

# Tuberculose intraocular

## *Intraocular tuberculosis*

Wesley Ribeiro Campos<sup>1</sup>, Gisele Schelgshorn Campos<sup>2</sup>, Silvana Spíndola de Miranda<sup>3</sup>

### RESUMO

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que acomete principalmente os pulmões. Ela pode acometer qualquer parte do olho, porém o local mais acometido é a úvea. A incidência de envolvimento de TB ocular e em outros sítios é de 1% a 2%. Alguns autores descrevem várias alterações intraoculares, tendo apresentações clínicas das mais variadas, uveíte anterior, posterior, intermediária e panuveíte. Nesta revisão iremos tratar especificamente de TB intraocular, discutindo sobre as diversas manifestações, diagnóstico e tratamento.

**Descritores:** Tuberculose ocular/diagnóstico; Tuberculose ocular/quimioterapia; Uveíte

### ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), which attacks mainly the lungs. This disease can also attack any part of the eye; however, the more attacked ocular site is the uvea. The incidence of involvement of ocular and other sites TB is of 1% to 2%. Some authors describe several intraocular alterations, presenting the most varied clinical presentations, such as anterior, posterior, and intermediate uveitis, as well as panuveitis. In this revision, we will approach specifically the intraocular TB, discussing about its different manifestations, diagnosis, and treatment.

**Keywords:** Tuberculosis, ocular/diagnosis; Tuberculosis, ocular/drug therapy; Uveitis

<sup>1</sup>Professor adjunto do Departamento de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - (UFMG); Chefe do Serviço de Uveíte, Hospital São Geraldo/Hospital das Clínicas - (UFMG) - Belo Horizonte (MG), Brasil;

<sup>2</sup>Oftalmologista estagiária do Serviço de Uveíte do Serviço de Uveíte, Hospital São Geraldo/Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - (UFMG) - Belo Horizonte (MG), Brasil;

<sup>3</sup>Professora associada do Departamento de Clínica/Médica/Pneumologia/Fisiologia/Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - (UFMG) - Belo Horizonte (MG), Brasil; Coordenadora do Grupo de Pesquisa em Micobacterioses CNPq, do ambulatório de Tuberculose e Laboratório de Micobactérias, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - (UFMG) - Belo Horizonte (MG), Brasil.

Os autores declaram inexistir conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 21/8/2010 - Aceito para publicação em 20/7/2011

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que acomete principalmente os pulmões<sup>(1)</sup>. Há uma década, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a TB em estado de emergência no mundo, sendo ainda hoje a maior causa de morte por doença infecciosa em adultos. Foram notificados 9.27 milhões de casos novos de TB em 2007, dos quais 80% foram em apenas 22 países. A taxa de incidência mundial da TB está diminuindo, mas a taxa de declínio é muito lenta menos de 1%. Entre os 15 países com as maiores taxas de incidência estimadas, 13 estão na África, enquanto que metade dos casos novos se encontra em seis países da Ásia (Bangladesh, China, Índia, Indonésia, Paquistão e Filipinas)<sup>(2)</sup>.

Um total de 1.77 milhões de pessoas morreu de TB em 2007 (incluindo as 456.000 pessoas soropositivos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o equivalente a cerca de 4.800 mortes por dia. A tuberculose é uma doença da pobreza, que afeta principalmente adultos jovens nos seus anos mais produtivos. A grande maioria das mortes por TB ocorre nos países em desenvolvimento, com mais de metade ocorrendo na Ásia. Em alguns países com alta prevalência de HIV, a TB atinge até 80% das pessoas que são soropositivos para HIV<sup>(2)</sup>.

A TB multirresistente (TB-MDR) está presente em praticamente todos os países avaliados pela OMS. Foram estimados em 2007, 511.000 casos novos de MDR-TB, com três países representando 56% do total de casos a nível mundial: China, Índia e Federação Russa. A TB extensivamente resistente (TB-XDR) ocorre quando se desenvolve resistência aos medicamentos (rifampicina + isonizida e medicamentos de segunda linha: aminoglicosídeos injetáveis + quinolona) e é extremamente difícil de tratar. Tais casos foram confirmados em mais de 50 países<sup>2</sup>.

A OMS estabeleceu estratégias, “Stop TB” para controlar a TB, com o objetivo de atingir as metas do Milênio: reduzir até 2015 a prevalência de mortes por TB e de 50% em relação a 1990 e inverter a tendência da incidência<sup>(2)</sup>.

### Brasil

O Brasil ocupa o 18º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, com cerca 85 mil casos de TB notificados por ano (correspondendo a um coeficiente de incidência de 47/100.000 habitantes) em 2007, e 70% dos casos estão em 315 dos 5.570 municípios brasileiros. São verificados cerca de 6 mil óbitos por ano em decorrência da doença<sup>(3)</sup>.

A incidência de casos de TB por região em 2006 foi: norte 48,24%; sudeste 45,54%; nordeste 43,09%; sul

30,37%; centro-oeste 27,92%. Houve uma queda média anual de 2,8% na incidência de TB entre 1999 a 2006. Uma média de 18,3% foi à estimativa de percentual de pacientes com TB em casos notificados de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) entre 1990 a 2006, sendo a primeira causa de morte entre os pacientes com Aids<sup>(3)</sup>.

A distribuição de TB extrapulmonar em 2006 foi a seguinte: pleural 44%; ganglionar periférica 22%; miliar 7%; óssea 4%; meníngea 4%; genitourinária 3%; ocular 2%; outras 14%<sup>(4)</sup>.

As metas internacionais estabelecidas pela OMS e pactuadas pelo governo brasileiro são de descobrir 70% dos casos de tuberculose pulmonar estimado e curá-los em 85%. A tuberculose ainda é um sério problema da saúde pública, com profundas raízes sociais. Está intimamente ligada à pobreza e à má distribuição de renda, além do estigma que implica na não adesão dos portadores e/ou familiares/contactantes<sup>(3)</sup>.

### Etiopatogenia

A transmissão da TB geralmente ocorre de pessoa a pessoa, principalmente através da inalação de perdigotos contaminados com bacilos viáveis. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente com TB pulmonar bacilífero lança no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo<sup>(3,4,5,6,7)</sup>.

Após exposição ao *M. tuberculosis*, somente 10-30% dos indivíduos se tornam infectados, indicando que muitos humanos desenvolvem infecção abortiva. Daqueles que se tornam infectados (adquirem hipersensibilidade retardada ao bacilo), 90% ou mais não desenvolvem TB, o que significa que eles são capazes de resolver a infecção completamente, ou reduzir a carga bacilífera para níveis incapazes de causar doença<sup>(8-10)</sup>.

Dessa forma, um indivíduo que, pela primeira vez recebe uma carga infectante de bacilos da TB (primo-infecção), da qual um ou mais bacilos alcançam o pulmão, vencendo as defesas da árvore respiratória, apresentará reação inflamatória e exsudativa de tipo inespecífica. O organismo demora em média 15 dias para montar uma imunidade específica contra o bacilo. Nesse período, os bacilos podem, a partir da lesão pulmonar, atingir a via linfo-hematogênica, comprometendo os linfonodos, fígado, baço, medula óssea, rins, sistema nervoso e olhos. Essa disseminação, de poucos bacilos, é considerada “benigna”, durante a qual, os bacilos ficarão latentes ou serão destruídos pela ação da imunidade que se instalará<sup>(3,6,7)</sup>.

No início da 3ª semana após a infecção pelo bacilo, o organismo normal reconhecendo a presença da micobactéria é capaz de mobilizar o sistema de defesa imunológico específico visando à destruição ou inativação do agente agressor. Passa a haver, então, no

local da inoculação inicial no pulmão, um foco pequeno, arredondado, esbranquiçado, de consistência amolecida e constituído, principalmente, por material caseoso conhecido como granuloma. A associação do foco primário aos gânglios satélites da sua região dá-se o nome de complexo primário de Ranke. Cerca de 90% da população infectada consegue bloquear o avanço do processo, a partir da formação do complexo primário de Ranke, permanecendo apenas como infectados. Por outro lado, dentre aqueles 10% de indivíduos que não conseguem conter a evolução da infecção pelo bacilo da TB, aproximadamente 5% desenvolverão a chamada TB primária. Ela ocorre durante a primo-infecção, podendo evoluir tanto a partir do foco pulmonar quanto do foco ganglionar ou, então, em consequência da disseminação hematogênica. Por outro lado, o restante dos indivíduos que sofreram a primo-infecção irá desenvolver a doença tardiamente devido ao crescimento lento do granuloma. Portanto, daqueles primo-infectados, 5% adoecerão tardiamente em consequência do recrudesimento de algum foco já existente em seu organismo (reativação endógena). Também pode ocorrer a reinfecção exógena, ou seja, o paciente adoecer por receber nova carga bacilar do meio externo. Dessa forma, embora a infecção latente seja clinicamente silenciosa e não contagiosa, ela pode se reativar e causar a TB pulmonar de forma mais prevalente em adultos. Por isso a compreensão da latência e reativação da doença pode ajudar no desenvolvimento de novas estratégias para controle e tratamento da TB. Como já dito anteriormente, os bacilos podem se espalhar pelo organismo a causar a TB extrapulmonar. Esta disseminação pode acontecer em dois momentos distintos: durante a primo-infecção, quando a imunidade específica ainda não está desenvolvida e após a primo-infecção, a qualquer tempo, se houver uma queda na capacidade do hospedeiro em manter o bacilo nos seus sítios de implantação primária. No primeiro caso, a carga bacilar geralmente é pequena, e o organismo é capaz, após ativação da imunidade adaptativa, de conter os bacilos no local da implantação indefinidamente. Entretanto, se o desenvolvimento da imunidade celular não acontece, haverá um desequilíbrio entre a imunidade e o bacilo, o que representa condição básica para o adoecimento. Se a disseminação ocorrer após a primo-infecção, sua intensidade será diretamente proporcional à queda da resposta imune do indivíduo, dependendo também da característica passageira ou definitiva da imunodeficiência<sup>(3,4,6,7)</sup>.

### **Tuberculose intraocular**

O local mais acometido do bulbo ocular é a úvea. Entretanto, qualquer tecido pode ser acometido. A doença pode estar presente mesmo sem doença sistêmica. A incidência de envolvimento de tuberculose ocular em TB em outros sítios é de 1% a 2%<sup>(4,5,11,12)</sup>. Nesta revisão

iremos tratar especificamente de TB intraocular.

O mecanismo de envolvimento ocular e dos anexos inclui invasão bacilar ou doença de origem imunológica. A doença produzida por alterações imunológicas envolve reação de hipersensibilidade do tipo IV. Ela é mediada por células que vão reagir contra as tubérculo-proteínas. Esta hipersensibilidade é responsável por processos inflamatórios que levam a ceratite intersticial, doença flictenular, episclerite, uveíte granulomatosa e até mesmo a um quadro de vasculite retiniana<sup>(12)</sup>.

Guyton & Woods (1941) acreditavam que 78% dos casos de uveítes eram secundários à TB. Woods (1954) já mostrava o declínio no diagnóstico da TB como fator etiológico importante entre as causas de inflamação intraocular, encontrando valores de até 23% à tuberculose entre as uveítes<sup>(13,14)</sup>.

Após os anos 60, causas infecciosas, tais como TB, sífilis e infecções bacterianas focais, passaram a não ser tão valorizadas quanto antes, e a toxoplasmose tomou este lugar, tanto que acreditavam que somente 14% eram de etiologia tuberculosa<sup>(15)</sup>. Naquela época alguns autores relataram apenas 1% de uveíte causada por TB. Perkins e Folks (1984), em estudo de pacientes portadores de uveítes nos Estados Unidos da América e Inglaterra, encontraram a porcentagem de 0 e 3%, respectivamente, para a etiologia tuberculosa<sup>(16)</sup>.

Carvalho e Oréfice (1987), na Universidade Federal de Minas Gerais, acharam 21,7% de uveíte causada por TB. Pinheiro, Oréfice et al. (1994) descreveram, no Brasil, os primeiros quatro casos de coroidite presumível por TB em pacientes infectados pelo HIV<sup>(17,18)</sup>.

Campinchi et al. (1994) relataram os achados clínicos e angiográficos de três casos de granulomas coroidianos tuberculosos em pacientes com Aids. O envolvimento coroideano foi bilateral, com múltiplas lesões, localizado principalmente no pólo posterior. As lesões cicatrizaram meses após o tratamento para TB. Em dois casos os granulomas coroideanos foram descobertos antes do diagnóstico de tuberculose disseminada e levou à investigação e identificação do M. tuberculosis. No terceiro caso, a tuberculose pulmonar foi diagnosticada antes da TB ocular<sup>(19)</sup>.

Fernandes e Oréfice (1996) apresentaram um estudo epidemiológico de 3.317 casos de uveítes atendidos no Hospital São Geraldo (HSG/UFMG) e em serviço privado de Belo Horizonte, entre 1970 e 1993. A TB ocorreu em 30 pacientes (0,9%), sendo 23 pacientes HSG/UFMG e sete do serviço privado<sup>(20)</sup>.

Curi e Muralha (1998) descreveram 17 pacientes com TB e nódulos coroidianos em pacientes com Aids. Em nenhum dos casos relatados foi possível identificar o bacilo da TB, apesar de todos terem diagnóstico de TB em outros locais do organismo<sup>(21)</sup>.

Alguns autores descrevem várias alterações

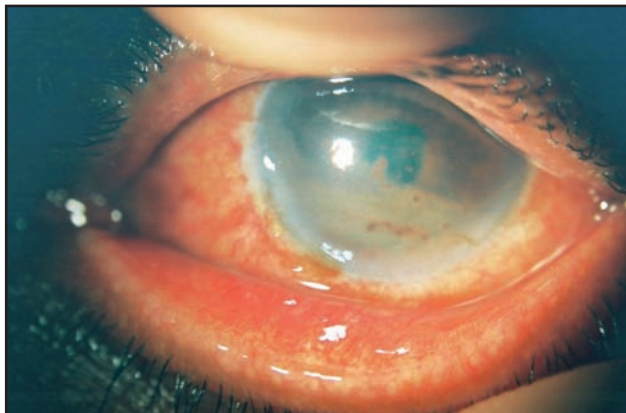


Figura 1: Uveíte anterior aguda granulomatosa por tuberculose

intraoculares, tendo apresentações clínicas das mais variadas, uveíte anterior, posterior, intermediária e panuveíte<sup>(12)</sup>. Em um estudo realizado no Brasil, metade dos casos foi de uveíte anterior e o restante, posterior<sup>(22)</sup>.

#### Uveíte anterior

A uveíte anterior secundária à TB pode ser uni ou bilateral, estar associada à vermelhidão, fotofobia, dor ocular e algumas vezes moscas volantes. Nos casos bilaterais, a doença pode ser assimétrica com graus variados de sinais inflamatórios em cada olho<sup>(5)</sup>.

Ceratite intersticial secundária à TB pode estar associada ou não à uveíte anterior. Ela pode ocorrer como uma manifestação isolada ou estar associada com esclerite. A esclerite na TB é normalmente anterior, e a posterior é extremamente rara. A anterior pode ser nodular ou difusa. A difusa é menos frequente que a nodular. Algumas lesões podem sofrer necrose e evoluir para a perfuração se não forem tratadas<sup>(5,17,23)</sup>.

Campos et al. 2008, relataram a presença de esclerite, escleroceratouveíte, ceratoepiscleite e iridociclite nos casos de TB ocular. Ela pode estar associada à lesão escrofulosa do pescoço, lesões cutâneas e têm sido reconhecidas como uma complicação da TB<sup>(22)</sup>.

A maioria dos casos de uveíte anterior por TB geralmente é do tipo granulomatosa (Figura 1). A córnea apresenta-se com precipitados do tipo “mutton-fat” e fibrina, difusamente espalhados no endotélio. A câmara anterior mostra células e flare, e nos casos mais graves, pode ocorrer coagulação do humor aquoso e formação de hipópio. A íris pode apresentar-se edemaciada difusamente com nódulos inespecíficos de Koeppe e Busacca<sup>(23)</sup>. Às vezes nódulos específicos na íris (tuberculomas) podem ser encontrados também no corpo ciliar e ângulo da câmara anterior, evidenciando necrose caseosa no exame anatomopatológico (Figura 2a e 2b). Nos casos crônicos, atrofia do estroma iriano anterior e/ou posterior e acometimento do epitélio pigmentário da íris pode ser identificada através do uso

do campo vermelho, onde áreas de atrofia iriana deixam passar a luz refletida do fundus. O corpo vítreo pode apresentar células inflamatórias e opacidades cuja intensidade irá depender do nível de acometimento do corpo ciliar. Sinéquias anteriores periféricas, goniosinéquias e sinéquias posteriores podem se formar e causar graves complicações, tais como: membranas inflamatórias na pupila, bloqueio pupilar, íris bombée, aumento da pressão intraocular, formação de catarata, hipotonia e evoluir até mesmo para atrofia bulbar<sup>(5,12,23,24,25)</sup>.

A iridociclite pode-se manifestar numa forma leve a moderada do tipo não granulomatosa e as manifestações podem ser agudas, subagudas e crônicas, dependendo da duração da crise. No caso do acometimento do corpo ciliar nota-se a presença de células no corpo vítreo anterior, com opacidades vítreas e glaucoma secundário em alguns casos. O vítreo anterior apresenta células e opacidades que podem ser tão intensas que dificultam o exame das estruturas do segmento posterior. O diagnóstico diferencial inclui sarcoidose, sífilis, Síndrome de Vogt Koyanagi Harada (SVKH), oftalmia simpática, entre outras<sup>(12,24)</sup>.

#### Uveíte posterior

Na uveíte posterior a manifestação clínica pode ser a de uma retinite, retinocoroidite, corioretinite, nódulos corodianos isolados ou múltiplos, coroidite multifocal, coroidite serpiginosa, abscesso subretiniano, vasculite retiniana, edema macular cistóide, papilite, neurite óptica e neurite retrobulbar<sup>(12,24)</sup>. Em uma série de casos descritos no Brasil foram observadas vasculite, descolamento seroso da retina, descolamento tracional da retina, retinocoroidite com vasculite, neurocoroidite, coroidite multifocal aguda como formas de apresentação de uveíte posterior<sup>(5,26,27)</sup>.

A inflamação intraocular resultante da TB é classificada como uveíte posterior quando a inflamação predominantemente envolve a coróide, retina e ou nervo óptico. O envolvimento do segmento posterior pode mostrar um espectro de manifestações, desde uma leve coroidite numular focal e coroidite multifocal até endoftalmite endógena grave<sup>(5,12,24,28)</sup>.

#### a. Tubérculos coroideanos

A coróide é frequentemente envolvida na TB. Os granulomas de coróide constituem as manifestações mais comuns de TB intraocular em casos de uveíte posterior. Ela pode mostrar a presença de granulomas, que podem ser solitários ou múltiplos. Clinicamente, os granulomas aparecem como pequenos nódulos, de cor branco-amarelada, cinza ou brancocenta, limites imprecisos, e tamanho variando de 0,5 mm a 2,0 mm de diâmetro e podem ser vistos mesmo sem doença extraocular em atividade. As lesões estão localizadas mais frequentemente na re-

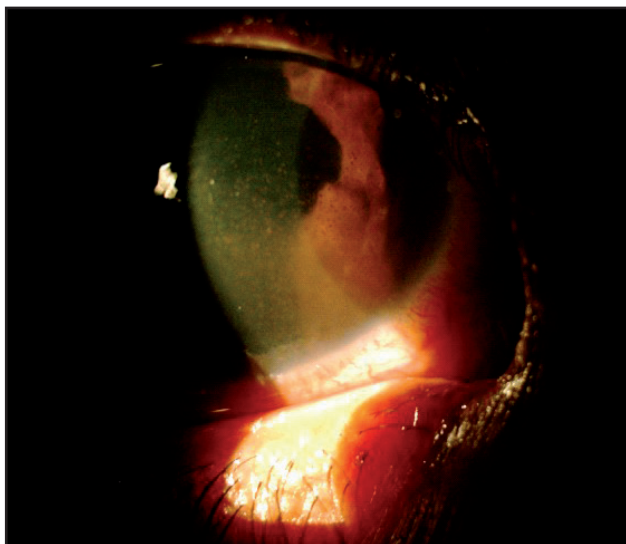


Figura 2.a: Nódulos irianos por TB antes do tratamento (tuberculoma) (cortesia dr. André Curi, Fiocruz, Rio de Janeiro)

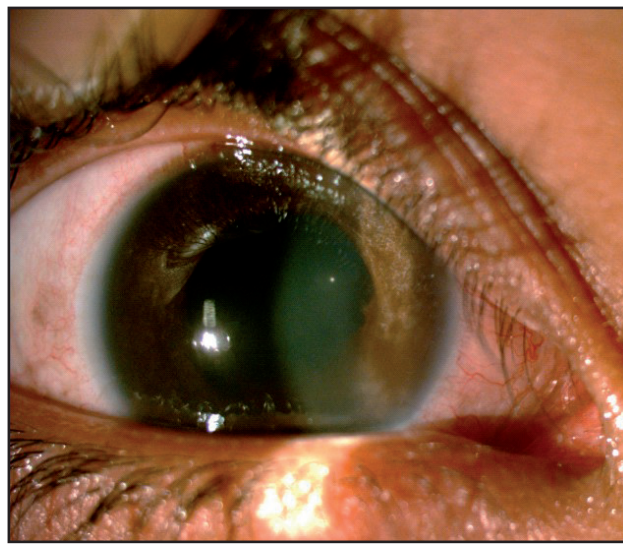


Figura 2.b: Regressão total do granuloma com área de atrofia no estroma iriano após 30 dias de tratamento por TB (cortesia dr. André Curi, Fiocruz, Rio de Janeiro)

gião do pólo posterior. Múltiplos pequenos tubérculos são vistos na TB miliar e disseminada<sup>(26,29)</sup>. Existem normalmente menos de cinco tubérculos, mas pode chegar até 60. Podem ser uni ou bilaterais, mas a maior parte dos casos é unilateral. A maioria dos olhos com tubérculos coroideanos não desenvolve inflamação no segmento anterior ou na cavidade vítrea. Descolamento seroso da retina sobrejacente às vezes é identificado. Membrana neovascular subretiniana tem sido descrita em associação a tubérculos coroideanos<sup>(12,30)</sup>.

A presença de granulomas coroidianos pode ser indicativa de disseminação hematogênica do *M. tuberculosis*<sup>(31)</sup>. A coroidite atualmente é mais encontrada em pacientes com Aids<sup>(32)</sup>. Croxatto et al. (1986) descreveram o primeiro caso de coroidite tuberculosa em paciente com Aids e TB disseminada. No exame anatomopatológico foi observado a presença de bacilos álcool-ácido resistentes, necrose caseosa e infiltração de mononucleares<sup>(33)</sup>.

Granulomas em atividade na coróide, geralmente respondem bem ao tratamento antituberculoso e demoram até 4 meses para cicatrizarem. Os granulomas de coróide podem se tornar pigmentados após a resolução da doença<sup>(5,24,27,32,33)</sup>.

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<sup>(12,34)</sup>.

#### b. Tuberculoma de coróide

O tuberculoma de coróide é uma manifestação pouco comum. Pode ocorrer em pacientes imuno-

competentes, em TB disseminada ou em TB do Sistema Nervoso Central. É também relatado em pacientes com Aids, sem reação inflamatória<sup>(35-38)</sup>.

Os tuberculomas de coróide podem se apresentar com ou sem TB em atividade. Os tuberculomas em geral apresentam-se como uma grande massa solitária e podem estar localizados em qualquer parte do fundus. Hemorragias, dobras da retina podem ser vistas na superfície do tuberculoma. Podem medir de 04 mm a 14mm, de cor amarelada, subretiniana, associada ao descolamento de retina exsudativo, e são muitas vezes diagnosticados como abscessos intraoculares tumorais ou infecciosos (Figura 3)<sup>(30,39,40)</sup>.

As características ecográficas são variáveis, podendo em alguns casos simular um melanoma, com baixa refletividade interna e alta vascularidade<sup>(12)</sup>.

Na angiografia fluoresceínica nota-se a presença de hipofluorescência nas fases precoces e hiperfluorescência nas tardias<sup>(27)</sup>.

A tomografia de coerência óptica mostra na área do granuloma, uma elevação da coróide com uma área de contato entre o complexo coriocapilaris-epitélio pigmentário da retina e a retina sensorial suprajacente, e a presença de fluido subretiniano ao redor da lesão<sup>(30)</sup>.

O diagnóstico diferencial de lesões infecciosas na coróide em pacientes com Aids incluem: *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cândida sp*, *Aspergillus fumigatus* e *Toxoplasma gondii*<sup>(3)</sup>. Em pacientes imunocompetentes outras causas de lesões granulomatosas na coróide são: sífilis, sarcoidose, toxoplasmose, brucelose, histoplasmose, toxocaríase, melanoma de coróide, tumor metastático de coróide,

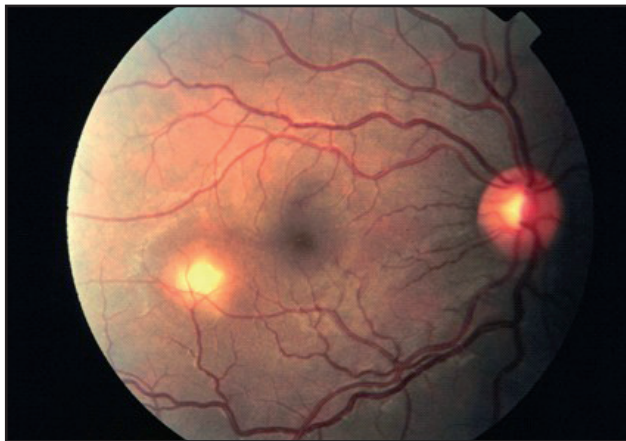


Figura 3: Tuberculoma de coróide de paciente com tuberculose disseminada; lesão coroideana ativa temporal inferior à mácula; tuberculose disseminada-pleural, laringea e ocular ( OD )

coriorretinopatia serosa central, degeneração macular relacionada à idade<sup>(35,37-40)</sup>.

Demirci H et al. (2004) relataram o diagnóstico de TB ocular em cinco pacientes encaminhados com suspeita de tumor intraocular. Dos cinco casos, dois tinham história de TB sistêmica, enquanto que nos outros três, as alterações oculares foram as primeiras manifestações de TB<sup>(41)</sup>.

### c. Coroidite Serpiginosa-Like

A coroidite serpiginosa é uma doença crônica de origem desconhecida, episódica, recorrente, geralmente bilateral cuja inflamação envolve a retina, o epitélio pigmentário da retina, coróide e a coriocapilaris, com cicatrização (Figura 4). Normalmente se inicia na região peridiscal e dissemina centrifugamente em um padrão serpiginoso. Schatz et al. descreveram em 1979 alguns casos em que a mácula era acometida primariamente sem alterações peridisciais precedentes, uma variante da forma clássica denominada coroidopatia serpiginosa macular<sup>(42)</sup>.

Gupta et al. (2003) descreveram casos de coroidite tuberculosa em cinco pacientes cuja apresentação clínica incluiu três variantes morfológicas: coroidite multifocal progressiva, lesões difusas semelhantes a coroidite serpiginosa e uma variedade mista. O exame de PCR no humor aquoso e no corpo vítreo foi positivo para *Mycobacterium tuberculosis* em quatro amostras, exame baciloscópico positivo para bacilo álcool-ácido resistente em um paciente e em dois casos houve evidência anatomopatológica de tuberculose em exame de gânglios para hilares e cervicais. O tratamento para TB conseguiu resolução das lesões coroideanas e melhora da visão<sup>(43)</sup>.

Na sua forma peripapilar, pode simular uma coroidite serpiginosa multifocal, em que as lesões são lentamente progressivas e leva a destruição da retina,

epitélio pigmentar da retina e coróide adjacente ao nervo óptico<sup>(44)</sup>.

Inicialmente as lesões da coroidite serpiginosa-like podem progredir, apesar da administração do corticosteróide sistêmico e agentes imunossupressores. No caso de lesões causadas pela TB elas apresentam regressão após o uso de antituberculosos. Ao contrário do que se vê nas lesões de coroidite serpiginosa idiopática, as lesões tuberculosas não recorrem após o tratamento<sup>(44)</sup>.

Segundo Gupta et al., todos os pacientes com lesões serpiginosa tratadas com antituberculosos necessitaram do uso concomitante de corticóides sistêmicos ou imunossupressores. Essas lesões não respondem ao antituberculoso isolado, e necessitaram de corticoterapia sistêmica concomitante para combater a hipersensibilidade retardada. Alguns casos mostraram piora inicial e progressão das lesões, apesar de receberem corticosteróides e antituberculosos. Estes olhos apresentaram um padrão difuso ou a forma multifocal da doença. Os pacientes receberam uma dose maior de corticóides sistêmico, inclusive metilprednisolona intravenosa em dois pacientes e imunossupressores em quatro. Recidivas foram observadas em apenas um paciente que tinha suspenso o tratamento para TB por conta própria. Os autores acreditam que o tratamento para TB ajuda na redução do número de recorrências<sup>(12)</sup>.

Segundo Teyssot et al., um agente infeccioso pode estar associado a alguma forma de coroidite tais como: serpiginosa, multifocal e placóide. Os casos descritos apresentaram formas graves de inflamação ocular, resistente aos tratamentos com corticosteróides ou imunossupressores. Eles sugerem, que nesta situação, uma profunda investigação na tentativa de encontrar um agente infeccioso deve ser feita para propor um tratamento específico que pode ajudar a controlar o processo induzido pelo agente em associação com o tratamento antiinflamatório adequado<sup>(45)</sup>.

O mecanismo exato da apresentação da coroidite tuberculosa serpiginosa-like permanece desconhecida. Alguns autores concordam com a hipótese de que o *M. tuberculosis* poderia suscitar uma reação alérgica / hipersensibilidade levando a uma coroidite num padrão serpiginoso<sup>(46)</sup>.

Rao et al. relataram o encontro do *M. tuberculosis* no epitélio pigmentário do olho de uma paciente com panuveíte que não melhorou com o tratamento corticoterápico e levou a enucleação do olho. A recorrência em casos de coroidite tuberculosa poderia ser decorrente da reativação do bacilo sequestrado no epitélio pigmentário da retina de pacientes com coroidite multifocal ou serpiginosa-like<sup>(44)</sup>.

Miguel Cordero-Coma et al. relataram o caso de um paciente com coroidite serpiginosa presumível e imunossupressão de longa duração que morreu de TB

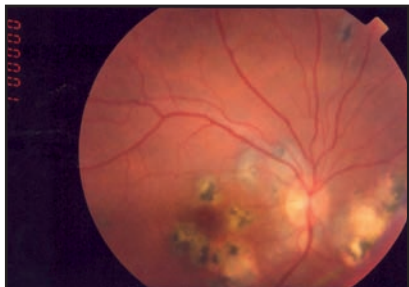


Figura 4c: Coroidite serpinginosa-like - lesão inativa no OD na mesma época da atividade no OE (cortesia dra. Célia Aparecida Andrade Araújo)

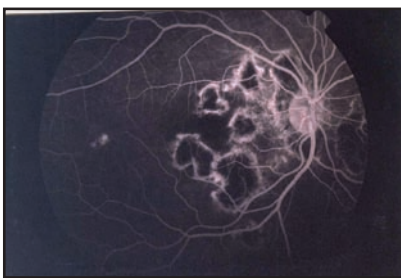


Figura 4d: Coroidite serpinginosa-like - lesão inativa no OD na mesma época da atividade no OE; Angiografia fluoresceínica mostrando inatividade das lesões (cortesia dra. Célia Aparecida Andrade Araújo)

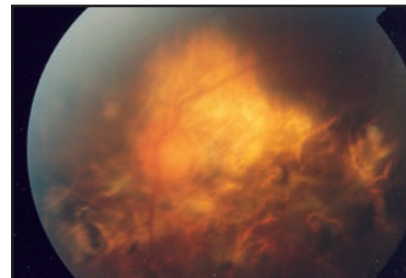


Figura 4e: Coroidite serpinginosa-like - lesão cicatrizada após tratamento antibucuberculoso OE (cortesia dra. Célia Aparecida Andrade Araújo)

disseminada após o tratamento com inibidor do fator de necrose tumoral (TNF  $\alpha$ ). Os autores recomendam excluir TB em todos os pacientes de coroidite serpinginosa e, em especial naqueles que mostram achados incomuns, tais como vasculite<sup>(47)</sup>.

Perez Alvarez MJ et al. (2003) relataram um caso de uveíte difusa bilateral em uma paciente com 57 anos de idade cujo diagnóstico de TB se baseou no teste tuberculínico acima de 30 mm, história de TB pulmonar passada não tratada e nenhuma evidência de outras causas de uveíte. Admitem que TB intraocular deva ser considerada na coroidite periférica multifocal, após exclusão de outras etiologias<sup>(48)</sup>.

Campos et al. 1996 relatam um caso de coroidite multifocal com lesões múltiplas, arredondadas, de limites imprecisos, confluentes, branco-amareladas, bilaterais, acometendo todo o polo posterior, inclusive a área macular, associada ao descolamento seroso da retina e grande baixa de visão, apresentaram regressão total das lesões e recuperação da visão após um mês de tratamento antibucuberculoso, sem o uso de corticosteróides<sup>(26)</sup>.

Os autores desta revisão relatam que em 1994 uma paciente apresentou neurocoroidite bilateral secundária a TB (TT = 20 mm) e história de contato com esposo com TB pulmonar. Após um mês de tratamento com antibucuberculosos as lesões já tinham regredido com recuperação da visão. O tratamento foi mantido por 6 meses sem corticosteróide oral. Com o passar dos anos uma atrofia peridiscal acometendo a retina e coróide se desenvolveu progressivamente em direção a mácula em ambos os olhos. Após 10 anos, houve o aparecimento de uma lesão na forma de coroidite serpinginosa-like, macular, com formação de membrana neovascular subretiniana, causando grande baixa visual no olho direito. Mesmo com o uso de altas doses de corticoide oral, a membrana evoluiu e se complicou com hemorragia foveal produzindo uma cicatriz atrófica e perda definitiva da visão neste olho. Naquela época ainda não havia evidência de se utilizar drogas antiangiogênicas. Na li-

teratura revisada até o momento não foi encontrado qualquer relato de caso semelhante, onde coroidite serpinginosa se desenvolveu anos após o tratamento de uma neurocoroidite tuberculosa sugerindo que a infecção pelo Mtb poderia ser o gatilho para o desenvolvimento tardio de uma coroidite serpinginosa-like em alguns olhos susceptíveis. Não foi possível avaliar a evolução do olho esquerdo, pois a paciente abandonou o controle oftalmológico (Figura 5).

#### d. Abscessos subretinianos

Os abscessos subretinianos podem permanecer localizados no espaço sub-retiniano ou, devido a uma ruptura retiniana drenarem, para o corpo vítreo, causando uma grave inflamação intraocular. A multiplicação do bacilo no material dos granulomas caseosos pode levar a liquefação, necrose e formação de abscesso. Pacientes com TB podem apresentar abscesso subretiniano, com pouca inflamação do vítreo sobrejacente. Estes granulomas necrosantes podem ser vistos isoladamente no olho, sem evidência de TB em qualquer outra parte do corpo. Apresentam uma coloração mais amarelada, indicando necrose ou liquefação, associados a hemorragias retinianas suprajacentes e têm uma tendência a desenvolver uma proliferação angiomasiosa da retina após algum tempo de doença. As lesões podem apresentar pigmentação e atrofia com chances de boa recuperação visual. Neovascularização subretiniana pode desenvolver-se dentro da cicatriz. Estas lesões geralmente se curam com antibucuberculosos<sup>(49)</sup>.

O aspecto dos abscessos subretinianos pode ser confundido com granuloma sarcóide, goma sífilítica, tumor metastático ou causado por outro agente infeccioso<sup>(5,12,30)</sup>.

#### e. Descolamento seroso da retina

Descolamento seroso da retina, bilateral, secundário à hipersensibilidade a tubérculo-proteína é uma manifestação rara de TB intraocular<sup>(5)</sup>. Burgoyne et al.

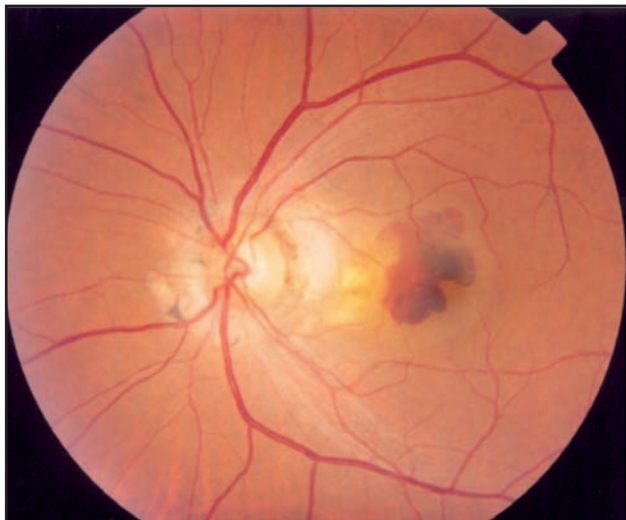


Figura 5: Coroidopatia serpiginosa-like macular com edema seroso e hemorragia na mácula secundária à membrana neovascular subfoveal

(1991) relataram um caso de uveíte induzida pelo TT em uma paciente que em nenhum momento de sua vida apresentou evidência de TB. Esta paciente de 16 anos de idade desenvolveu um quadro de uveíte difusa que culminou com descolamento seroso da retina, bilateral, em consequência deste teste, em duas ocasiões separadas, com intervalo de tempo de oito anos entre as crises, e que responderam rapidamente à terapia com corticosteróides<sup>(50)</sup>.

Assim, foram descritos quadros graves de ceratouveítes bilaterais e periarterite retiniana, onde houve hemorragia vítrea associada a lesões focais, descolamento seroso bilateral da retina após terem sido submetidos a um teste tuberculínico<sup>(51,52,53)</sup>.

As reações inflamatórias secundárias ao teste tuberculínico foram também relatadas por Lish e Berman (1993), que descreveram um quadro de uveíte difusa, bilateral com precipitados ceráticos e sinais inflamatórios na câmara anterior, corpo vítreo e vasculite na periferia da retina (TT igual a 20 mm de endureção e necrose cutânea), em um paciente tratado há um ano de TB pulmonar com rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida durante 9 meses<sup>(54)</sup>.

Salman A et al. (2003) relataram dois casos com descolamento seroso de retina secundários a granuloma coroideano de etiologia tuberculosa. O exame do fluido subretiniano revelou a presença de bacilos álcool-ácido resistentes na cultura<sup>(30)</sup>. Foi também descrito o caso de uma criança do sexo feminino, com febre de origem desconhecida, que apresentou uma lesão em forma de massa inflamatória justa discal, multinodular com 4 DD, associada com descolamento de retina exsudativo unilateral, numa manifestação ocular de doença granulomatosa crônica<sup>(55)</sup>.

Descolamento seroso da retina e coroidite tuberculosa podem estar associados, e nestes casos, o exame angiofluoresceinográfico dos tuberculomas coroidianos têm 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<sup>(27,36)</sup>.

Edema macular como única manifestação de TB ocular tem sido relatado. Uma paciente submetida a tratamento por TB recuperou a visão com regressão total do edema macular cistóide<sup>(56)</sup>.

Paciente do sexo feminino, 32 anos apresentou queixa de dor e perda visual em três dias, com acuidade igual à contadados a um metro em ambos os olhos. No exame oftalmológico notava-se a presença de leve atividade inflamatória na câmara anterior e presença de raras células no vítreo anterior em ambos os olhos. O exame fundoscópico mostrou a presença de descolamento seroso da retina incluindo a mácula associado à hiperemia do disco óptico em ambos os olhos. Os exames laboratoriais foram normais, exceto o TT que era de 19 mm. O exame ecográfico mostrou a presença de descolamento seroso da retina incluindo a mácula em ambos os olhos. A paciente fez o tratamento para tuberculose ocular por 6 meses. No primeiro mês de tratamento houve regressão completa do descolamento seroso da retina, com recuperação total da visão em ambos os olhos e até esta data não houve recorrência das lesões (relato dos autores), (Figura 6a, 6b e 6d).

#### f. Retinite, retinocoroidite e coriorretinite

A TB retiniana isolada é muito rara. Alguns autores descreveram periflebite e alterações retinianas secundárias a infecção pelo bacilo de Koch. A retina é acometida mais frequentemente por lesões localizadas na coróide. Entretanto, a TB retiniana pode ser observada em casos secundários à doença disseminada como no caso da TB miliar, levando à formação de retinite exsudativa superficial. Assim, a retinite exsudativa e vasculite retiniana podem ser outras formas de manifestação da doença no fundo de olho<sup>(12,34,57)</sup>.

Lesões de coriorretinites associadas à vasculite e vitreíte podem ser manifestações de TB ocular, como em um relato de caso onde um paciente com tuberculose pulmonar ativa, na forma de caverna, bacilífera que apresentou uma lesão de coriorretinite associada com vasculite e vitreíte intensa. Tanto a lesão pulmonar quanto a ocular regrediram após a instituição do tratamento para TB<sup>(28)</sup>.





Figura 6a: Edema macular bilateral por tuberculose (OD)

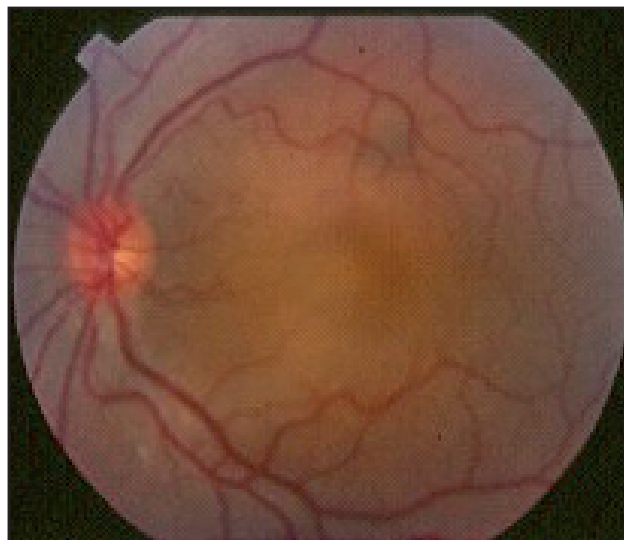


Figura 6b: Edema macular bilateral por tuberculose (OE)



Figura 6c: Regressão total do edema macular bilateral após 60 dias de tratamento para tuberculose (OD)

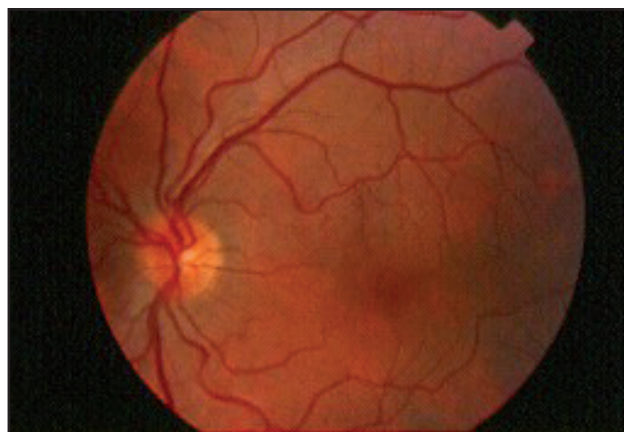


Figura 6d: Regressão total do edema macular bilateral após 60 dias de tratamento para tuberculose (OE)

Leng et al. descreveram um caso de retinite por TB que se apresentou como um tumor vascular periférico com neovascularização associada, e com características de hemangioma capilar da retina clássico e de um tumor vasoproliferativo. O tumor respondeu a fotocoagulação a laser de diodo na área da retina acometida e terapia antituberculosa. Os autores sugerem que em qualquer paciente com uma história suspeita de TB, que se apresenta com um tumor vascular que demonstre as características únicas acima descritas, deve-se considerar a realização de teste tuberculínico e uma radiografia do tórax<sup>(58)</sup>.

As cicatrizes corio-retinianas podem ser confundidas com lesões decorrentes de toxoplasmose, histoplasmose, sífilis, toxocaríase, sarcoidose, melanoma, carcinoma metastático e retinoblastoma.

#### g. Vasculite retiniana

Vasculite retiniana tuberculosa pode envolver veias ou, raramente, as artérias, e estar associada a doenças sistêmicas. Em olhos enucleados por glaucoma neovascular, Verhoeff e Simpson relataram o achado de um tubérculo na veia central da retina. Regillo et al. relataram um caso de tuberculose comprovada histopatologicamente em um paciente com uveíte e vasculite da retina<sup>(59,60)</sup>.

Gupta A et al. (2001) relataram o diagnóstico de vasculite tuberculosa em 13 pacientes através do exame de PCR no humor aquoso e corpo vítreo. Após o diagnóstico, todos os pacientes receberam tratamento antituberculoso com ou sem associação com corticoterapia sistêmica. Após um seguimento de 12 meses todos os pacientes mostraram resolução comple-

ta da vasculite, sem recorrência<sup>(61)</sup>.

Acredita-se que a periflebite retiniana seja causada por invasão do *M. tuberculosis*. Há relatos de casos de perivasculite, em presença de TB 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 a reações imunes mediadas por células, em pacientes com hipersensibilidade a tubérculo-proteína (Figura 7a, 7b e 7c)<sup>(5,12,61)</sup>.

As características clínicas da vasculite retiniana tuberculosa e da sua predileção para as veias da retina pode se assemelhar com a doença de Eales. A vasculite pode representar uma reação de hipersensibilidade ao *M. tuberculosis* ou ser secundária a uma infecção direta pelo bacilo de Koch. Acredita-se que o organismo pode persistir no tecido ocular e iniciar uma resposta imune de hipersensibilidade mediada, manifestando-se clinicamente como vasculite. A detecção de *M. tuberculosis* em fluido intraocular por PCR foi utilizado como base para o início dos antituberculosos para eliminar os organismos<sup>(49)</sup>.

Uma série de estudos nos últimos anos tem mostrado a presença de vasculite secundária à TB. As características incluem infiltrado vítreo (vitrite), hemorragias retinianas, neovascularização e neuroretinite. O tratamento inclui a administração oral de corticosteróides e fotocoagulação a laser em áreas com não perfusão capilar devido à isquemia retiniana, associada ao tratamento antituberculoso. Em casos de hemorragia vítrea persistente, vitrectomia via pars plana pode ser requerida<sup>(5,12,49)</sup>.

A doença de Eales tem sido associada a casos onde havia a presença de hipersensibilidade a tubérculo-proteína, sendo que alguns pacientes apresentavam TB pulmonar. A periflebite pode recorrer e atingir ambos os olhos. A vasculite retiniana causada pela tuberculose simula a periflebite da doença de Eales, mas com uma diferença, não há qualquer inflamação presente em pacientes com a doença de Eales. Outras etiologias além da TB podem causar esta doença, já que há pacientes com as mesmas manifestações, sem apresentar o TT positivo<sup>(12,62)</sup>.

No diagnóstico diferencial, doenças como sarcoidose, doença de Behçet, retinopatia de células falciformes ou vasculite idiopáticas<sup>(12,62)</sup>.

#### **h. Endoftalmite e Panuveíte**

Endoftalmite tuberculosa é um processo extremamente grave, aparece em crianças, adultos e usuários de drogas intravenosas. Essa forma da doença geralmente tem um início agudo e mostra a progressão rápida, com destruição de tecidos intraoculares<sup>(5,12)</sup>.

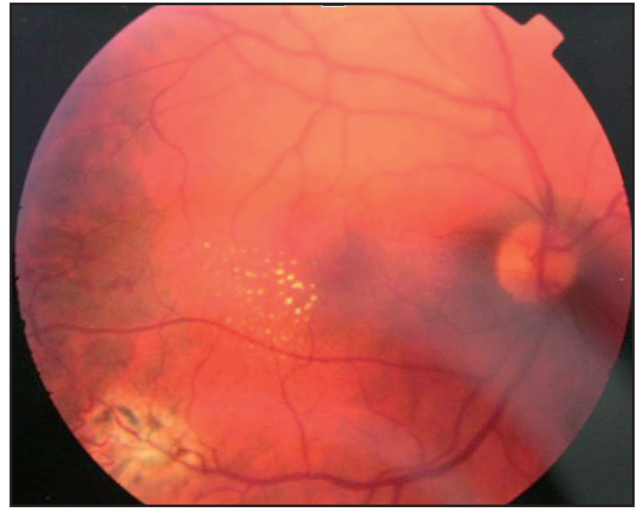


Figura 7a: Lesão corio-retiniana associada com vasculite retiniana. Note a estrela macular incompleta por tuberculose (OD)

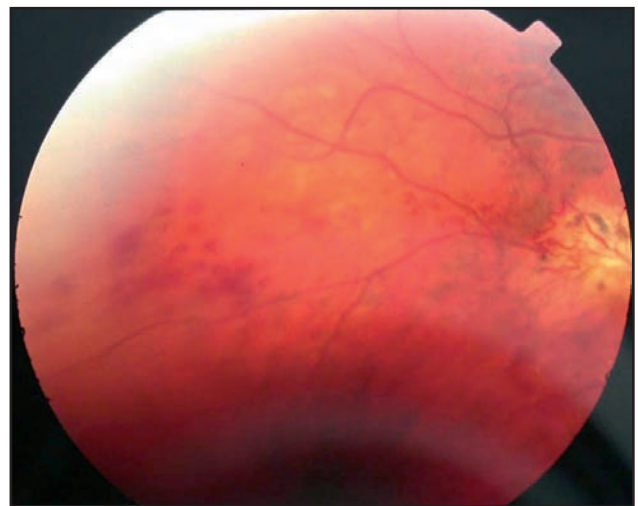


Figura 7b: Lesão corio-retiniana associada com vasculite retiniana e microangiopatia na metade temporal do fundus (OD)

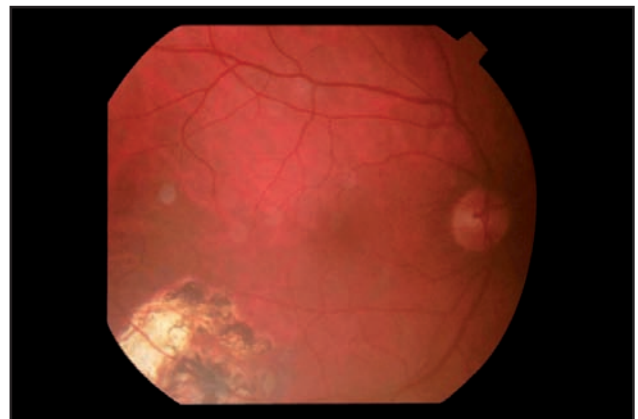


Figura 7c: Completa resolução da lesão corio-retiniana após tratamento específico antituberculoso (OD)

No segmento posterior, uma intensa inflamação da coróide faz com que haja a formação de grandes abscessos subretinianos que podem destruir a membrana Bruchs sobrejacente. Estes abscessos subretinianos e coroideanos, quando não tratados, podem sofrer liquefação, necrose, com multiplicação rápida dos bacilos e eventualmente, invadir a cavidade vítrea, manifestando-se como endoftalmite ou panoftalmite. Na panoftalmite, a esclera também está envolvida, o que pode resultar na perfuração do globo<sup>(63,64)</sup>.

#### **i. Neuroretinite e Neurite óptica tuberculosa**

A meningite é a causa mais comum de doença neurooftalmológica em pacientes com TB. Na metade do século passado foi descrita uma forma de lesão focal caracterizada por uma lesão justadiscal conhecida como coroidite de Jensen, atribuída à TB. Porém, na atualidade este quadro está principalmente associado à toxoplasmose<sup>(5)</sup>.

O nervo óptico pode ser acometido secundariamente a uma uveíte ou estar associado a um quadro de meningite tuberculosa. A neurite óptica se desenvolve a partir infecção direta induzida pela micobactéria ou de uma hipersensibilidade ao agente infeccioso. Ele pode estar infiltrado diretamente pelo bacilo (neurite óptica), ou se mostrar edemaciado secundariamente ao aumento da pressão intracraniana (papiledema). Podem resultar da propagação contígua da coróide ou da disseminação hematogênica dos organismos de focos extraoculares principalmente dos pulmões. O acometimento pode ser uni ou bilateral. O envolvimento 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 25% dos casos de meningite tuberculosa<sup>(5,65)</sup>.

A neuroretinite pode se desenvolver a partir da disseminação dos organismos para a retina de uma coroidite justapapilar. Raramente, a neuroretinite pode preceder o aparecimento de descolamento de retina exsudativo causadas pela coroidite multifocal tuberculosa. Outras doenças devem ser consideradas no diagnóstico diferencial ao se avaliar um paciente com neuroretinite: toxoplasmose, sífilis, doença da arranhadura do gato, doença de Lyme, entre outras<sup>(12,65)</sup>.

#### **Uveíte intermediária**

Na uveíte intermediária a manifestação clínica pode ser de uma inflamação de pequena intensidade, insidiosa, crônica, com vitreíte, opacidades do tipo *snow ball*, *snow banking*, vasculite periférica, granuloma retinocoroidiano periférico, edema cistóide de mácula e papilite<sup>(12,66,67)</sup>. Pacientes podem apresentar perflebite

periférica e *snowballs* que podem confundir o diagnóstico de uma uveíte intermediária<sup>(24)</sup>.

#### **Diagnóstico da TB**

O diagnóstico de certeza da TB depende do isolamento e identificação do *M. tuberculosis* no organismo do paciente. Entretanto são utilizados rotineiramente outros métodos como auxiliares diagnósticos.

#### **Bacteriológico**

##### **Baciloscopia**

Consiste no exame microscópico direto de amostras clínicas de vários sítios corporais. A técnica utilizada para bacterioscopia é a de coloração em lâmina chamada Ziehl-Neelsen e de fluorescência. Na técnica de Ziehl-Neelsen os bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) são visualizados em microscópio a luz branca, e estes aparecem de cor vermelha contrastando com fundo azul. Na técnica de coloração fluorescente, os bacilos são visualizados em microscópio fluorescente e aparecem de cor amarelo esverdeado, contrastando com o fundo escuro.

##### **Cultura**

A cultura é mais sensível e específica que a baciloscopia, pode ser utilizado meio sólido (Lowenstein-Jensen) ou líquido (automatizado: BACTEC 460-TB, MGIT 960 System; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA; MB/BacT - Organon Teknika, Turnhout, Belgium), para o tempo do resultado.

##### **Radiológico**

Classicamente a radiograma 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<sup>(68,69)</sup>.

Pacientes infectados com HIV/Aids, forma laríngea e brônquica da TB, com secreção pulmonar positiva para *M. tuberculosis* podem apresentar um radiograma de tórax normal. Assim, nestes pacientes, a presença de um radiograma normal de tórax não descarta o diagnóstico de TB<sup>(3)</sup>.

##### **Teste tuberculínico (TT)**

O PPD (Derivado Protéico Purificado) é um teste cutâneo onde a tuberculina é usada para fins diagnósticos. Ela é obtida através da precipitação de proteínas de filtrados de cultura de *Mycobacterium sp*, autoclavados, utilizando-se de meios sintéticos sem

conter quaisquer proteínas. A forma mais comum do teste é a reação de Mantoux onde 0,1 ml de PPD é injetado intradermicamente. A leitura é feita após 72 - 96 horas, onde o aspecto importante é a presença de um endurecido, o qual deve ser medido no seu maior diâmetro transversal<sup>(1,3,4)</sup>.

A reatividade ao TT 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, portadores de HIV/Aids, doenças consumptivas, diabetes, uso de corticosteróides ou agentes imunossupressores. Embora a maioria dos casos de TB seja positiva à tuberculina, a literatura relata que cerca de 10 % dos portadores de TB não respondem ao TT, devido a alergia tuberculínica secundária à depressão imunológica da própria doença ou características genéticas de alguns indivíduos<sup>(1,3,4)</sup>.

### Dosagens de citocinas

A alternativa para o diagnóstico de TB infecção latente, atualmente feito pelo TT, são os chamados *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA). Atualmente, há dois desses testes disponíveis comercialmente: QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abdingdon, Reino Unido). O uso de IGRA ainda não está validado para o uso de rotina no Brasil<sup>(3,70-72)</sup>.

Alguns autores relatam a utilidade destes testes em pacientes suspeitos de TB ocular para avaliação da infecção pelo Mtb<sup>(10,12,24)</sup>.

### Histopatológico

É um método empregado principalmente na investigação das formas extrapulmonares, a lesão apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose caseosa e infiltrado histiocitário de células multinucleadas, com presença ou não do bacilo da tuberculose<sup>(5,2,6)</sup>. No olho também podem ser encontradas lesões como necrose caseosa e presença do bacilo<sup>(12,22,44,73,74)</sup>.

### Métodos moleculares

Partindo do pressuposto que o genoma de qualquer organismo é o que de mais específico existe para sua identificação, as técnicas de biologia molecular passaram a ser utilizadas para o diagnóstico de diversas doenças, inclusive para a TB, com a vantagem de poder oferecer o resultado em um tempo muito curto (algumas horas). Desta forma, desenvolveram várias técnicas para esta finalidade. Os métodos mais conhecidos de diagnóstico baseados em amplificação do alvo são: Reação em Cadeia da Polimerase (PCR); Amplificação Mediada por Transcrição (TMA); Amplificação baseada na Sequência de Ácidos Nucleicos (NASBA); Amplifica-

ção por Transferência de Fita (SDA)<sup>(72)</sup>.

A acurácia de diferentes métodos *in house* de AAN para o diagnóstico da TB pulmonar é heterogênea. 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<sup>(72,75)</sup>.

Alguns trabalhos relatam a utilização de testes moleculares no diagnóstico da TB ocular puncionando o olho, câmara anterior e corpo vítreo<sup>(12,76,77)</sup>.

### Tratamento

Atualmente, no Brasil, o esquema para tratamento de TB é feito com Dose Fixa Combinada (DFC) Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazimamida (Z), e Etambutol (E) por dois meses e R + H por mais 4 meses (Esquema Básico-EB). O etambutol foi acrescentado, pois em um inquérito feito pelo MS nos últimos anos, foi observado um aumento de resistência primária a Isoniazida<sup>(3)</sup>.

### Tratamento da TB ocular

O tratamento de TB ocular no Brasil segue as mesmas orientações da DNPS do Ministério da Saúde<sup>(3)</sup>.

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 antiinflamatória convencional<sup>(5)</sup>.

O tratamento deverá ser acompanhado por especialistas que tenham experiência no manuseio da doença e das drogas, as quais são potencialmente tóxicas e, em alguns casos, até mesmos fatais<sup>(3,4)</sup>.

A atuação do oftalmologista no caso de TB ocular será exercida não só na indicação, como também na avaliação e acompanhamento do tratamento<sup>(5,12)</sup>.

### Uso de corticóide

Na TB ocular, a indicação de corticoterapia sistêmica é restrita, principalmente naqueles casos onde há a necessidade de preservação da visão, onde a inflamação causada pela TB é grave e põe em risco a saúde ocular<sup>(725,12,23,53)</sup>. Sendo assim, no caso de se associar à corticoterapia sistêmica, há a necessidade do acompanhamento cuidadoso destes pacientes por especialistas, e a dose de corticosteróides administrada deve ser prescrita de modo a controlar efetivamente o processo inflamatório ocular. 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, e a redução da dose deverá ser gradual até a suspensão total<sup>(3,4)</sup>.

A administração de corticosteróides sistêmicos também pode ser indicada em casos especiais onde há a presença de inflamação ocular causada por

hipersensibilidade à tubérculo-proteína. A melhora da inflamação somente com o uso de antituberculosos é lenta e demorada e possibilita que, por esta demora, alterações graves, cronificação e aparecimento de complicações intraoculares levem à perda da visão e até mesmo atrofia bulbar<sup>(5,9,12,49)</sup>.

Em pesquisas realizadas na Índia as lesões de coroidite serpiginosa e multifocal não respondem somente com o uso da medicação para TB quando administrada isoladamente. Recomendam a associação com corticoide sistêmico para combater a resposta de hipersensibilidade tardia e evitar recorrência<sup>(12)</sup>.

Em casos da TB acometer a mácula, disco óptico, ou pela presença de neovascularização retiniana o tratamento com corticoterapia sistêmica está indicado<sup>(5,24,56,78)</sup>.

O receio de que o uso de corticosteróides sistêmico isoladamente induza uma imunossupressão e com isso um maior risco de disseminação da doença é apontado por alguns autores como contraindicação para o uso desta droga<sup>(49,57)</sup>.

Alguns autores relataram casos de vasculite retiniana, especificamente periflebite, concomitante com TB pulmonar, onde houve regressão do processo inflamatório intraocular e da vasculite, apenas com o uso do medicamento para TB, sem uso de corticoide. Estes autores têm a opinião que provavelmente estas vasculites são de etiologia infecciosa direta, em razão da melhora do quadro apenas com a instituição do tratamento antituberculoso<sup>(79)</sup>.

O uso de corticosteróides tópicos está indicado nos casos de ceratoconjuntivite flictenular tuberculosa, uveíte anterior, esclerite e ceratite intersticial, principalmente nos casos onde o processo inflamatório na câmara anterior está bastante intenso, com risco de formação de sinéquias ou membranas inflamatórias, levando à seclusão ou oclusão pupilares, aumento ou diminuição 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, entre outros<sup>(24,66)</sup>.

O uso de corticosteróide via subconjuntival ou subtenoniana tem grande risco de exacerbação do processo infeccioso ocular, especialmente naqueles casos onde se suspeita que a lesão contenha a presença de bacilos<sup>(5)</sup>.

Em nossa experiência a grande maioria dos casos de TB ocular foi tratada somente com antituberculosos sem uso de corticoide sistêmico e evoluíram para a cura<sup>(22)</sup>. O corticoide somente foi indicado quando não houve o controle do processo inflamatório ou devido a reação paradoxal e logo que houve melhora do processo inflamatório o corticoide foi retirado e mantido o tratamento para TB.

### Uso de imunossupressor

Estudos realizados na Índia relatam o uso de imunossupressor associado ao tratamento da TB ocular quando existem recorrências da uveíte e que não melhoram com a utilização do corticoide oral<sup>(12,66)</sup>.

No serviço de Uveíte do HSG/UFMG, os casos de TB ocular evoluíram satisfatoriamente sem a necessidade do uso de imunossupressor. Em dois casos de coroidite serpiginosa-like por TB foram tratados exclusivamente com terapia antituberculosa durante 6 meses (2 RHZ/4RH) com regressão total das lesões sem recorrência (dados não publicados).

### Considerações finais

Apesar do *Mycocacterium tuberculosis* não produzir no olho qualquer lesão patognomônica ou característica de TB, alguns tipos de uveíte atualmente têm sido sugeridos como indicadores de provável etiologia tuberculosa. Assim, é importante destacar que na presença de uveíte anterior granulomatosa, coroidite multifocal e/ou serpiginosa, nódulo corodeano e vasculite retiniana, a TB deve ser colocada como uma causa provável, principalmente, em países onde a TB é uma doença endêmica como no Brasil.

Atualmente, segundo orientação do MS e da OMS, o tratamento de TB ocular, deverá ser tratada com esquema de quatro drogas: Rifampicina,

Pirazinamida, Etambutol e Isoniazida, por um período de 6 meses. Assim, pacientes com diagnóstico de Uveíte Tuberculosa também deverão ser tratados com o esquema indicado.

Devido à possibilidade de toxicidade pelo Etambutol, os pacientes com uveíte por TB deverão ser acompanhados periodicamente e orientados sobre as reações adversas deste fármaco, em que a neurite óptica é uma das mais frequentes.

O uso do TT ainda é o exame que orienta sobre possível infecção com o *Mycobacterium tuberculosis*, e quando positivo não significa doença ativa. Outros dados são necessários para se firmar o diagnóstico da uveíte por TB.

O exame de certeza para o diagnóstico é o encontro do *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes oculares.

No Brasil, ainda não há estudos comprovando a validade do uso dos testes sorológicos e nem a utilização do PCR como fundamento para o diagnóstico ou indicador de tratamento de uveíte por TB.

Pacientes com uveíte suspeita de TB, que não melhoram com o esquema básico nos primeiros dois meses, recorrência da doença durante o tratamento ou que recidivam nos primeiros dois anos após a alta medicamentosa, provavelmente não são considerados como de etiologia por TB. Outras causas deverão ser pesquisadas.

O uso de corticosteróides e/ou imunossupressores durante o tratamento poderá ser indicado em situações especiais.

O tratamento para TB latente deverá ser indicada nos casos onde o TT é maior ou igual a 5 mm em paciente que estiver em uso de corticosteróide em dose superior a 15 mg/dia por mais de 30 dias, candidato ao uso de imunossupressão por tempo prolongado ou uso de bloqueadores de TNF-alfa.

## REFERÊNCIAS

1. Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose. Plano Nacional de Controle da tuberculose: Manual de normas. 5a ed. rev. ampl. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.
2. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organization. (periódico na internet). 2009. Disponível em [www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009).
3. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Ferreira VGF, Dalcin PTR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5a ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.
5. Campos WR, Miranda SS, Oréfice F. Tuberculose. In: Oréfice F. Uveíte clínica e cirúrgica: texto & atlas. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005. V. 1. Cap. 33
6. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1376-95. Review.
7. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório à enfermagem. 2a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000.
8. Bhatt K, Uzelac A, Mathur S, McBride A, Potian J, Salgame P. B7 costimulation is critical for host control of chronic Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol*. 2009;182(6):3793-800.
9. Manabe YC, Bishai WR. Latent Mycobacterium tuberculosis-persistence, patience, and winning by waiting. *Nat Med*. 2000;6(12):1327-9.
10. North RJ, Yung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:599-623. Review.
11. Karim A, Laghmari M, Boutimzine N, Lamarti A, Ibrahimy W, Essakali N, et al. [Choroidal granuloma revealing tuberculosis. A case report]. *J Fr Ophthalmol*. 2003;26(6):614-7. French.
12. Gupta V, Gupta A, Rao N. Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6):561-87.
13. Guyton IS, Woods AC. Aetiology of Uveitis. A clinical study of 562 cases. *Arch Ophthalmol* 1941; 26: 983
14. Woods AC. Pathogenesis and treatment of ocular tuberculosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954;52(2):174-96.
15. Woods AC. Endogenous inflammations of the uveal tract. Baltimore: Williams and Williams; 1961
16. Perkins ES, Folk J. Uveitis in London and Jowa. *Ophthalmológica* 1984; 89:36-40.
17. Carvalho AZ, Oréfice F. Tuberculose em Uveítes. In: Oréfice F, Belfort JrR. Uveítes. São Paulo: Roca, 1987.
18. Pinheiro S R A A, Oréfice F, Greco D B, Antunes C M F, Salomão, Marcia Regina I. Quatro casos de presumível coroidite tuberculosa em pacientes infectados pelo HIV *Rev. bras. Oftalmol* 1994; 53(2):13-9..
19. Campinchi-Tardy F, Darwiche A, Bergmann JF, Chedin P, Nemeth J, Campinchi R, Gaudric A. Tubercules de Bouchut et SIDA. A propos de 3 cas. *J Fr Ophthalmol* 1994; vol 17:10, 548-54.
20. Fernandes LC, Oréfice F. Aspectos clínicos e epidemiológicos das uveítes, em serviços de referência em Belo Horizonte, de 1970 a 1993. *Rev Bras Oftal* 1996; 55:569-92.
21. Curi ALL, Muralha A. Nódulos coroidianos associados à tuberculose em pacientes com AIDS. *Rev Bras Oftal* 1998; 57 (0): 445-7
22. Campos WR, Henriques JF, Kritski AL, Curi A, Pimentel RT, Spindola de Miranda S. Tuberculosis uveitis at a referral center in southeastern Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):98-102.
23. Tabbara KF. Ocular tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):57-69. Review.
24. Tabbara KF. Tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(6):493-501.
25. Bukulmez A, Kojen R, Melek H, Ozturk F, Konakci R, Dogru O. Presumed ocular tuberculosis in an immunocompetent eight-year-old boy. *Singapore Med J*. 2009;50(3):e120-3.
26. Campos WR, Pinheiro SRAA, Oréfice F, Bicalho MAC, Filogônio CJB. Uveíte tuberculosa bilateral em paciente com quadro de tuberculose miliar. *Rev Bras Oftalmol*. 1996;55(2):7-12.
27. Mehta S. Fundus fluorescein angiography of choroidal tubercles: case reports and review of literature. *Indian J Ophthalmol*. 2006;54(4):273-5.
28. Campos WR, Oréfice F, Siqueira RC, Cunha AP. Uveíte posterior em paciente com tuberculose pulmonar em atividade: relato de um caso. *Rev Bras Oftalmol*. 1997; 56(10):773-81.
29. Grewal A, Kim RY, Cunningham ET Jr. Miliary tuberculosis. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):953-4.
30. Salman A, Parmar P, Rajamohan M, Vanila CG, Thomas PA, Jesudasan CA. Optical coherence tomography in choroidal tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):170-2.
31. Mehta S, Suratkal L. Ophthalmoscopy in the early diagnosis of opportunistic tuberculosis following renal transplant. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(5):389-91.
32. Curi ALL, Muralha A. Nódulos coroidianos associados à tuberculose em pacientes com AIDS. *Rev Bras Oftalmol*. 1998;57(6):445-7.
33. Croxatto JO, Mestre C, Puente S, Gonzales G. Nonreactive tuberculosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(5):659-60.
34. De Benedetto ZME, Carranza LB, Gotuzzo HE, Rolando C I. Tuberculosis ocular. *Rev Chil Infectol*. 2007;24(4):284-95.
35. Levecq LJ, De Potter P. Solitary choroidal tuberculoma in an immunocompetent patient. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(6):864-6.
36. DiLoreto DA Jr, Rao NA. Solitary nonreactive choroidal tuberculoma in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):138-40.
37. Sharma PM, Singh RP, Kumar A, Prakash G, Mathur MB, Malik P. Choroidal tuberculoma in miliary tuberculosis. *Retina*. 2003;23(1):101-4.
38. Shen J, Han W, To CH, Wang J. Choroidal tuberculoma in pregnancy. *Retina*. 2007;27(1):106-9.
39. Gupta V, Gupta A, Arora S, Sachdeva N, Bamberg P. Simultaneous choroidal tuberculoma and epididymo-orchitis caused by Mycobacterium tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):310-2.
40. Salman A, Parmar P, Rajamohan M, Thomas PA, Jesudasan N. Subretinal fluid analysis in the diagnosis of choroidal tuberculosis. *Retina*. 2003;23(6):796-9. Comment in: *Retina*. 2004;24(4):659; author reply 659.
41. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol*. 2005;49(1):78-89. Review.
42. Schatz H. Panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(11):2212.

43. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra RM, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1744-9.
44. Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of *Mycobacterium tuberculosis* in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1777-9.
45. Teyssoit N, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Le Mer Y, Ullern M, LeHoang P. Epithéliopathies en plaques, choroïdites serpiginieuses et multifocales: analyse étiologique et prise en charge thérapeutique. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29(5):510-8.
46. Laatikainen L, Erkkilä H. Serpiginous choroiditis *Br J Ophthalmol*. 1974;58(9):777-83.
47. Cordero-Coma M, Benito MF, Hernández AM, Antolín SC, Ruiz JM. Serpiginous choroiditis. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1633, 1633.e1-2.
48. Perez Alvarez MJ, González Guijarro J, Santos Gil I. [Tuberculous peripheral multifocal choroiditis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(3):169-72. Spanish.
49. Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, Badrinath SS. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina*. 1995;15(6):461-8.
50. Burgoyne CF, Verstraeten TC, Friberg TR. Tuberculin skin-test induced uveitis in the absence of tuberculosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(3):232-6.
51. Muncaster SB, Allen HE: Bilateral uveitis and retinal periarteritis as a focal reaction to the tuberculin test. *Arch Ophthalmol*. 1939;2:509-511
52. Fernandes JM, Oréfice F, Carvalho AZ. Escleroceratouveíte na presença de tuberculose ganglionar. *Arq Bras Oftal* 1984; 47: 103-6.
53. Campinchi R. Uveitis tuberculous origin. In: Campinchi R, Faure JP, Bloch-Michel E, Haut J. Uveitis – Immunologic and Allergic Phenomena. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1973
54. Lish A, Berman DH. Tuberculin-triggered panuveitis in a patient recently treated for active pulmonary tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(6):771-3.
55. Mansour AM, Al Dairy M, Hamam R, Hidayat AA. Chronic granulomatous disease presenting as retinal mass. *Case Report*. *Cases J*. 2008;1(1):257.
56. Torres RM, Calonge M. Macular edema as the only ocular finding of tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):1048-9.
57. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(6):443-8.
58. Leng T, Scheffler AC, Murray TG. Retinal vascular tumor and peripheral retinal vasculitis in the setting of systemic tuberculosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(4):409-12.
59. Verhoeff FH, Simpson GV. Tubercle within central retinal vein. Hemorrhagic glaucoma; periphlebitis retinalis in other eye. *Arch Ophthalmol*. 1940;24(4):645-55.
60. Regillo CD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Lehr J. Ocular tuberculosis. *JAMA*. 1991;266(11):1490.
61. Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bambery P. PCR-positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. *Retina*. 2001;21(5):435-44.
62. Biswas J, Sharma T, Gopal L, Madhavan HN, Sulochana KN, Ramakrishnan S. Eales disease—an update. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(3):197-214.
63. Chawla R, Garg S, Venkatesh P, Kashyap S, Tewari HK. Case report of tuberculous panophthalmitis. *Med Sci Monit*. 2004;10(10):CS57-9.
64. Grenzobach UH, Busse H, Tötsch M, Dockhorn-Dworniczak B. Endophthalmitis induced by atypical mycobacterial infection. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(4):202-6.
65. Asensio-Sánchez VM, Torreblanca-Agüera B, Martínez-Calvo S, Calvo MJ, Rodríguez R. [Tuberculosis papillitis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(1):37-9. Spanish.
66. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery, Arora SK. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):772-9.
67. Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52(2):121-5.
68. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255-73.
69. Wang YH, Lin AS, Lai YF, Chao TY, Liu JW, Ko SF. The high value of high-resolution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(6):563-8.
70. Machado A Jr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(4):446-53.
71. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177-84.
72. Vasconcelos-Santos DV, Zierhut M, Rao NA. Strengths and weaknesses of diagnostic tools for tuberculous uveitis. *Ocular Immunol Inflamm*. 2000;17(5):351-5.
73. Oréfice F, Carvalho AZ, Pinheiro SRA. Controvérsias nas uveítes tuberculosas. *Arq Bras Oftalmol*. 1987;50(06):237-45.
74. Arrell RW. Acute tuberculous panophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(1):51-4
75. Greco S, Rulli M, Girardi E, Piersimoni C, Saltini C. Diagnostic accuracy of in-house PCR for pulmonary tuberculosis in smear-positive patients: meta-analysis and metaregression. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):569-76.
76. Biswas J, Therese L, Madhavan HN. Use of polymerase chain reaction in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(8):994.
77. Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P, Jayanthi U, Biswas J. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):822-5.
78. Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, Hida T. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology*. 2002;109(5):851-7.
79. Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM. Intraocular tuberculosis. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt 3):486-92.

---

#### Endereço para correspondência:

Av. Alfredo Balena, nº 190 - Sta. Efigênia

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - (UFMG)

CEP 30130-100 - Belo Horizonte (MG), Brasil

e-mail: weleyrcampos@uol.com.br