiras décadas do século XX e a administração da vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ao final da década de 60.^{2,3} No Brasil, a vacinação é obrigatória para menores de um ano desde 1976.⁴ No entanto, a primeira queda significativa na incidência foi

observada nos anos 60, com o advento do uso de antibióticos no tratamento.³

Ainda que atualmente exista uma vacinação bastante abrangente e um esquema terapêutico eficiente, a tuberculose é um problema de saúde frequente e de atenção prioritária no Brasil.

Epidemiologia

A TB continua como um dos principais problemas de saúde no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento.⁵ A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente um terço da população mundial é infectada pelo MB em sua forma latente.¹ No Brasil, a incidência varia de acordo com as regiões, estando em torno de 40-50% no norte, sudeste e nordeste; e se aproximando de 30% no sul e centro-oeste.⁶

Dentre os indivíduos que manifestam o quadro clínico da infecção, 85% evoluem com a forma pulmonar da doença, enquanto as formas extrapulmonares respondem pelos 15% restantes. Destas, a TB pleural e a ganglionar são as mais comuns, responsáveis por 66% dos casos, seguidas pelas formas miliar (7%), óssea (4%), meníngea (4%), geniturinária (3%) e, por fim, ocular (2%), na qual a úvea é a estrutura mais acometida.^{6,7} A uveíte decorrente da TB, por sua vez, tem incidência geograficamente variável, com taxas de vão de 1% nos Estados Unidos à 16% na Arábia Saudita.¹

A TB é uma doença diretamente relacionada à baixa condição social e que acomete principalmente adultos jovens nos seus anos mais produtivos. Outros fatores também predisõem a doença, como uso de álcool e drogas, a diabetes mellitus, condições que suprimem o sistema imune, o contato direto com doentes, a desnutrição e a AIDS.⁸ Na população soropositiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a afecção atinge até 80% das pessoas⁶, com médias em torno de 50%.⁹

Em 2010, a OMS estabeleceu o slogan em inglês “Stop TB”, conjunto de estratégias com o objetivo de reduzir a prevalência de mortes por TB em 50% em relação à 1990 até 2015, bem como erradicá-la até o ano de 2050.^{6,10} A primeira parte do projeto obteve relevante sucesso, com redução de 42% na prevalência e de 47% na taxa de mortalidade. No entanto, a TB continua como a doença infecciosa que mais mata em todo o mundo, o que levou a OMS a aprovar a estratégia com o slogan em inglês “End TB”, em 2014, a qual visa eliminar a afecção como problema de saúde pública até 2035.¹¹

Fisiopatogênese

A TB é transmitida de pessoa a pessoa através do ar e pode ocorrer a qualquer momento enquanto o doente estiver eliminando bacilos ou não houver iniciado o tratamento. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse lança no ar

gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo viável.⁴

Entre 10 e 30% dos indivíduos expostos ao MB se tornam infectados. Destes, cerca de 90% não desenvolvem a TB, ou seja, aproximadamente 1-3% dos contactantes manifestarão a doença.⁶ Dentre esses indivíduos que não conseguem conter a evolução da infecção, metade desenvolverá a chamada tuberculose primária, em que a doença surge dentro de alguns anos. A metade restante só apresentará sintomas tardiamente, devido a uma reativação da infecção às custas de alguma alteração do sistema imunológico do hospedeiro.¹²

Uma vez inalada, a bactéria passa por toda a via aérea até alcançar os alvéolos, onde é fagocitada por macrófagos alveolares e passa a se multiplicar. Esses macrófagos infectados podem se manter no interstício pulmonar e/ou alcançar o tecido linfático, porta de entrada para a corrente sanguínea, a qual configura o principal meio de disseminação do MB para focos extrapulmonares.⁸ Além da via hematogênica, o acometimento ocular pode ocorrer também por passagem direta a partir dos seios paranasais⁹ ou por reação de hipersensibilidade tardia a partir de proteínas provenientes da degradação bacteriana em outros sítios de infecção.¹ Independente do sítio acometido, a colonização por macrófagos estimula o recrutamento de monócitos, que por sua vez, promove uma

resposta inflamatória com conseqüente lesão tecidual. No olho, tal processo pode apresentar variados quadros clínicos⁸.

Clinica oftalmológica

As repercussões oftalmológicas da TB podem ser uni ou bilateral, como resultado da disseminação hematogênica, extensão local direta da pele, membranas mucosas e seios paranasais ou, como resposta de hipersensibilidade à infecção.¹²

Dentre as manifestações do tecido ocular externo na TB, pode-se destacar nódulos palpebrais que imitam calázio, granuloma orbital e granuloma do saco lacrimal, que ocorrem secundariamente à infecção.¹²

O sítio ocular mais acometido pela TB é a úvea. A forma da tuberculose intraocular (TBIO) apresenta-se mais frequentemente como uveíte posterior, seguida por uveíte anterior, panuveíte e uveíte intermediária. Entretanto, a TBIO pode afetar quase todas as estruturas oculares e resultar em complicações que ameaçam a visão.^{12,13}

A uveíte anterior tubercular pode ser uni ou bilateral, apresentar hiperemia, dor ocular, fotofobia e moscas volantes. Pode ainda se manifestar associada à ceratite, esclerite e iridociclite. A maior parte dos casos de uveíte anterior associada à TB são do tipo granulomatosa.⁶ Ao exame físico, pode-se observar precipitados ceráticos, sinéquias, e os termos em inglês, “flare” e hipópio. A íris

pode apresentar-se edemaciada difusamente e com presença de nódulos (tuberculomas).^{1,6,13}

Já a uveíte intermediária associada à TBIO pode apresentar inflamação de pequena intensidade, com vitreíte, opacidades do tipo (do inglês, snow ball, snow banking) e vasculite periférica.^{1,6}

A uveíte posterior associada à TBIO é caracterizada principalmente por inflamação da coroide que pode se apresentar como tubérculos coroideanos, tuberculoma de coroide, coroidite serpiginosa-*like* e abscessos subretinianos. Em menor frequência, descolamento seroso da retina, retinite, vasculite retiniana e comprometimento do nervo óptico podem estar presentes.^{1,6}

Os tubérculos coroideanos, manifestações mais comuns da uveíte posterior relacionada à TB, são sugestivos de disseminação hematogênica do MB. Clinicamente, se apresentam como pequenos nódulos amarelados, com bordas mal definidas, localizados principalmente no polo posterior.^{1,6,13} Os granulomas de coróide podem ser solitários ou múltiplos e podem estar presentes mesmo na ausência de doença extraocular em atividade.⁶

O tuberculoma de coroide é uma manifestação rara e ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos. Apresentam-se como uma única massa grande, amarelada, subretiniana, localizados em qualquer região do fundo do olho.^{6,12}

A Coroidite serpiginosa é uma inflamação crônica e recorrente que envolve principalmente a coroide e progride para a retina. As lesões são lentamente progressivas, multifocais e podem danificar a retina, epitélio pigmentar da retina e coroide. A coroidite simulando lesões serpiginosas pode estar presente na infecção tuberculosa intraocular, entretanto, o mecanismo exato do acometimento ainda não é esclarecido.¹²

A multiplicação dos bacilos no material caseoso dos granulomas pode levar à necrose por liquenificação e à formação de abscessos.¹² Tipicamente, os abscessos subretinianos se caracterizam como lesões amarelas e podem estar associadas a hemorragias retinianas.¹³

O envolvimento isolado da retina em casos de TBIO é raro. Outras formas de inflamação ocular associada à TB podem incluir envolvimento conjuntival, escleral ou orbital.¹³

Diagnóstico

O diagnóstico de certeza da TB depende do isolamento e identificação do MB no organismo do paciente. No entanto, são utilizados outros métodos como auxiliares diagnósticos, são eles: bacterioscopia, cultura, teste tuberculínico (TT), dosagem de citocinas (não validado para uso de rotina no Brasil), histopatológico e métodos moleculares.^{6,9}

A bacterioscopia é um exame microscópico direto de amostras clínicas de vários sítios

corporais. As técnicas usadas são a de coloração em lâmina Ziehl-Neelsen e de Fluorescência. Na primeira os bacilos álcool ácidos resistentes (BAAR) são visualizados em microscópio a luz branca e estes aparecem de cor vermelha. Já na fluorescência, os bacilos são vistos em microscópio fluorescente e aparecem de cor amarelo-esverdeado.⁶

A cultura consiste num método mais sensível e específico que a baciloscopia. Podem ser utilizados meios sólido ou líquido para fazer a cultura.^{6,9}

O TT ocorre a partir do derivado proteico purificado (da sigla em inglês, PPD), teste cutâneo no qual a tuberculina é usada para fins diagnósticos. A forma mais comum é a reação de Mantoux, em que 0,1ml de PPD é injetado no intradérmico da pessoa. A leitura é feita após 72-96 horas e o aspecto importante é a presença de um enduredo, o qual deve ser medido no seu maior diâmetro transversal. A reatividade ao TT pode estar deprimida ou suprimida até por 5 a 8 semanas em indivíduos que tenham recebido recentemente imunização com vacinas virais (sarampo, influenza) ou contraído infecções virais, tais como rubéola e influenza; em portadores de HIV/AIDS, doenças consumptivas ou diabetes; e aqueles em uso de corticosteroides ou agentes imunossupressores.⁶

A dosagem de citocinas é uma alternativa para o diagnóstico de TB em infecção latente, atualmente feito pelo TT. São chamados em inglês “Interferon Gamma Release Assay (IGRA), cujo uso ainda não está validado para rotina no Brasil.⁶

O histopatológico é um método empregado, principalmente, na investigação das formas extrapulmonares. No olho, podem ser encontradas lesões como necrose caseosa e presença de bacilo.^{6,9}

Por fim, os métodos moleculares representam diagnósticos baseados na amplificação do alvo. Os mais conhecidos são a Reação em Cadeia da Polimerase (RCP), a Amplificação mediada por transcrição (AMT), a Amplificação Baseada na Sequência de Ácidos Nucleicos, com abreviatura em inglês (NASBA) e do mesmo modo, a Amplificação por transferência de fita (SDA). Os métodos comerciais apresentam elevadas sensibilidade (96%) e especificidade (85%) em amostras com baciloscopia positiva, mas limitada sensibilidade (66%), apesar de alta especificidade (98%) em amostras negativas. Alguns trabalhos relatam a utilização de testes moleculares no diagnóstico da tuberculose ocular (TBO), puncionando a câmara anterior e corpo vítreo do olho.^{6,9}

Tratamento

O esquema terapêutico da TB em geral é feito com dose fixa combinada de Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol

(E) por 2 meses, e R + H por mais 4 meses. No caso da terapêutica da TB ocular, as mesmas orientações supracitadas devem ser seguidas. Em casos onde há inflamação ocular crônica e história compatível, o diagnóstico de TB deve ser considerado especialmente se a inflamação não responde à terapia anti-inflamatória convencional. O tratamento deve ser acompanhado por especialistas que tenham experiência no manuseio da doença e dos fármacos devido a toxicidade dos mesmos. A atuação da oftalmologia na TBO será exercida na indicação, avaliação e acompanhamento do paciente.^{6,9}

Quanto a medicação utilizada, pode-se listar a corticoterapia e a utilização de imunossupressor. Na TBO, a indicação de corticoterapia sistêmica é restrita, principalmente nos casos em que há a necessidade de preservação da visão ou em que a inflamação causada pela TB é grave e põe em risco a saúde ocular. A inflamação por hipersensibilidade à tubérculo-proteína, o acometimento da mácula ou do disco óptico e a presença de neovascularização retiniana também restringem o uso. Nesses casos é necessário que se tenha um acompanhamento mais rigoroso do paciente, de modo a prescrever uma dose que controle a inflamação e cause o menor dano possível ao paciente. A dose recomendada depende da intensidade do processo exsudativo inflamatório, e pode variar de 1 a 2 mg/kg/dia

de prednisona por um período de semanas. A redução da dose deverá ser gradual até a suspensão total. O uso de corticoides tópicos está indicado nos casos de ceratoconjuntivite flictenular tuberculosa, uveíte anterior, esclerite e ceratite intersticial, principalmente nos casos em que o processo inflamatório na câmara anterior está bastante intenso, com risco de formação de sinéquias ou membranas inflamatórias, levando à seclusão ou oclusão pupilares, ou de variação acentuada da pressão intraocular. A frequência e concentração da medicação vão depender da gravidade da doença. Em pacientes com pressão intraocular elevada, betabloqueadores tópicos e inibidores da anidrase carbônica podem ser prescritos. É importante deixar claro que o uso de corticoide é uma terapia adjuvante às medicações que tratam a TB em si. Quanto ao uso de imunossupressor, estudos realizados na Índia relatam sua associação ao tratamento da TBO quando existem recorrências da uveíte que não melhoram com corticoide oral. Ainda existem poucos estudos relacionando o uso de imunossupressores e seus resultados no tratamento da TBO.⁶

Complicações

A TBO apresenta alta morbidade, podendo progredir para comprometimento visual irreversível. Dentre as principais complicações destacam-se a catarata, glaucoma, hemorragia vítrea, descolamento

de retina e o edema macular cistóide, sendo que as três últimas podem causar perda permanente da visão.¹⁴

Conclusão

Embora exista uma vacinação abrangente e um esquema terapêutico eficaz, a TB é um problema de saúde pública frequente e de atenção prioritária no Brasil. A possibilidade de complicações, a exemplo das abordadas nesse trabalho, reflete a necessidade do diagnóstico precoce, além da implementação do tratamento adequado. A TBO, pode reduzir a acuidade visual, e até culminar em perda definitiva da visão, o que sem dúvidas compromete a qualidade de vida e o bem-estar biopsicossocial do paciente, situação que torna indispensável a adoção de medidas para reduzir a incidência e a prevalência desta enfermidade.

Referências Bibliográficas

1. Cutrufello NJ, Karakousis PC, Fishler J, Albini TA. Intraocular Tuberculosis. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2010; 18(4): 281-291.
2. Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Batista RS. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *Rev Bras Clin Med*. 2012; 10(3):226-30.
3. Merker M, Blin C, Mona S, et. al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing

- lineage. Nature America, Inc. 2015; 47(3):242-49.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso. 8a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
 5. Vos AG, Wassenberg MWM, Hoog J, Oosterheert JJ. Diagnosis and treatment of tuberculous uveitis in a low endemic setting. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17: e993-e999.
 6. Campos WR, Campos GS, Miranda SS. Tuberculose intraocular. *Rev Bras Oftalmol*. 2011; 70(6): 437-51.
 7. Campos WR, Henriques JF, Kritski AL, et al. Uveíte por tuberculose em um centro de referência no Sudeste do Brasil. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(2): 98-102.
 8. Goyal JL, Jain P, Arora R, Dokania P. Ocular manifestation of tuberculosis. [acesso em 29 maio 2018]. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2015.04.004>.
 9. Madge SN, Shome D, Kim U, Honavar S, Selva D. Orbital Tuberculosis: A Review of the Literature. *Informa Healthcare*. 2008; 27: 267-277.
 10. Yeh S, Sen HN, Colyer M, Zapor M, Wroblewski K. Update on ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23: 551-556.
 11. Barreira D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2018; 27(1):1-4.
 12. Sharma A, Thapa B, Lavaju P. Ocular tuberculosis: an update. *Nepal J Ophthalmol*. 2011; 3(5): 52-67.
 13. Malasis JF, Goldstein DA. Advances in Tuberculosis - associated Uveitis. *International Ophthalmology Clinics*. 2015; 55(2): 37-46.
 14. Almeida SRA, Finamor LP, Muccioli C. Alterações oculares em pacientes com tuberculose. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69(2): 177-179.