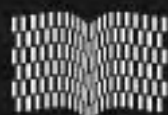


Doenças Sistêmicas e Oftalmologia

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Manuel Augusto Pereira Vilela
(organizadores)



Editora da
UFCSPA

Doenças Sistêmicas e Oftalmologia

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Reitora

Lucia Campos Pellanda

Vice-reitora

Jenifer Saffi

Pró-reitora de Extensão, Cultura e Assuntos Estudantis

Mônica Maria Celestina de Oliveira

Editora da UFCSPA

Diretora

Ana Carolina da Costa e Fonseca

Vice-diretora

Ana Rachel Salgado

Conselho editorial

Ana Carolina da Costa e Fonseca

Ana Rachel Salgado

Alberto Antônio Rasia Filho

Ana Luiza Pires de Freitas

Andrey Carvalho de Deus

Caroline Tozzi Reppold

Cláudia de Souza Libânio

Márcia Vignoli da Silva

Paulo Guilherme Markus Lopes

Rodrigo de Oliveira Lemos

Preparação e Revisão

Ana Rachel Salgado

Yuli Souza Carvalho

Projeto gráfico e diagramação

André Selbach Nasi/ASCOM

Capa

Caroline Guedes Peracchi

Fotografias da capa

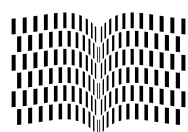
Acervo de Manuel Pereira Augusto Vilela

Acervo de Bruno Schneider de Araújo

Freepik.com

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Manuel Augusto Pereira Vilela
(organizadores)

Doenças Sistêmicas e Oftalmologia

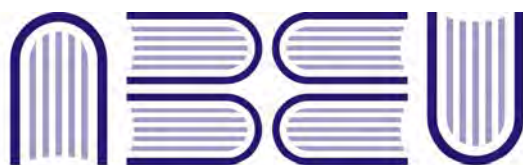


Editora da
UFCSPA

Porto Alegre, 2021

É permitida a reprodução sem fins lucrativos apenas do texto escrito desta obra, parcial ou total, desde que citada a fonte ou sítio da Internet onde pode ser encontrada.

O presente livro foi avaliado e recomendado para publicação por pareceristas e aprovado pelo Conselho Editorial da Editora da UFCSPA para publicação.



**Associação Brasileira
das Editoras Universitárias**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D651 Doenças sistêmicas e oftalmologia [recurso eletrônico] / organizadores:
Carlos Eduardo Veloso do Amaral e Manuel Augusto Pereira Vilela. –
Porto Alegre : Ed. da UFCSPA, 2021.
Recurso on-line (358 p. : il.)
Modo de acesso: <http://www.ufcspa.edu.br/index.php/editora/obras-publicadas>

ISBN 978-65-87950-33-4

1. Oftalmologia. 2. Doenças sistêmicas . 3. Diagnóstico. 4. Terapêutica.
I. Amaral, Carlos Eduardo Veloso do. II. Vilela, Manuel Augusto Pereira.

CDD 617.7

CDU 617.7

Prefácio

O avanço e a velocidade de publicações do conhecimento médico acontecem de forma impossível de ser acompanhada em um sentido amplo. Essa é a razão deste magnífico livro que preenche uma enorme lacuna, ao agregar temas de tamanha importância à Oftalmologia.

Obra ímpar, com lugar relevante nos cenários nacional e internacional, pois embora existam muitas publicações de artigos em cada área, não temos conhecimento de escritos em Oftalmologia que compilem várias afecções numa só fonte e, ainda, com revisão acurada de cada assunto.

A abrangência de temas registrados nos cinquenta e quatro capítulos mostra exuberantemente a excelência do hercúleo e diligente trabalho realizado. Outro aspecto que chama a atenção é a presença de distintos autores de diferentes instituições que aqui contribuem, bem confirmando a saudável pluralidade de opiniões e de conhecimentos a difundir.

Os capítulos foram redigidos por íntimos do saber e sua difusão, numa linguagem agradável aos leitores, mesmo aos não afeitos à área. Assim, de forma feliz são contemplados estudantes, várias especialidades médicas e oftalmologistas seniores. Nesta obra, todos têm a oportunidade de rever profunda e objetivamente temas de sua área, agregando assim conhecimento de outras, que também impactam na Oftalmologia.

O texto de cada capítulo foi cuidadosamente elaborado para inicialmente introduzir tópicos basilares de cada doença, a fim de lembrar o leitor e, em seguida, abordar com precisão seus efeitos na Oftalmologia. As ilustrações são inigualáveis, não só por suas qualidades, mas também pela facilidade em mostrar o detalhe importante.

Finalmente, fácil é parabenizar os editores, Professor Titular de Oftalmologia Manuel Augusto Pereira Vilela, de nossa querida UFCSPA, e Carlos Eduardo Veloso Do Amaral, médico há pouco aqui também diplomado. Um só detalhe tudo revela, pois o Dr. Carlos foi aluno da turma médica que fez a comunidade acadêmica enxergar mais e melhor o continuado, incansável e magnífico trabalho do Prof. Manuel Augusto Pereira Vilela, que foi o paraninfo desta turma. Nada contagia mais do que um belo exemplo.

Registre-se, ainda, que é premiado o meio que tem organizadores e colaboradores tão eruditos e com visões diferentes no ensinar e difundir conhecimentos. Eis o retrato desta magnífica obra que de tal grandiosidade já tem sucesso editorial assegurado.

Paulo Roberto Ott Fontes

Professor de Cirurgia do Aparelho Digestivo, UFCSPA

Responsável, Equipe de Transplante Hepático, UFCSPA-ISCMPIA

Sumário

ENDOCRINOLOGIA

1. DIABETES MELITO (DM)12
Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Lenara Golbert
Manuel Augusto Pereira Vilela
2. TIREOTOXICOSE (DOENÇA DE GRAVES)24
Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Lenara Golbert
Ricardo Mörschbacher
3. ADENOMA DE HIPÓFISE35
Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Lenara Golbert
Manuel Augusto Pereira Vilela

GASTROENTEROLOGIA

4. DOENÇA DE CROHN.....40
Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P. Zeni
Manuel Augusto Pereira Vilela
5. RETOCOLITE ULCERATIVA46
Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P Zeni
6. HEPATITE E USO DE INTERFERON51
Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P Zeni
7. DOENÇA DE WILSON.....57
Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P Zeni

INFECTOLOGIA

8. INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) .. 61
Diogo Bolsson de Moraes Rocha
Paulo Renato Petersen Behar
Rafael Fabiano Machado Rosa
Mércio Antonio Di Domenico

9. SÍFILIS	70
Diogo Bolsson de Moraes Rocha	
Paulo Renato Petersen Behar	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Mércio Antonio Di Domenico	
10. TUBERCULOSE	76
Diogo Bolsson de Moraes Rocha	
Paulo Renato Petersen Behar	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Mércio Antonio Di Domenico	
11. TOXOCARIÁSE	84
Diogo Bolsson de Moraes Rocha	
Paulo Renato Petersen Behar	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Mércio Antonio Di Domenico	
12. TOXOPLASMOSE	91
Diogo Bolsson de Moraes Rocha	
Paulo Renato Petersen Behar	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Mércio Antonio Di Domenico	

SISTEMA CARDIOVASCULAR

13. CARDIOPATIA ISQUÊMICA	101
Fábio Bondar	
Gabriel Bondar	
Carla Bastos da Costa Almeida	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Marne de Freitas Gomes	
14. ENDOCARDITE INFECCIOSA	105
Fábio Bondar	
Gabriel Bondar	
Carla Bastos da Costa Almeida	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
José Carlos de Araújo Haertel	
15. ESTENOSE CAROTÍDEA	110
Fábio Bondar	
Gabriel Bondar	
Carla Bastos da Costa Almeida	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
16. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	116
Fábio Bondar	
Gabriel Bondar	
Carla Bastos da Costa Almeida	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Manuel Augusto Pereira Vilela	

DERMATOLOGIA

17. VITILIGO	123
Fabio Bondar	
Gabriel Bondar	
Rodrigo Pereira Duquia	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
18. PSORÍASE	126
Fabio Bondar	
Gabriel Bondar	
Rodrigo Pereira Duquia	
19. PENFIGOIDE CICATRICIAL E PÊNFIGO VULGAR.....	129
Fabio Bondar	
Gabriel Bondar	
Rodrigo Pereira Duquia	
20. ATOPIA	132
Fabio Bondar	
Gabriel Bondar	
Rodrigo Pereira Duquia	
21. ACNE ROSÁCEA	137
Fabio Bondar	
Gabriel Bondar	
Rodrigo Pereira Duquia	

GENÉTICA CLÍNICA

22. DISTROFIA MIOTÔNICA.....	141
Roberta Kern Menna Barreto	
Maria Angélica Tosi Ferreira	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Bruno Schneider de Araújo	
23. COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA.....	145
Roberta Kern Menna Barreto	
Maria Angélica Tosi Ferreira	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Bruno Schneider de Araújo	
24. NEUROFIBROMATOSE.....	149
Roberta Kern Menna Barreto	
Maria Angélica Tosi Ferreira	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Bruno Schneider de Araújo	
25. PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO.....	155
Roberta Kern Menna Barreto	
Maria Angélica Tosi Ferreira	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Bruno Schneider de Araújo	

26. SÍNDROME DE MARFAN.....	157
Roberta Kern Menna Barreto	
Maria Angélica Tosi Ferreira	
Rafael Fabiano Machado Rosa	
Bruno Schneider de Araújo	

HEMATOLOGIA

27. LINFOMAS	161
Fernanda Balbinot	
Caroline Pellicoli Brun	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
28. LEUCEMIAS	168
Fernanda Balbinot	
Caroline Pellicoli Brun	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
29. MIELOMA MÚLTIPLO	174
Fernanda Balbinot	
Caroline Pellicoli Brun	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
30. ANEMIAS	178
Pedro Menna Barreto	
Caroline Pellicoli Brun	
Fernando Longhi Bordin	

REUMATOLOGIA - DOENÇAS AUTOIMUNES

31. ARTRITE REUMATOIDE	182
Elisa Pacheco Estima Correia	
Maria Lúcia Lemos Lopes	
Tauana Castelani dos Santos	
32. ARTERITES.....	190
Pedro Menna Barreto	
Fernando Longhi Bordin	
33. ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS	195
Vinícius Collet Strzykalski	
Rafael da Rosa Wassler	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
34. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	204
Elisa Pacheco Estima Correia	
Maria Lúcia Lemos Lopes	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
35. SÍNDROME DE SJÖGREN.....	212
Pedro Menna Barreto	
Maria Lucia Lemos Lopes	
Tauana Castelani dos Santos	

NEUROLOGIA

36. DOENÇAS NEUROLÓGICAS COMPRESSIVAS 217
Amanda Thum Welter
Carla Bastos Costa Almeida
Gabriela Brandão
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin
37. NEUROPATIAS ÓPTICAS ISQUÊMICAS 226
Adriana Fernandes Urgell
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin
38. ESCLEROSE MÚLTIPLA 233
Amanda Thum Welter
Carla Bastos Costa Almeida
Gabriela Brandão
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin
39. HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA (PSEUDOTUMOR CEREBRAL) 239
Adriana Fernandes Urgell
Luíza Almeida Sandrin
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin
40. PARESIAS MUSCULARES 246
Luíza Almeida Sandrin
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin

MEDICAMENTOS

41. MEDICAÇÕES 260
Estéfani dos Santos Cunha
Jhanna Correa Fagundes
Carina Graziottin Colossi

DESORDENS MATERNO-INFANTIS

42. CONJUNTIVITE NEONATAL 272
Carolina Mengue
Mauricio Couveiro
43. DESNUTRIÇÃO – HIPOVITAMINOSE A 278
Carolina Mengue
Mauricio Couveiro
44. PREMATURIDADE 282
Carolina Mengue
Maurício Couveiro

MEDICINA INTERNA

45. ATEROSCLEROSE.....	288
Amanda Thum Welter	
Gabriel Dotta Abech	
Lucia Campos Pellanda	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
46. DOENÇA DE BEHÇET.....	295
Carlos Eduardo Veloso do Amaral	
Fernando Longhi Bordin	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
47. CLAMÍDIA.....	301
Carolina Mengue	
Paulo Renato P. Behar	
48. DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO.....	306
Hugo Diehl de Souza	
Paulo Renato Petersen Behar	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
49. EFEITOS DO CONSUMO DE TABACO.....	311
Roberta Kern Menna Barreto	
Carlos Eduardo Veloso do Amaral	
Carla Putz	
50. EFEITOS DO CONSUMO DE ÁLCOOL.....	323
Carlos Eduardo Veloso do Amaral	
Roberta Menna Barreto	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
51. METÁSTASES OCULARES DE TUMORES SISTÊMICOS.....	327
Hugo Diehl de Souza	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
52. MIASTENIA GRAVE.....	332
Hugo Diehl de Souza	
Fabíola Adélia Perin	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
53. SARCOIDOSE.....	339
Rafael da Rosa Wassler	
Vinícius Collet Strzykalski	
Pedro Kern Menna Barreto	
Fabíola Adélia Perin	
Manuel Augusto Pereira Vilela	
54. GRANULOMATOSE DE WEGENER.....	351
Roberta Kern Menna Barreto	
Tauana Castelani dos Santos	

1. DIABETES MELITO (DM)

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Lenara Golbert
Manuel Augusto Pereira Vilela

1.1. Definição

O DM engloba um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia crônica, causada por defeitos na ação, na secreção da insulina ou em ambos. As classificações propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), incluem quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional, sendo o DM2 o mais prevalente¹.

O DM1 é caracterizado pela destruição das células β pancreáticas, levando a uma deficiência absoluta de insulina e consequente hiperglicemia. Essa entidade pode ser tanto comprovadamente imunomediada quanto idiopática¹.

No DM2, a hiperglicemia resulta de interações complexas que levam à queda na secreção de insulina e ao aumento da resistência tecidual periférica a esse hormônio. Fatores como o peso corporal e o sedentarismo têm contribuído significativamente no aumento do número de casos. No momento do diagnóstico, quase todos os pacientes mostram disfunção na secreção e na sensibilidade à insulina, o que torna difícil estabelecer qual é o defeito primário no DM2².

1.2. Epidemiologia

A prevalência mundial de DM em adultos entre 20 e 79 anos foi estimada em aproximadamente 8,8% no ano de 2015. Projeta-se que essa porcentagem atinja 10,4% no ano de 2040, totalizando 642 milhões de pessoas acometidas pela doença. Essa taxa não representa, contudo, o problema de saúde pública enfrentado em cada nação, já que os dados utilizados na supracitada estimativa, coletados em 111 países, são bastante heterogêneos. No Brasil, esse número é estimado em 8,7%. A maior ten-

dência de aumento na prevalência do diabetes encontra-se nos países em desenvolvimento^{3,5}.

Estima-se que aproximadamente 34-46% dos portadores de DM no mundo desconhecem seu diagnóstico e, portanto, não realizam qualquer controle de sua glicemia. Como já citado, o DM2 responde por mais de 85% dos casos de DM^{5,6}.

1.3. Consequências oftalmológicas do DM

1.3.1. Retinopatia Diabética (RD)

1.3.1.1. Definição

Podem ser caracterizada como a disfunção progressiva da retina em decorrência da hiperglicemia crônica característica do DM⁷.

1.3.1.2. Epidemiologia e fatores associados ao desenvolvimento da RD

Sabidamente, a hiperglicemia característica do DM desempenha papel central no fomento de vários mecanismos causadores de complicações micro- e macrovasculares da doença. São essas complicações degenerativas as responsáveis pela aumentada morbidade e mortalidade associadas a todos os tipos de DM⁷. Entre as complicações microvasculares do DM, a retinopatia diabética (RD) é a mais comum, sendo a principal causa de cegueira entre adultos no ocidente. Embora nenhum fator seja melhor em prever a possibilidade de desenvolvimento de RD⁸ que a duração da doença, existe relação direta entre o bom controle glicêmico e a prevenção do desenvolvimento de RD⁹. Nos Estados Unidos da América, a prevalência de RD entre os portadores de DM é de 40,3%, sendo que desses, 19% exibem retinopatia severa e/ou edema macular incorrendo em risco de perda visual. As diferenças entre grupos etários são discretas, sendo sempre inferiores a 6% a cada 10 anos de diferença com tendência de aumento proporcional à idade. Entretanto, entre os portadores de DM com

idade superior a 75 anos, a prevalência de RD é menor que naqueles com idades variando de 50 a 75 anos. Gênero e etnia não mostram associação significativa com o risco de desenvolvimento de RD¹⁰.

1.3.1.3. Fisiopatologia

A retinopatia diabética é caracterizada pela oclusão microvascular na retina, resultante da perda de pericitos, do espessamento da membrana basal e da proliferação endotelial exagerada, provocados pela DM. Alterações hematológicas favorecendo a má perfusão também ocorrem. Em conjunto, esses fenômenos causam isquemia da retina, o que leva o tecido em hipóxia a liberar fatores de crescimento vascular (VEGF) que estimulam a neovascularização. Ocorre, ainda, a quebra da barreira hematorretiniana, resultando em grande aumento da permeabilidade capilar, formação de

microaneurismas, vazamento de plasma e possibilidade de hemorragias^{11,13}.

1.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

A RD pode ser classificada em duas categorias: não proliferativa (RDNP) e proliferativa (RDP). As duas categorias são subdivididas em estágios, de acordo com seus sinais clínicos característicos (Quadro 1.1). A principal diferença entre as duas categorias está na severidade da isquemia e na presença de neovasos. O comprometimento da visão legal impede que o paciente, mesmo usando dispositivos ópticos, seja capaz de exercer atividades laborais. A visão ambulatorial é aquela necessária para execução de atividades socioambientais.

O edema macular pode ocorrer tanto na RDNP como na RDP, e esse é o principal fator causal da perda de visão central em diabéticos^{14,15}.

Quadro 1.1. Achados clínicos e diagnóstico da RD

Estágio da RD	Achados clínicos
RDNP leve	Microaneurismas (primeira alteração detectável da RD).
RDNP moderada	Hemorragias retinianas, exsudatos duros, manchas algodinosas, sangramentos venosos.
RDNP severa	Extensas hemorragias retinianas nos 4 quadrantes, sangramentos venosos em 2 ou mais quadrantes, presença de uma anormalidade microvascular retiniana.
RDP	Neovascularização, hemorragia vítrea, hemorragia perirretiniana, descolamento de retina.

Fonte: American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel²².

Microaneurismas

Os microaneurismas (Figuras 1.1A e 1.1B) constituem os primeiros sinais clínicos da retinopatia diabética visível à oftalmoscopia¹¹.



Figura 1.1A. Microaneurismas vistos na oftalmoscopia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

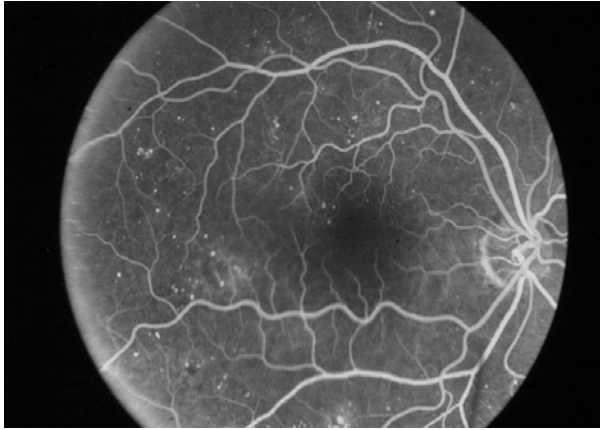


Figura 1.1B. Microaneurismas vistos na angiografia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Hemorragias intrarretinianas

A ruptura dos microaneurismas é responsável pelas hemorragias intrarretinianas. Pode ser difícil distinguir um microaneurisma de uma hemorragia de mesmas dimensões utilizando somente o oftalmoscópio, situação em que a angiografia pode auxiliar¹² (Figura 1.2).

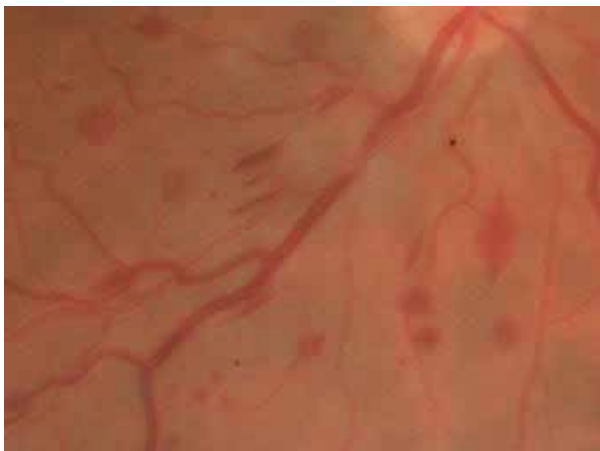


Figura 1.2. Micro-hemorragias e seus diferentes padrões. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

As hemorragias em camadas profundas da retina têm, usualmente, um aspecto arredondado; já as hemorragias em camadas superficiais têm, geralmente, um aspecto de chama de vela, tal como as hemorragias características da retinopatia hipertensiva¹².

Exsudatos duros

A permeabilidade capilar aumentada resulta em perda de líquidos e formação de edema. Parte desse líquido é reabsorvida, enquanto lipídeos e proteínas que não o são depositam-se no espaço intracelular formando os chamados exsudatos duros. Eles se apresentam como pontos amarelados de borda bastante nítida. Visto que a incompetência capilar é maior na região acometida pelos microaneurismas, os exsudatos duros por vezes acumulam-se ao redor desses, formando um padrão anelar ou circinado¹².

O edema gerado pelo acúmulo de líquidos nas camadas da retina provoca uma dispersão anormal da luz entre as camadas e pode ser detectado pelo aumento da opacidade retiniana¹².

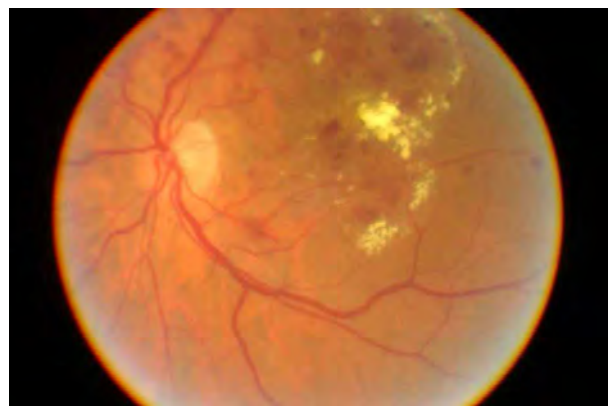


Figura 1.3. Foco de exsudato duro ao lado da mácula. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Manchas algodonosas

Assim como as hemorragias intrarretinianas e os exsudatos duros, as manchas (exsudatos) algodonosas também são características da RDNP moderada. Permanecem tempo menor do que os exsudatos duros. Representam áreas de isquemia das fibras das células ganglionares com edema axonal por oclusão dos *vasa nervorum*¹².

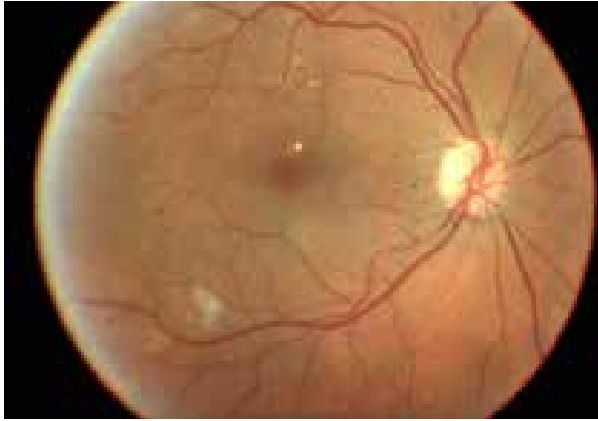


Figura 1.4A. Exsudato algodono visto na oftalmoscopia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

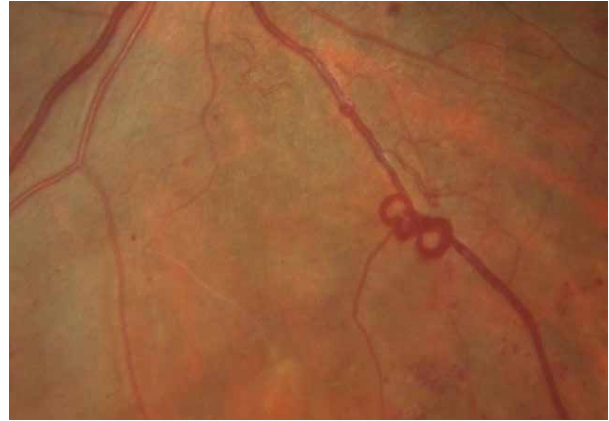


Figura 1.5A. Anormalidade da parede venosa. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 1.4B. Exsudato algodono visto na angiografia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 1.5B. Retinografia fase avançada de RD. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA) / Anormalidades da parede venosa

As anomalias venosas de morfologia e trajeto são exemplificadas nas veias que se tornam enoveladas ou contas de rosário (Figura 1.5, A, B e C). Traduzem a presença de lentidão no fluxo com hipóxia grave e extensa, podendo estar associadas também com focos tracionais. Na angiografia, devido ao sofrimento endotelial, podem impregnar com fluoresceína. As IRMAs são dilatações capilares que funcionam como *shunts*. Assemelham-se a microfocos de neovascularização, mas não ultrapassam os limites da membrana limitante interna e quase que rotineiramente há ausência de extravazamento.

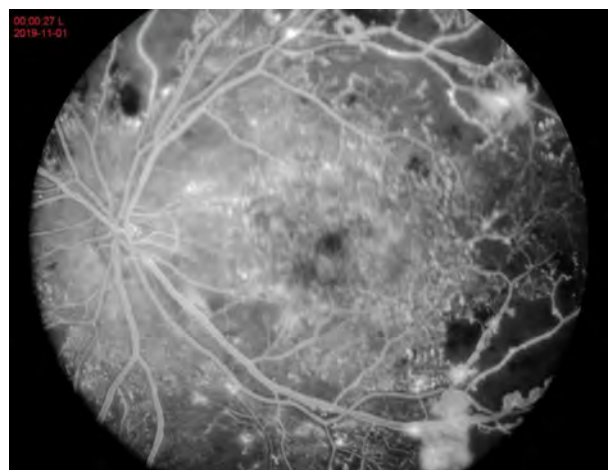


Figura 1.5C. Angiograma correspondente à figura anterior mostrando as zonas de não perfusão, as anomalias microcirculatórias e neovasos. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

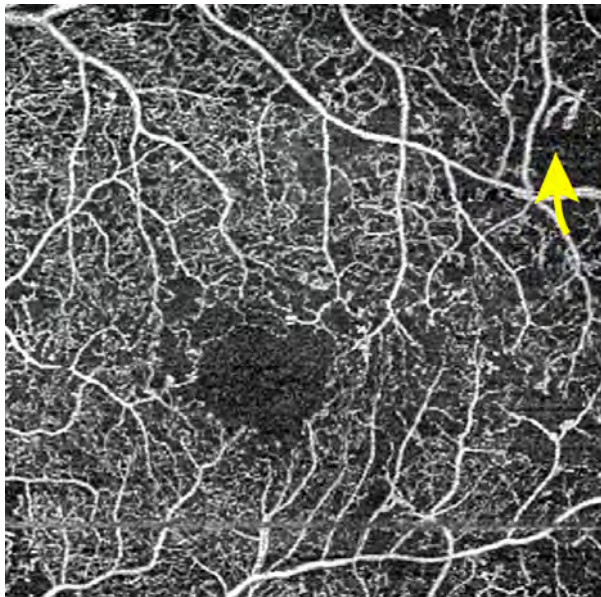


Figura 1.6. OCT-Angiografia mostrando anomalias microvasculares (seta). **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Neovasos

A progressão da RDNP leva a maioria dos pacientes ao estado de RDP. A perfusão sanguínea insuficiente na retina desencadeia uma série de mecanismos bioquímicos que, entre outras coisas, vão estimular a proliferação de vasos¹⁵.

Os neovasos podem ser entendidos como uma tentativa desorganizada e falha do organismo em suprir a isquemia. Eles se formam na interface entre retina e vítreo e são fonte de complicações, como a hemorragia vítrea.

A neovascularização surge no disco óptico, ou na retina, podendo ter extensões variáveis¹⁶.

Adjacente aos neovasos, um tecido conectivo de aporte se prolifera causando fibrose, que pode levar ao descolamento de retina¹⁶.



Figura 1.7. Neovasos de retina com hemorragia prerretiniana e edema macular. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

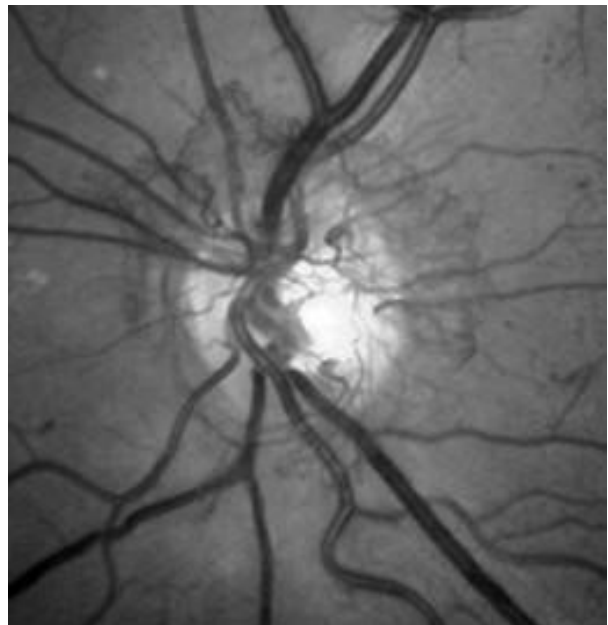


Figura 1.8. Neovasos no disco óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Hemorragia vítrea

A hemorragia vítrea é uma das possíveis complicações da neovascularização, pois os vasos que se formam na interface entre retina e vítreo podem sangrar. Essa hemorragia é uma urgência médica e é caracterizada por baixa instantânea da visão¹⁶.



Figura 1.9. RDP com hemorragia prerretiniana e vítrea. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

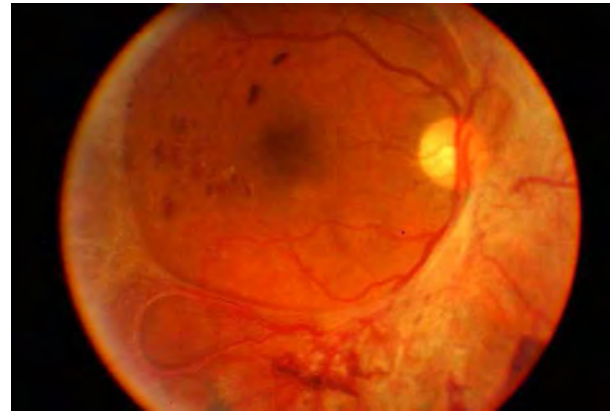


Figura 1.11. Descolamento tracional de retina perimacular. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Descolamento de retina

A fibrose, que ocorre em direção ao vítreo em conjunto com a neovascularização, se contrai, podendo levar ao descolamento de retina, outra urgência médica. Esse descolamento, causado por tração da retina, é classificado como descolamento tradicional ou não regmatogênico¹⁶.

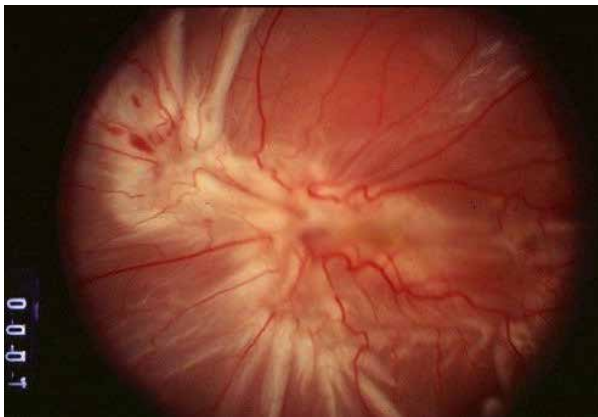


Figura 1.10. Descolamento tracional de retina total. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Edema macular

É a mais comum causa de perda visual entre os pacientes portadores de RD. Ocorre quando há acúmulo de líquidos na área macular ou em suas adjacências. No caso específico dos portadores de DM, a causa é, em geral, o vazamento de plasma decorrente de incompetência capilar. A presença de hipertensão sistêmica contribui para esse quadro.

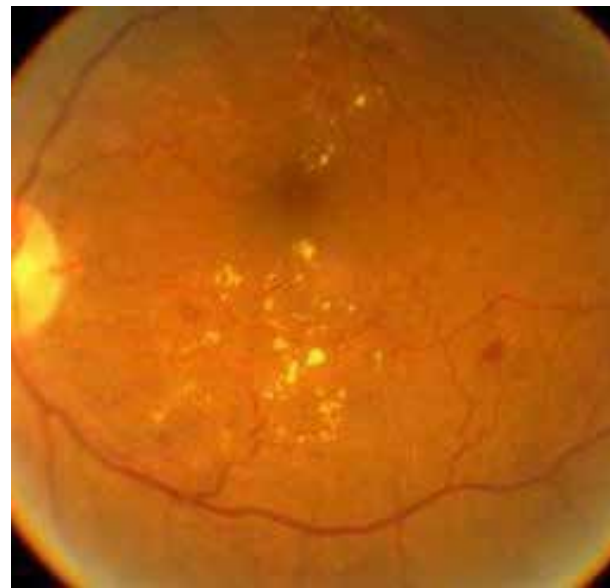


Figura 1.12A. Edema macular analisado pela oftalmoscopia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

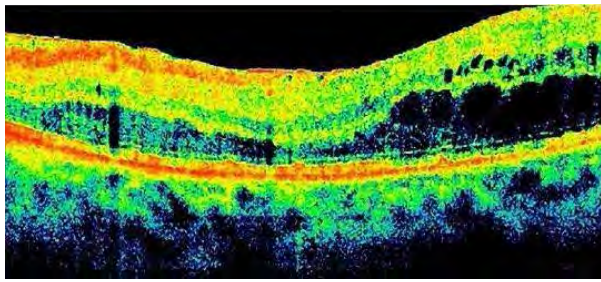


Figura 1.12B. Edema macular analisado pela tomografia (B-scan). **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

1.3.1.5. Prevenção

O controle glicêmico é a primeira medida no manejo da RD, e deve ser utilizado em todos os pacientes. Foi demonstrado que o rigoroso controle glicêmico, tomando como parâmetro de medida a hemoglobina glicada (HbA1c), é efetivo em atrasar a progressão da RD em portadores de DM1¹⁹, e que esse resultado possa ser extrapolado para os portadores de DM2.

Foi demonstrado, também, que pacientes submetidos a 10 anos de controle glicêmico rigoroso continuam desenvolvendo menos complicações microvasculares por pelo menos outros 10 anos a partir da interrupção dessa modalidade terapêutica. Esse fenômeno foi denominado memória metabólica, e é sugerido que o efeito do controle glicêmico sobre a glicolização de proteínas de longa meia vida seja ao menos parcialmente responsável pelo mesmo^{20,21}.

1.3.1.6. Tratamento

O tratamento clínico ou cirúrgico da RD é dividido de acordo com o estágio da doença²². Se o exame de fundo de olho for normal ou apresentar RDNP mínima (raros microaneurismas), recomenda-se apenas o exame oftalmológico anual/bianual. Sabe-se que, entre esses pacientes, a doença irá progredir a taxas de 5-10% ao ano²².

Nos casos com RDNP leve ou moderada, a progressão da doença é mais rápida do que no caso anterior. Logo, recomenda-se reavaliações entre 6 e 12 meses. Não são recomendadas outras intervenções nesse estágio²².

Na presença de RDNP severa, sabe-se que metade dos paciente irão desenvolver RDP no prazo de um ano, sendo 15% com alto risco de perda visual. Individualmente, quanto mais grave for a RDNP, maior será a chance de progressão²². A fotocoagulação panretiniana ou a injeção intravítrea de anti-VEGF, deve ser considerada quando a doença se torna mais grave e seu emprego não deve ser postergado quando é atingido o estágio de RDP com alto risco²².

O edema de mácula, independentemente da fase da RD, deve ser tratado nos casos com perda de acuidade visual. Injeções intravítreas de anti-VEGF, dexametasona sólida, e *laser* focal são as opções mais usadas.

As hemorragias vítreas maciças, persistentes, associadas a descolamento de retina tracional, devem ser manejadas através de cirurgia vitreoretiniana.

1.3.1.7. Outras afecções na retina relacionadas ao DM

Papilopatia diabética

Papilopatia diabética é um edema agudo, provavelmente isquêmico, do disco óptico, uni- ou bilateral, que foi inicialmente descrito em portadores de DM1 e, posteriormente, em pacientes idosos acometidos por DM. É usualmente autolimitada (2-10 meses) e deixa sequelas mínimas. Quando ela ocorre isoladamente, causa poucos sintomas visuais²³. A causa fisiopatológica da papilopatia diabética é o extravasamento de líquido por incompetência capilar e consequente edema axonal no disco óptico e suas adjacências. Ao exame de fundo de olho, os achados mais clássicos são um disco hiperemiado e edemaciado, associado a vasos superficiais dilatados e radialmente orientados. Não há evidências de que qualquer tratamento ou método de prevenção seja eficaz no manejo da papilopatia diabética²³.

Glaucoma neovascular

O glaucoma neovascular (GNV) é aquele causado em decorrência da neovascularização da íris e do ângulo iridocorneal. Esse processo

pode ser induzido por diversas condições patológicas além do diabetes.

O GNV pode causar perda visual severa e incurável. Embora existam na literatura estudos que associem a incidência de glaucoma de ângulo aberto sem RDP ao DM, essa relação carece de mais estudos²⁵. Já a relação do DM, especificamente da RDP com o GNV, é bem estabelecida²⁶.

A neovascularização de íris e ângulo iridocorneal com formação de membranas fibrovasculares acaba comprometendo a drenagem do humor aquoso, gerando a elevação pressórica. Entre os pacientes com RDP, é reportada uma incidência anual de 50% de *rubeosis iridis*²⁷. A progressão para glaucoma neovascular em pacientes com *rubeosis iridis* ocorre em 19% a 41% dos casos no período de um ano²⁸.



Figura 1.13. Neovasos de íris. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Neovascularização no ângulo pode ser vista na gonioscopia, assim como os ramos vasculares que crescem da íris passando pela esclera até a rede trabecular. Embora esse tipo de neovascularização geralmente seja precedido pelos neovasos na íris, é possível serem detectados primariamente no ângulo camerular³².

Aliviar a pressão intraocular é um passo essencial para prevenir a perda visual e aliviar a dor. Agentes β -antagonistas ou $\alpha 2$ -agonistas de uso tópico ou inibidores da anidrase de uso oral têm boa eficácia diminuindo a produção aquosa. A base do tratamento do glaucoma neovascular é a redução da isquemia, com consequente redução dos fatores pró-angiogênicos circulantes. A fotocoagulação panretiniana continua sendo o tratamento padrão nos casos de glaucoma neovascular.

Por vezes, é necessário intervir cirurgicamente para diminuir a pressão intraocular. Entre as alternativas cirúrgicas, estão a trabeculotomia e a confecção de dispositivos de drenagem do humor aquoso.

Catarata diabética

Entre os pacientes diabéticos, a catarata é causa comum de baixa na acuidade visual. Pacientes portadores de DM têm uma chance de 1,72 vezes maior de serem diagnosticados com opacidade no cristalino quando comparados aos pacientes da mesma idade sem DM³⁹. Globalmente, essa chance é da ordem de 4,6% para pacientes com idades entre 52 e 64 anos (diabéticos e não diabéticos)⁴⁰. A incidência de catarata é positivamente correlacionada com mortalidade entre os portadores de DM⁴¹.

A maioria das cataratas associadas ao DM são morfologicamente indistinguíveis da catarata senil; assim, existe forte correlação entre DM e catarata cortical. A DM também pode estar associada à catarata subcapsular⁴². Sabe-se que o acúmulo intracelular de sorbitol, produto formado a partir da glicose sob ação da enzima aldose-redutase, causa um efeito hiperosmótico (acúmulo de sorbitol) no cristalino, com consequente influxo de fluidos e liquefação das fibras do cristalino. A catarata em flocos de neve ou pulverenta, de progressão rápida, é mais associada a pacientes jovens, portadores de DM⁴³.

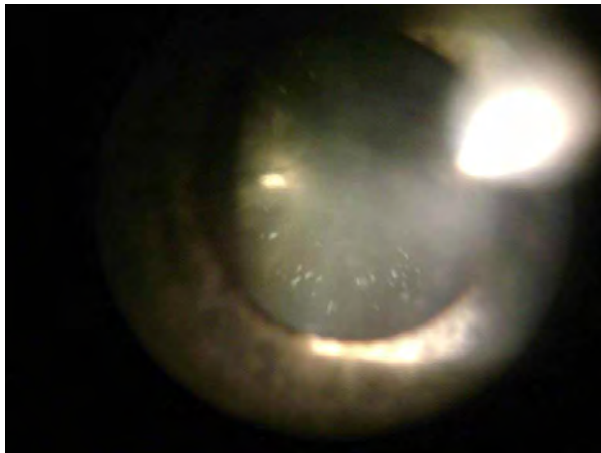


Figura 1.14. Catarata pulverenta. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Paralisia de pares cranianos

O DM é causa de vários padrões de neuropatia. A neuropatia diabética mais classica-

mente descrita, e também a mais frequente, é a polineuropatia simétrica distal. Entre as outras variantes de neuropatias potencialmente causadas pelo DM, estão as mononeuropatias de nervos cranianos. O III nervo craniano (oculomotor) é o mais frequentemente acometido pela mononeuropatia do DM entre os pares cranianos⁴⁸. Essa neuropatia é classicamente aguda e ocorre por oclusão dos *vasa nervorum*. Mais de 50% dos pacientes mostram disfunção pupilar bilateral associada, o que denota associação com algum grau de disfunção autonômica⁴⁹. Os achados clínicos se caracterizam por dor aguda localizada atrás e/ou acima do olho, paralisia dos músculos inervados pelo nervo oculomotor e ptose⁴⁹. O IV, VI e VII par também podem ser acometidos pelo DM⁴⁹.

Referências

1. MILEC, A. *et al.* **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
2. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
3. SHAW, J. E.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z. Global Estimates Of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2009. Disponível em: www.elsevier.com/locate/diabres. Acesso em: 15 jul. 2017.
4. OGURTSOVA, K. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global Estimates For The Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 128, p. 40-50, 2017.
5. OGURTSOVA, K. *et al.* **IDF Diabetes Atlas**. 8. ed. [S. l.]: Country Reports, 2017.
6. FOROUHI, N. G.; WAREHAN, N.J. Epidemiology of diabetes. **Medicine (Abingdon)**, v. 42, n. 12, p. 698-702, 2004.
7. VIEIRA-POTTER, V.J.; KARAMICHOS, D.; LEE, D.J. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. **BioMed Research International**, v. 2016, n. 3, p. 1-14, 2016.
8. KLEIN, R.; KLEIN, B.; MOSS, S. E. Epidemiology of Proliferative Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, v. 15, n. 12, p. 1875-1892, 1992.
9. KHALIL, H. Diabetes Microvascular Complications - A Clinical Update. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 11, p. 133-139, 2017. Supl. 1.

10. KEMPEN, J. H. *et al.* The Eye Diseases Prevalence Research Group. The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States. **Archives of Ophthalmology**, v. 122, n. 4, p. 552-563, 2004.
11. SAFI, S. Z. *et al.* Molecular Mechanisms of Diabetic Retinopathy, General Preventive Strategies, and Novel Therapeutic Targets. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-18, 2014.
12. KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach**. 7. ed. Edinburgh, New York: Elsevier/Saunders, 2011.
13. MAREK, J. B.; DOMINIAZAK, H. **Bioquímica Médica**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
14. DANTAS, A. M. **Essencial em Oftalmologia**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2011.
15. SAYIN, N.; KARA, N. PEKEL, G. Ocular Complications of Diabetes Mellitus. **World Journal Diabetes**, v. 6, n. 1, p. 92-108, 2015.
16. DUKER, S.; YANOFF, M. **Ophthalmology**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2014.
17. CIULLA, T. A.; AMADOR, A. G.; ZINMAN, B. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Pathophysiology, Screening, and Novel Therapies. **Diabetes Care**, v. 26, n. 9, p. 2653-2664, 2003.
18. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Report No. 1. **Archives of Ophthalmology**, v. 103, n. 12, p. 1796-1806, 1985.
19. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP (DCCT). The Relationship Of Glycemic Exposure (Hba1c) To The Risk of Development And Progression of Retinopathy In The Diabetes Control And Complications Trial. **Diabetes**, v. 44, n. 8, p. 968-983, 1995.
20. NATHAN, D. M. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. **Diabetes Care**, v. 37, n. 1, p. 9-16, 2014.
21. MONNIER, V. M. *et al.* Skincollagen Glycation, Glycooxidation, And R Intensive Versus Conventional Therapy Of Type 1 Diabetes: Relevance of Glycated Collagen Products Versus Hba1c As Markers of Diabetes Complications. **Diabetes**, v. 48, n. 4, p. 870-880, 1999.
22. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA/VITREOUS PANEL. **Preferred Practice Pattern® Guidelines**. Diabetic Retinopathy. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2016. Disponível em: www.aao.org/ppp. Acesso em: 5 jul. 2017.
23. GIULIARI, G. P. *et al.* Diabetic Papillopathy: Current and New Treatment Options. **Current Diabetes Review**, v. 7, n. 3, p. 171-175, 2011.

24. STEIN, J. D. *et al.* Diagnosis and Treatment of Normal-Tension Glaucoma. American Academy of ophthalmology. **Eyenet Magazine**, San Francisco, fev. 2007. Disponível em: <https://www.aaopt.org/eyenet/article/diagnosis-treatment-of-normal-tension-glaucoma>. Acesso em: 20 jul. 2017.
25. CHOPRA, V. Type 2 Diabetes Mellitus and the Risk of Open-angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. **Ophthalmology**, v. 115, n. 2, p. 227-232, 2008.
26. HAYREH, S. S. Neovascular Glaucoma. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 26, n. 5, p. 470-485, 2007.
27. OHRT, V. The Frequency of Rubeosis Iridis In Diabetic Patients. **Archives of Ophthalmology Copenhagen**, v. 49, n. 2, p. 301-307, 1971.
28. VIGO, J. F.; CASTRO, J.; MACARRO, A. Diabetic iris neovascularization.natural history and treatment. **Acta Ophthalmol Scandinavica**, v. 75, n. 1, p. 89-93, 1997.
29. SONG, B. J.; CAPRIOLI, J. New Directions In The Treatment Of Normal Tension Glaucoma. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 62, n. 5, p. 529-537, 2014.
30. ADATLA, F. A.; DAMJI, K. F. Chronic Open-Angle Glaucoma Review For Primary Care Physicians. **Canadian Family Physician**, v. 51, p. 1229-1236, 2005.
31. AH-KEE, E. Y. *et al.* A Review of Drug-induced Acute Angle Closure Glaucoma for non-Ophthalmologists. **Qatar Medical Journal**, v. 2015, n. 1, p. 1-8, 2015.
32. SHAZLY, T. A.; LATINA, M. A. Neovascular Glaucoma: Etiology, Diagnosis. **Seminars Ophthalmology**, v. 24, n. 2, p. 113-121, 2009.
33. RODRIGUES, G. B. *et al.* Neovascular Glaucoma: a Review. **International Journal of Retina and Vitreous**, v. 2, n. 26, p. 1-10, 2016.
34. CLAPP, C. A. Diabetic Iridopathy. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 42, p. 280-288, 1944.
35. BANDELLO, F. *et al.* Biomicroscopy versus fluorescein angiography of the iris in the detection of diabetic iridopathy. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 231, n. 8, p. 444-448, 1993.
36. BANDELLO, F. *et al.* Relation Between Iridopathy And Retinopathy in Diabetes. **British Journal of Ophthalmology**, v. 78, n. 7, p. 542-545, 1994.
37. GUPTA, V. B. *et al.* Etiopathogenesis of Cataract: An Appraisal. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 62, n. 2, p. 103-110, 2014.
38. CHYLACK, L. T. *et al.* The Lens Opacities Classification System III (LOCS III). for the Longitudinal Study of Cataract Study Group. **Archives of Ophthalmology**, v. 111, n. 6, p. 831-836, 1993.
39. KLEN, B. E. K. *et al.* Older-Onset Diabetes And Lens Opacities: the Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 2, n. 1, p. 49-55, 1995.

40. KINI, M. M. *et al.* Prevalence of Senile Cataract, Diabetic Retinopathy, Senile Macular Degeneration, And Open-Angle Glaucoma in the Framingham Eye Study. **American Journal of Ophthalmology**, v. 85, n. 1, p. 28-34, 1978.
41. SONG, E. *et al.* Age-Related Cataract, Cataract Surgery and Subsequent Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. 1-10, 2014.
42. KLEIN, R.; KLEIN B. E. K. Diabetic eye disease. **The Lancet**, v. 350, n. 9072, p. 197-204, 1997.
43. POLLREISZ, A.; SCHMIDT-ERFURTH, U. Diabetic Cataract: Pathogenesis, Epidemiology and Treatment a Review Article. Hindawi Publishing Corporation. **Journal of Ophthalmology**, v. 2010, p. 1-8, 2010.
44. FAFFE, N. S. *et al.* **Cataract Surgery and Its Complications**. 6. ed. St. Louis: Mosby, 1997.
45. JEGANATHAN, V. S. E.; WANG, J. J.; WONG, T. Y. Ocular Associations of Diabetes Other Than Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, v. 31, n. 9, p. 1905-1912, 2008.
46. SALVI, S.M.; AKHTAR, S.; CURRIE, Z. Ageing Changes in The Eye. **Postgrad Medical Journal**, v. 82, n. 971, p. 581-587, 2006.
47. ADNAN, E. N. *et al.* Amplitude of Accommodation In Type 1 Diabetes. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 10, p. 7014-7018, 2014.
48. BRUST, J. C. M. **Current Diagnosis & Treatment: Neurology**. 2. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2012.
49. RUSSEL, J. W.; ZILLIOX, L. A. Diabetic Neuropathies Review Article. **Continuum Journal**, v. 20, p. 1226-1240, 2014.

2. TIREOTOXICOSE (DOENÇA DE GRAVES)

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Lenara Golbert
Ricardo Mörschbacher

2.1. Definição e fisiopatologia

Tireotoxicose é o termo utilizado para descrever a condição clínica resultante da exacerbação da concentração de hormônios tireoidianos nos tecidos. Essa definição não distingue entre as diversas patologias que podem levar à mesma clínica¹.

O excesso de hormônios tireoidianos pode ser o resultado de uma lesão glandular que faz vaziar seu conteúdo (tireoidite), intoxicação exógena ou de secreção aumentada (hipertireoidismo)¹.

A causa mais comum de hipertireoidismo é a Doença de Graves (DG) uma condição autoimune causada por estimulação dos receptores de tireotropina por anticorpos¹. A Oftalmopatia de Graves (OG), tópico de interesse deste capítulo, está intimamente relacionada à DG e será abordada a seguir.

2.2. Epidemiologia da doença de Graves

A prevalência de hipertireoidismo varia entre 1-2% nas mulheres, e é de aproximadamente 0,2% nos homens. A incidência é estimada em torno de 0,4% no sexo feminino e 0,1% no sexo masculino². A doença de Graves responde por mais de 80% desses casos em regiões onde a ingestão de iodo é considerada adequada¹.

2.3. Sintomas da doença de Graves

As manifestações da doença de Graves variam muito de acordo com a idade do paciente, a duração e a severidade do hipertireoidismo. A grande maioria dos achados está relacionada à aceleração do metabolismo (tireotoxicose), e não são específicos da DG³. Os sinais e sintomas mais frequentes da tireotoxicose estão sumarizados no Quadro 2.1^{3,4}. O Quadro 2.2 apresenta os sinais e sintomas específicos da doença de Graves³⁻⁵.

Quadro 2.1. Sinais e sintomas da tireotoxicose

Cardiovasculares	
Ocorrem tanto pelo aumento geral do metabolismo com aumento adrenérgico e diminuição do tônus vagal quanto pelo efeito inotrópico direto dos hormônios tireoidianos.	
Taquicardia	Presente em virtualmente todos os pacientes.
Alargamento da pressão de pulso	Aumento do gradiente entre pressões sistólica e diastólica.
Arritmias	Quase sempre supraventriculares. Fibrilação atrial ocorre de 2-20% dos pacientes.
Insuficiência cardíaca	Geralmente só ocorre em paciente com insulto cardíaco prévio, IC de alto débito.
Metabolismo dos lipídeos, carboidratos e proteínas	
Aumento do apetite	Consequência do aumento metabólico.
Intolerância ao calor	
Aumento da temperatura basal	Consequência rara do aumento metabólico.
Perda de peso (~90% dos pacientes)	Síntese e degradação de proteínas aumentadas, com predomínio da última.
Ganho de peso (~10% dos pacientes)	Casos nos quais o aumento do apetite supera a maior demanda metabólica.

Aumento sérico de ácidos graxos	Consequência da lipólise predominando sobre a lipogênese (ambas aumentadas).
Aumento sérico de glicerol	
Sistema nervoso simpático	
Os hormônios tireoidianos exercem efeitos similares e aditivos aos das catecolaminas; não havendo, em geral aumento sérico de adrenalina e noradrenalina nos pacientes em tireotoxicose.	
Sistema nervoso central	
Hipercinesia	
Labilidade emocional	Sintoma comum, em raros casos se manifesta de forma grave.
Insônia	
Tremores	Tremores finos de mãos que mimetizam o Parkinson.
Músculos	
Fraqueza muscular	Mais proeminente nos grupos proximais dos membros, sem evidências de miopatias.
Olhos	
Podem ocorrer nas várias formas de tireotoxicose, representam exacerbação do sistema simpático, que tem grande importância na inervação ocular (o músculo de Müller, por exemplo, importante retrator palpebral, é inervado por essa via) ⁶ .	
Retração palpebral	Evidenciada pela visualização da esclera entre a pálpebra e o limbo.
Atraso palpebral	Atraso da pálpebra em acompanhar os movimentos verticais do globo ocular.
Olhar fixo e brilhante	
Pele e fâneros	
Pele quente e úmida	Consequência da vasodilatação cutânea.
Eritema palmar	
Teleangectasias	
Cabelo fino e quebradiço	
Alopecia	
Unhas macias e friáveis	

Fonte: Cooper¹; Melmed⁵.

Quadro 2.2. Sinais e sintomas da doença de Graves

Bócio difuso	A presença de bócio difuso, em especial com sopro, é importante para o diagnóstico da DG, pois está presente em até 97% dos casos, e é específico da DG, não sendo usualmente encontrado nas outras causas de tireotoxicose ⁸⁰ .
Tireotoxicose	E a possibilidade de todos os sinais e sintomas descritos no Quadro 2.1.
Dermatopatia infiltrativa	
Oftalmopatia infiltrativa (Oftalmopatia de Graves)	Descrita a seguir.

Fonte: Cooper¹; Melmed⁵.

2.4.1. Definição

A OG, orbitopatia infiltrativa ou doença ocular tireóidea é uma inflamação complexa das órbitas, supostamente causada pelos mesmos anticorpos que se ligam ao receptor de tireotropina (anti-rTSH ou TRAb) na doença de Graves. A OG pode causar perda significativa da acuidade visual e alteração na aparência facial, sendo responsável por significativa perda na qualidade de vida. A progressão mais grave dessa doença, em geral, aguda, caracteriza uma emergência oftalmológica, por risco de compressão do nervo óptico e dano secundário à córnea⁴.

2.4.2. Epidemiologia

A incidência da OG é de aproximadamente 16-44:100.000 em mulheres e 2,9-10:100.000 em homens^{1,7}.

A OG usualmente ocorre de maneira sincrônica ao hipertireoidismo². Um robusto estudo sueco, que observou prospectivamente o diagnóstico de 2.224 casos de DG, encontrou uma prevalência de 20,1% de OG no momento do diagnóstico⁸⁴. Dois estudos menores demonstram prevalência de 5-5,8% de OG grave nos pacientes com DG^{8,9}. A OG, contudo, pode tanto preceder o hipertireoidismo em cerca de um ano, como se manifestar até 5 anos depois do mesmo. Entre 10% e 15% dos pacientes que apresentam a OG nunca tiveram ou terão um episódio de tireotoxicose; entre esses, alguns são, inclusive, hipotireóides².

O pico etário de incidência da OG é bimodal, 40-44, 60-64 anos entre mulheres e 45-49, 65-69 anos entre os homens².

2.4.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia da OG ainda não foi esclarecida. A suposição de que a OG é causada, ao menos em parte, pelos mesmos anticorpos que se ligam ao receptor tireóideo de tireotro-

pina na doença de Graves decorre do fato de que tais anticorpos estão presentes em virtualmente todos os pacientes com OG. Mesmo a pequena fração de pacientes que desenvolvem OG nas condições de eutireoidismo ou hipotireoidismo possuem esses anticorpos TRAb circulando no plasma, algumas vezes em títulos baixos de difícil detecção. O nível de anticorpos TRAb se relaciona à clínica e ao prognóstico da OG¹⁰.

A ativação de fibroblastos orbitais pelos anticorpos TRAb têm papel chave na inflamação orbitária característica da doença. Mais recentemente, outros autoanticorpos como os ant-IGF-1 têm sido implicados como possíveis adjuvantes na ativação de fibroblastos da OG.

Esses fibroblastos possuem receptores de TSH, e quando ativados secretam matriz extracelular e componentes inflamatórios que se acumulam na órbita. O resultado anatômico é o aumento de volume da musculatura extraocular e/ou da gordura periorbitária⁷. O curso geralmente autolimitado da OG, peculiar entre as autoimunidades, não tem seu mecanismo totalmente esclarecido. Supõe-se que a ausência de tecido linfóide na órbita ocular contribua para esse fato^{11,12}.

A doença orbitária tem duas fases: uma fase aguda inflamatória e outra fase crônica cicatricial. A fase inicial inflamatória tem, se não tratada, uma história natural de cerca de 18 a 24 meses de evolução. A fase crônica ou cicatricial surge em algum momento após o início da fase inflamatória, sendo que as duas fases se sobrepõem. Muitas vezes, é difícil definir em que ponto da doença o paciente se encontra^{11,12}.

2.4.4. Achados clínicos e diagnóstico

Quando ocorre no contexto da doença de Graves, podem estar presentes os sinais e sintomas descritos anteriormente nos Quadros 2.1 e 2.2.

Quadro 2.3. Sinais e sintomas específicos da oftalmopatia de Graves sumarizados

Exoftalmia	Presente em 60% dos pacientes, pode ser assimétrico.
Restrição ao movimento ocular	Presente em 40% dos pacientes.
Edema periorbital	Causado pela inflamação orbitária.
Sensação de corpo estranho	Aumento da superfície ocular exposta com deficiência filme lacrimal.
Lacrimejamento excessivo	Intensificado pela exposição ao vento.
Ulcerações da córnea e ceratite	Causados pela maior exposição da superfície ocular e lagoftalmo.
Lagoftalmo	Incapacidade de fechamento palpebral, principalmente durante o sono.
Neuropatia ótica	Compressão extrínseca do nervo óptico pela musculatura extrínseca ocular aumentada.

Fonte: Smith e Hegedüs³.

Os sinais mais comuns e que possuem alguma especificidade para OG são: retração palpebral (especialmente pálpebra superior), exoftalmia (> 22 mm, 60%), algum grau de restrição ao movimento ocular (40%)^{3,4}.

A exoftalmia pode ser objetivamente medida e comparada a valores considerados normais para a etnia. O exoftalmômetro mais utilizado na prática clínica é o de Hertel. Quando medida por esse instrumento, a exoftalmia é um parâmetro correspondente à distância entre o rebordo orbitário lateral e o ápice da córnea, perpendicular ao plano frontal¹³.

Os valores considerados normais para a população caucasiana variam de 10 a 22 mm¹⁴, sendo que a literatura toma como normais valores que difiram até 2 desvios-padrões da média. Esse limite superior (22 mm) é intermediário entre os limites adotados para a população oriental (19 mm) e de origem africana (25 mm para homens pretos e 23 mm para mulheres pretas)¹⁵.

A retração palpebral, apesar de presente em 90% dos pacientes no momento do diagnóstico⁴, pode estar presente como consequência da tireotoxicose³.



Figura 2.1A. Paciente com retração de pálpebra superior direita e orbitopatia de Graves. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.



Figura 2.1B. Paciente com retração de pálpebra superior direita e orbitopatia de Graves. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.

Existe uma grande variabilidade na manifestação da doença em cada paciente. Até em um mesmo paciente, uma órbita pode estar muito mais afetada que a outra. A assimetria pode ser tanta que alguns pacientes podem parecer ter uma forma unilateral.

Xerofthalmia, hiperemia conjuntiva e edema periorbitário também são comumente encontrados^{3,4}.



Figura 2.2. Paciente com orbitopatia assimétrica, com proptose importante de OE e retração de pálpebra superior e inferior esquerda. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.

Os achados mais graves são a neuropatia óptica, decorrente da compressão extrínseca do nervo óptico e a úlcera de córnea por exposição. Ambos podem subitamente levar à amaurose¹⁶.

O diagnóstico da OG parte da suspeita clínica e inclui a investigação laboratorial da tireoide, que visa flagrar a tireotoxicose em curso. É esperado encontrar um nível de T4 livre acima do limite superior da normalidade, bem como um TSH suprimido. A dosagem de T3 é solicitada na normalidade de T4 e com alta suspeição clínica (T3 tireotoxicose), quando serão encontrados valores de T3 acima dos limites da normalidade¹⁷.

A dosagem dos anticorpos TRAb, (sensibilidade extremamente alta) pode auxiliar o diagnóstico em indivíduos eutireoideos¹⁷ e em vigência de tratamento com drogas antitireoidianas, no intuito de discernir entre aqueles em remissão e os com doença ativa que se mantém assintomáticos às custas da medicação, nortendo a decisão de interromper o uso da droga¹⁷. Além dessas indicações, a dosagem do TRAb e de seus níveis tem papel importante na ava-

liação prognóstica dos pacientes com Doença de Graves, auxiliando na decisão terapêutica.

Embora o diagnóstico da OG seja eminentemente clínico, exames de imagem podem ajudar, podendo também ser utilizados para fornecer mensuração da extensão da doença^{18,19}. Tanto a ressonância magnética quanto a tomografia computadorizada podem ser utilizadas. Não há vantagem no uso da RM sobre a TC, exceto a melhor visualização no nervo óptico¹⁸.

Os achados de imagem incluem o espessamento dos músculos extraoculares, caracteristicamente poupando as inserções tendíneas no globo ocular. Essa observação é importante no diagnóstico diferencial com as miosites que tipicamente envolvem as inserções. Os músculos mais frequentemente envolvidos são o reto inferior, medial, superior e lateral, nessa ordem. Outro achado possível é o aumento da gordura orbitária²⁰.

2.4.5. Classificação

Como a apresentação da doença é extremamente variável, e como muitas vezes é difícil se determinar em que momento da doença cada paciente se apresenta, algumas classificações foram propostas para determinar a gravidade e quando tratar a fase ativa inflamatória da orbitopatia. A primeira, de 1977, da Associação Americana de Tireoide, conhecida pelo mнемônico NOSPECS, gradua a severidade da OG em: sem sinais ou sintomas, apenas sinais, envolvimento de tecido mole, exoftalmia, envolvimento da musculatura extraocular, envolvimento corneano, perda visual²¹.

A segunda classificação para determinar a atividade inflamatória da doença foi de 1997, realizada pelo grupo europeu EUGOGO, e é conhecida como CAS (*Clinical Active Score*), de acordo com um sistema de pontuação clínica²². Além disso, esse grupo também propôs a classificação da orbitopatia, conforme a sua gravidade, em leve, moderada a severa, muito severa ou com risco de perda visual²³.

Devido à importância clínica, as supracitadas classificações são mostradas nos quadros a seguir:

Quadro 2.4. Severidade da OG pela classificação NOSPECS

N	<i>No Signs or Symptoms</i>	Sem qualquer sinal ou sintoma
O	<i>Only Signs</i>	Aumento da abertura palpebral
S	<i>Soft Tissue</i>	Envolvimento de tecido mole: inchaço, hiperemia
P	<i>Proptosis</i>	Aumento da exoftalmia (mm) utilizando exoftalmômetro de Haertel
E	<i>Extra ocular muscles</i>	Envolvimento avaliado subjetivamente pelo sintoma de diplopia
C	<i>Corneal involvement</i>	Sem envolvimento corneano / ceratopatia / úlcera
S	<i>Sight Loss</i>	Perda visual por envolvimento do nervo óptico

Fonte: Werner²¹.

Quadro 2.5. Gravidade da OG pela classificação EUGOGO

Doença Leve	Pequeno impacto na vida diária, não justificando imunossupressão ou cirurgia. Usualmente, retração pálpebra <2 mm, mínimo envolvimento de tecidos moles, exoftalmia <3 mm acima do normal, diplopia ausente ou intermitente e exposição corneana responsiva a lubrificantes.
Doença Moderada-Grave	Sem ameaça à acuidade visual, com impactos na vida diária que justifiquem os riscos da imunossupressão ou cirurgia. Usualmente, dois ou mais entre: retração palpebral >2 mm, exoftalmia >3 mm acima do basal, diplopia inconstante ou constante.
Risco de perda visual (muito grave)	Pacientes com neuropatia óptica ou úlcera corneana

Fonte: Mourits *et al.*²²; Bartalena *et al.*²³

2.4.6. Fatores de risco e prevenção

Há forte evidência de que o tabagismo durante a doença predispõe ao desenvolvimento da orbitopatia de Graves, além de ter um impacto desfavorável na progressão da doença. A doença tende a ser mais grave entre fumantes, e o uso de tabaco está também associado a uma pior resposta às terapêuticas anti-inflamatórias^{19,25}.

É demonstrado que tanto o hiper- quanto o hipotireoidismo se associam a desfechos piores na OG; portanto, a normalização dos hormônios tireóideos tende a diminuir a progressão da orbitopatia de Graves e o eutireoidismo deve ser a meta no tratamento da orbitopatia de Graves²⁵.

O uso de radioablação com iodo radioativo (I^{131}), embora seja uma opção terapêutica para o tratamento do hipertireoidismo, está associado a um maior risco de ativação da atividade inflamatória, quando comparado às outras

modalidades terapêuticas. Sendo assim, esse tratamento não deve ser indicado para casos de OG severa. Casos moderados devem ser tratados com glicocorticoides preventivamente¹⁹.

Fatores de risco não modificáveis: idade, sexo feminino, etnia, predisposição genética, evidência de anticorpos TRAb²⁵.

2.4.7. Tratamento

Se hipertireoidismo estiver presente, o tratamento para o mesmo deve ser instituído. Três estratégias terapêuticas estão disponíveis: drogas antitireoidianas, radioablação com iodo radioativo 131 e tireoidectomia¹⁹.

A presença da OG é um fator que determina a escolha do tratamento da doença de Graves. É preferido o tratamento com drogas antitireoidianas ou tireoidectomia nos casos de oftalmopatia ativa e grave¹⁹. A radioablação com iodo radioativo 131 é uma alternativa e

como já citado, a viabilidade de sua utilização depende da gravidade e atividade da OG¹⁹.

O hipotireoidismo resultante do tratamento é um desfecho clínico satisfatório, uma vez que pode ser facilmente manejado com reposição de T4²⁵. Porém, deve ser evitado ou rapidamente tratado, visto que sua presença piora a evolução da OG.

Contrastando com o tratamento bem estabelecido e com alta taxa de sucesso disponível para doença de Graves, o tratamento da OG tem eficácia mais modesta²⁵. O tabagismo deve ser cessado imediatamente após o diagnóstico da orbitopatia, sendo a única medida que depende exclusivamente do paciente²⁵.

Lubrificantes ou lágrimas artificiais são extremamente úteis no tratamento do olho seco decorrente da retração palpebral com aumento da superfície ocular exposta, reduzindo o risco de ceratites e úlceras de córnea. A toxina botulínica pode ser utilizada para tratar momentaneamente a retração palpebral durante a fase inflamatória^{25,27}.

Corticoides constituem a terapia mais utilizada no tratamento da OG, sendo seu uso a única modalidade terapêutica com alto nível de evidência científica segundo o recente *guideline* de 2016 do EUGOGO²⁴. Quando utilizados em fase de inflamação ativa, reduzem os sintomas de forma significativa, sendo que o uso intravenoso (pulsoterapia) apresenta vantagens sobre a forma oral, tanto na eficácia terapêutica quanto na incidência de efeitos adversos^{24,28,29}.

Nos casos severos, o uso de corticoides, normalmente em pulsoterapia, é notadamente efetivo, inclusive em reverter a perda visual decorrente da neuropatia ótica da OG. Infelizmente, encontrarmos casos refratários à corticoterapia ou limitados por efeitos adversos graves não é um evento raro. Para esses pacientes, existem novas opções de tratamento, que devido ao menor nível de embasamento científico, exige ampla participação dos mesmos na decisão de uso²⁴.

2.4.7.1. Novas opções de tratamento farmacológico para a OG

O uso de imunoglobulina humana se mostrou tão eficaz quanto a terapia com glicocorticoides. Contudo, o alto custo é um grande limitante. Sendo um derivado de plasma humano de múltiplos doadores, a possibilidade de transmissão de doenças por essa medicação é sempre presente²⁴.

O uso de rituximab foi aventado por alguns estudos pequenos, com resultados conflitantes: há tanto relatos de indução de inatividade da doença em 100% dos pacientes sem recidivas ou efeitos colaterais relevantes quanto descrição de falha terapêutica e progressão para efeitos adversos gravíssimos em outros trabalhos. Há evidências que critérios rigorosos de seleção para os pacientes candidatos ao uso dessa medicação sejam o determinante entre sucesso e fracasso. Sendo assim, são necessários mais estudos para estabelecer se essa medicação pode ser considerada uma alternativa de primeira linha ao uso de corticoides e em quais pacientes^{24,30}.

Um recente estudo multicêntrico demonstrou a efetividade do uso de treprotumumab, um anticorpo monoclonal inibidor do receptor IGF-IR (receptor de fator de crescimento similar à insulina) na indução da melhora clínica na OG, com a ocorrência de mínimos efeitos adversos³¹. O receptor IGF-IR é da classe tirosina-kinase e desempenha um papel essencial na cascata de sinalização para a sobrevivência e proliferação celular³². Contudo, a experiência ainda é limitada com apenas um ensaio clínico.

Acredita-se, porém, que os imunorreguladores sejam uma nova fronteira para o tratamento da fase ativa inflamatória da orbitopatia de Graves, e muito em breve, quando o custo diminuir e as evidências estiverem mais estabelecidas, seja o tratamento de escolha para essa condição.

A radioterapia orbitária leva a uma resposta satisfatória em aproximadamente 60% dos pacientes; entretanto, não deve ser utilizada em pacientes com hipertensão arterial sistêmica não controlada ou diabéticos, pois o risco

incipiente de a terapia causar retinopatia (1-2%) ou catarata é aumentado. Ademais, é necessário frisar que alguns estudos chegaram a conclusões conflitantes acerca de doses e desfechos do uso da radioterapia orbital no tratamento da OG^{4,27,27}.

Os tratamentos cirúrgicos na OG em geral são indicados na reabilitação de pacientes para redução da proptose (descompressão orbitária), cirurgia de estrabismo para melhora da diplopia e cirurgia palpebral com melhora da aparência (tanto cirurgia para correção da retração palpebral como a blefaroplastia). O tratamento cirúrgico deve ser realizado somente na fase inativa ou cicatricial da doença. Exceção é feita realizando-se cirurgia na fase ativa da doença nos casos de neuropatia óptica compressiva, úlcera de córnea por lagofalmo e glaucoma refratário a tratamento causado pela congestão inflamatória⁴.



Figura 2.3A. Paciente feminina, 45 anos, com orbitopatia de Graves, fase cicatricial, com hipertropia OE/OD por aumento de reto inferior direito fixando com OD. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.



Figura 2.3B. Paciente feminina, 45 anos, com orbitopatia de Graves, fase cicatricial, com hipertropia OE/OD por aumento de reto inferior direito fixando com OE. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.

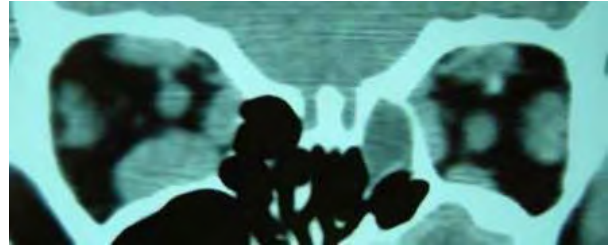


Figura 2.3C. Paciente feminina, 45 anos, com orbitopatia de Graves, fase cicatricial, com hipertropia OE/OD por aumento de reto inferior direito à esquerda, tomografia corte coronal da paciente. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.



Figura 2.4. Paciente após cirurgia de grande recuo de reto inferior direito e desinserção de retratores da pálpebra inferior direita. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.



Figura 2.5. Mesma paciente após cirurgias palpebrais de retração de pálpebra superior bilateral, blefaroplastia superior e inferior bilateral. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Mörschbacher.

Referências

1. COOPER, D. S. Hyperthyroidism. **The Lancet**, v. 362, n. 9382, p. 459-468, 2003.
2. LAZARUS, J. H. Epidemiology of Graves' Orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 273-279, 2012.
3. SMITH, T. J.; HEGEDÜS, L. Graves' Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 16, p. 1552-1565, 2016.
4. BARTLEY G. B. *et al.* Clinical Features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. **American Journal of Ophthalmology**, v. 121, n. 3, p. 284-290, 1996.
5. MELMED, S. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 11. ed. Saunders: Elsevier, 2008.
6. STRAUBE, A.; BÜTTNER, U. **Neuro-Ophthalmology Neuronal Control of Eye Movements**. Munich: ED Karger, 2007.
7. ABRAHAM-NORDLING, M. *et al.* Incidence of Hyperthyroidism in Sweden. **European Journal Endocrinology**, v. 165, n. 6, p. 899-905, 2011.
8. TANDA M. L. *et al.* Prevalence and Natural History of Graves' Orbitopathy In A Large Series of Patients With Newly Diagnosed Graves' Hyperthyroidism Seen At A Single Center. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 4, p. 1443-1449, 2013.
9. LAURBERG P.; BERMAN, D. C.; BÜLOW, P. I. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a danish population before and after iodine fortification of salt. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 7, p. 2325-32, 2012.
10. BAHN, R. Graves' Ophthalmopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 8, p. 726-738, 2010.
11. GLATT, H. J. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: a clinician's perspective. **Radiology**, v. 200, n. 1, p. 26-27, 1996.
12. RUNDLE, F. F.; WILSON, C. W. Development and Course of Exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' Disease With Special Reference to the Effect Of Thyroidectomy. **Clinical Science**, v. 5, n. 3-4, p. 177-194, 1945.
13. MOYSES, N. A. *et al.* Normal Exophthalmometric Values In Adult Population of ABC Region, Sao Paulo/Brazil. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 69, n. 2, p. 104-109, 2010.
14. NUCCI, P. *et al.* Normal Exophthalmometric Values in Children. **American Journal of Ophthalmology**, v. 108, n. 5, p. 582-584, 1989.
15. MIGLIORI, M. E.; GLADSTONE, G. J. Determination of The Normal Range of Exophthalmometric Values for Black And White Adults. **American Journal of Ophthalmology**, v. 98, n. 4, p. 438-42, 1984.

16. MCALINDEN, C. An Overview of Thyroid Eye Disease. **Eye and Vision**, v. 1, n. 9, p. 1-4, 2014.
17. BARBESINO, G.; TOMER, Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 6, p. 2247-2255, 2013.
18. PARMAR, H.; IBRAHIM, M. Extrathyroidal Manifestations of Thyroid Disease: Thyroid Ophthalmopathy. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 18, n. 3, p. 527-536, 2008.
19. BAHN, R. S. *et al.* Hyperthyroidism And Other Causes Of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. **Endocrine Practice**, v. 17, n. 3, p. 456-520, 2011.
20. BRANT, W. E.; HELMS, C. **Fundamentals of Diagnostic Radiology**. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
21. WERNER, S. C. Modification Of The Classification Of The Eye Changes Of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 44, n. 1, p. 203-204, 1977.
22. MOURITS, M. P. *et al.* Clinical Activity Score as a Guide in the Management of Patients with Graves' Ophthalmopathy. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 47, n. 1, p. 9-14, 1997.
23. BARTALENA, L. *et al.* Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. **Thyroid**, v. 18, n. 3, p. 333-346, 2008.
24. BARTALENA, L. *et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. **European Thyroid Journal**, v. 5, n. 1, p. 9-26, 2016.
25. BHATTI, M. T.; DUTTON, J. J. Thyroid Eye Disease. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 34, n. 2, p. 186-197, 2014.
26. GUY, J. R. *et al.* Methylprednisolone Pulse Therapy in Severe Dysthyroid Optic Neuropathy. **Ophthalmology**, v. 96, n. 7, p. 1048-1053, 1989.
27. TANDA, M. L.; BARTALENA, L. Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 3857-3865, 2012.
28. BHATNAGAR, A. *et al.* Graves' Orbitopathy. **Ophthalmology**, v. 114, n. 2, p. 392.e1-392.e2, 2007.
29. MARCOCCI, C.; MARINÒ, M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 325-337, 2012.
30. MARIUS, N. *et al.* Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 2, p. 432-441, 2015.

31. SMITH, T. J. *et al.* Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 18, p. 1748-1761, 2017.

32. GALVAN, V. *et al.* Type 1 Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-IR) Signaling Inhibits Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1). **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 15, p. 13325-13332, 2003.

3. ADENOMA DE HIPÓFISE

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Lenara Golbert
Manuel Augusto Pereira Vilela

3.1. Definição

Os adenomas de hipófise (AH) são tumores que surgem do lobo anterior da hipófise (adenohipófise). Histologicamente, são compostos por células poligonais relativamente uniformes e tecido conjuntivo esparso, o que leva a uma consistência gelatinosa^{1,2}.

Os AH tipicamente formam uma lesão circunscrita que pode ficar confinada à sela túrcica ou, em alguns casos, se estender superiormente, comprimindo o quiasma óptico e outras estruturas nobres^{1,2}.

A sintomatologia dos adenomas de hipófise deriva tanto das anormalidades endócrinas

provocadas por esses tumores quanto do efeito de massa^{1,2}.

Os AH são classicamente divididos em clinicamente funcionantes ou não funcionantes (ACNF) de acordo com sua capacidade de produzir hormônios. Atualmente, os tumores hipofisários são classificados preferencialmente pela linhagem celular da qual o tumor deriva, e não mais no hormônio por esse produzido³. Além dessa classificação, os adenomas também são classificados pelo seu tamanho, sendo considerados microadenomas os tumores com 10 mm ou menos e macroadenomas os maiores de 10 mm^{1,2} (Quadro 3.1).

Quadro 3.1. Tipos de Adenoma

Tipo de Adenoma	Hormônio	Incidência (%)
Lactotrófico	Prolactina	29
Somatotrófico	Hormônio do crescimento	14
Corticotrófico	Adrenocorticotrófico	13
Gonadotrófico	Luteinizante, Folículo-estimulante	13
Tireotrófico	Estimulante da Tireoide	< 1
Outros	Múltiplos ou não secretores	30

Fonte: Lopes³.

3.2. Epidemiologia

Os AH perfazem de 10% a 15% de todos os tumores intracranianos com um pico de incidência de 35 a 60 anos^{1,2}.

A prevalência de AH assintomáticos varia enormemente na literatura, de aproximadamente 1% até 40%, sendo que uma revisão de 30 estudos epidemiológicos, realizada em 2004, chegou a uma prevalência média de 16,7% em autópsias e 22,5% em estudos radiológicos³. Os AH sintomáticos respondem por uma pequena parcela desses tumores².

Aproximadamente 70% dos AH são clinicamente funcionantes, sendo o prolactinoma (adenoma lactotrófico) o tipo mais frequente.

Contudo, a maioria dos macroadenomas (diâmetro superior a 10 mm) diagnosticados não secretam qualquer hormônio⁵. Os macroadenomas são os tumores com maiores repercussões oftalmológicas.

3.3. Consequências oftalmológicas dos AH

Os AH podem exercer compressão sobre diversas estruturas nervosas relacionadas à visão, causando perda de campo visual e paralisias motoras. Os sintomas visuais mais prevalentes são a perda visual, a perda de visão periférica, a diplopia, e a perda da esteropsia. Os achados mais comuns estão descritos a seguir.

3.3.1. Acometimento do quiasma óptico

A perda de campo visual, por compressão do quiasma óptico, é o sintoma mais frequente dos adenomas não funcionantes de hipófise, estando presente em aproximadamente 70% dos pacientes com diagnóstico sintomático. Há clara relação entre o volume do tumor e o grau do prejuízo visual, sendo que 95,6% dos tumores que causam esse sintoma excedem 10 mm⁶⁻⁸.

Usualmente, o quiasma óptico repousa diretamente sobre a hipófise. Assim, o mais comum é que as fibras cruzadas ínfero nasais sejam acometidas primeiro, em decorrência da compressão causada por um tumor de hipófise, levando a uma perda campo visual superior e lateral. A clássica hemianopsia bitemporal é causada quando ocorre a completa interrupção das fibras que cruzam pelo quiasma óptico⁶⁻⁸.

Déficits visuais também são sintomas comuns dos adenomas funcionantes, porém o sintoma hormonal muitas vezes leva a um diagnóstico antecipado, quando a massa tumoral é menor. Nesses adenomas, a síndrome causada pelo hormônio secretado inapropriadamente varia conforme a histologia tumoral⁶⁻⁹.

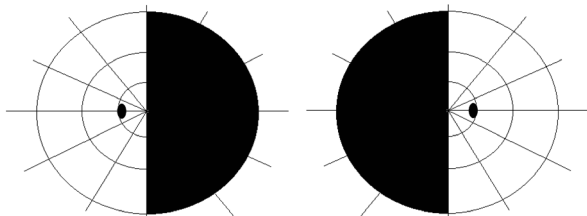


Figura 3.1. Hemianopsia heterônima. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International.

3.3.1.1. Palidez do disco óptico

É encontrada em 30-50% dos pacientes com perda campimétrica⁶. Quando apenas as fibras nasais e a mácula estiverem afetadas, o aspecto da atrofia será do tipo em faixa ou *bow-tie*.

3.3.1.2. Papiledema

É um achado raro, posto que a compressão lenta costuma levar antes para a atrofia e, a menos que o adenoma seja grande o suficiente

para causar hidrocefalia, é sugestivo de outros processos.

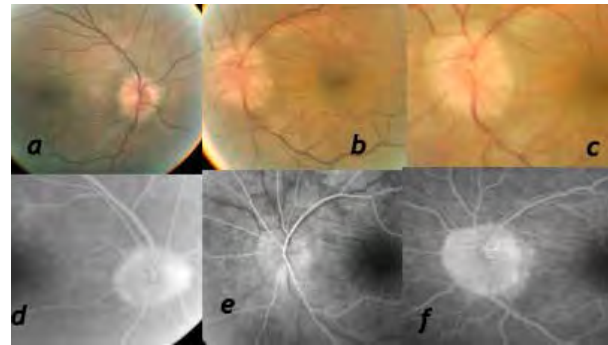


Figura 3.2A. Imagens coloridas e angiográficas correspondentes. Papiledema em severidades diferentes (crescentes de a até d), e as mudanças angiográficas. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

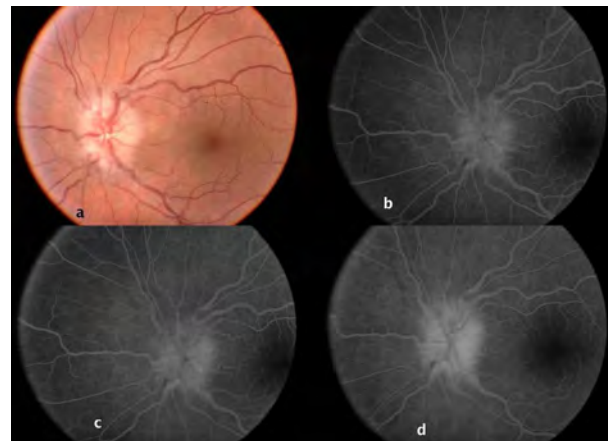


Figura 3.2B. Papiledema e vazamento difuso de disco óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

3.3.1.3. Paralisias motoras oculares ou disfunção do nervo trigêmeo

Podem ocorrer em 1-5% dos pacientes, em decorrência de invasão do seio cavernoso e erosão da fina parede óssea selar. Esse quadro, contudo, é mais prevalente em outras patologias⁶.

Quando há paralisia motora, o III par craniano é o mais comumente afetado. Muito raramente uma paralisia de III, IV ou VI par craniano é o único sintoma de um AH⁶.

3.3.1.4. Nistagmo

O nistagmo do tipo *seesaw* pode estar presente, e se caracteriza pelo anacronismo al-

ternante dos movimentos oculares. Enquanto um olho faz elevação e intorsão, o outro faz depressão e extorsão.

3.4. Diagnóstico

3.4.1. Imagem

Pautado na suspeita clínica, o diagnóstico de adenoma de hipófise é firmado pela ressonância magnética, padrão-ouro para análise por imagem da região hipofisária. Na impossibilidade de sua realização, a tomografia computadorizada é aceitável⁹.

A campimetria deve ser realizada para determinar o grau de acometimento visual.

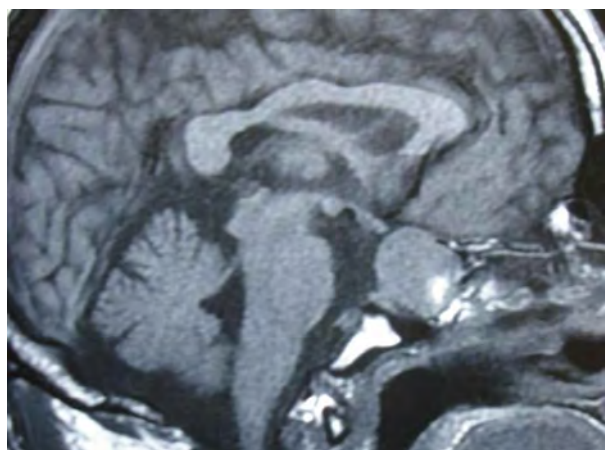


Figura 3.3. RNM demonstrando adenoma de hipófise. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

3.4.2. Laboratorial

A ressonância magnética pode firmar o diagnóstico de AH, porém não pode distinguir entre os já citados tipos de tumores. Assim, estudos endocrinológicos são necessários. A imuno-histoquímica, por meio de diversos marcadores comercialmente disponíveis, pode identificar a linhagem celular tumoral³.

3.5. Fatores de risco e prevenção

Os fatores de risco para o desenvolvimento de AH são pouco conhecidos. As síndromes genéticas responsáveis por neoplasias endócrinas múltiplas respondem apenas por uma pequena fração dos casos de AH¹⁰. Não há associação conhecida entre uso de tabaco e risco de desenvolvimento de AH¹²⁰.

3.6. Tratamento

Os objetivos terapêuticos são sempre reverter o distúrbio hormonal, se existente, e controlar o tamanho do tumor prevenindo ou impedindo o efeito de massa/invasão sobre estruturas adjacentes⁹.

A decisão entre tratamento conservador ou não depende de diversos fatores, explicados a seguir. Quando há indicação cirúrgica, a ressecção transesfenoidal é a modalidade de escolha. Essa abordagem cirúrgica permite a ressecção da massa hipofisária sem a manipulação de tecido cerebral e possui mínima taxa de mortalidade, inferior a 1%⁹.

As condições mórbidas permanentes associadas a essa cirurgia ocorrem em menos de 10% dos pacientes. Porém, algumas têm grande impacto na qualidade de vida (Quadro 3.2)⁹.

Quadro 3.2. Condições mórbidas permanentes associadas à cirurgia transesfenoidal

Encefalopatia
Hemiparesia
Lesão de nervo oculomotor
Diabetes insípido
Síndrome de secreção inapropriada de ADH
Perfuração de septo nasal
Graus variáveis de hipopituitarismo
Perda em graus variáveis de campo visual

Fonte: Schoemaker e Swerdlow¹¹.

Visto que a compressão da glândula hipofisária pelo adenoma pode cursar com níveis variáveis de hipopituitarismo, ou esse pode ocorrer após a cirurgia, a avaliação pré-operatória inclui os seis principais hormônios produzidos pela hipófise anterior: LH, FSH, prolactina, GH/IGF-1, ACTH e TSH. A avaliação da função de cada um desses hormônios deverá ser acompanhada, ainda, em intervalos regulares após o procedimento cirúrgico¹².

A avaliação neuroftalmológica pré-operatória, incluindo campimetria, é também indispensável para avaliar se existe perda visual antes do procedimento cirúrgico e o impacto do mesmo nessa função.

A reversibilidade dos sintomas visuais após a ressecção tumoral é inversamente correlacionada com a intensidade do insulto compressivo sofrido pelas estruturas vasculares e nervosas¹⁰.

Raramente, de acordo com o tamanho tumoral e sua extensão, ou invasão de estruturas adjacentes, pode ser necessária uma abordagem transcraniana. A radioterapia fica reservada para casos pouco usuais⁹.

3.6.1. Indicações cirúrgicas

As indicações cirúrgicas gerais estão sumarizadas no Quadro 3.3. Ademais, são bem descritas na literatura indicações cirúrgicas específicas.

Quadro 3.3. Indicações cirúrgicas para qualquer classe de adenoma

Fístula liquórica
Desejo de gestação na presença de macroadenoma
Desejo do paciente
Hemorragia hipofisária
Hipopituitarismo por compressão
Necessidade de amostra tecidual para biópsia
Não resposta a tratamento medicamentoso
Intolerância a tratamento medicamentoso
Compressão de estrutura nervosa*

* Inclui as condições descritas no item 3.3: Acometimento de quiasma óptico, papiledema, paralisias motoras oculares, disfunção do nervo trigêmeo.

Fonte: Pereira e Bevan¹²; Molitch¹³.

Referências

1. KUMAR, V. *et al.* **Robbins and Cotran pathologic basis of disease**. 8. ed. Elsevier, 2010.
2. ABELOFF, M. **Abeloff's clinical oncology**. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2014.
3. LOPES, M. The 2017 World Health Organization Classification of Tumors of the Pituitary Gland: A Summary. **Archives of Neuropathologica**, v. 134, n. 4, p. 521-535, 2017.

Os adenomas não funcionantes têm indicação de ressecção transesfenoidal quando apresentam tamanho superior a 10 mm, ou seja, macroadenomas não funcionantes⁹.

Prolactinomas (adenomas lactotróficos) podem ser tratados com agonistas dopaminérgicos como a cabergolina, que tem boa eficácia em normalizar o nível sérico de prolactina e reduzir o tamanho do tumor. Para esses tumores, a cirurgia de ressecção transesfenoidal é uma opção para casos específicos que se enquadrem naqueles apresentados no Quadro 3.3¹³.

Adenomas secretores de TSH e somatotróficos têm como primeira escolha terapêutica a ressecção transesfenoidal, embora para o segundo a cabergolina e análogos da somatostatina também possam ser utilizados para que o nível sérico normal de IGF-1 seja atingido¹³.

Adenomas corticotróficos, assim como os somatotróficos devem ser, sempre que possível, ressecados. Existem medicações capazes de bloquear a síntese de corticoides como cetoconazol e mitotano, à custa de efeitos adversos severos¹³.

A rara síndrome de Nelson é outra indicação de ressecção cirúrgica de adenoma hipofisário⁹.

4. EZZAT, S. *et al.* The Prevalence of Pituitary Adenomas. **Cancer**, v. 101, n. 3, p. 613-619, 2004.
5. TURNER, H. E. *et al.* Audit of Selected Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas Treated Without Irradiation - a follow-up study. **Clinical Endocrinology**, v. 51, n. 3, p. 281-284, 1999.
6. LIU, G. *et al.* **Liu, Volpe, and Galetta's Neuro-Ophthalmology**. New York: Elsevier, 2017.
7. FERRANTE, E. *et al.* Non-Functioning Pituitary Adenoma Database: A Useful Resource to Improve the Clinical Management Of Pituitary Tumors. **European Journal of Endocrinology**, v. 155, n. 6, p. 823-829, 2006.
8. EZZAT, S. *et al.* The Prevalence of Pituitary Adenomas. **Cancer**, v. 101, n. 3, p. 613-619, 2004.
9. LEVY, A. Pituitary Disease: Presentation, Diagnosis, And Management. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 75, suppl. 3, p. iii47-iii52, 2004.
10. BECKERS, A.; DALY, A. F. The Clinical, Pathological, And Genetic Features Of Familial Isolated Pituitary Adenomas. **European Journal of Endocrinology**, v. 157, n. 4, p. 371-382, 2007.
11. SCHOEMAKER, M. J.; SWERDLOW, A. J. Risk Factors for Pituitary Tumors: A Case-control Study. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 5, p. 1492-1500, 2009.
12. PEREIRA, O.; BEVAN J. S. Preoperative Assessment for Pituitary Surgery. **Pituitary**, v. 11, n. 4, p. 347-351, 2008.
13. MOLITCH, M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. **Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 5, p. 516, 2017.

4. DOENÇA DE CROHN

Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P. Zeni

Manuel Augusto Pereira Vilela

4.1. Introdução

A doença de Crohn é caracterizada por um processo inflamatório idiopático e crônico que pode afetar toda a extensão do trato gastrointestinal, da boca até o ânus. Os pacientes acometidos por essa condição geralmente passam por períodos de recaída sintomática e períodos de remissão da doença¹.

Aproximadamente 30% dos casos da doença de Crohn envolvem o intestino delgado, particularmente o íleo terminal, enquanto outros 20% envolvem apenas o cólon e 45% envolvem tanto o intestino delgado quanto o cólon. A apresentação característica da doença é dor abdominal e diarreia, entre outros sinais e sintomas. Problemas psicossociais são comuns nesses pacientes¹. Eles também podem apresentar as manifestações extraintestinais da doença, que incluem uma série de condições como vasculites, miocardite, hepatite autoimune, tireoidite autoimune, nefrites, eritema nodoso, psoríase, artrite e complicações oftalmológicas².

4.2. Epidemiologia

A incidência da doença de Crohn varia de acordo com a região estudada. O Reino Unido, a América do Norte e a parte norte da Europa são as regiões mais afetadas. Tradicionalmente, a incidência é baixa na África e na Ásia³.

Estudos demonstraram que a incidência e a prevalência da doença aumentaram nas últimas décadas. Há uma ligeira predominância de mulheres diagnosticadas com essa condição e a maioria dos pacientes apresenta progressão da doença inflamatória para o desenvolvimento de estenoses e fístulas³.

A idade de início da doença de Crohn tem uma distribuição bimodal. O primeiro pico ocorre entre as idades de 15 e 30 anos (adolescência tardia e início da idade adulta) e

o segundo pico ocorre principalmente em mulheres com idades entre 60 e 70 anos¹. A idade mais prevalente para o diagnóstico é 30 anos³.

4.3. Fisiopatologia

A hipótese etiológica mais comumente aceita para a doença de Crohn é a de que ela é uma condição imunomediada que acomete indivíduos geneticamente predispostos, na qual o início da doença é desencadeado por fatores ambientais que perturbam a barreira mucosa, alteram o equilíbrio saudável da microbiota intestinal e estimulam respostas imunes anormais. Em resumo, esses três fatores principais (genética, microbiota e resposta imune intestinal) interagem com fatores ambientais para desencadear os mecanismos responsáveis pela doença de Crohn⁴.

Na doença de Crohn, há inflamação crônica por ativação de células T, que levam à lesão tecidual. Microscopicamente, a lesão inicial começa com infiltrado inflamatório focal em torno das criptas, seguido de ulceração da mucosa superficial. Posteriormente, as células inflamatórias invadem as camadas mais profundas da mucosa, e, nesse processo, começam a se organizar em granulomas, que se estendem através de todas as camadas da parede intestinal¹.

4.4. Achados clínicos

Os sinais e sintomas da doença de Crohn podem ser desde leves até muito severos, assim como podem se manifestar abruptamente ou se desenvolver de maneira gradual. Uma característica importante da doença é a presença de períodos de remissão, nos quais o paciente pode ficar totalmente assintomático⁵.

A manifestação clínica mais comum da doença de Crohn é a diarreia crônica, definida como a diminuição da consistência das fezes

por mais de quatro semanas⁶. Ela ocorre em virtude da inflamação das células intestinais, que impossibilita a correta absorção intestinal⁵.

Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam dor abdominal⁶. A inflamação e a ulceração causadas pela doença levam ao edema intestinal e ao espessamento do tecido cicatricial, o que modifica o movimento dos alimentos através do trato digestivo e pode ocasionar dor e cólicas. A forma leve da doença geralmente causa um desconforto intestinal, enquanto, em formas avançadas, a doença de Crohn pode causar dor abdominal intensa acompanhada de náuseas e vômitos⁵. Emagrecimento é apresentado por 60% dos pacientes e 40% a 50% deles apresentam fezes sanguinolentas, com presença de muco ou ambos⁶. Alguns pacientes também apresentam úlceras intestinais⁵.

Um terço dos pacientes com doença de Crohn é afetado pelas manifestações extraintestinais da condição, sendo que a mais comumente observada é a artrite periférica primária, que aparece em 33% dos casos. Estomatite aftosa, eritema nodoso, espondilite anquilosante e alterações oculares também podem ser observadas, enquanto pioderma gangrenoso, psoríase e colangite esclerosante primária são manifestações relativamente incomuns⁶. A patogênese das manifestações extraintestinais ainda não é bem compreendida. Acredita-se que a mucosa gastrointestinal doente pode desencadear respostas imunes em sítios extraintestinais devido ao compartilhamento de epítomos, por exemplo, de bactérias intestinais; ou seja, bactérias intestinais que sofrem translocação através da barreira intestinal desencadeiam uma resposta imune adaptativa que não é capaz de diferenciar epítomos bacterianos e epítomos de tecidos normais do corpo⁷.

As fístulas são complicações da doença de Crohn. Elas ocorrem em até 35% dos pacientes, sendo de localização perianal em 20% dos casos⁶.

4.5. Manifestações oculares

Aproximadamente 4-10% dos pacientes com doença de Crohn desenvolvem transtornos oculares. Na maioria dos casos, a manifestação é tratável e não causa danos permanentes⁵.

O tecido ocular é um tecido relativamente sensível, de modo que os distúrbios oculares da doença de Crohn podem ocorrer antes das manifestações dos sintomas inflamatórios intestinais⁵.

Deve-se, também, atentar para o fato de que alguns medicamentos usados no tratamento da doença de Crohn podem provocar problemas oculares por si só, como os esteroides orais, que têm potencial para causar catarata e glaucoma⁵.

As manifestações oculares mais frequentes estão listadas a seguir⁵.

4.5.1. Uveíte

A uveíte é uma das manifestações oculares mais frequentes da doença de Crohn. É a inflamação da úvea, que cursa com edema e, eventualmente, visão turva. Quando a uveíte não é tratada adequadamente, ela pode levar ao glaucoma e à cegueira⁵.

A uveíte é quatro vezes mais comum no sexo feminino. Comumente é do tipo anterior, não granulomatosa, recorrente, unilateral e alternante. Exsudatos na *pars plana*, inflação do humor vítreo e vasculites são outros achados potenciais. Em crianças, a uveíte pode ser um diagnóstico casual. Quase metade dos casos com doença inflamatória e uveíte têm HLA-B27 presente. O tratamento dessa condição inclui colírios de esteroides e esteroides orais, na tentativa de reduzir a inflamação^{28/5}. Relatos de casos demonstraram que a ciclosporina e o infliximab podem ser usados com sucesso em casos refratários aos esteroides⁸.



Figura 4.1. Uveíte anterior associada a doença gastrointestinal inflamatória. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

4.5.2. Episclerite

A episclerite é a inflamação da episclera, tecido conjuntivo entre as membranas conjuntiva e esclerótica do olho⁹. É uma manifestação comum da doença de Crohn. No estágio ativo da doença, a episclerite também se agrava. Seus sintomas incluem inflamação, manchas vermelhas brilhantes na esclerótica e dor localizada⁵. O quadro costuma responder bem ao tratamento controlado com esteroides tópicos⁹.

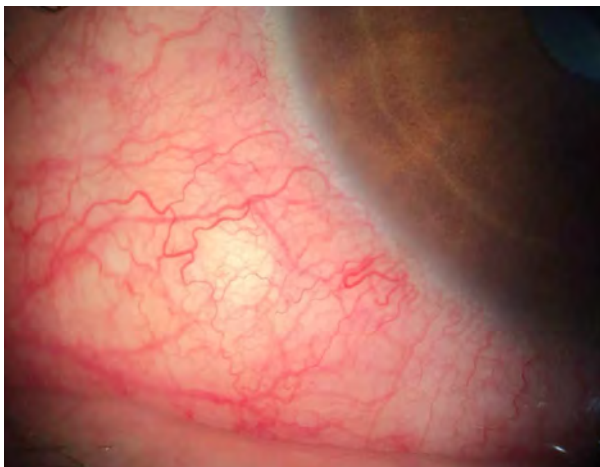


Figura 4.2. Episclerite. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

4.5.3. Ceratoconjuntivite

A ceratoconjuntivite é uma complicação associada à doença de Crohn, causada por diminuição na produção de lágrimas e por aumento da evaporação das mesmas. Os olhos se-

cos podem causar prurido e dor em queimação, além de ficarem mais sujeitos à infecção⁵.

A etiologia da ceratoconjuntivite na doença de Crohn é explicada pelo fato de que muitos pacientes possuem má absorção de nutrientes, incluindo vitamina A; a deficiência de vitamina A contribui para a chamada “síndrome do olho seco”⁵.

O tratamento da ceratoconjuntivite se baseia no uso de colírios de lágrimas artificiais e suplementação de vitamina A⁵.



Figura 4.3. Olho seco associado a doença inflamatória gastrointestinal. Uso do corante vital (rosa bengala) permite ver a localização e extensão do acometimento. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

4.5.4. Vasculite retiniana

A vasculite sistêmica é uma complicação da doença inflamatória intestinal que pode afetar diversos tecidos, entre eles a retina. O mecanismo patogênico da lesão de retina pode ser vasculite em si ou oclusão trombótica⁵.

A vasculite retiniana é responsável pela formação de exsudatos na retina, o que pode resultar em edema macular, fator causador de perda da acuidade visual nos pacientes acometidos¹⁰. O diagnóstico de vasculite retiniana pode ser realizado com angiografia fluoresceínica⁵. O manejo vai depender da severidade das repercussões.



Figura 4.4. Oclusão transitória de vaso retiniano associada à doença de Crohn. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

4.6. Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Crohn deve ser realizado com base na análise de dados clínicos (anamnese, exame físico e proctológico), endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos¹¹.

A realização de exames contrastados (trânsito intestinal e enema opaco e com duplo contraste) é necessária para a determinação da localização e da extensão da doença de Crohn, bem como para o diagnóstico de suas complicações. Exames com a utilização de contraste baritado não devem ser realizados em pacientes agudamente doentes ou que necessitam de internação hospitalar. O uso da ultrassonografia de abdome e da tomografia computadorizada deve ocorrer de preferência em momentos de crises ou exacerbações, assim como na presença de massa abdominal ou suspeita de abscesso. Esses exames também são muito úteis para a detecção de complicações abdominais e pélvicas, e servem ao planejamento pré-operatório e direcionamento de punções. Em pacientes alérgicos ao contraste iodado e em gestantes, a ressonância magnética pode ser empregada. Radiografias abdominais simples devem ser realizadas para a avaliação de pacientes com

quadro de abdome agudo ou com suspeita de megacólon tóxico¹¹.

A colonoscopia é empregada para confirmar a suspeita clínica da doença de Crohn e para a obtenção de biópsias. Para avaliação da extensão da doença, a endoscopia é mais sensível do que os exames contrastados. A colonoscopia com múltiplas biópsias pode determinar a presença e a intensidade da inflamação do cólon, o que é muito útil em pacientes com suspeita de colite com sigmoidoscopia ou enema opaco negativos; ela também é importante para o diagnóstico diferencial entre doença de Crohn e retocolite ulcerativa. O estudo histológico das biópsias obtidas por colonoscopia permite a comprovação diagnóstica, o diagnóstico diferencial, assim como o diagnóstico de displasia e neoplasia nos casos de doença de longa duração¹¹.

4.7. Tratamento

Os objetivos do tratamento para a doença de Crohn são a indução rápida de uma remissão sem esteroides e a prevenção de complicações da própria doença e do seu tratamento. O tratamento deve ser escolhido com base na extensão e no grau de gravidade da doença, assim como na situação individual do paciente¹².

Na doença de Crohn leve, restrita ao íleo e ao ceco, a terapia de indução com budesonida, um esteroide glicocorticoide, deve ser iniciada. Seu uso interfere menos com o metabolismo ósseo do que os esteroides convencionais, mas, quando prolongado, pode afetar a regulação do hipotálamo e da hipófise, prejudicando o metabolismo dos corticoides. Isso e o fato de que a budesonida foi incapaz de sustentar a remissão por mais de seis meses, limitam sua utilização. A mesalazina, fármaco anti-inflamatório do grupo dos aminossalicilatos, foi considerada um fármaco com eficácia limitada¹².

Os casos moderados e graves da doença de Crohn também podem ser tratados com corticosteroides sistêmicos, administrados por via oral ou intravenosa. Paralelamente, deve ser iniciada a terapia de manutenção da remissão com azatioprina ou 6-mercaptopurina (imunossuppressores). Esses medicamentos têm uma

longa latência de efeito e, portanto, não podem ser usados para induzir uma remissão na fase aguda. Quando esses tratamentos falham ou são contraindicados, infliximab (inibidor de TNF alfa) ou adalimumab (inibidor do fator de necrose tumoral) também podem ser usados¹².

Quando a doença envolve o intestino delgado, o paciente deve ser tratado com corticosteroides sistêmicos. Também deve ser iniciada terapia de manutenção da remissão com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Em casos de falha ou intolerância, o metotrexato pode ser usado. O uso de infliximab deve ser considerado caso não haja resposta satisfatória com os medicamentos já citados. Se o trato gastrointestinal superior for afetado, um bloqueador da bomba de prótons deve ser administrado. Se o esôfago for afetado, os glicocorticoides sistêmicos são considerados o tratamento de primeira linha¹².

Nos casos de doença de Crohn atingindo o íleo e o cólon, o tratamento deve ser feito com sulfasalazina (antibiótico com ação imunossupressora) ou com corticosteroides sistêmicos. A terapia de manutenção da remissão deve ser iniciada com azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato. Infliximab ou adalimumab se esse tratamento não for bem-sucedido¹².

Na doença de Crohn fistulizante, as fístulas perianais simples são frequentemente tratadas inicialmente com antibióticos, como ciprofloxacino ou metronidazol. Em fístulas perianais complexas, azatioprina ou 6-mercaptopurina devem ser administradas concomitantemente¹².

Em linhas gerais, a maioria das complicações oculares associadas não levam a danos permanentes, permanecendo a funcionalidade visual.

Referências

1. GHAZI, L. Crohn Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. **MedScape**, [s. l.], 26 jul. 2018. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/172940-overview#a2>. Acesso em: 15 nov. 2017.
2. KALLA, R. *et al.* Crohn's disease. **British Medical Journal**, v. 349, p. 1-11, 2014.
3. HOVDE, Ø. Epidemiology and Clinical Course of Crohn's disease: Results from Observational Studies. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 15, p. 1723-1731, 2012.
4. BOYAPATI, R.; SATSANGI, J.; TZER HO, G. Pathogenesis of Crohn's Disease. **F1000Prime Report**, v. 7, n. 44, p. 1-18, 2015.
5. KOEV, K. Crohn's Disease Ocular Manifestations. **Archives of Medica Bulgarica**, v. 41, n. 2, 2014.
6. HA, F.; KHALIL, H. Crohn's Disease: A Clinical Update. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 8, n. 6, p. 352-359, 2015.
7. VAVRICKA, S. *et al.* Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 8, p. 1982-1992, 2015.
8. EPHGRAVE, K. Extra-Intestinal Manifestations of Crohn's Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 87, n. 3, p. 673-680, 2007.
9. HUANG, B.; KWAN, L.; SHIH, D. Extraintestinal Manifestations of Ulcerative Colitis. In: O'CONNOR, M. (ed.). **Ulcerative Colitis - Epidemiology, Pathogenesis and Complications**.

Rijeka: IntechOpen, 2011. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/ulcerative-colitis-epidemiology-pathogenesis-and-complications/extraintestinal-manifestations-of-ulcerative-colitis>. Acesso em: 15 nov. 2017.

10. ABU EL-ASRAR, A.; HERBORT, C.; TABBARA, K. Differential Diagnosis of Retinal Vasculitis. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 16, n. 4, p. 202-218, 2009.

11. HABR-GAMA, A. *et al.* Doença de Crohn intestinal: manejo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 10-13, 2011.

12. BAUMGART, D. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 106, n. 8, p. 123-133, 2009.

13. ZIERHUT, M. *et al.* **Intraocular inflammation**. Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.

5. RETOCOLITE ULCERATIVA

Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P Zeni

5.1. Introdução

A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) é uma doença crônica que se apresenta com difusa inflamação da mucosa do cólon. Ela atinge o reto em cerca de 95% dos casos e pode se propagar em direção proximal de forma simétrica, em padrão circunferencial e ininterrupto para envolver todas as partes do cólon¹.

A doença resulta em múltiplas manifestações clínicas no trato gastrointestinal e também pode acometer outros órgãos do corpo. As manifestações extraintestinais da retocolite ulcerativa incluem artropatias, doenças dermatológicas e distúrbios oculares, especialmente uveíte e episclerite².

O curso clínico da RCUI é marcado por exacerbações e remissões, que podem ocorrer espontaneamente, em resposta a mudanças no tratamento ou a doenças concomitantes¹.

5.2. Epidemiologia

A retocolite ulcerativa é um distúrbio da sociedade moderna, e sua frequência nos países desenvolvidos vem aumentando desde meados do século XX. Ela é uma das chamadas doenças inflamatórias intestinais, juntamente com a doença de Crohn³.

A incidência da RCUI é de 1,2 a 20,3 casos por 100.000 pessoas por ano e sua prevalência é de 7,6 a 246 casos por 100.000 pessoas por ano. Essa condição é mais incidente e mais prevalente que a doença de Crohn. A maior incidência e prevalência da doença ocorre nas populações do norte da Europa e da América e a menor incidência acontece na Ásia³.

A RCUI é ligeiramente mais comum no sexo feminino. A idade de início possui dois picos, tal como a doença de Crohn, um de 15 a 25 anos e outro menor de 55 a 65 anos, mas a doença pode iniciar em pessoas de qualquer idade⁴.

Os hábitos de vida ocidentais estão associados com as doenças inflamatórias intestinais, destacando-se entre eles o tabagismo, a dieta rica em gorduras e açúcares, o estresse e o uso de determinados medicamentos³.

5.3. Fisiopatologia

A RCUI está relacionada a uma série de fatores que incluem mutações genéticas, reações desreguladas do sistema imunológico, fatores ambientais, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), baixos níveis de antioxidantes (vitaminas A e E), fatores de estresse psicológico e psicossocial, história de tabagismo e consumo de produtos lácteos. O consumo de AINES e o estresse também estão associados a exacerbações da doença⁵.

A hipótese etiológica atual para a RCUI é que os indivíduos geneticamente suscetíveis têm anormalidades na imunidade humoral e na mediada por células e/ou reatividade aumentada contra bactérias intestinais comensais, o que predispõe à inflamação do cólon, sendo que as reações imunológicas que comprometem a integridade da barreira epitelial intestinal podem contribuir para a RCUI⁵.

Uma variedade de alterações imunológicas foi documentada na RCUI. Subconjuntos de células T acumulam-se na lâmina própria do segmento do cólon afetado. Essas células são citotóxicas para o epitélio. Há também um aumento da população de células B e células plasmáticas, com aumento da produção de imunoglobulinas B e imunoglobulinas E. Anticorpos anticolônicos já foram detectados em pacientes com a doença⁵.

5.4. Achados clínicos

Os sintomas característicos da RCUI são hematoquezia e diarreia. Outros achados incluem urgência evacuatória, incontinência fecal, fadiga, aumento do peristaltismo e da

descarga mucosa, defecações noturnas e desconforto intestinal. Até 15% dos pacientes podem se apresentar com doença grave já no início dos sintomas; na doença grave, febre e perda de peso podem estar presentes⁶.

A apresentação clínica pode variar de acordo com a extensão da doença. Pacientes com proctite podem apresentar temporariamente urgência evacuatória e tenesmo (sensação de evacuação incompleta), enquanto pacientes com pancolite geralmente apresentam diarreia sanguinolenta e dores abdominais de maior intensidade. Até 10% dos pacientes com proctite ou colite do lado esquerdo do cólon podem sofrer com constipação paradoxal⁶.

O exame físico pode revelar sinais de anemia, defesa abdominal à palpação e presença de sangue na luva ao toque retal. Distensão abdominal e percussão timpânica podem indicar dilatação do cólon, exigindo avaliação radiológica imediata⁶.

As manifestações extraintestinais ocorrem em cerca de um terço dos pacientes com retocolite ulcerativa e até um quarto podem apresentá-las antes do diagnóstico da doença⁶. Elas incluem complicações articulares, cutâneas, hepáticas, de coagulação e oculares³.

5.5. Manifestações oculares

As manifestações oculares associadas à RCUI foram descritas pela primeira vez em 1925, em dois pacientes com inflamação da córnea e conjuntivite⁷. Estudo com 465 pacientes com retocolite ulcerativa mostrou que 17 pacientes (3,6%) apresentavam envolvimento ocular. Destes, 7 manifestaram episclerite e 5, uveíte anterior⁸. Incidências maiores de manifestações oculares têm sido relatadas em 10 dos 78 pacientes (12,8%)⁹.

Episclerite, uveíte e conjuntivite são as manifestações oculares mais frequentes nas doenças inflamatórias intestinais, sendo que as mulheres são mais afetadas do que os homens. Esclerite, neurite óptica, ceratite, úlceras de córnea e catarata podem ocorrer em pacientes com RCUI. Em virtude disso, exames oculares de rotina são recomendados para pacientes com a doença, pois o diagnóstico precoce e o

tratamento podem prevenir graves e potencialmente irreversíveis complicações das manifestações extraintestinais oculares da retocolite ulcerativa⁷.

As manifestações oculares mais frequentes são descritas a seguir.

5.5.1. Episclerite/ Ceratite

A episclera é o tecido conjuntivo entre a membrana conjuntiva e a membrana esclerótica do olho. Deste modo, a episclerite é uma inflamação da episclera e seus tecidos adjacentes. A inflamação é geralmente segmentar e bilateral e está associada a desconforto ocular, irritação e vermelhidão. Entretanto, na maioria dos casos, não há deficiência visual e nem descarga purulenta associada. O quadro costuma responder bem ao tratamento com esteroides tópicos⁷.

Acometimento corneano é menos frequente. Infiltrados em diferentes camadas da córnea, seja uni- ou bilateral, isolado ou associado à inflamação da esclera. Eventualmente, pode afetar o eixo visual ou evoluir inclusive para perfuração.

5.5.2. Esclerite

A esclerite é a inflamação da esclera, o tecido fibroso que constitui a capa externa do globo ocular. Os sintomas da esclerite incluem dor intensa nos olhos com irradiação para as sobrancelhas, bochechas e têmporas, vermelhidão ocular, fotofobia e borramento visual. Casos graves podem, em última instância, até levar à cegueira⁷. São bastante semelhantes as manifestações da episclerite e da esclerite. A instilação de colírio vasoconstritor (fenilefrina) pode ajudar na diferenciação. Os casos que persistirem com hiperemia mesmo após o uso dessa substância apontam para a esclerite.

Os tratamentos iniciais incluem anti-inflamatórios não esteroides, e as doenças avançadas requerem esteroides ou imunossupressores⁷.

A esclerite necrotizante, uma forma mais severa de esclerite, causa perda necrótica do tecido escleral no foco inflamado. Essa manifestação está associada à artrite reumatoide, mas é relatada em pacientes com RCUI⁷.



Figura 5.1. Esclerite nodular em caso com RCUI. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

5.5.3. Uveíte

A úvea é a túnica média, vascular, e está situada entre a retina e a esclera. Ela inclui a íris, o corpo ciliar e a coroide. Considerando a localização anatômica da inflamação, as uveítes podem ser classificadas em anterior (íris e corpo ciliar), intermediária (*pars plana*), posterior (coroide, disco e retina) e pan-uveíte (todas as localizações)¹⁰.

A uveíte anterior é a mais frequente. Os sintomas incluem fotofobia, visão turva, dor e edema conjuntival⁷.

A uveíte anterior pode ser diferenciada de outras causas de vermelhidão ocular (conjuntivites, por exemplo) por meio do exame biomicroscópico. É possível observar a presença de células e proteínas na câmara anterior⁷. A uveíte posterior pode se apresentar por um ou mais foco de inflamação coriorretiniana ativa, vasculite retiniana e celularidade no vítreo⁷.

A uveíte geralmente responde ao tratamento tópico com esteroides. Casos graves de uveíte anterior devem ser tratados com medicamentos midríaticos para prevenção das sinéquias (adesão da íris à córnea ou ao cristalino). Há suspeitas de que o tratamento primário da retocolite ulcerativa com esteroides sistêmicos poderia explicar a incidência relativamente baixa de uveíte nesses pacientes⁷.

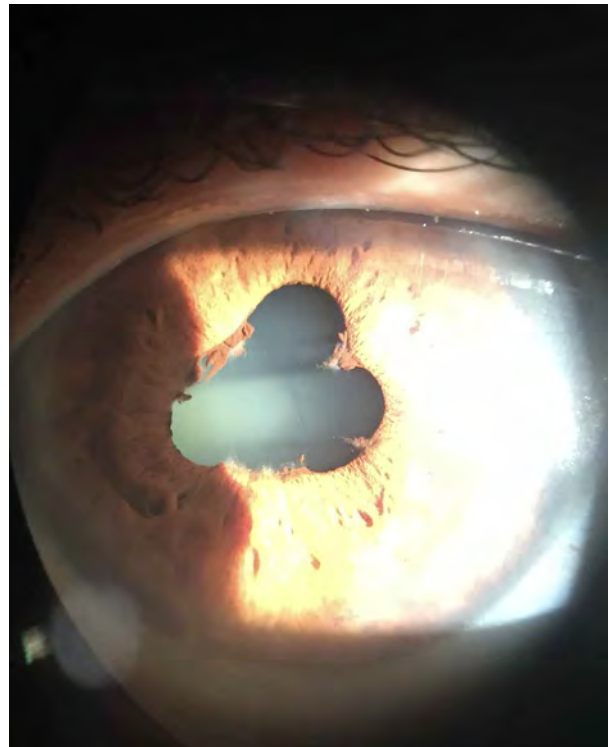


Figura 5.2. Uveíte anterior associada à RCUI. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

5.5.4. Neurite óptica

A neurite óptica pode ser a única manifestação extraintestinal ocular em pacientes com RCUI. Pacientes com retocolite que desenvolvem rápida e progressiva perda visual devem ser investigados para neurite, pois a condição não tratada pode ter perdas funcionais maiores. O tratamento é realizado principalmente com uso de esteroides sistêmicos⁷.

Um dos principais mediadores inflamatórios na RCUI é o fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$); logo, terapias contra $\text{TNF-}\alpha$ são frequentemente utilizadas em pacientes com RCUI, sendo geralmente bem toleradas. No entanto, existem relatos de desenvolvimento de doença desmielinizante, como neurite óptica, em pacientes que fizeram uso de anti- $\text{TNF-}\alpha$. Recomenda-se que os pacientes em vigência desse tratamento sejam monitorados quanto a sinais e sintomas de neurite óptica e, se sintomáticos, suspendam a medicação⁷.

5.6. Diagnóstico

A RCUI é diagnosticada quando um paciente com sinais e sintomas clínicos clássicos

cos é submetido a exame endoscópico do trato gastrointestinal, após causas infecciosas terem sido excluídas por meio do exame das fezes. O diagnóstico é confirmado se a inflamação do cólon e do reto for encontrada, juntamente com biópsias epiteliais registrando alterações crônicas, como distorções de criptas intestinais, e alterações inflamatórias agudas, como criptite, abscessos de criptas e infiltrado de células linfóides¹¹.

Dependendo dos segmentos colônicos envolvidos, a extensão da doença pode ser classificada como proctite, colite do lado esquerdo ou pancolite (acomete todo o cólon). A extensão da doença deve ser avaliada no diagnóstico, porque o conhecimento da extensão anatômica da inflamação mucosa é essencial para a seleção de medicamentos apropriados e tem implicações prognósticas¹².

A classificação da gravidade da doença é baseada no número de evacuações diárias e na presença ou ausência de sinais sistêmicos de inflamação, como febre e taquicardia. Pacientes com pancolite podem, ocasionalmente, apresentar inflamação no íleo terminal¹².

5.7. Tratamento

O objetivo do tratamento médico na RCUI é a indução rápida de remissão sem esteroides e a prevenção de complicações da doença e de seu tratamento. As diretrizes sobre a doença, que é curável por meio de cirurgia de colectomia, ainda favorecem uma abordagem em que o 5-aminosalicílico (5-ASA) é considerado a medicação basal, os esteroides e os imunomoduladores funcionam para intensificar o tratamento, enquanto o infliximab, a ciclosporina e o tacrolimus ou a cirurgia são considerados terapias de resgate¹³.

No tratamento da doença leve confinada ao reto, a mesalazina tópica em supositório é a terapia preferida. A doença do cólon do lado esquerdo é melhor tratada com uma combinação

de supositório de mesalazina (contém 5-ASA) e um aminosalicilato oral, que pode ser a própria mesalazina, pois apresenta um bom perfil de tolerância. Os esteroides sistêmicos são indicados quando a doença não responde rapidamente a aminosalicilatos. Ciclosporina, tacrolimus e infliximab são geralmente eficazes para controlar a doença que se apresenta resistente aos esteroides⁵.

Uma vez que a remissão da doença foi alcançada, a terapia de manutenção é recomendada para todos os pacientes para evitar as recaídas. Os aminosalicilatos orais são indicados para a doença que foi responsiva a eles ou a esteroides. Alguns pacientes não conseguem manter a remissão ou são intolerantes ao 5-ASA. Azatioprina e 6-mercaptopurina são alternativas com eficácia comprovada. Para pacientes induzidos com infliximab, a terapia de manutenção deve ser realizada com infliximab ou azatioprina⁵.

Ansiedade e depressão também devem ser tratadas se presentes, pois são condições comuns que acompanham as doenças crônicas, e as técnicas de redução do estresse também podem ajudar a reduzir os sintomas gastrointestinais¹⁴.

A retocolite ulcerativa pode requerer hospitalização e tratamento com doses elevadas de corticosteroides por via intravenosa em apresentações agudas ou graves do quadro⁵.

As indicações para a cirurgia na retocolite ulcerativa são variadas, sendo a mais comum a falha no manejo médico clínico. A cirurgia urgente deve ser realizada em pacientes com megacólon tóxico refratário ao tratamento clínico, ataque fulminante refratário ao tratamento clínico e sangramento colônico não controlado. As indicações para a cirurgia eletiva incluem dependência de esteroides a longo prazo, displasia ou adenocarcinoma e doença presente por 7-10 anos⁵.

Referências

1. KORNBLUTH, A.; SACHAR, D. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 3, p. 501-523, 2010.
2. CECIL, R.; GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
3. DANESE, S.; FIOCCHI, C. Ulcerative Colitis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 18, p. 1713-1725, 2011.
4. JANG, E. *et al.* Age as a Clinical Predictor Of Relapse After Induction Therapy in Ulcerative Colitis. **Hepato-gastroenterology**, v. 56, n. 94-95, p. 1304-1309, 2009.
5. BASSON, M. Ulcerative Colitis: Practice Essentials, Background, Anatomy. **American Heart Journal**, [s. l.], 26 jul. 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/183084-overview#a4>. Acesso em: 15 nov. 2017.
6. UNGARO, R. *et al.* Ulcerative colitis. **Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1756-1770, 2017.
7. HUANG, B.; KWAN, L.; SHIH, D. Extraintestinal Manifestations of Ulcerative Colitis. *In*: O'CONNOR, M. (Ed.). **Ulcerative Colitis - Epidemiology, Pathogenesis and Complications**. Rijeka: IntechOpen, 2011. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/ulcerative-colitis-epidemiology-pathogenesis-and-complications/extraintestinal-manifestations-of-ulcerative-colitis>. Acesso em: 15 nov. 2017.
8. BILLSON, F. *et al.* Ocular Complications of Ulcerative Colitis. **Gut**, v. 8, n. 2, p. 102-106, 1967.
9. OZDEMIR, Y. *et al.* Ocular complications in inflammatory bowel disease. **Annals of Ophthalmology**, v. 32, n. 3, p. 245-248, 2000.
10. DIMANTAS, M. P.; LOWDER, C.; MUCCIOLI, C. Uveítes anteriores associadas a doenças sistêmicas. **Arquivos Brasileiro de Oftalmologia**, v. 66, p. 235-238, 2003.
11. FORD, A.; MOAYYEDI, P.; HANAUER, S. Ulcerative colitis. **British Medical Journal**, v. 346, n. feb05 2, p. f432-f432, 2013.
12. ORDÁS, I. *et al.* Ulcerative colitis. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1606-1619, 2012.
13. MEIER, J.; STURM, A. Current treatment of ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 27, p. 3204-3212, 2011.
14. TORPY, J.; LYNM, C.; GOLUB, R. Ulcerative Colitis. **JAMA**, v. 307, n. 1, p. 104, 2012.
15. ZIERHUT, M. *et al.* **Intraocular inflammation**. Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.

6. HEPATITE E USO DE INTERFERON

Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P Zeni

6.1. Introdução

As hepatites causadas por vírus hepatotrópicos podem ser divididas em hepatites virais agudas e hepatites virais crônicas¹.

A hepatite viral aguda se caracteriza pela infecção com um vírus hepatotrópico que provoca um episódio agudo de inflamação do fígado. A inflamação pode levar a uma eliminação espontânea do agente infeccioso ou a sua persistência, que por sua vez leva a uma infecção crônica, para um subconjunto desses vírus que são capazes de causar hepatite viral crônica. Cinco vírus são responsáveis pela maioria dos casos de hepatite aguda: vírus da hepatite A (HAV); vírus da hepatite B (HBV); vírus da hepatite C (HCV); vírus da hepatite D ou delta vírus (HDV); e vírus da hepatite E (HEV)¹.

A hepatite viral crônica é definida por necroinflamação hepática crônica, e é causada pela infecção crônica pelos vírus da hepatite. No mundo todo, há mais de 500 milhões de indivíduos cronicamente infectados com o vírus da hepatite B ou com o vírus da hepatite C, que são os dois tipos virais que causam doença crônica. As hepatites virais crônicas B e C são a principal causa de cirrose e de carcinoma hepatocelular em todo o mundo, e representam mais de 1 milhão de mortes por ano. A infecção crônica pelo HBV pode estar associada à infecção pelo HDV. O vírus da hepatite A não causa hepatite crônica e o vírus da hepatite E pode causar doença crônica raramente em pacientes que se submetem a transplante de fígado¹.

Entre os esquemas de tratamento utilizados para as hepatites, encontra-se o interferon alfa (IFN- α). Ele pode ser utilizado no tratamento da hepatite C aguda, e das hepatites B e C crônicas¹. O IFN- α é um complexo grupo de proteínas com atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras que está sendo usado atualmente não apenas no tratamento da hepatite, mas também em um considerável número

de outras enfermidades, como melanoma, mieloma múltiplo, esclerose múltipla, entre outras². No entanto, a terapia com IFN- α causa muitos efeitos colaterais, tem um risco elevado de causar insuficiência hepatocelular em pacientes com alterações hepáticas, leucopenia severa e depressão grave. Esses efeitos adversos ocorrem cronologicamente em função do tempo de tratamento. Já leucopenia, plaquetopenia e síndrome gripal podem acontecer entre a primeira e a sexta doses de IFN- α . Entre os efeitos tardios, estão alopecia, hipersensibilidade brônquica, alterações auditivas e alterações oftalmológicas, destacando-se retinopatia³.

6.2. Hepatite C aguda

Na infecção aguda pelo HCV, a maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas constitucionais leves, como náuseas, inapetência, fadiga e dor abdominal vaga. Somente 10% a 15% apresentam uma doença hepática aguda, com icterícia presente. Em virtude disso, a minoria dos pacientes busca atendimento médico⁴.

Cerca de 25% das pessoas infectadas pelo HCV são capazes de eliminar o vírus espontaneamente, enquanto a maioria dos pacientes se torna cronicamente infectada⁴.

Nos Estados Unidos, em 2006, foram notificados 802 casos de hepatite C aguda, uma incidência de 0,3 a cada 100.000 habitantes. Levando em consideração o fato de que a grande maioria das infecções é assintomática, isso equivale a aproximadamente 19 mil novas infecções por ano⁴.

Os fatores de risco para a hepatite C aguda incluem transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis, realização de cirurgias, relação sexual desprotegida e exposição ocupacional⁴.

O diagnóstico da infecção envolve a detecção de anticorpos anti-HCV e/ou RNA de HCV no soro. Esse teste não é capaz de dife-

reenciar uma infecção aguda de uma crônica. A presença de anticorpos IgM, o marcador sorológico usual de infecção aguda, não é confiável no contexto da infecção pelo HCV. O diagnóstico clínico (pacientes com icterícia aguda e história de exposição recente a fator de risco) tem uma sensibilidade extremamente baixa, uma vez que a grande maioria dos casos é assintomática. Duas abordagens podem ser realizadas com a intenção de diferenciar infecção aguda e crônica: o teste de período de janela (período de detecção de RNA viral e ausência de anticorpos) e o teste de avididade por IgG, que se baseia no fato de que a IgG aumenta sua avididade pelo antígeno com o passar do tempo⁴.

O tratamento da hepatite C aguda deve ser realizado porque impede a sua cronificação, que pode ter consequências graves. Com o tratamento, mais de 90% dos pacientes sofrem depuração viral.

6.3. Hepatite B crônica

A hepatite B crônica é a doença necroinflamatória do fígado causada pela infecção persistente com o HBV. O risco de desenvolver a infecção crônica após a infecção aguda é maior nos recém-nascidos de mães infectadas e em crianças menores de cinco anos; em adultos, o risco é inferior a 5%⁵.

Estima-se que existam, em todo mundo, cerca de 400 milhões de pessoas com hepatite B crônica. Aproximadamente 15% a 40% dos portadores do vírus irão desenvolver complicações graves ao longo da vida. O HBV causa 0,5-1,2 milhões de mortes por cirrose hepática e hepatocarcinoma anualmente⁵.

Na infecção adquirida na fase adulta, a fase inicial da doença é marcada por intensa atividade, com transaminases elevadas, em uma tentativa de depuração viral nos hepatócitos infectados. A histologia demonstra marcada atividade necroinflamatória, com graus variados de fibrose. Pode ocorrer, então, a aquisição de anticorpos e a consequente diminuição do DNA HBV, representando a fase de transição para portador inativo. Alguns doentes podem também obter resolução espontânea da infecção⁵.

As manifestações clínicas da hepatite B crônica variam desde formas assintomáticas até formas que evoluem para cirrose e hepatocarcinoma. A grande maioria dos pacientes é assintomática. Sintomas inespecíficos como astenia podem ser referidos por alguns pacientes, enquanto outros podem apresentar quadros sugestivos de hepatite aguda⁶.

A infecção crônica pelo HBV não é curável, mas geralmente pode ser controlada por medicamentos antivirais adequados. Os pacientes devem ser vacinados contra a hepatite A, abster-se do álcool e evitar terapias imunossupressoras. Os objetivos da terapia são suprimir a replicação do HBV e limitar a atividade inflamatória histológica, reduzindo assim o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular¹.

O diagnóstico da hepatite B crônica é realizado por meio de marcadores sorológicos e moleculares¹.

Dois tipos diferentes de fármacos podem ser usados para o tratamento da hepatite B crônica: o IFN- α peguado e os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos. O IFN- α 2a peguado é contraindicado em pacientes com cirrose avançada e em pacientes imunossuprimidos. O tratamento a longo prazo com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos está indicado na maioria dos pacientes, sendo que tenofovir e entecavir são os fármacos mais potentes, constituindo a primeira linha de tratamento¹.

6.4. Hepatite C crônica

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C é caracterizada por diferentes graus de inflamação e fibrose hepática. Uma parte dos pacientes com a doença desenvolverá dano progressivo ao fígado com cirrose e suas complicações⁷.

Estima-se que 80 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus da hepatite C no mundo. Trinta e um países representam 80% desse total: China, Paquistão, Nigéria, Egito, Índia e Rússia, juntos, representam mais da metade do total de infecções. No Brasil, estima-se que 1,3% da população adulta seja portadora do vírus⁸.

A infecção aguda pelo HCV geralmente é subclínica e não há fatores preditivos confiáveis para a infecção crônica. O tamanho relativamente pequeno da poliproteína do RNA viral, a replicação rápida e as altas taxas de mutação, contribuem para a heterogeneidade genética do vírus e permitem que ele escape da resposta imune na maioria dos pacientes. A progressão da doença é variável e a realização de biópsia hepática ainda é o método confiável para determinar a gravidade e o avanço da doença ao longo do tempo. Cerca de 20% a 30% dos pacientes infectados podem desenvolver cirrose em 20-30 anos. Vários fatores do hospedeiro e do vírus determinam a progressão da doença⁷.

O diagnóstico da infecção pelo HCV é realizado por meio de ensaios sorológicos para anticorpos e técnicas moleculares para a detecção de partículas virais⁷.

A infecção crônica pelo HCV é curável. O tratamento mais recomendado é à base de antivirais de ação direta, embora o IFN peguilhado possa ser utilizado em algumas situações. Em virtude de efeitos adversos desses medicamentos, a modificação de doses é frequentemente necessária durante a terapia. As principais contraindicações a essa terapia são doença hepática descompensada, insuficiência renal, imunossupressão importante, transplante de órgão sólido que não o de fígado, citopenias, doença psiquiátrica grave e consumo de drogas¹.

6.5. Efeitos adversos oftalmológicos do tratamento com interferon

6.5.1. Retinopatia

Entre os efeitos adversos da terapia com IFN- α , na área da oftalmologia, destaca-se a retinopatia. A retinopatia associada ao IFN- α foi descrita primariamente em 1990. Desde então, a associação tem sido amplamente investigada⁹.

Clinicamente, a retinopatia associada ao interferon pode ser uni- ou bilateral. Os achados característicos do quadro ocular são os exsudatos algodinosos e/ou as hemorragias retinianas⁹. Outras alterações incluem hipe-

remia de disco óptico e edema macular¹⁰. As lesões geralmente se localizam no polo posterior da retina e mais comumente têm um curso benigno, sem impacto na acuidade visual. Normalmente, as alterações retinianas se resolvem espontaneamente durante um curso de terapia antiviral ou após um breve período de tempo, sem exigir redução da dose de interferon. A retinopatia geralmente se desenvolve entre 2 e 12 semanas após o início do uso de interferon⁹.

Estudos observacionais com pacientes em tratamento de hepatite C encontraram uma incidência muito variável de retinopatia associada ao interferon, desde menos de 4% até mais de 60% dos casos. As possíveis causas para resultados divergentes incluem diferentes protocolos de acompanhamento oftalmológico e diferenças na população de pacientes. Por exemplo, estudos observacionais que tiveram exames oftalmológicos infrequentes ou realizados somente após aparecimento de sintomas foram mais propensos a encontrar uma menor incidência de retinopatia; assim como estudos que incluíram pacientes com retinopatia prévia ao uso de interferon encontraram uma incidência mais alta da mesma. Em 22 estudos observacionais revisados por O'Day *et al.*, excluindo estudos com pacientes com retinopatia basal e estudos com acompanhamento oftalmológico não satisfatório, foi encontrada uma incidência de retinopatia de 31%⁹.

Estudos iniciais de IFN- α descobriram que a incidência de retinopatia associada ao mesmo é dependente da dose. Também foi proposto que o IFN- α peguilhado, que possui uma meia-vida sérica dez vezes maior que o IFN- α convencional, pode causar retinopatia mais rapidamente. Isso contrasta com o perfil dos outros efeitos colaterais do IFN- α peguilhado, que é muito semelhante ao do IFN- α convencional⁹.

A patogênese da retinopatia associada ao interferon ainda não foi esclarecida. Os achados da retinopatia, como os exsudatos algodinosos e as hemorragias, apontam para um mecanismo isquêmico. Sabe-se que o interferon pode promover a produção de autoanticor-

pos pró-trombóticos mediada pelas células T e também pode aumentar a produção de fatores que agregam as plaquetas; além disso, o IFN- α aumenta a adesão de leucócitos ao endotélio vascular⁹. Alguns estudos também encontraram associação entre a retinopatia associada ao interferon e os níveis elevados de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)¹¹. A partir desses achados, foi proposto que uma disfunção endotelial provoca agregação plaquetária e adesão de leucócitos ao endotélio vascular; esses complexos imunes atuam como microtrombos, causando infarto focal da retina⁹.

A hipertensão arterial e o diabetes melito parecem ser fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia associada ao interferon, sendo que esse achado é consistente com a patogênese proposta da condição. A idade avançada também foi sugerida como possível fator de risco, mas ainda não foi confirmada por estudos⁹. A gravidade da retinopatia relaciona-se com grandes doses iniciais de interferon, longa duração do tratamento e presença de doenças sistêmicas, como a hipertensão arterial e o diabetes melito¹².

Pela experiência clínica, sabe-se que é seguro continuar o tratamento com interferon sem redução de dose em pacientes que desenvolvem retinopatia, desde que eles não apresentem redução da acuidade visual nem outros sintomas visuais. Também não há nenhuma boa evidência para orientar a alteração ou a interrupção do tratamento com interferon; no entanto, está bem estabelecido que a redução da dose do interferon aumenta o risco de falha no tratamento. Desse modo, a redução da dose deve ser pensada com muito cuidado⁹.

Ainda não há consenso na literatura sobre o rastreamento de retinopatia em pacientes em uso de interferon. O'Day *et al.* propõem que o rastreio, de acordo com as evidências atuais, não parece justificado, pois não está estabeleci-

do que a detecção precoce permite intervenção eficaz para redução da gravidade das alterações retinianas; também porque não há evidências de que pacientes de maior risco estão mais propensos às alterações irreversíveis da visão⁹.

6.5.2. Efeitos adversos atípicos

Durante a terapia antiviral para hepatite C crônica, foram encontrados muitos efeitos adversos oftalmológicos atribuídos ao uso de interferon. Os mais comuns são oclusão da veia da retina e neuropatia óptica isquêmica anterior. Outros efeitos adversos incluem o glaucoma neovascular, a hemorragia subconjuntival, o edema macular, a paralisia do nervo oculomotor, tricomelia, o aumento de pressão intraocular e o descolamento da retina^{9,13}.

A patogênese dos efeitos adversos atípicos pode ser distinta da patogênese da retinopatia associada ao interferon. Por exemplo, há evidências crescentes de que o interferon seria diretamente tóxico para o nervo óptico⁹.

Diferentemente da retinopatia associada ao interferon, algumas das complicações atípicas podem resultar em perda de visão⁹.



Figura 6.1. Foco de exsudação algodoadosa (gerado por isquemia) no polo superior do disco óptico associado ao uso de interferon alfa. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 6.2. Focos de exsudação algodoadosa acima e abaixo do disco óptico associado ao uso de interferon alfa. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Referências

1. CECIL, R.; GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A. **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
2. BROILO, D. O.; VILELA, M. A. P.; MARTINS, M. F. Retinopatia causada pelo uso de interferon em pacientes portadores de hepatite C. **Revista AMRIGS**, v. 48, n. 3, p. 180-181, 2004.
3. COSTA, J. *et al.* Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina em pacientes acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC) em Belém - PA. **GED: gastroenterologia endoscopia digestiva**, v. 34, n. 2, p. 54-59, 2015.
4. IRVING, W. *et al.* Acute hepatitis C virus infection. **Eurosurveillance**, v. 13, n. 21, 2008.
5. MOREIRA, T.; AREIAS, J. Hepatite B Crônica. **Jornal Portugues de Gastreenterologia**, v. 16, n. 5, p. 187-191, 2009.
6. ALVARIZ, R. C. Hepatite crônica pelo vírus B (HBV). **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 5, n. 1, p. 16-35, 2006.
7. PATEL, K.; MUIR, A.; MCHUTCHISON, J. Diagnosis and Treatment Of Chronic Hepatitis C Infection. **British Medical Journal**, v. 332, n. 7548, p. 1013-1017, 2006.
8. GOWER, E. *et al.* Global Epidemiology and Genotype Distribution of The Hepatitis C Virus Infection. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S45-S57, 2014.
9. O'DAY, R. Ophthalmologic Complications of Antiviral Therapy in Hepatitis C Treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 45, p. 8227-8237, 2013.
10. CUTHBERTSON, F. Is Screening For Interferon Retinopathy In Hepatitis C Justified? **British Journal of Ophthalmology**, v. 88, n. 12, p. 1518-1520, 2004.

11. FERROZE, B.; WANG, J. Retinopathy, Interferon. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441862/>. Acesso em: 1º jan. 2018.
12. TU, K. L. *et al.* Severe Interferon Associated Retinopathy. **British Journal of Ophthalmology**, v. 87, n. 2, p. 247-248, 2003.
13. ZENI, L. P. *et al.* Hepatitis C virus induces abnormalities in surface and intraocular pressure: a comparative study. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 25, n. 4. p. 411-415, 2013.

7. DOENÇA DE WILSON

Brenda Rigatti
Cristiane Valle Tovo
Leonardo P Zeni

7.1. Introdução

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo do cobre. Os indivíduos acometidos apresentam uma deposição excessiva de cobre no fígado, no cérebro e em outras partes do organismo, incluindo o globo ocular. A condição está associada a mutações em ambos os alelos do gene *ATP7B*. Esse gene codifica uma ATPase transportadora de cobre, expressa principalmente no fígado, que tem como principal função a excreção de cobre hepático para as vias biliares¹.

7.2. Epidemiologia

A prevalência da doença de Wilson, uma condição rara, é semelhante na maioria dos locais do mundo, correspondendo a aproximadamente 0,5 casos por 100.000 habitantes ou 30 casos por milhão por ano. A frequência de indivíduos portadores da mutação chega a 1 em 90. Mais de 500 mutações foram descritas até o momento. O número mais baixo de casos da doença em relação à frequência de portadores de alelos mutados na população, provavelmente reflete a penetração reduzida dessa mutação genética².

7.3. Fisiopatologia

O gene *ATP7B*, mutado na doença de Wilson, está situado no braço longo do cromossomo 13 e codifica uma ATPase transportadora de cobre. A proteína está envolvida na incorporação do cobre em ceruloplasmina, que será excretada na via biliar. A mutação resulta em ATPase ausente ou não funcionante com consequente síntese defeituosa de ceruloplasmina e excreção insuficiente de cobre. O acúmulo resultante de cobre nos tecidos hepáticos e extra-hepáticos provoca toxicidade, produção de espécies reativas de oxigênio e induz apoptose por meio de mudança conformacional na proteína antiapoptótica. Essas alterações ex-

plicam as características clínicas da doença de Wilson³.

7.4. Achados clínicos

As manifestações da doença de Wilson podem ser muito variadas. Ela pode cursar com dano predominante hepático, neurológico ou psiquiátrico².

O acometimento do fígado pode se apresentar de diversas formas, entre as quais: doença assintomática com elevação de transaminases, hepatite aguda e insuficiência hepática aguda por doença crônica e cirrose. Com o dano hepático em curso, o cobre é liberado para a corrente sanguínea, podendo se depositar em outros tecidos e também provocar anemia hemolítica, com episódios transitórios de hemólise e icterícia².

Os achados neurológicos podem incluir rigidez acinética semelhante à doença de Parkinson, pseudoesclerose com predominância de tremores, ataxia e síndrome distônica que pode resultar em contraturas severas. Outros achados são espasticidade, mioclonia, micrografia, dislalia e disartria².

Anormalidades psiquiátricas e renais, como queda no desempenho acadêmico, mudanças de personalidade, impulsividade, depressão, hipercalciúria e nefrolitíase podem estar presentes na doença de Wilson². Também podem ocorrer manifestações por acometimento do coração, pâncreas, paratireoide e ossos⁴.

7.5. Manifestações oculares

As manifestações oculares principais da doença de Wilson são o anel de Kayser-Fleischer, resultante de depósitos de cobre na membrana de Descemet da córnea, e a catarata descrita como semelhante ao girassol, consequência de depósito de cobre nas cápsulas anterior e posterior do cristalino. Neuropatia periférica de pequenas fibras que envolvem o plexo ner-

voso da córnea e degeneração neuronal que envolve a retina também foram descritas na doença de Wilson².

7.5.1. Anéis de Kayser-Fleischer

Os anéis de Kayser-Fleischer foram descritos primariamente por Kayser, em 1902, em paciente com suposto diagnóstico de esclerose múltipla. Em 1909, Fleischer relatou um caso de paciente com anéis corneanos, cirrose hepática e pseudoesclerose. Atualmente, o termo refere-se às alterações pigmentadas localizadas na membrana de Descemet, principalmente na região perilímbica da córnea. Os anéis possuem coloração marrom-dourada, marrom-esverdeada, amarelo-esverdeada, amarelo-dourada ou bronze. Eles são a manifestação oftalmológica mais comum da doença de Wilson⁵, sendo considerados patognomônicos da condição⁶.



Figura 7.1. Anel de Kayser-Fleischer, doença de Wilson. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International.

Os anéis indicam sobrecarga grave de cobre no organismo e estão relacionados ao curso clínico da doença. Eles estão presentes em 90% a 100% dos pacientes com manifestações neurológicas e psiquiátricas, em 50% a 60% dos pacientes com manifestações não neurológicas e em 10% a 40% dos pacientes assintomáticos⁶.

Frequentemente, os anéis de Kayser-Fleischer podem ser detectados a olho nu, especialmente em pacientes com íris de cor azulada ou esverdeada. No entanto, o exame biomicroscópico é necessário para o diagnóstico definitivo. Caracteristicamente, os anéis

são mais pronunciados na periferia da córnea, ou seja, na região perilímbica, e tendem a se tornar menos evidentes à medida que se aproximam da região central da córnea. São geralmente bilaterais e simétricos, mas também podem ser unilaterais ou incompletos⁵.

Os anéis de Kayser-Fleischer são compostos por densas e não uniformes camadas contendo granulações de cobre com tamanhos variados, separados por intervalos sem deposições com diâmetros também variáveis, na membrana de Descemet. No entanto, esses depósitos não representam a maior quantidade de cobre na córnea, pois a maior parte encontra-se presente no estroma, onde não há formação de agregados pigmentares como ocorre na membrana de Descemet. A concentração de cobre não parece maior na periferia em comparação com a região central, mas na região periférica ocorre maior associação do cobre com compostos sulfatados, o que é responsável pela produção dos anéis⁵.

As variações de cores dos anéis entre os pacientes ou mesmo em um único paciente ao longo do tempo ocorrem devido às diversas granulações do cobre, com tamanhos, posições e concentrações variadas. As diferenças de tamanho estão relacionadas com o tempo de doença⁵.

Os anéis de Kayser-Fleischer podem ser classificados em grupos, de acordo com o grau de acometimento corneano:

- 0: Sem anel corneano identificado;
- 1: Anel presente apenas no polo superior;
- 2: Anéis nos pólos superiores e inferiores;
- 3: Anel em toda a circunferência da córnea⁵.

7.5.2. Catarata *sunflower* ou em girassol

A catarata em girassol é uma opacificação fina e centralizada localizada diretamente sob a cápsula anterior do cristalino, atingindo até metade da área anterior da sua superfície. É causada por deposição de cobre reversível sob a cápsula anterior do cristalino. Em todos os

casos, a opacificação central é cercada por opacificações secundárias, dispostas de modo semelhante a raios de sol à sua volta. Esse padrão se assemelha a um girassol, com um grande círculo central cercado pelas pétalas⁷.

Enquanto os anéis de Kayser-Fleischer estão incluídos nos critérios diagnósticos da doença de Wilson, a catarata em girassol não está e tem sido relatada mais raramente⁷.

Langwinska-Wosko *et al.*⁷, com o objetivo de verificar a ocorrência da catarata em girassol em pacientes com doença de Wilson recém diagnosticada e ainda não tratada, encontraram uma ocorrência desse achado em 1,2%. Concluíram que a catarata em girassol é um achado oftalmológico raro que parece ter um efeito limitado na acuidade visual do paciente, diferentemente dos outros tipos de catarata que produzem alterações irreversíveis no cristalino e reduzem a acuidade visual⁷.



Figura 7.2. *Sunflower* ou catarata em girassol, associada à doença de Wilson. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International.

7.6. Diagnóstico

Normalmente, a presença de anéis de Kayser-Fleischer e ceruloplasmina sérica < 10 mg/dl são suficientes para estabelecer o diagnóstico de doença de Wilson. Os casos suspeitos de presença de anéis devem ser encaminhados para a oftalmologia com o intuito de realizar o exame apropriado. No entanto, os anéis estão ausentes em cerca de metade dos pacientes com doença hepática e a ceruloplas-

mina pode estar baixa também em outras doenças hepáticas⁸.

Níveis baixos de cobre sérico, elevação dos níveis de transaminases hepáticas e anemia hemolítica são outros achados laboratoriais que auxiliam no diagnóstico da doença. A análise da excreção de cobre na urina de 24h é um teste que pode ser realizado, sendo que a excreção urinária de cobre superior a 100 microgramas por 24h na ausência de doença hepática colestática é típica da doença de Wilson⁸.

A biópsia hepática é indicada em casos raros de pacientes com manifestações neurológicas em que outras investigações são ambíguas⁸.

7.7. Tratamento

O tratamento da doença de Wilson é crônico e deve ser realizado em duas fases: (1) remoção do cobre acumulado nos tecidos e (2) prevenção para evitar a reincidência dos depósitos de cobre⁹.

A remoção do cobre acumulado é alcançada pela administração de potentes quelantes. O principal quelante da terapia primária é D-penicilamina; no entanto, 30% dos pacientes não toleram o uso a longo prazo em virtude de seus efeitos colaterais e alguns apresentam piora dos sintomas neurológicos. Nesses casos, a trientina é uma opção razoável. Um agente quelante mais novo vem sendo testado, a tetratiomolibdato, apresentando bons resultados em pacientes com sinais e sintomas neurológicos⁹.

A segunda fase do tratamento, a prevenção, consiste em uso de quelantes ou sais de zinco. Tipicamente, a dose de manutenção dos quelantes diminui cerca de 30% em relação ao tratamento inicial. O zinco oral atua diminuindo a absorção intestinal de cobre e também aumenta a metalotioneína, um quelador endógeno hepático de metais⁹.

As alterações oftalmológicas da doença de Wilson (anéis de Kayser-Fleischer e catarata em girassol) regredirão gradualmente com tratamento médico eficaz ou transplante de fígado. O reaparecimento desses achados em paciente que está em tratamento sugere não adesão à terapia¹⁰.

Referências

1. CECIL, R.; GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
2. RODRIGUEZ-CASTRO, K.; HEVIA-URRUTIA, F.; STURNIOLO, G. Wilson's disease: A Review of What We Have Learned. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 29, p. 2859-2870, 2015.
3. PATIL, M. *et al.* A Review and Current Perspective on Wilson Disease. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 321-336, 2013.
4. MANTAS, A.; WELLS, J.; TROTTER, J. Kayser Fleischer Rings of Acute Wilson's Disease. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 26, n. 2, p. 166-167, 2013.
5. MOREIRA, D. *et al.* Anéis de Kayser-Fleischer. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 64, n. 6, p. 589-593, 2001.
6. FENU, M. *et al.* Kayser–Fleischer ring in Wilson's disease: A cohort study. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. e150–e156, 2012.
7. LANGWIŃSKA-WOŚKO, E. *et al.* The Sunflower Cataract in Wilson's disease: pathognomonic sign or rare finding? **Neurologica Belgica**, v. 116, n. 3, p. 325-328, 2015.
8. BANDMANN, O.; WEISS, K.; KALER, S. Wilson's Disease and Other Neurological Copper Disorders. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 1, p. 103-113, 2015.
9. SCHILSKY, M. Wilson disease: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. **Clinical Liver Disease**, v. 3, n. 5, p. 104-107, 2014.
10. ROBERTS, E.; SCHILSKY, M. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An update. **Hepatology**, v. 47, n. 6, p. 2089-2111, 2008.

8. INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

Diogo Bolsson de Moraes Rocha
 Paulo Renato Petersen Behar
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Mércio Antonio Di Domenico

Os primeiros casos da doença hoje conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foram relatados em 1981, quando pacientes homossexuais do sexo masculino apresentaram um quadro marcado por infecções oportunistas e cânceres raros^{1,2}. Subsequentemente, o agente causal dessa doença foi identificado como um retrovírus^{3,4}, o qual é hoje denominado HIV. Desde então, a SIDA se disseminou pelo mundo, e as estimativas mais atuais do *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) apontam a existência de aproximadamente 36,7 milhões de pacientes soropositivos em todo o mundo, com 1,8 milhões desses localizados na América Latina⁵. Com o crescimento gradual do conhecimento sobre a doença, compreendeu-se que a SIDA é apenas a fase avançada da infecção pelo HIV, constituindo duas entidades clínicas distintas.

A principal forma de disseminação do HIV é por contato sexual; contudo, a infecção também pode ocorrer por via percutânea ou perinatal^{6,7}. A infecção pelo HIV tem por característica fundamental o declínio progressivo de linfócitos T CD4+⁸. A história natural da doença apresenta diferentes estágios. Logo após a infecção, há a fase aguda, a qual é marcada por sintomas inespecíficos e semelhantes aos de outras infecções virais. Sobrevém então a fase de latência clínica e, cerca de 10 anos depois, verifica-se o desenvolvimento da SIDA, a qual é definida pelo surgimento de infecções oportunistas e de neoplasias⁹.

No Brasil, os principais testes para o diagnóstico da infecção pelo HIV são os imunoensaio de triagem e os testes moleculares para confirmação diagnóstica¹⁰. Atualmente, todos os pacientes infectados pelo HIV têm indicação de início da terapia antirretroviral

(TARV) com associação de medicamentos antirretrovirais. O esquema preconizado em nosso meio inclui três medicamentos com – no mínimo – dois mecanismos de ação diferentes, sendo a primeira linha de tratamento a combinação da lamivudina, do tenofovir e do dolutegravir⁹. Apesar dos avanços obtidos no controle da doença com a introdução da TARV, as perspectivas de cura ou de vacina efetiva ainda são incertas^{11,12}.

A oftalmologia tem sido de grande importância no cuidado de pacientes com infecção pelo HIV desde o início da epidemia da SIDA². Cerca de 50 a 70% dos pacientes com infecção pelo HIV desenvolvem repercussões oculares em algum ponto durante o curso da infecção, sendo que estudos *post mortem* identificam alterações oculares em quase 90% dos indivíduos^{13,14}. As condições oftalmológicas mais comuns relacionadas à SIDA são a retinite causada pelo citomegalovírus (CMV) e a retinopatia do HIV¹⁵. Além destas, a disfunção neuroretiniana associada ao HIV (HIV-NRD) é uma condição que cresce em importância conforme a infecção se torna uma doença crônica, pois compromete a saúde dos pacientes em longo prazo^{16,17}.

8.1. Retinite CMV

A retinite pelo CMV é a infecção oportunista ocular mais comum nos pacientes com SIDA. É uma doença definidora da SIDA, ocorrendo principalmente em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 50 células por milímetro cúbico^{18,19}. Deve ser considerada doença sistêmica, com estudos de autópsia demonstrando sempre a presença concomitante de infecção citomegálica em outros órgãos².

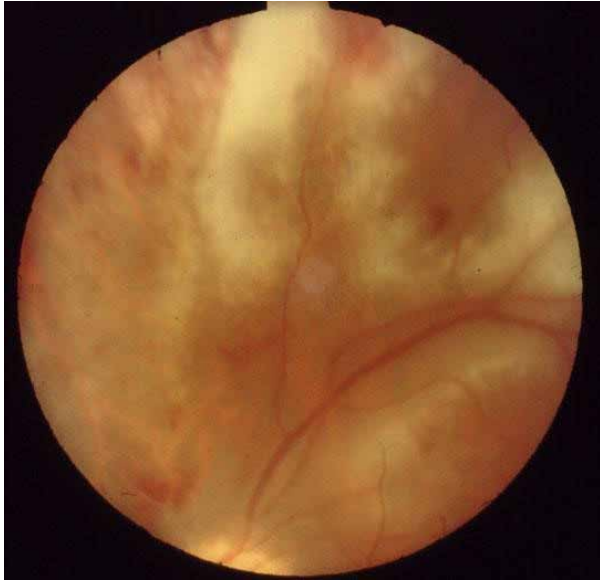


Figura 8.1. Citomegalovírus - SIDA - lesão próxima ao polo posterior. **Fonte:** acervo de Dr. Mário Nóbrega.

8.1.1. Epidemiologia

A epidemiologia da retinite pelo CMV sofreu grandes alterações após a introdução da TARV, com importante redução da incidência e da morbidade¹⁹. Houve redução da incidência de 30% ao longo da vida para uma incidência cumulativa em 10 anos de 4,2%^{20,21}. Além disso, verificou-se queda da taxa de cegueira bilateral de 14,8/100 pessoas-ano para 0,4/100 pessoas-ano^{20,22}. Entretanto, a retinite pelo CMV ainda é um dos fatores de risco mais fortemente associados à mortalidade relacionada à SIDA, significando também risco aumentado de descolamento de retina e de cegueira^{13,23,24}.

8.1.2. Manifestações clínicas

Sintomas de retinite por CMV incluem visualização de moscas volantes, fotopsia, redução de acuidade visual e defeitos graduais de campo visual^{15,21,25}. À oftalmoscopia, geralmente há lesão única que inicia na retina periférica e que se expande de maneira centrífuga em direção ao pólo posterior^{2,26}. Áreas

esbranquiçadas em forma de cunha associadas a hemorragias, pequenas lesões puntiformes ou, raramente, à vasculite retiniana com embainhamento vascular são os tipos de lesões que podem ser encontrados^{21,27,28}. A perda visual importante é causada por necrose retiniana envolvendo a mácula ou o nervo óptico, por descolamento da retina, por desenvolvimento de catarata ou por formação de membrana epirretiniana^{21,22,26}.

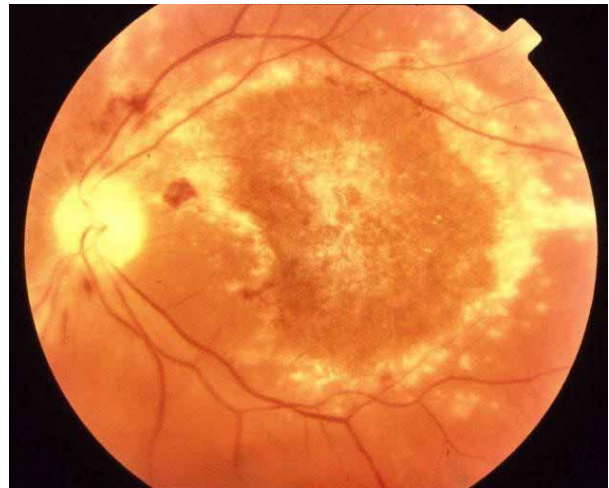


Figura 8.2. Citomegalovírus - SIDA - lesão central. **Fonte:** acervo de Dr. Mário J. Nóbrega.

8.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de retinite pelo CMV é clínico, tendo por base a presença de lesões de aparência clássica em indivíduos sob risco de desenvolver a doença²⁹ aliada à sorologia IgG reagente para o CMV. A reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de CMV pode ser utilizada em amostras de humor aquoso nos casos de diagnóstico incerto³⁰.

O uso de fotografias de fundo de olho e da telemedicina para o rastreamento de retinite pelo CMV vêm demonstrando bons resultados, com sensibilidade e especificidade elevadas^{31,32}. Entretanto, essa técnica pode não detectar alterações sutis ou lesões muito periféricas³³.



Figura 8.3. Necrose retiniana progressiva externa. **Fonte:** acervo de Dr. Mário J. Nóbrega.

8.1.4. Tratamento

As principais drogas disponíveis para o tratamento da infecção pelo CMV são o ganciclovir, o foscarnet, o cidofovir (administração intravenosa ou intravítrea) e o valganciclovir (uso oral). Os regimes tipicamente envolvem um período de indução com altas doses dos fármacos, seguido de uma fase de manutenção com doses mais baixas, a qual é necessária enquanto durar a imunossupressão grave^{2,19}. A terapia intraocular não atinge outros locais de infecção e não protege o olho não tratado². Assim, a terapia sistêmica apresenta benefícios em relação à terapia intraocular isolada, com redução da mortalidade, da doença visceral e da doença no olho contralateral³⁴.

As diretrizes brasileiras em vigor indicam o ganciclovir intravenoso como primeira escolha de tratamento, na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas por 14 a 21 dias, seguido de manutenção com dose diária de 5 mg/kg. Como alternativa, pode-se utilizar o foscarnet 60 mg/kg a cada 8 horas ou 90 mg/kg a cada 12 horas, por 14 a 21 dias, continuando com 90 mg/kg/dia como esquema de manutenção⁹. Para administração intravítrea, o ganciclovir pode ser utilizado em dose de 2 mg uma a quatro vezes, conforme necessário, para suspender o avanço da retinite, seguido de manutenção com 2 mg semanais, enquanto que o foscarnet pode ser utilizado em dose de 1,2 a 2,4 mg uma a duas

vezes por semana, com posterior manutenção em dose de 1,2 mg semanal¹⁹. A terapia sistêmica é em geral suficiente para tratar lesões periféricas e que não representam risco à visão do paciente²⁹. A terapia intraocular pode ser considerada naqueles pacientes com lesões próximas da mácula ou do nervo óptico que constituam ameaça à visão e naqueles em que não haja resposta ou tolerância ao tratamento sistêmico. A terapia local deve ser acompanhada da sistêmica quando possível, devido ao benefício na sobrevida e à proteção do olho contralateral^{19,35}.

A persistência ou progressão da doença após 6 semanas de indução pode indicar a presença de vírus resistente³⁶. As mutações relacionadas à resistência podem ser detectadas por meio de testes de PCR, os quais têm o potencial de auxiliar na escolha terapêutica¹⁹. Se for constatada resistência à droga em uso, a prática corrente é a troca da medicação^{29,35}. A leflunomida pode ser uma escolha nessa situação, tendo gerado supressão em longo prazo de retinite por CMV resistente em relatos de casos com pacientes transplantados^{37,38}.

O controle em longo prazo da retinite pelo CMV depende fundamentalmente da reconstituição imune¹⁹. Assim, a terapia de manutenção tem duração mínima de 3 a 6 meses, podendo ser suspensa após esse período nos pacientes sem lesões retinianas ativas, em uso regular de TARV e apresentando contagem de linfócitos T CD4+ acima de 100 células/mm³ por 3 a 6 meses. Da mesma maneira, o uso de TARV e a elevação da contagem de linfócitos T CD4+ acima de 100 células/mm³ é a melhor forma de prevenção da doença⁹.

8.1.5. Uveíte da recuperação imune (URI)

A URI é uma complicação que se desenvolve em olhos infectados pelo CMV nos pacientes com SIDA recebendo TARV, sendo uma importante ameaça à acuidade visual dessa população^{17,19,21,39,42}. Como parte da síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI), ela é causada por uma resposta inflamatória anormal ao CMV após a recuperação imune^{43,44}. Os sintomas incluem visualização de moscas volantes e redução moderada da

acuidade visual^{41,45}. Verificam-se uveíte anterior, vitrite e alterações oculares resultantes da inflamação, como edema macular cistoide, neovascularização da retina ou do disco óptico, edema de papila e formação de membranas epirretinianas, de catarata e de sinéquias posteriores^{2,39,45,46}. As drogas utilizadas no tratamento são os corticosteroides, cuja dose e via de administração dependem do local e da gravidade do caso¹⁹. De forma a reduzir o risco dessa complicação, deve-se rastrear retinite pelo CMV em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 70 células/mm³ antes da instituição da TARV⁴⁰.

8.3. Retinopatia do HIV

A retinopatia do HIV, também conhecida como microangiopatia retiniana, é a doença do segmento posterior mais comumente vista em pacientes infectados pelo HIV^{13,47}. Trata-se de potencial causa de perda de visão^{13,21}.

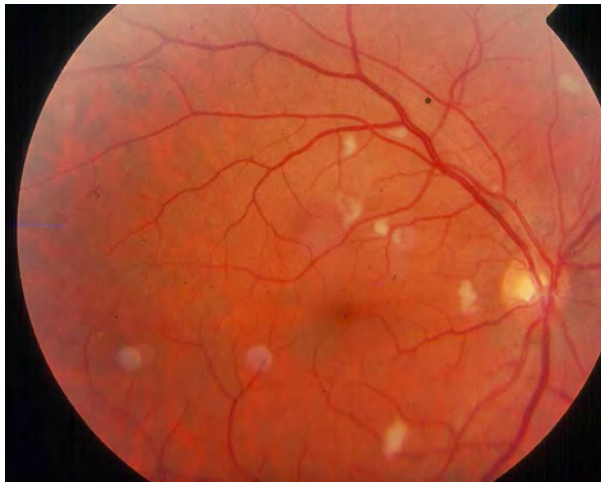


Figura 8.4. Múltiplos exsudatos algodonosos - retinite HIV. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

8.3.1. Epidemiologia

A incidência da retinopatia do HIV também sofreu alteração com a introdução da TARV, havendo importante declínio da incidência da mesma^{48,49}. Os principais fatores associados com o desenvolvimento dessa alteração são a contagem de linfócitos T CD4+ baixa (inferior a 100 células/mm³) e a carga viral elevada^{50,51}.

8.3.2. Fisiopatologia

Os mecanismos por trás da retinopatia do HIV ainda não foram totalmente elucidados. Entretanto, postula-se que seja uma doença multifatorial associada ao HIV e a alterações vasculares relacionadas à idade ou à hipertensão^{15,51}.

8.3.3. Manifestações clínicas

A retinopatia do HIV é geralmente assintomática e autolimitada, com curso intermitente^{13,21}. O exame de fundo de olho revela exsudatos algodonosos (lesões de coloração esbranquiçada com margens pouco definidas, traduzindo focos isquêmicos), hemorragias retinianas e microaneurismas localizados principalmente ao redor da mácula e do disco óptico^{40,44,52,53}.

8.4. Disfunção neuroretiniana associada ao HIV (DNR-HIV)

O termo DNR-HIV se refere a um complexo de alterações estruturais e funcionais oculares detectadas em pacientes infectados pelo HIV sem que haja presença de infecções oculares oportunistas ou de retinopatia do HIV clássica^{16,17}. Dentro desse conjunto de anormalidades, estão incluídas a redução da sensibilidade ao contraste, a redução da visão de cores, a perda de campo visual, as alterações na espessura da camada de fibras nervosas retinianas peripapilar e as alterações vasculares subclínicas^{47,54,55}. A DNR-HIV pode fazer parte de um espectro de anormalidades neurológicas detectadas em pacientes recebendo TARV, o qual inclui, ainda, alterações cerebrais discretas, disfunção autonômica e disfunção neurocognitiva associada ao HIV (DNAH)^{56,57}. Os pacientes afetados apresentam risco aumentado de perda da acuidade visual e de cegueira⁵⁸.

8.4.1. Epidemiologia

A prevalência da DNR-HIV se situa entre 3 e 16%, com incidência acumulada de 51% após 20 anos do diagnóstico de SIDA^{58,59,60,61,62,63}. A doença se manifesta em pacientes com infecção avançada, sendo o principal fator de risco a contagem de linfócitos T

CD4+ abaixo de 100 células/mm³, além da carga viral detectável e da ausência do uso da TARV^{16,58}.

8.4.2. Fisiopatologia

Os mecanismos da DNR-HIV ainda não foram totalmente elucidados. Contudo, postula-se que elementos como HIV, TARV, fatores genéticos e outros fatores de risco contribuam para gerar disfunção e toxicidade mitocondrial, inflamação, microvasculopatia e alterações he-

morreológicas, as quais, por sua vez, aceleram o envelhecimento, inclusive do sistema imune¹⁶.

8.4.3. Manifestações clínicas

As alterações visuais anteriormente citadas são discretas e não se manifestam de maneira explícita como sintomas. Contudo, elas interferem nas atividades da vida diária do paciente, como direção de automóveis e leitura, e geram aumento da incidência de quedas, resultando em piora da qualidade de vida^{16,64,65}.

Referências

1. GREENE, W. C. A history of AIDS: Looking Back to See Ahead. **European Journal Of Immunology**, v. 37, n. 1, p. 94-102, 2007.
2. HOLLAND, G. N. AIDS and Ophthalmology: The First Quarter Century. **American Journal of Ophthalmology**, v. 145, n. 3, p. 397-408, 2008.
3. BARRE-SINOUSI, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.
4. POPOVIC, M. *et al.* Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, v. 224, n. 4648, p. 497-500, 1984.
5. UNAIDS. **FACT SHEET: WORLD AIDS DAY 2017**. 2017. Disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. Acesso em: 6 fev. 2018.
6. HLADIK, F.; MCEL RATH, M. J. Setting the Stage: Host Invasion by HIV. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 6, p. 447-457, 2008.
7. COHEN, M. S. *et al.* Acute HIV-1 Infection. **New England Journal Of Medicine**, v. 364, n. 20, p. 1943-1954, 2011.
8. MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Treatment, and Prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258-271, 2014.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

11. BAROUCH, D. H. Challenges in the Development of an HIV-1 vaccine. **Nature**, v. 455, n. 7213, p. 613-619, 2008.
12. RICHMAN, D. D. *et al.* The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection. **Science**, v. 323, n. 5919, p. 1304-1307, 2009.
13. CHANDLER, J. W. Ocular Infections Associated with Sexually Transmitted Diseases and AIDS. *In: HOLMES, K. K. et al. (ed.). Sexually Transmitted Diseases*. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1999. p. 903-909.
14. KESTELYN, P. G.; CUNNINGHAM, E. T. Jr. HIV/AIDS and Blindness. **Bulletin Of The World Health Organization**, v. 79, n. 3, p. 208-213, 2001.
15. BECKER, K. N.; BECKER, N. M. Ocular Manifestations Seen in HIV. **Disease-a-month**, v. 60, n. 6, p. 268-275, 2014.
16. DEMIRKAYA, N. *et al.* Neuroretinal Degeneration in HIV Patients Without Opportunistic Ocular Infections in the cART Era. **AIDS Patient Care and Stds**, v. 29, n. 10, p. 519-532, 2015.
17. STEWART, M. W. Ophthalmologic Disease in HIV Infection: Recent Changes in Pathophysiology and Treatment. **Current Infectious Disease Reports**, v. 19, n. 12, p. 47, 2017.
18. CARMICHAEL, A. Cytomegalovirus and the Eye. **Eye**, v. 26, n. 2, p. 237-240, 2011.
19. PORT, A. D. *et al.* Cytomegalovirus Retinitis: A Review. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 4, p. 224-234, 2017.
20. SUGAR, E. A. *et al.* Incidence of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 153, n. 6, p. 1016-1024, 2012.
21. JABS, D. A. *et al.* Long-term Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Modern Antiretroviral Therapy: Results from a United States Cohort. **Ophthalmology**, v. 122, n. 7, p. 1452-1463, 2015.
22. THORNE, J. E. *et al.* Effect of Cytomegalovirus Retinitis on the Risk of Visual Acuity Loss among Patients with AIDS. **Ophthalmology**, v. 114, n. 3, p. 591-598, 2007.
23. PUHAN, M. A. *et al.* Excess Mortality in Patients with AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Temporal Changes and Risk Factors. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 8, p. 947-956, 2010.
24. JABS, D. A. *et al.* Course of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Five-Year Outcomes. **Ophthalmology**, v. 117, n. 11, p. 2152-2161, 2010.
25. MORAES, H. V. Jr. Ocular Manifestations of HIV/AIDS. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 13, n. 6, p. 397-403, 2002.
26. HOLLAND, G. N.; SHULER, J. D. Progression Rates of Cytomegalovirus Retinopathy in Ganciclovir-Treated and Untreated Patients. **Archives of Ophthalmology**, v. 110, n. 10, p. 1435-1442, 1992.

27. D'AMICO, D. J. *et al.* Ophthalmoscopic and Histologic Findings in Cytomegalovirus Retinitis Treated With BW-B759U. **Archives of Ophthalmology**, v. 104, n. 12, p. 1788-1793, 1986.
28. SPAIDE, R. F. *et al.* Frosted Branch Angiitis Associated with Cytomegalovirus Retinitis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 113, n. 5, p. 522-528, 1992.
29. KOZAK, I.; McCUCUTCHAN, J. A.; FREEMAN, W. R. HIV-associated infections. *In*: RYAN, S. (ed.). **Retina**. 5. ed. Londres: Elsevier, 2013. p. 1441-1472.
30. SMITH, I. I. *et al.* Cytomegalovirus (CMV) Retinitis Activity Is Accurately Reflected by the Presence and Level of CMV DNA in Aqueous Humor and Vitreous. **The Journal Of Infectious Diseases**, v. 179, n. 5, p. 1249-1253, 1999.
31. AUSAYAKHUN, S. *et al.* Accuracy and Reliability of Telemedicine for Diagnosis of Cytomegalovirus Retinitis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 152, n. 6, p. 1053-1058, 2011.
32. SHAH, J. M. *et al.* Telemedicine Screening for Cytomegalovirus Retinitis Using Digital Fundus Photography. **Telemedicine And E-Health**, v. 19, n. 8, p. 627-631, 2013.
33. JIRAWISON, C. *et al.* Telemedicine Screening for Cytomegalovirus Retinitis at the Point of Care for Human Immunodeficiency Virus Infection. **Jama Ophthalmology**, v. 133, n. 2, p. 198-205, 2015.
34. MUSCH, D. C. *et al.* Treatment of Cytomegalovirus Retinitis with a Sustained-Release Ganciclovir Implant. **New England Journal Of Medicine**, v. 337, n. 2, p. 83-90, 1997.
35. JABS, D. A. *et al.* Comparison of Treatment Regimens for Cytomegalovirus Retinitis in Patients with AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Ophthalmology**, v. 120, n. 6, p. 1262-1270, 2013.
36. FOULONGNE, V. *et al.* Ganciclovir resistance mutations in UL97 and UL54 genes of Human cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir. **Acta Virologica**, v. 48, n. 1, p. 51-55, 2004.
37. DUNN, J. H. *et al.* Long-term Suppression of Multidrug-Resistant Cytomegalovirus Retinitis With Systemically Administered Leflunomide. **Jama Ophthalmology**, v. 131, n. 7, p. 958-960, 2013.
38. RIFKIN, L. M. *et al.* Utility of Leflunomide in the Treatment of Drug Resistant Cytomegalovirus Retinitis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 25, n. 1, p. 93-96, 2015.
39. WHITCUP, S. M. Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Jama**, v. 283, n. 5, p. 653-657, 2000.
40. KRAMER, M.; LYNN, W.; LIGHTMAN, S. HIV/AIDS and the Eye. **Hospital Medicine**, v. 64, n. 7, p. 421-424, 2003.
41. GOLDBERG, D. E. *et al.* HIV-associated Retinopathy in the HAART Era. **Retina**, v. 25, n. 5, p. 633-649, 2005.

42. THORNE, J. E. *et al.* Incidence of and Risk Factors for Visual Acuity Loss among Patients with AIDS and Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Ophthalmology**, v. 113, n. 8, p. 1432-1440, 2006.
43. SHELBURNE, S. A. *et al.* Incidence and Risk Factors For Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome During Highly Active Antiretroviral Therapy. **AIDS**, v. 19, n. 4, p. 399-406, 2005.
44. NASOODI, A. *et al.* What you can see in your patient's eyes? Review of ocular manifestations of hiv in haart era. **International Journal of STD & AIDS**, v. 19, n. 1, p. 4-11, 2008.
45. KEMPEN, J. H. *et al.* Risk of Immune Recovery Uveitis in Patients with AIDS and Cytomegalovirus Retinitis. **Ophthalmology**, v. 113, n. 4, p. 684-694, abr. 2006.
46. URBAN, B.; BAKUNOWICZ-ŁAZARCZYK, A.; MICHALCZUK, M. Immune Recovery Uveitis: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 1-10, 2014.
47. KOZAK, I. *et al.* Objective Analysis of Retinal Damage in HIV-Positive Patients in the Haart Era Using OCT. **American Journal of Ophthalmology**, v. 139, n. 2, p. 295-301, 2005.
48. FREEMAN, W. R. *et al.* Prevalence and Significance of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Retinal Microvasculopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 107, n. 3, p. 229-235, 1989.
49. JABS, D. A. Ocular Manifestations of HIV Infection. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 93, p. 623-683, 1995.
50. PLUMMER, D. J.; SAMPLE, P. A.; FREEMAN, W. R. Visual Dysfunction in HIV-Positive Patients without Infectious Retinopathy. **AIDS Patient Care and Stds**, v. 12, n. 3, p. 171-179, 1998.
51. FURRER, H. *et al.* Retinal Microangiopathy in Human Immunodeficiency Virus Infection is Related To Higher Human Immunodeficiency Virus-1 Load in Plasma. **Ophthalmology**, v. 110, n. 2, p. 432-436, 2003.
52. CHIOU, S. H. *et al.* Ophthalmic Findings in Patients with Acquired Immunodeficiency syndrome. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 33, n. 1, p. 45-48, 2000.
53. RESCIGNO, R.; DINOWITZ, M. Ophthalmic Manifestations of Immunodeficiency States. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, v. 20, n. 2, p. 163-181, 2001.
54. DEJACO-RUHSWURM, I. *et al.* Ocular Blood Flow in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **American Journal of Ophthalmology**, v. 132, n. 5, p. 720-726, 2001.
55. BARTESELLI, G. *et al.* Visual Function Assessment in Simulated Real-Life Situations in HIV-Infected Subjects. **Plos One**, v. 9, n. 5, e97023, 2014.
56. LEITE, S. C. B. *et al.* Diffusion Tensor Mri Evaluation of the Corona Radiata, Cingulate Gyri, And Corpus Callosum in Hiv Patients. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 38, n. 6, p. 1488-1493, 2013.

57. SU, T. *et al.* Multivariate Normative Comparison, a Novel Method for More Reliably Detecting Cognitive Impairment in HIV Infection. **AIDS**, p. 547-557, 2015.
58. JABS, D. A. *et al.* Incidence and Long-term Outcomes of the Human Immunodeficiency Virus Neuroretinal Disorder in Patients with AIDS. **Ophthalmology**, v. 122, n. 4, p. 760-768, 2015.
59. SHAH, K. H. *et al.* Contrast Sensitivity and Color Vision in HIV-infected Individuals Without Infectious Retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 142, n. 2, p. 284-292, 2006.
60. FREEMAN, W. R. *et al.* Vision Function in HIV-Infected Individuals without Retinitis: Report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **American Journal of Ophthalmology**, v. 145, n. 3, p. 453-462, 2008.
61. HOLLAND, G. N. *et al.* Association Between Abnormal Contrast Sensitivity and Mortality Among People With Acquired Immunodeficiency Syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 149, n. 5, p. 807-816, 2010.
62. KALYANI, P. S. *et al.* Association Between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Abnormalities of Vision in People With Human Immunodeficiency Virus Infection. **American Journal of Ophthalmology**, v. 153, n. 4, p. 734-742, 2012.
63. PATHAI, S. *et al.* Retinal Nerve Fibre Layer Thickness and Contrast Sensitivity in HIV-Infected Individuals in South Africa: A Case-Control Study. **Plos One**, v. 8, n. 9, e73694, 2013.
64. WEST, S. K. How Does Visual Impairment Affect Performance on Tasks of Everyday Life? **Archives of Ophthalmology**, v. 120, n. 6, p. 774-780, 2002.
65. ASHRAF, D. C. *et al.* Relationship between Human Immunodeficiency Virus Neuroretinal Disorder and Vision-Specific Quality of Life among People with AIDS. **Ophthalmology**, v. 122, n. 12, p. 2560-2567, 2015.

9. SÍFILIS

Diogo Bolsson de Moraes Rocha
Paulo Renato Petersen Behar
Rafael Fabiano Machado Rosa
Mércio Antonio Di Domenico

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) bacteriana causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Trata-se de uma doença crônica e sistêmica, porém curável, a qual pode afetar pacientes adultos (sífilis adquirida) ou gerar malformações em pacientes pediátricos (sífilis congênita)^{1,2}. Em 2016, foram notificados mais de 145.000 casos de sífilis em nosso país, incluindo adquiridos e congênitos. Esses números refletem a tendência de crescimento que essa doença vem apresentando nos últimos anos, a qual pode estar associada a fatores como diminuição da prevenção, maior número de diagnósticos e acesso limitado à penicilina³. Deve-se ressaltar que a infecção em gestantes está associada ao crescimento intrauterino restrito, ao abortamento, à natimortalidade e à morte de neonatos⁴. A transmissão da sífilis se dá principalmente por via sexual; contudo, a infecção também pode ocorrer *in utero*, pelo canal de parto ou através de transfusões^{5,6}.

A sífilis se apresenta de forma muito variada e que se modifica conforme o tempo de doença. Assim, há duas classificações utilizadas para a doença adquirida. Quanto à evolução, a sífilis é dividida em recente (inferior a 1 ano) ou tardia (superior a 1 ano). Quanto às manifestações clínicas, a doença é categorizada como primária, secundária, latente ou terciária^{1,4}.

A sífilis primária se apresenta em média 21 dias após o contato inicial (período de incubação entre 1 semana e 3 meses) e dura entre 2 a 6 semanas, de maneira independente do tratamento. A manifestação clínica desse estágio é o cancro duro, uma úlcera indolor e geralmente única, de fundo limpo e de base endurecida, que se desenvolve no sítio de inoculação. Assim, pode ser detectada na genitália externa (local mais comum), região perineal, colo do útero, ânus, reto, boca, orofaringe ou mãos.

Acompanha-se de linfadenopatia não dolorosa, geralmente inguinal^{1,4}. A sífilis secundária se manifesta geralmente entre 6 semanas e 6 meses após a inoculação da bactéria e dura entre 1 e 3 meses. Mais uma vez, pode ocorrer a resolução espontânea. As manifestações clínicas incluem lesões cutâneas diversas e quadro sistêmico. Podem-se verificar máculas e pápulas (denominadas conjuntamente de roséola sífilítica), lesões eritemato-escamosas em palmas das mãos e plantas dos pés, placas ou erosões em mucosas, condiloma *lata*, alopecia ou madarose. Tais lesões não causam prurido. Além dos sinais cutâneos, podem ocorrer febre, mal-estar generalizado, cefaleia, linfadenopatia, entre outras manifestações mais raras^{1,4}.

Após os estágios primário e secundário, a sífilis entra na fase latente. Essa é definida pela ausência de manifestações clínicas com positividade nos testes sorológicos¹. O estágio terciário sobrevém após longo período assintomático (entre 2 e 40 anos). Há inflamação e destruição tecidual que acometem principalmente os sistemas cardiovascular e nervoso central (SNC), com manifestações como aneurismas, isquemia miocárdica e meningite. Pode haver formação de gomas sífilíticas (tumores que tendem à liquefação) em qualquer tecido, as quais podem resultar em deformidade, incapacidade ou morte^{1,4}. É importante observar que a neurosífilis (acometimento do SNC) não é sinônimo de terciarismo, pois pode ocorrer já nas fases iniciais da infecção¹. São manifestações neurológicas terciárias clássicas a paralisia geral (caracterizada por alterações do nível de consciência, de fala e de personalidade) e a *tabes dorsalis* (marcada por manifestações autonômicas e neuropáticas)^{1,4}.

A sífilis congênita tem apresentações diversas, podendo inclusive ser assintomática. A sífilis congênita dita recente surge até o se-

gundo ano de vida e gera um quadro marcado principalmente por alterações hepáticas ou esplênicas, lesões cutâneas, alterações ósseas, rinite serossanguinolenta, pseudoparalisia dos membros, linfadenopatia generalizada, sofrimento respiratório, icterícia e alterações ao hemograma. Sem tratamento, a doença entra em estágio latente, e a criança sofre de sífilis congênita tardia após os 2 anos de idade. Nesse segundo estágio, detectam-se malformações características na face, na boca e nos dentes (dentes de Hutchinson), nas articulações (articulações de Clutton) e nos membros inferiores (tíbias em lâmina de sabre), além de manifestações como ceratite, surdez e dificuldade de aprendizado^{1,6,7}.

O diagnóstico laboratorial da sífilis é feito principalmente por meio de testes imunológicos treponêmicos e não treponêmicos. Os testes treponêmicos positivam mais cedo no curso da infecção e incluem o FTA-Abs e os testes rápidos. Os testes não treponêmicos se apresentam como títulos de reatividade, sendo importantes para monitoração da resposta terapêutica e de reinfecções. Um exemplo é o VDRL. No Brasil, as diretrizes mais atuais definem que o diagnóstico da doença é feito com o uso de um teste treponêmico associado a um teste não treponêmico, ficando a ordem de realização dos mesmos a critério de cada serviço de saúde. É autorizado também iniciar o tratamento com somente o teste rápido positivo, caso seja necessário¹.

O fármaco de primeira escolha para o tratamento da sífilis no Brasil é a penicilina. Na sífilis primária, secundária ou latente recente, utiliza-se penicilina G benzatina intramuscular, sendo alternativas a doxiciclina ou a ceftriaxona. Nos casos de sífilis latente tardia, de duração ignorada ou terciária, utilizam-se as mesmas drogas, porém em geral com doses mais elevadas e com tempo de administração mais longo. Por fim, o tratamento de neurosífilis é feito preferencialmente com penicilina cristalina intravenosa ou alternativamente com ceftriaxona¹. O seguimento após o tratamento é feito com testes não treponêmicos seriados. A cura é definida pela negativação ou redução dos

títulos em duas ou mais diluições (por exemplo, de 1:16 para 1:4), sendo possível dar alta com títulos estáveis após 2 anos. De maneira semelhante, a elevação dos títulos em duas diluições indica reinfecção e necessidade de retratamento¹.

9.1. Sífilis ocular

O acometimento ocular na sífilis constitui um importante problema dentro da oftalmologia, pois pode significar perda funcional e está associado a complicações oculares e sistêmicas. Não obstante, trata-se de uma doença curável, justificando a importância do diagnóstico correto e do tratamento apropriado^{2,8}. A sífilis ocular é classificada como uma apresentação da neurosífilis e, como tal, pode ocorrer em qualquer fase da doença⁹.

9.1.1. Epidemiologia

A incidência da sífilis ocular foi calculada como 0,3 por milhão de pessoas a cada ano, segundo estudo prospectivo de abrangência nacional conduzido no Reino Unido¹⁰. Em pacientes com infecção pelo HIV, a prevalência da sífilis ocular atingiu 9%¹¹. Metanálise recente sobre o tema demonstrou uma preponderância de pacientes do sexo masculino e uma proporção significativa de homens que fazem sexo com homens (HSH) e de coinfeção com o HIV entre os pacientes com sífilis ocular².

9.1.2. Manifestações clínicas

As queixas dos pacientes podem incluir dor ou sensação de pressão no globo ocular, redução da acuidade visual, visualização de moscas volantes ou de *flashes* de luz e fotofobia⁹. A sífilis pode afetar quase qualquer estrutura ocular, sendo possível encontrar uveíte anterior, intermediária ou posterior; panuveíte; papilite; neuropatia óptica; goma sífilítica do nervo óptico; neurorretinite; retinite necrotizante; pseudorretinite pigmentosa; vasculite retiniana; oclusão vascular; iridociclite; esclerite; episclerite; hipópio e ceratite^{2,8,9,12,13}. As manifestações mais comuns, contudo, são uveíte posterior, panuveíte e acometimento do disco

óptico^{2,13,14}. O envolvimento ocular bilateral é a norma^{2,13,14,15}.



Figura 9.1. Uveíte anterior com fibrina – LUES. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

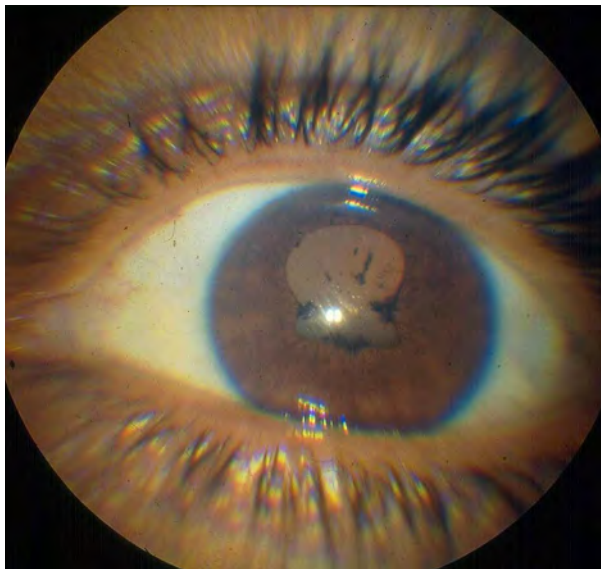


Figura 9.2. Sinéquias posteriores, pupila discórica, LUES. **Fonte:** cortesia Acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Há duas apresentações clínicas oculares distintas que devem ser reconhecidas por seu valor diagnóstico. A primeira é a presença de pequenos precipitados pré-retinianos de coloração esbranquiçada que migram por sobre a retina de pacientes com panuveíte sifilítica^{8,16,17}. O outro padrão clínico diferenciado é o de coroidite placoide sifilítica posterior aguda, a qual é caracterizada pela distribuição uniforme da

inflamação em área circular ou oval discreta no polo posterior^{8,18,19}.

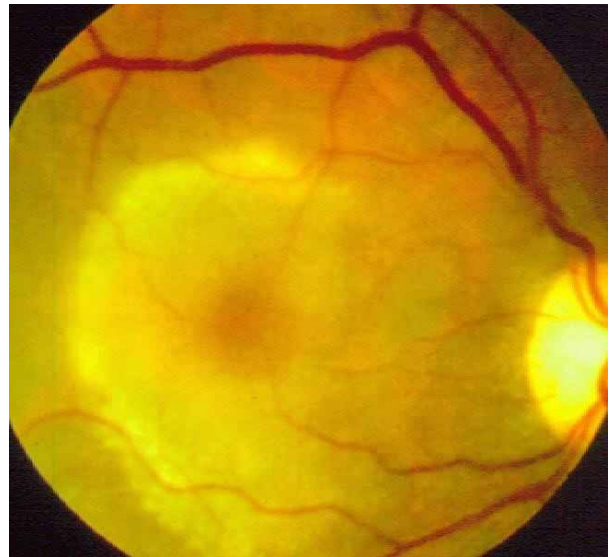


Figura 9.3. Lesão placoide plana, subretiniana, LUES. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Hipertensão ocular, catarata, membrana epirretiniana, sinéquias posteriores, tecido cicatricial coriorretiniano, edema macular, descolamento de retina e atrofia de disco óptico são as complicações da doença relatadas na literatura². Cerca de 10% dos pacientes podem sofrer de prejuízo permanente da visão^{13,14,15}.



Figura 9.4. Cicatriz placoide de foco luético. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 9.5. Dispersão setorial de pigmento em LUES inativa, simulando processo distrófico. Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

9.1.3 Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para sífilis ocular segundo as diretrizes vigentes do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) exigem testagem sorológica positiva para sífilis com evidência de infecção ou de inflamação ocular sífilítica. Pode-se fazer diagnóstico presuntivo de sífilis ocular na presença de sorologia positiva e de quaisquer sintomas oftalmológicos²⁰. Deve-se considerar a sífilis no diagnóstico diferencial de todos os casos de inflamação intraocular, solicitando sempre a testagem sorológica^{2,8}, dentro do contexto atual de aumento da importância epidemiológica desta infecção. A neurite óptica associada à sífilis secundária, por exemplo, é clinicamente indistinguível da inflamação do nervo óptico causada por outras etiologias²¹. A presença da doença com sorologias negativas é rara, sendo vista somente nos casos de coinfeção com o HIV¹⁵.

A coroidite placóide sífilítica posterior aguda apresenta hipofluorescência prematura e tardia na lesão à angiografia com indocianina verde, padrão confluyente exclusivo em relação a outras formas de retinite infecciosa^{18,22}. À exceção dessa forma de apresentação, os achados angiográficos da sífilis ocular são inespecíficos²³.

Uma vez realizado o diagnóstico de sífilis ocular, há recomendação formal de se realizar punção lombar e análise do líquido cerebrospinal, bem como de testagem para diagnósti-

co da infecção pelo HIV²⁰. A punção lombar normal não descarta o diagnóstico de sífilis ocular⁹.

9.1.4. Tratamento

As diretrizes do CDC indicam que a sífilis ocular deve ser manejada conforme as recomendações vigentes para neurosífilis²⁰. Assim, o esquema preferencial de tratamento da sífilis ocular é com penicilina cristalina intravenosa (IV), 18 a 24 milhões de unidades em doses de 3 a 4 milhões de unidades, 4 vezes ao dia ou por infusão contínua durante 14 dias^{1,20}. Um esquema alternativo é o uso de ceftriaxona 2 g intramuscular (IM) ou IV, 1 vez ao dia por 10 a 14 dias¹. O tratamento antibiótico demonstra eficácia superior a 90% e não há benefício da associação de corticosteroides ou de outros imunossuppressores². Apesar de a coinfeção com HIV ter sido associada a um prognóstico visual ruim², o tratamento é o mesmo independente da presença ou não da infecção pelo HIV²⁰. A presença de pleiocitose e de anormalidades no exame do líquido cerebrospinal é indicação de punções lombares seriadas para acompanhamento da resposta ao tratamento²⁰.

A reação de Jarisch-Herxheimer, um quadro de exacerbação dos achados da sífilis acompanhado de sinais sistêmicos, ocorre também na doença ocular. Nesse caso, pode haver perda visual rápida após a instituição do tratamento^{24,25}.

9.2. Pupilas de Argyll Robertson

Menção deve ser feita a um sinal clínico oftalmológico clássico da infecção sífilítica, as pupilas de Argyll Robertson²⁶. Tratam-se de pupilas pequenas afetadas por quadro característico de ausência ou quase inexistência de constrição à luz, com preservação da constrição à acomodação, em geral bilateralmente²⁷. Esse sinal é típico dos quadros de neurosífilis avançada, como paralisia geral e *tabes dorsalis*^{4,26}. Postula-se que esse achado seja causado por lesão mesencefálica que interrompe as vias responsáveis pelo reflexo fotomotor, mas que não atinge as vias mais centrais responsáveis pela acomodação²⁷.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
2. ZHANG, T.; ZHU, Y.; XU, G. Clinical Features and Treatments of Syphilitic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal Of Ophthalmology**, v. 2017, p. 1-15, 2017.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Volume 48, número 36. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
4. COHEN, S. E. *et al.* Syphilis in the Modern Era. **Infectious Disease Clinics Of North America**, v. 27, n. 4, p. 705-722, 2013.
5. DORFMAN, D. H.; GLASER, J. H. Congenital Syphilis Presenting in Infants after the Newborn Period. **New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 19, p. 1299-1302, 1990.
6. SANTIS, M. *et al.* Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and Clinical Management. **Infectious Diseases In Obstetrics and Gynecology**, v. 2012, p. 1-5, 2012.
7. WALKER, G. J. A.; WALKER, D. G. Congenital Syphilis: A Continuing but neglected problem. **Seminars In Fetal and Neonatal Medicine**, v. 12, n. 3, p. 198-206, 2007.
8. DAVIS, J. L. Ocular Syphilis. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 25, n. 6, p. 513-518, 2014.
9. WOOLSTON, S. L.; DHANIREDDY, S.; MARRAZZO, J. Ocular Syphilis: a Clinical Review. **Current Infectious Disease Reports**, v. 18, n. 11, 36, 2016.
10. MATHEW, R. G.; GOH, B. T.; WESTCOTT, M. C. British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-Year National Surveillance Study of Intraocular Inflammation Secondary to Ocular Syphilis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 8, p. 5394-5400, 2014.
11. BALBA, G. P. *et al.* Ocular Syphilis in HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **The American Journal Of Medicine**, v. 119, n. 5, p. 448.e21-448.e25, 2006.
12. ALDAVE, A. J.; KING, J. A.; CUNNINGHAM JUNIOR, E. T. Ocular Syphilis. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 6, n. 12, p. 433-441, 2001.
13. MORADI, A. *et al.* Clinical Features and Incidence Rates of Ocular Complications in Patients With Ocular Syphilis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 159, n. 2, p. 334-343, 2015.
14. AMARATUNGE, B. C.; CAMUGLIA, J. E.; HALL, A. J. Syphilitic Uveitis: a Review Of Clinical Manifestations And Treatment Outcomes of Syphilitic Uveitis in Human Immunodeficiency Virus-Positive and Negative Patients. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 38, n. 1, p. 68-74, 2010.
15. TUCKER, J. D. *et al.* Ocular syphilis among HIV-infected Patients: A Systematic Analysis of the Literature. **Sexually Transmitted Infections**, v. 87, n. 1, p. 4-8, 2010.

16. WICKREMASINGHE, S. *et al.* Syphilitic Punctate Inner Retinitis in Immunocompetent Gay Men. **Ophthalmology**, v. 116, n. 6, p. 1195-1200, 2009.
17. FU, E. X. *et al.* Superficial Retinal Precipitates In Patients With Syphilitic Retinitis. **Retina**, v. 30, n. 7, p. 1135-1143, 2010.
18. EANDI, C. M. *et al.* Acute Syphilitic Posterior Placoid Chorioretinitis. **Retina**, v. 32, n. 9, p. 1915-1941, 2012.
19. GOROVOY, I. R.; DESAI, S. Syphilitic Posterior Placoid Chorioretinitis. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 40, n. 11, p. 852-853, 2013.
20. WORKOWSKI K. A. *et al.* Sexually Transmitted Diseases Guidelines, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 5, n. 64 (RR-03), p. 1-137, 2015.
21. WALSH, F. B; HOYT, William F. Infections and Parasitic Invasions of the Nervous System. *In: Clinical Neuro-ophthalmology*. 3. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1969. p. 1581-1591.
22. KNECHT, P. B.; PAPADIA, M.; HERBORT, C. P. Secondary Choriocapillaritis in Infectious Chorioretinitis. **Acta Ophthalmologica**, v. 91, n. 7, p. e550-e555, 2013.
23. BALASKAS, K. *et al.* Fluorescein and indocyanine-green angiography in ocular syphilis: an exploratory study. **Graefe's Archive For Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 250, n. 5, p. 721-730, 2011.
24. FATHILAH, J.; CHOO, M. M. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Ocular Syphilis. **The Medical Journal of Malaysia**, v. 58, n. 3, p. 437-439, 2003.
25. MARTY, A. S. *et al.* Caractéristiques cliniques et paracliniques des uvéites syphilitiques. **Journal Français d'Ophthalmologie**, v. 38, n. 3, p. 220-228, 2015.
26. LOWENFELD, Irene E. **The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications**. Ames: Iowa State Press, 1993.
27. THOMPSON, H. S.; KARDON, R. H. The Argyll Robertson Pupil. **Journal Of Neuro-ophthalmology**, v. 26, n. 2, p. 134-138, 2006.

10. TUBERCULOSE

Diogo Bolsson de Moraes Rocha
Paulo Renato Petersen Behar
Rafael Fabiano Machado Rosa
Mércio Antonio Di Domenico

A tuberculose é uma doença bacteriana causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*¹, sendo as formas pulmonar e laríngea transmissíveis. Em 2016, aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose em todo mundo, incluindo 6,3 milhões de casos novos. Ela figura no 9º lugar entre as maiores causas de mortalidade globais. O Brasil é um país com alta carga de tuberculose, com mais de 82.000 casos da doença notificados no ano de 2016².

A forma de transmissão do *M. tuberculosis* é através dos aerossóis produzidos na tosse. Patologicamente, o bacilo causa inflamação do tipo granulomatosa, com potencial de necrose¹. Apresentar a infecção e desenvolver a doença são dois fenômenos diferentes, sendo a imunidade do paciente o fator definidor¹. Estima-se que somente 12% das pessoas infectadas desenvolverá a doença ativa, com um risco de 5% nos primeiros 18 meses após primoinfecção, e 5% durante o restante da vida^{3,4}.

A tuberculose afeta primariamente os pulmões, porém praticamente qualquer local do organismo pode ser acometido, incluindo os sistemas gastrointestinal, cardiovascular, nervoso central e geniturinário, bem como a pele e os olhos, com aproximadamente 15% da carga de tuberculose mundial sendo devida a casos extrapulmonares^{1,5,6}. Como resultado, o quadro clínico apresentado pelo paciente se altera conforme o órgão ou o sistema acometido. Além dos sintomas sítio-específicos, perda de peso, febre e suores noturnos copiosos são sinais clássicos¹.

O diagnóstico de tuberculose é feito através da história e do exame físico, associados a exames complementares como o teste tuberculínico (TT), os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA), a microscopia do escarro com cultura e o teste rápido molecular (TRM-TB). Por ser o pulmão o principal local

de acometimento, o raio-X de tórax também é muito utilizado para o diagnóstico da doença. O TT e o IGRA têm a capacidade de detectar a infecção, porém não são capazes de distinguir a tuberculose ativa da latente, sendo utilizados principalmente no rastreamento da doença latente^{7,8}. Para o diagnóstico da doença ativa, recomenda-se a microscopia e cultura do escarro⁹.

As diretrizes brasileiras em vigor recomendam o uso da rifampicina, da isoniazida, da pirazinamida e do etambutol (RHZE) por 2 meses (fase intensiva), seguidos então do uso da rifampicina e da isoniazida (RH) por 4 meses (fase de manutenção), almejando uma duração total de 6 meses de tratamento. Esse esquema está adequado para pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos de idade, nas seguintes doses (via oral)¹⁰:

Fase intensiva: uso de comprimidos combinados de RHZE a 150/75/400/275 mg, respectivamente;

Fase de manutenção: uso de comprimidos combinados de RH a 150/75 mg, respectivamente;

Em ambas as fases, para pacientes de até 36 kg, utilizam-se 2 comprimidos em dose única diária; de 36 a 50 kg, utilizam-se 3 comprimidos em tomada única por dia; a partir de 50 kg, devem ser utilizados 4 comprimidos em dose única diária.

Esse regime de tratamento apresenta alta efetividade e é também recomendado pelas diretrizes do CDC, publicadas em 2016^{1,11}.

10.1. Tuberculose ocular

O acometimento ocular na tuberculose pode apresentar um espectro variado de manifestações clínicas e pode mimetizar diversas outras doenças. De maneira geral, apresenta-se de maneira insidiosa e crônica¹². Uma vez que o diagnóstico precoce determina um bom prog-

nóstico visual, constitui doença que deve ser reconhecida o mais prontamente possível^{13,14}.

10.1.1. Epidemiologia

Entre pacientes com tuberculose sistêmica, as taxas de envolvimento ocular variam entre 1,4 e 18%, de acordo com a população estudada e o momento do estudo^{15,16}. Já entre pacientes que se apresentam inicialmente com uveíte, o *M. tuberculosis* é identificado como o agente etiológico em até 17,8% dos casos^{17,18}.

Metanálise recente sobre a tuberculose ocular identificou que a doença acomete tipicamente pacientes do sexo masculino e envolve ambos os olhos¹⁹. A presença de infecção pelo HIV não determina maior frequência dessa condição, sendo o acometimento ocular incommum no paciente imunocomprometido^{12,20}.

10.1.2. Fisiopatologia

A tuberculose pode determinar manifestações oftalmológicas por meio de infecção ocular direta ou através de reação imunológica à distância devido à presença do bacilo em outros sítios do organismo. No primeiro mecanismo, o bacilo pode atingir o olho por disseminação hematogênica (modo mais frequente), por contiguidade, por infecção primária do olho ou por autocontaminação através do próprio escarro do indivíduo. O segundo mecanismo é explicado por uma reação de hipersensibilidade tardia ao *M. tuberculosis*, sem que haja presença significativa do microrganismo nos tecidos oculares²¹.

10.1.3. Manifestações clínicas

A tuberculose pode afetar qualquer local do olho, órbita e os anexos¹². Dessa maneira, a sintomatologia difere conforme o sítio afetado, podendo incluir fotofobia, redução da acuidade visual, defeitos de campo visual, hiperemia, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, desconforto ou dor ocular, edema palpebral, quemose, proptose, epífora, edema periorbital, secreção mucopurulenta, embaçamento cor-

neano, redução da motricidade ocular, diminuição da pressão ocular, resistência orbitária aumentada à retropulsão, hipópio, formação de abscessos e de granulomas ou pupilas de Marcus Gunn^{20,21,22}.

A seguir, serão exploradas algumas formas específicas de apresentação da tuberculose ocular de maior interesse, além dos seus achados observados ao exame oftalmológico.

10.1.3.1. Uveíte tuberculosa anterior

A úvea é um dos alvos mais frequentes da inflamação gerada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, provavelmente devido à sua rica vascularização²¹. A uveíte tuberculosa anterior se apresenta com sinais de inflamação granulomatosa crônica na câmara anterior. Na córnea, podem ser encontrados precipitados do tipo "gordura de carneiro" os quais são aglomerados de células inflamatórias. Essas coleções podem ser esparsas ou difusas, de tamanho médio a grande^{12,23}. Na íris, formam-se nódulos granulomatosos, os quais são denominados de Koeppe, quando se situam na borda pupilar, e de Busacca, quando se localizam na superfície da íris^{23,24}. Além dessas lesões, podem se formar sinéquias e membranas pupilares anteriores com neovascularização da íris^{12,23,25}.

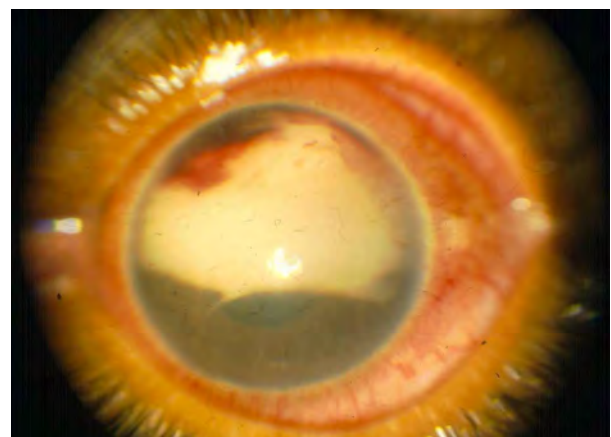


Figura 10.1. Severa reação câmara anterior – hipópio – TBC. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

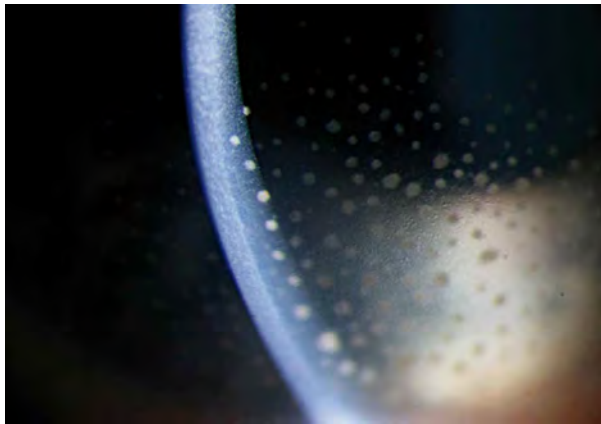


Figura 10.2. Precipitados corneanos granulomatosos na TBC. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

10.1.3.2. Coroidite granulomatosa

A tuberculose ocular pode ocasionar o desenvolvimento de inflamação coroidea com desenvolvimento de granulomas perceptíveis ao exame oftalmológico^{26,27}, os quais, dependendo de sua apresentação, são denominados tubérculos ou tuberculomas coróides.

Os tubérculos coróides são lesões geralmente múltiplas, mal definidas ao exame, de aspecto arredondado, coloração amarelada ou esbranquiçada e dimensões entre 0,2 e 3 mm^{21,28,29,30}. Eles se situam principalmente no polo posterior e podem estar acompanhados de hemorragia, exsudato, edema ou descolamento de retina do tipo exsudativo^{12,21}. As lesões posteriormente resolvem, sendo substituídas por áreas atróficas definidas de pigmentação variável¹².

O tuberculoma coróide constitui uma lesão geralmente única e grande, de coloração amarelada e dimensões que variam entre 4 e 14 mm. É, ainda, uma massa mais bem definida e com menos edema circunjacente que os tubérculos coróides, sendo encontrada principalmente na fóvea ou em seu entorno. Os tuberculomas também podem se apresentar com descolamento exsudativo da retina. Devido a essa apresentação, o tuberculoma pode simular um tumor^{21,28,31,32}.

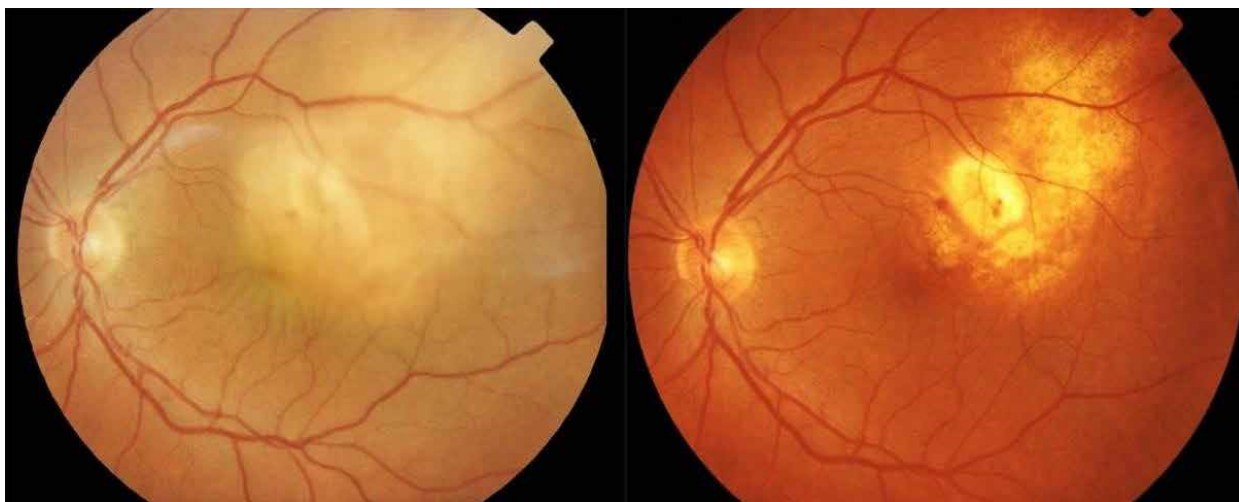


Figura 10.3. Granuloma uveal extenso TBC – pré-tratamento (esquerda) e pós-tratamento (direita). **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 10.4. Granuloma tuberculoso subretiniano. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

10.1.3.3. Coroidite semelhante à forma Serpiginosa (CSS)

A inflamação da coróide no contexto de tuberculose pode se manifestar como coroidite semelhante à serpiginosa (CSS), também conhecida como coroidite multifocal serpiginóide, a qual é usualmente bilateral e afeta pacientes do sexo masculino em idade adulta^{28,29,30}. A nomenclatura alude ao fato de que os achados ao exame de fundo de olho mimetizam aqueles da coroidite serpiginosa. Encontram-se inicialmente lesões discretas e múltiplas, as quais posteriormente confluem, formando placas com bordos ativos em pseudópodos. É possível encontrar ambos os padrões de apresentação no mesmo olho simultaneamente^{32,33}.

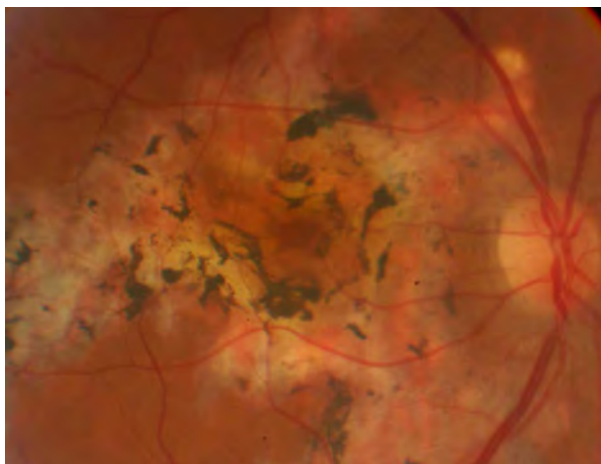


Figura 10.5. Lesão por TBC com aspecto de Serpiginosa. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

10.1.4. Diagnóstico

A tuberculose ocular constitui um desafio diagnóstico para o clínico, tendo em vista a apresentação extremamente variável e a ausência de um teste diagnóstico ideal^{21,34}. O diagnóstico pode ser definitivo, quando há comprovação laboratorial da presença do bacilo, ou, como ocorre na maioria dos casos, possível/provável, a partir dos achados clínicos e dos exames complementares^{28,35}.

O padrão-ouro diagnóstico é o isolamento do *M. tuberculosis* em cultura de tecidos oculares. Entretanto, essa estratégia diagnóstica é frequentemente inadequada, devido ao risco associado à obtenção de material para cultura na maioria dos casos, nos quais se verifica acometimento intraocular; ao tempo necessário para que haja o isolamento, o qual pode levar de 6 a 8 semanas ou mais; e à possibilidade da tuberculose ocular ser paucibacilar, tornando o resultado negativo insuficiente para excluir o diagnóstico^{14,19,21,36}. A identificação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) com corante de Ziehl-Neelsen a partir do humor aquoso ou do vítreo também tem baixo rendimento diagnóstico²⁸. O TT e o raio-X de tórax negativos também não podem excluir a presença de tuberculose ocular^{37,38}. Por outro lado, a presença de inflamação ocular e a evidência de tuberculose pulmonar ou sistêmica não garante que o *M. tuberculosis* seja a causa do quadro ocular³⁹. A tecnologia de PCR para amplificação e detecção de material genético do bacilo vem se tornando o método de escolha nos últimos anos, com relatos publicados de diagnóstico a partir de variados tecidos oculares externos e internos^{21,40,41}. Contudo, deve-se lembrar que faltam estudos comparando os métodos de PCR com a cultura enquanto padrão-ouro, bem como do fato de que eles são incapazes de diferenciar as infecções latentes das ativas⁴².

Nesse contexto, não existe ainda um consenso quanto ao diagnóstico de tuberculose ocular³⁴. Entretanto, uma abordagem cuidadosa com exame clínico detalhado e investigações complementares apropriadas é essencial. O exame geral do paciente à procura de manifestações típicas de tuberculose sistêmica, como

tosse e hemoptise, febre, mal-estar e perda ponderal, é importante para sugerir o diagnóstico¹⁴. Ao exame oftalmológico, sinais como sinéquias de base larga, vasculite retiniana, coroidite multifocal e CSS são sugestivos, particularmente em regiões endêmicas^{25,43}. O TT, o IGRA e os métodos baseados em PCR podem, então, dar suporte ao diagnóstico em pacientes com quadro clínico compatível, desde que tenham sido excluídas outras doenças que podem se apresentar de maneira semelhante, como sífilis, toxoplasmose, toxocaridíase, sarcoidose, HIV/SIDA, doença de Lyme e brucelose^{14,21}. Por fim, caso a hipótese não tenha sido aventada de início, a presença de inflamação ocular refratária ao tratamento supostamente adequado – como antibioticoterapia para abscesso orbitário⁴³ ou corticoterapia e imunossupressores para coroidite^{32,33,45,46} – pode ser a pista final para o diagnóstico.

10.1.5. Tratamento

A terapia farmacológica contra o *M. tuberculosis* deve ser iniciada assim que o diagnóstico de tuberculose ocular for estabelecido^{19,21}. O esquema de tratamento empregado deve ser primariamente sistêmico, de forma a cobrir outros possíveis focos de infecção, e constituído de múltiplas drogas²¹. Assim, utiliza-se o mesmo regime farmacológico anterior-

mente exposto, constituído de dois meses de RHZE seguidos de quatro meses de RH^{10,11}. O tratamento é o mesmo na presença de coinfeção pelo HIV⁴⁷. Entretanto, nos casos em que a tuberculose ocular se apresenta com acometimento do SNC, torna-se necessário prolongar a fase de manutenção para um total de até 10 meses^{10,47}. Em metanálise recente, a associação de corticoesteroides ou de outros imunossupressores não demonstrou benefício em relação ao uso de medicações antituberculosas isoladas¹⁹.

A melhora do paciente é geralmente identificada em duas semanas a três meses após o início do tratamento. Nos pacientes em que não se verifica uma resposta dentro desse prazo, pode ser necessário associar outra droga de ação antituberculosa comprovada ou trocar o regime empregado, consultando então um infectologista¹⁹.

Deve-se ressaltar que o etambutol apresenta toxicidade ocular importante, podendo ocasionar neuropatia óptica com sintomas como redução de acuidade visual e alterações em campos visuais, bem como na percepção de cores e de contraste. Assim, o início do uso desse fármaco deve ser precedido por exame oftalmológico minucioso, de forma a auxiliar na detecção de efeitos adversos visuais^{19,21,48}.

Referências

1. DHEDA, K.; BARRY 3rd, C. E.; MAARTENS, G. Tuberculosis. **Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1211-1226, 2015.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis Report 2017**. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf;jsessionid=051EC46FA72256F1C9C21AF361FE8F97?sequence=1>. Acesso em: 1º abr. 2018.
3. VYNNYCKY, E.; FINE, P. E. The Natural History of Tuberculosis: the Implications of Age-Dependent Risks of Disease And The Role of Reinfection. **Epidemiology and Infection**, v. 119, n. 2, p. 183-201, 1997.
4. ANDREWS, J. R. *et al.* Risk of Progression to Active Tuberculosis Following Reinfection With Mycobacterium tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 784-791, 2012.

5. ROSE, A. G. Cardiac tuberculosis. A study of 19 patients. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 111, n. 5, p. 422-426, 1987.
6. ROCK, R. B. *et al.* Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 2, p. 243-261, 2008.
7. ALBINI, T. A.; KARAKOUSIS, P. C.; RAO, N. A. Interferon- γ Release Assays in the Diagnosis of Tuberculous Uveitis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 146, n. 4, p. 486-488, 2008.
8. ANG, M. *et al.* Prospective Head-to-Head Study Comparing 2 Commercial Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Tuberculous Uveitis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 157, n. 6, p. 1306-1314, 2014.
9. ZUMLA, A. *et al.* Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 8, p. 745-755, 2013.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
11. NAHID, P. *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. e147-e195, 2016.
12. GUPTA, V. *et al.* Clinics of Ocular Tuberculosis. **Ocular Immunology And Inflammation**, v. 23, n. 1, p. 14-24, 23 jan. 2015.
13. CUNNINGHAM, E. T.; RATHINAM, S. R. TB or not TB? The Perennial Question. **British Journal Of Ophthalmology**, v. 85, n. 2, p. 127-128, 2001.
14. YEH, S. *et al.* Update on ocular Tuberculosis. **Current Opinion In Ophthalmology**, v. 23, n. 6, p. 551-556, 2012.
15. BISWAS, J.; BADRINATH, S. S. Ocular Morbidity in Patients with Active Systemic Tuberculosis. **International Ophthalmology**, v. 19, n. 5, p. 293-298, 1996.
16. LARA, L. P. R.; OCAMPO, V. Prevalence of Presumed Ocular Tuberculosis Among Pulmonary Tuberculosis Patients in A Tertiary Hospital in the Philippines. **Journal Of Ophthalmic Inflammation and Infection**, v. 3, n. 1, p. 1, 2013.
17. RODRIGUEZ, A. Referral Patterns of Uveitis in a Tertiary Eye Care Center. **Archives of Ophthalmology**, v. 114, n. 5, p. 593-599, 1996.
18. DHAHRI, H. Al *et al.* Patterns of Uveitis in a University-based Tertiary Referral Center in Riyadh, Saudi Arabia. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 23, n. 4, p. 311-319, 2014.
19. KEE, A. R. *et al.* Anti-tubercular Therapy for Intraocular Tuberculosis: A systematic Review and meta-analysis. **Survey of Ophthalmology**, v. 61, n. 5, p. 628-653, 2016.

20. BOUZA, E. *et al.* Ocular tuberculosis. A Prospective Study in a General Hospital. **Medicine (Baltimore)**, v. 76, n. 1, p. 53-61, 1997.
21. ALBERT, D. M.; RAVEN, M. L. Ocular Tuberculosis. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 4, p. 313-330, 2016.
22. VELU, J. *et al.* Hypopyon Uveitis—A Rare Presentation of Intraocular Tuberculosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 21, n. 3, p. 251-253, 2013.
23. TABBARA, K. F. Ocular Tuberculosis: Anterior Segment. **International Ophthalmology Clinics**, v. 45, n. 2, p. 57-69, 2005.
24. ALVAREZ, G. G.; ROTH, V. R.; HODGE, W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, p. 432-435, 2009.
25. GUPTA, A. *et al.* Ocular Signs Predictive of Tubercular Uveitis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 149, n. 4, p. 562-570, 2010.
26. JABBOUR, N. M.; FARIS, B.; TREMPPE, C. L. A Case of Pulmonary Tuberculosis Presenting with a Choroidal Tuberculoma. **Ophthalmology**, v. 92, n. 6, p. 834-837, 1985.
27. ZHANG, M.; ZHANG, J.; LIU, Y. Clinical Presentations And Therapeutic Effect Of Presumed Choroidal Tuberculosis. **Retina**, v. 32, n. 4, p. 805-813, 2012.
28. GUPTA, V.; GUPTA, A.; RAO, N. A. Intraocular Tuberculosis – An Update. **Survey of Ophthalmology**, v. 52, n. 6, p. 561-587, 2007.
29. BONFIOLI, A. A. *et al.* Tuberculosis. **Seminars in Ophthalmology**, v. 20, n. 3, p. 169-175, 2005.
30. CORDERO-COMA, M.; SALAZAR, R.; COSTALES, F. Tuberculous uveitis: an update. **Expert Review of Ophthalmology**, v. 9, n. 2, p. 125-137, 2014.
31. BANSAL, R.; SHARMA, A.; GUPTA, A. Intraocular Tuberculosis. **Expert Review of Ophthalmology**, v. 7, n. 4, p. 341-349, 2012.
32. GUPTA, V. *et al.* Presumed Tubercular Serpiginous like Choroiditis: Clinical Presentation and Management. **Ophthalmology**, v. 110, n. 9, p. 1744-1749, 2003.
33. BANSAL, R. *et al.* Tubercular Serpiginous-Like Choroiditis Presenting as Multifocal Serpiginoid Choroiditis. **Ophthalmology**, v. 119, n. 11, p. 2334-2342, 2012.
34. ANG, M.; CHEE, S.-P. Controversies in Ocular Tuberculosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 101, n. 1, p. 6-9, 2017.
35. CUNNINGHAM, E. T. *et al.* Tuberculous Uveitis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 23, n. 1, p. 2-6, 2015.
36. DINNES, J. *et al.* A Systematic Review of Rapid Diagnostic Tests for the Detection of Tuberculosis Infection. **Health Technology Assessment**, v. 11, n. 3, p. 1-196, 2007.

37. ABRAMS, J.; SCHLAEGEL, T. F. The Tuberculin Skin Test in the Diagnosis of Tuberculous Uveitis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 96, n. 3, p. 295-298, 1983.
38. EL-ASRAR, A. M. A.; ABOUAMMOH, M.; AL-MEZAINI, H. S. Tuberculous Uveitis. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 16, n. 4, p. 188-201, 2009.
39. CASPERS, L. *et al.* Clinical Manifestations of Patients With Intraocular Inflammation and Positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in a Country Nonendemic for Tuberculosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 158, n. 3, p. 646-647, 2014.
40. SARVANANTHAN, N.; WISELKA, M.; BIBBY, K. Intraocular Tuberculosis Without Detectable Systemic Infection. **Archives of ophthalmology**, v. 116, n. 10, p. 1386-1388, 1998.
41. KESEN, M. R. Atypical Infectious Nodular Scleritis. **Archives of Ophthalmology**, v. 127, n. 8, p. 1079-1080, 2009.
42. PARASHAR, D. *et al.* Applications of real-time PCR technology to mycobacterial research. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 124, n. 4, p. 385-398, 2006.
43. ANG, M. *et al.* Clinical Signs Of Uveitis Associated with Latent Tuberculosis. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 40, n. 7, p. 689-696, 2012.
44. PILLAI, S.; MALONE, T. J.; ABAD, J. C. Orbital Tuberculosis. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 1, n. 11, p. 27-31, 1995.
45. VASCONCELOS-SANTOS, D. V. Clinical Features of Tuberculous Serpiginouslike Choroiditis in Contrast to Classic Serpiginous Choroiditis. **Archives of Ophthalmology**, v. 128, n. 7, p. 853-858, 2010.
46. GUPTA, A. *et al.* Fundus Autofluorescence In Serpiginous like Choroiditis. **Retina**, v. 32, n. 4, p. 814-825, 2012.
47. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
48. FRAUNFELDER, F. T.; FRAUNFELDER, F. W.; CHAMBERS, W. **Drug-Induced Ocular Side Effects**. 7. ed. [S. l.]: Elsevier, 2014.

11. TOXOCARIÁSE

Diogo Bolsson de Moraes Rocha
Paulo Renato Petersen Behar
Rafael Fabiano Machado Rosa
Mércio Antonio Di Domenico

A infestação humana por helmintos do gênero *Toxocara*, especialmente pelas espécies *T. canis* e *T. cati*, constitui a doença denominada toxocaríase^{1,2}. Trata-se de uma zoonose crônica e de distribuição ubíqua¹, com predileção por crianças e com prevalência maior em regiões tropicais e subtropicais, bem como em países em desenvolvimento e em áreas rurais^{3,4}. É uma doença negligenciada que afeta desproporcionalmente populações carentes e que contribui para as aprisionar em sua situação de pobreza^{1,5,6}. No Brasil, uma revisão sistemática recente identificou valores de prevalência que variaram entre 4,2% e 65,4% em diferentes estudos, ficando geralmente acima de 20%. A região do país com as maiores taxas de prevalência foi o Nordeste¹.

A transmissão do parasita pode ocorrer de forma vertical ou horizontal, essa última através da ingestão de ovos embrionados presentes no solo ou na água (por má higiene de mãos ou por consumo de vegetais) ou de larvas presentes na carne crua ou malcozida de animais infectados^{2,7,8,9}. Os ovos ingeridos atingem o lúmen do intestino delgado, onde eclodem e liberam as larvas do parasita. Nos seres humanos e em outros hospedeiros acidentais, ao contrário do que ocorre nos hospedeiros definitivos (canídeos e felídeos¹⁰), a larva não é capaz de amadurecer e se reproduzir. Em vez disso, os parasitas penetram a parede do intestino delgado e atingem a circulação sistêmica, disseminando-se para órgãos como coração, pulmões, músculos, fígado, olhos e cérebro^{2,6,11,12}. Nos tecidos, as larvas são capazes de gerar inflamação granulomatosa e necrose como resultado da liberação de glicoproteínas conhecidas como antígenos excretores-secretores de *Toxocara* (TES), as quais interagem com o sistema imune do hospedeiro, estimulando e modulando o mesmo^{6,12,13}. Assim, as larvas po-

dem permanecer abrigadas em granulomas por longos períodos, inclusive com capacidade de desencadear nova fase migratória^{13,14}.

A infestação pelo *Toxocara* spp. é geralmente assintomática ou caracterizada por sintomas inespecíficos e leves. Contudo, em alguns casos, síndromes clínicas significativas podem ocorrer^{1,7,6,15}. Os fatores determinantes da gravidade da doença são a carga de parasitas, a duração da fase de migração das larvas, os órgãos atingidos e a resposta imune do hospedeiro^{7,11,16,17,18}. Assim, existem diferentes formas de toxocaríase descritas. Quando a doença afeta órgãos como pulmões, coração e fígado, ocasionando sintomas sistêmicos que incluem febre, hepatoesplenomegalia, tosse e sibilância, náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, anorexia, perda de peso e fadiga, tem-se a toxocaríase dita visceral^{2,6}. A toxocaríase comum é outra síndrome de repercussões sistêmicas causada por esse parasita, a qual pode ocasionar, além das manifestações anteriormente citadas, alterações de sono e de comportamento, porém de forma bem menos intensa do que a apresentação visceral da doença^{6,19}. O comprometimento do sistema nervoso pelos parasitas constitui a neurotoxocaríase, forma grave da zoonose que é caracterizada por sintomas como febre, cefaléia e convulsões, podendo gerar inflamação das meninges, da medula, do encéfalo, da vasculatura cerebral e dos nervos periféricos e cranianos^{7,6,20,21}. A presença das larvas no olho gera a síndrome conhecida como toxocaríase ocular, que será explorada em detalhes adiante. Outras manifestações de toxocaríase incluem prurido, eczema, urticária e vasculite²². Ainda, há evidências que associam a infestação a atraso de desenvolvimento cognitivo em crianças^{23,24}.

O diagnóstico da toxocaríase inicia pela anamnese, a qual almeja detectar fatores de ris-

co epidemiológicos e contato com reservatórios do parasita¹², e pelo exame físico. A confirmação da hipótese diagnóstica é, então, feita por meio da detecção de anticorpos contra antígenos TES por meio de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)^{6,11,12,25}, com confirmação posterior por *Western blotting*^{26,27}. A positividade nos testes acima, porém, não distingue entre doença recente ou tardia, assim como não diferencia entre primeiro episódio e reativação^{12,15}. A medida da intensidade de ligação (avidez) dos anticorpos IgG pode oferecer pistas para esse enigma, com avidez alta indicando uma infestação antiga^{12,28,29}.

O tratamento da toxocaríase envolve o uso de drogas anti-inflamatórias e de fármacos anti-helmínticos como o albendazol^{6,15,30,31}. As formas assintomáticas ou leves da doença não exigem o uso de vermícidias¹⁵. A prevenção é essencial para pôr um fim ao ciclo de transmissão do parasita e reduzir as infecções em humanos. Essa envolve tanto medidas de higiene pessoal quanto o controle e o tratamento preventivo de cães e gatos domésticos ou abandonados^{32,33}.

11.1. Toxocaríase ocular

A presença de *Toxocara* spp. no olho e a inflamação conseqüentemente desencadeada caracterizam a toxocaríase ocular, também conhecida como larva *migrans* ocular (LMO)⁷. Trata-se de uma doença que pode gerar importantes conseqüências clínicas, incluindo perda visual permanente, em uma população predominantemente pediátrica. Além disso, ela pode ser inicialmente confundida com malignidades, incluindo retinoblastoma. Dessa maneira, entende-se o porquê de se tratar de uma forma de apresentação da toxocaríase que gera impacto emocional significativo nos pacientes e naqueles à sua volta, sendo importante fator para a disseminação do conhecimento sobre essa zoonose⁷.

11.1.1. Epidemiologia

A LMO é mais rara que as formas sistêmicas de toxocaríase e acomete geralmente crianças com média de idade entre 7 e 9 anos. Contudo, indivíduos de qualquer faixa etária

podem ser afetados^{6,11,34,35}. A doença é unioocular em cerca de 90% dos casos² e apresenta predileção pelo sexo masculino³⁴.

11.1.2. Manifestações clínicas

A sintomatologia da LMO depende do sítio ocular afetado, da extensão da lesão e da resposta imune do hospedeiro^{12,15}. Assim, a doença pode ser assintomática, ou causar manifestações que incluem leucocoria, estrabismo e redução de acuidade visual indolor e subaguda^{6,15,35}. Estudo de base populacional conduzido nos Estados Unidos da América (EUA), dos pacientes com toxocaríase ocular que desenvolveram perda visual, a mesma foi permanente em 68% dos casos³⁵. Deve-se ressaltar que as manifestações associadas à toxocaríase sistêmica, como hepatoesplenomegalia, tosse e eosinofilia, estão frequentemente ausentes^{2,12}.

Diversas estruturas do globo ocular podem ser acometidas pela inflamação desencadeada pela toxocaríase, tornando o aspecto da doença bastante variável¹². A coriorretinite granulomatosa do pólo posterior ou da periferia da retina com ou sem inflamação do humor vítreo e a endoftalmite são as formas de apresentação predominantes^{2,15}. Entretanto, a LMO também pode ocasionar manifestações como ceratite, catarata, presença de larva móvel intraocular (com localização na câmara anterior, no humor vítreo ou na retina), neurorretinite difusa subaguda unilateral (DUSN), papilite e neuropatia óptica^{15,12,36,37}.

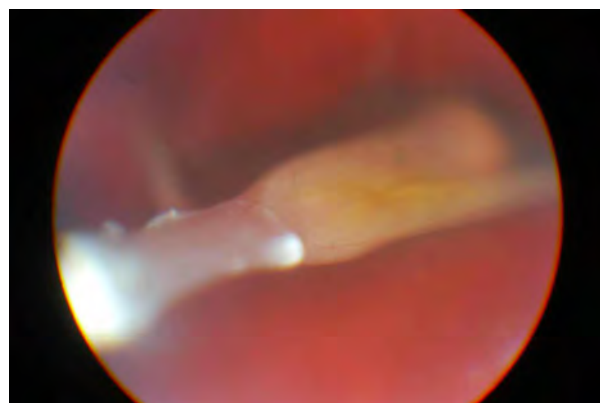


Figura 11.1. Toxocaríase – adesão da larva ao tecido retiniano. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

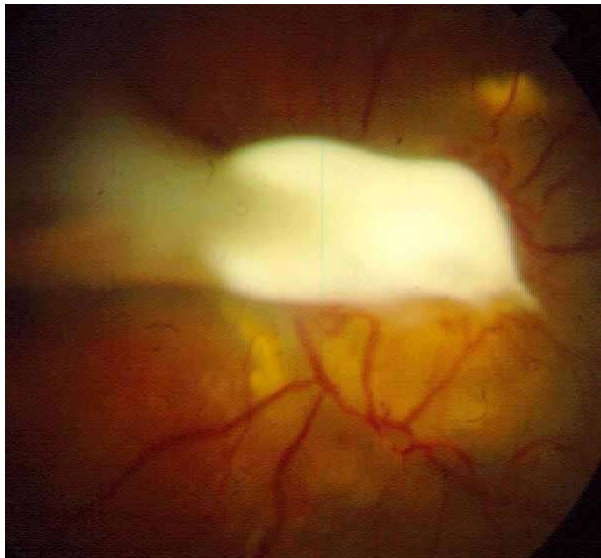


Figura 11.2. Toxocaríase – granuloma sobre o disco óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

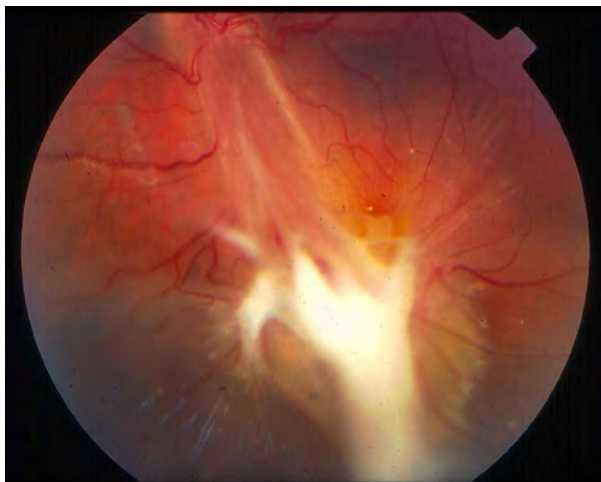


Figura 11.3. Toxocaríase – granuloma e descolamento tracional de retina. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Como sequelas decorrentes da inflamação ocular, pode haver opacificação do humor vítreo, formação de membranas epirretinianas, subretinianas ou coróideas com neovascularização ou ainda descolamentos tracionais e complexos de retina^{2,11,12,35,37}.

11.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da toxocaríase ocular inicia pela avaliação clínica, por meio da coleta da história e da realização do exame físico (o qual pode, eventualmente, evidenciar um granuloma eosinofílico com uma larva em seu interior), e é

corroborado por meio de exames sorológicos². O exame parasitológico de fezes (EPF) à procura de ovos não traz benefícios, uma vez que o parasita não consegue amadurecer e se reproduzir no hospedeiro humano². Assim, nos casos de LMO, a confirmação diagnóstica se vale dos testes baseados no ELISA para a detecção de anticorpos contra antígenos TES anteriormente citados^{2,15}. Entretanto, esses anticorpos podem estar reduzidos ou ausentes no soro de pacientes com toxocaríase ocular^{11,38}, possivelmente devido à baixa carga parasitária verificada nesses casos¹⁴. Não há consenso quanto aos valores considerados como pontos de corte para a definição de um exame positivo¹⁵.

Uma ferramenta diagnóstica alternativa é a detecção da produção intraocular de anticorpos contra antígenos TES. Níveis altos desses anticorpos no humor aquoso ou no vítreo, em comparação com amostras séricas do paciente, confirmam o diagnóstico de doença ocular, mesmo nos casos soronegativos^{8,26,39,40}. A avaliação da produção intraocular de anticorpos específicos pode se basear no coeficiente de Goldmann-Witmer, usado na toxoplasmose, e que é expresso na seguinte fórmula⁴¹: $A/B \times D/C$, onde (A)= título de IgG antitoxocaríase no aquoso, (B)= IgG total no aquoso, (C)= título de IgG contra toxocara no soro, e (D)= concentração de IgG total no soro. Valores superiores a 3 como resultado da equação acima definem a produção intraocular de anticorpos⁴¹.

Exames de imagem, incluindo ultrassonografia, tomografia computadorizada e de coerência óptica, angiografia fluoresceínica e ressonância magnética, podem ser de auxílio na localização das larvas e dos granulomas, podendo também ser determinantes para o diagnóstico diferencial de tumores malignos^{12,42,43}. Um padrão sugestivo de toxocaríase ocular à ultrassonografia é a presença de uma banda ou membrana se estendendo do polo posterior a uma massa periférica hiperecogênica¹⁵.

O diagnóstico diferencial de toxocaríase ocular inclui malignidades como principais entidades que devem ser excluídas, especialmente o retinoblastoma. Outros processos patológicos que também devem ser considerados incluem

a toxoplasmose, a cisticercose, a infecção pelo CMV e a doença de Lyme¹².

11.1.4. Tratamento

O manejo dessa forma da doença envolve também a combinação de drogas anti-helmínticas e anti-inflamatórias, visando eliminar os parasitas e controlar a inflamação e a fibrose intraoculares^{2,15,11}. Dessa maneira, pode-se fazer uso de albendazol na dose de 400 mg/

dia para pacientes pediátricos e de 800 mg/dia para adultos por 2 a 4 semanas⁴⁴, combinado com prednisona via oral em dose de 0,5 mg/kg/dia¹⁵. Focos isolados, e com a larva identificada podem se beneficiar do uso da fotocoagulação direta. Correção cirúrgica dos casos com descolamento de retina pode ser uma opção, mas vai depender da extensão e tempo do dano.

Referências

1. FIALHO, P. M. M.; CORRÊA, C. R. S. A Systematic Review of Toxocariasis: A Neglected But High-Prevalence Disease in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 94, n. 6, p. 1193-1199, 2016.
2. PADHI, T. R. *et al.* Ocular parasitoses: A Comprehensive Review. **Survey of Ophthalmology**, v. 62, n. 2, p. 161-189, 2017.
3. MAGNAVAL, J.-F. *et al.* Highlights of Human Toxocariasis. **The Korean Journal of Parasitology**, v. 39, n. 1, p. 1-11, 2001.
4. MARAGHI, S. *et al.* Study on the contamination of Abadan Public Parks Soil with *Toxocara* spp. eggs. **Journal Of Environmental Health Science and Engineering**, v. 12, n. 1, p. 86, 2014.
5. HOTEZ, P. J. Neglected Infections of Poverty in the United States of America. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 6, p. e256, 2008.
6. MOREIRA, G. M. S. G. *et al.* Human Toxocariasis: Current Advances in Diagnostics, Treatment, and Interventions. **Trends in Parasitology**, v. 30, n. 9, p. 456-464, 2014.
7. MACPHERSON, C. N. L. The Epidemiology and Public Health Importance of Toxocariasis: A Zoonosis of Global Importance. **International Journal for Parasitology**, v. 43, n. 12-13, p. 999-1008, 2013.
8. YOKOI, K. *et al.* Clinical Features of Ocular Toxocariasis in Japan. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 11, n. 4, p. 269-275, 2003.
9. AHN, S. J. *et al.* Clinical Features and Course of Ocular Toxocariasis in Adults. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, p. e2938, 2014.
10. SHIELDS, J. A. Ocular toxocariasis. A Review. **Survey of Ophthalmology**, v. 28, n. 5, p. 361-381, 1984.
11. DESPOMMIER, D. Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 2, p. 265-272, 2003.

12. KOCIEŹCKI, J.; KOCIEŹKA, W.; DMITRIEW, A. Toxocariasis of the Organ of Sight – The Complex Pathological and Diagnostic Problem. **Acta Parasitologica**, v. 61, n. 1, p. 1-9, 2016.
13. PARSONS, J. C.; GRIEVE, R. B.; BOWMAN, D. D. Tissue Localization of Excretory-Secretory Antigens of Larval *Toxocara canis* in Acute and Chronic Murine Toxocariasis. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 35, n. 5, p. 974-981, 1986.
14. SCHANTZ, P. M. *Toxocara Larva Migrans* now. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 41, n. 32, p. 21-34, 1989.
15. RUBINSKY-ELEFANT, G. *et al.* Human Toxocariasis: Diagnosis, Worldwide Seroprevalences and Clinical Expression of the Systemic and Ocular Forms. **Annals Of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 104, n. 1, p. 3-23, jan. 2010.
16. MAIZELS, R. M. *Toxocara canis*: Molecular basis of Immune Recognition and Evasion. **Veterinary Parasitology**, v. 193, n. 4, p. 365-374, 2013.
17. PAWLOWSKI, Z. Toxocariasis in humans: Clinical Expression and Treatment Dilemma. **Journal Of Helminthology**, v. 75, n. 4, p. 299-305, 2001.
18. FAN, C.-K.; LIAO, C.-W.; CHENG, Y.-C. Factors Affecting Disease Manifestation of toxocarosis in Humans: Genetics and Environment. **Veterinary Parasitology**, v. 193, n. 4, p. 342-352, 2013.
19. MAGNAVAL, J. F. *et al.* Epidemiology of Human Toxocariasis in La Réunion. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 88, n. 5, p. 531-533, 1994.
20. FINSTERER, J.; AUER, H. Neurotoxocarosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, n. 5, p. 279-287, 2007.
21. LEE, A. C. Y. *et al.* Epidemiologic and Zoonotic Aspects of Ascarid Infections in Dogs and Cats. **Trends In Parasitology**, v. 26, n. 4, p. 155-161, 2010.
22. GAVIGNET, B. *et al.* Cutaneous Manifestations of Human Toxocariasis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 59, n. 6, p. 1031-1042, 2008.
23. STEWART, J. M.; CUBILLAN, L. D. P.; CUNNINGHAM JUNIOR, E. T. Prevalence, clinical features, and causes of Vision Loss Among Patients with Ocular Toxocariasis. **Retina**, v. 25, n. 8, p. 1005-1013, 2005.
24. HOLLAND, C. V.; HAMILTON, C. M. The Significance of Cerebral Toxocariasis: a Model System for Exploring the Link Between Brain Involvement, Behaviour and the Immune Response. **Journal Of Experimental Biology**, v. 216, n. 1, p. 78-83, 2013.
25. SMITH, H. *et al.* How common is human toxocariasis? Towards Standardizing our Knowledge. **Trends In Parasitology**, v. 25, n. 4, p. 182-188, 2009.
26. FILLAUX, J.; MAGNAVAL, J. F. Laboratory Diagnosis of Human Toxocariasis. **Veterinary Parasitology**, v. 193, n. 4, p. 327-336, 2013.

27. DEMELER, J. *et al.* Discrimination of Gastrointestinal Nematode Eggs from Crude Fecal Egg Preparations by Inhibitor-Resistant Conventional and Real-Time PCR. **Plos One**, v. 8, n. 4, p. e61285, 2013.
28. HÜBNER, J.; UHLÍKOVÁ, M.; LEISSOVÁ, M. Diagnosis of the early phase of larval toxocariasis using IgG avidity. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie: casopis Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti J.E. Purkyne*, v. 50, n. 2, p. 67-70, 2001.
29. RYCHLICKI, W. Use of Specific Immunoglobulin G Antibody Avidity in the Differential Diagnosis of Active and Chronic *Toxocara Canis* Infections. **Wiadomosci Parazytologiczne**, v. 50, n. 2, p. 229-236, 2004.
30. LESCANO, S. Z. *et al.* Anti-helmínticos na toxocaríase experimental: efeito na recuperação de larvas de *Toxocara canis* e na resposta humoral. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 1, p. 21-24, 2005.
31. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. DPDx - **Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern: Toxocariasis**. 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/toxocariasis/tx.html>. Acesso em: 22 abr. 2018.
32. BARRIGA, O. O. A Critical Look at the Importance, Prevalence and Control of Toxocariasis and the Possibilities of Immunological Control. **Veterinary Parasitology**, v. 29, n. 2-3, p. 195-234, 1988.
33. LEE, R. M. *et al.* Toxocariasis in North America: A Systematic Review. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, p. e3116, 2014.
34. TAYLOR, M. R. H. The Epidemiology of Ocular Toxocariasis. **Journal Of Helminthology**, v. 75, n. 2, p. 109-118, 2001.
35. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Ocular Toxocariasis: United States, 2009-2010. **MMWR. Morbidity And Mortality Weekly Report.**, v. 60, n. 22, p. 734-736, 2011.
36. SOUZA, Eduardo Cunha de; NAKASHIMA, Yoshitaka. Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis. **Ophthalmology**, v. 102, n. 8, p. 1183-1186, 1995.
37. SABROSA, N. A.; SOUZA, E. C. Nematode Infections of the eye: Toxocariasis and Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis. **Current Opinion In Ophthalmology**, v. 12, n. 6, p. 450-454, 2001.
38. SHARKEY, J. A; MCKAY, P. S. Ocular Toxocariasis in a Patient with Repeatedly Negative ELISA titre to *Toxocara canis*. **British Journal Of Ophthalmology**, v. 77, n. 4, p. 253-254, 1993.
39. YOSHIDA, M. *et al.* Retrospective Study of Ocular Toxocariasis in Japan: Correlation with Antibody Prevalence and Ophthalmological Findings of Patients with uveitis. **Journal Of Helminthology**, v. 73, n. 04, p. 357-361, 1999.
40. AKIYAMA, T.; OHTA, N. Parasite-specific Antibody Profile in the Aqueous Humor of Rabbits with Ocular Toxocariasis. **Parasitology International**, v. 59, n. 2, p. 112-120, 2010.

41. VISSER, L. *et al.* Diagnosis of Ocular Toxocariasis by Establishing Intraocular Antibody Production. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 145, n. 2, p. 369-374, 2008.
42. CELLA, W. *et al.* Ultrasound biomicroscopy findings in peripheral vitreoretinal toxocariasis. **European Journal Of Ophthalmology**, v. 14, n. 2, p. 132-136, 2004.
43. AREVALO, J. F.; ESPINOZA, J. V.; AREVALO, F. A. Ocular Toxocariasis. **Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus**, v. 50, n. 2, p. 76-86, 2013.
44. BARISANI-ASENBAUER, T. *et al.* Treatment of Ocular Toxocariasis with Albendazole. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 287-294, 2001.

12. TOXOPLASMOSE

Diogo Bolsson de Moraes Rocha
 Paulo Renato Petersen Behar
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Mércio Antonio Di Domenico

A toxoplasmose é a doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório, capaz de infectar humanos e diversas outras espécies animais^{1,2}. Cerca de um quarto a um terço da população mundial está infectada pelo parasita^{3,4}. As taxas de soroprevalência mais elevadas são observadas em nações da América Latina e da África tropical, bem como em populações socioeconomicamente desfavorecidas^{1,3}. Dados brasileiros apontam taxas de soropositividade entre 50 a 83% na população adulta⁶. Os indivíduos sob maior risco de desenvolver a doença incluem pacientes com HIV/SIDA (sobretudo com contagens de células T CD4+ abaixo de 100 células/mm³), indivíduos transplantados (em especial recipientes de células-tronco hematopoiéticas), usuários de fármacos imunossupressores e pacientes com câncer^{1,3}.

A toxoplasmose congênita afeta 190.000 crianças em todo o mundo anualmente⁷, com dados brasileiros apontando uma incidência em 0,03% dos nascimentos⁸. Para o feto, o risco de transmissão vertical aumenta conforme a idade gestacional⁹.

Dentro do ciclo vital do *T. gondii*, o gato doméstico e outros felídeos atuam como hospedeiros definitivos, cabendo ao ser humano e a outros mamíferos o papel de hospedeiros intermediários^{1,2}. Formas variadas de transmissão para o homem existem, sendo de maior importância o contato com e o consumo de água ou de alimentos contaminados a partir de fezes de felinos infectados, a ingestão de carne crua ou mal cozida contendo cistos do parasita e a transmissão transplacentária^{1,2,9,10}. No Brasil, a água contaminada foi identificada como o principal vetor de infecção para os humanos¹¹.

Uma vez dentro do organismo, os parasitas atingem a circulação sanguínea como taquizoítos, forma do *T. gondii* capaz de invasão

de células do hospedeiro e de replicação rápida dentro das mesmas, as quais são destruídas pela liberação dos protozoários, resultando em um ciclo de destruição celular e disseminação sistêmica^{1,9,12,5}. Por essas características, a fase de taquizoíta gera necrose e destruição tecidual, com consequente ativação da resposta imune celular e pró-inflamatória, sendo responsável pelas manifestações clínicas da doença^{5,9,12}. Devido à atuação do sistema imune, a fase de replicação ativa é limitada, e o parasita se instala nos tecidos sob a forma de cistos repletos de bradizoítos. Esses ficam dormentes durante a vida do hospedeiro, porém retêm a capacidade de causar doença e nova fase de replicação no advento da imunossupressão^{1,5,9,12,13}.

A infecção por *T. gondii* é assintomática em 90% dos casos, gerando manifestações inespecíficas e autolimitadas no restante dos pacientes, as quais se assemelham àquelas causadas por outras infecções de diferentes etiologias^{1,10}. Nos indivíduos sintomáticos, pode haver febre, linfadenite, retinocoroidite ou, como manifestações raras, miocardite ou miosite¹⁰. Pacientes imunossuprimidos podem sofrer de formas graves da doença, como encefalite, bem como podem apresentar curso agudo com piora clínica e morte em dias a semanas^{1,10}. Os recém-nascidos acometidos pela doença congênita podem apresentar atrasos de desenvolvimento e lesões oculares, as quais constituem o sinal mais frequente dessa forma de infecção^{10,14,15}.

A detecção de anticorpos IgG e IgM contra o *T. gondii* é o teste diagnóstico padrão, sendo utilizado principalmente no diagnóstico de pacientes e de recém-nascidos sintomáticos e no rastreio de mulheres querendo engravidar, de gestantes e de doadores e recipientes de órgãos^{1,16}. Em pacientes imunocompetentes, a sorologia de IgG é altamente sensível¹⁰. Nos pacientes imunocomprometidos, porém, a

detecção de anticorpos pode não ser confiável, sendo utilizados preferencialmente métodos moleculares ou de detecção direta do parasita, os quais sofrem de sensibilidade variável, não sendo capazes de excluir o diagnóstico em pacientes com alta probabilidade de apresentar a doença^{1,10,17}.

As bases do tratamento da toxoplasmose são a terapia antibiótica combinada e, quando possível, a restituição do sistema imune do paciente¹. As drogas mais utilizadas são a sulfadiazina e a pirimetamina, prescritas por até 4 a 6 semanas após a melhora dos sintomas^{1,18}. A profilaxia secundária deve iniciar após o fim do tratamento da infecção aguda e deve ser mantida enquanto durar a imunossupressão do indivíduo¹. No paciente com HIV/SIDA, a profilaxia secundária da toxoplasmose pode ser descontinuada caso haja boa resposta à TARV com níveis de células T CD4+ acima de 200 células/mm³ por mais de 6 meses¹⁹. Para o tratamento da gestante infectada, utiliza-se espiramicina – caso a infecção ocorra em até 18 semanas de gestação – ou o regime combinado de sulfadiazina e de pirimetamina, se a infecção acontecer após as 18 semanas de gravidez^{12,16}.

A prevenção primária da toxoplasmose depende tanto de medidas individuais, como da lavagem de mãos e dos alimentos, cozimento adequado da carne e cuidados com gatos domésticos, quanto de iniciativas de larga escala, como controle do suprimento hídrico, técnicas produtivas que evitem a contaminação de animais de abate e rastreamento de gestantes^{1,5,20}.

12.1. Toxoplasmose ocular

O *T. gondii* constitui o principal agente responsável por inflamações intraoculares em pacientes adultos e pediátricos^{10,21,22}, sendo uma causa evitável de cegueira⁹. Apesar de sua clara importância, a toxoplasmose ocular ainda é uma doença subdiagnosticada e que exige maiores esforços para seu controle⁵.

12.1.1. Epidemiologia

A maioria dos casos de toxoplasmose ocular é secundária à infecção adquirida após

o nascimento^{4,23,24}. O padrão de prevalência da retinocoroidite toxoplasmática é semelhante ao da toxoplasmose sistêmica, com altas taxas na América Latina, na África e em partes da Ásia⁵. Estudo conduzido em uma cidade do Sul do Brasil apontou uma prevalência de toxoplasmose ocular de 17%²⁵. Partindo do diagnóstico de uveíte, a toxoplasmose foi identificada como etiologia do quadro em 2,8% a 14% dos casos em diversos estudos de diferentes países^{26,27}. A recorrência da toxoplasmose ocular ocorre em até 80% dos pacientes^{28,29}. Considerando a doença congênita, deve-se ressaltar que cerca de 80% das crianças irão sofrer lesões oculares até atingirem a adolescência, caso não seja oferecido o tratamento adequado^{30,31}.

Fatores de risco para a ocorrência de toxoplasmose ocular incluem: sexo masculino, idade avançada, consumo de carne crua, mal cozida, defumada ou seca e prática frequente de atividades como jardinagem^{25,32,33}. Polimorfismos em diferentes genes, inclusive do sistema HLA, também foram identificados como fatores de risco para a ocorrência ou para o aumento de gravidade da doença^{34,35}. A presença de SIDA também contribui para a ocorrência de toxoplasmose ocular grave e com curso atípico⁵. Fatores de risco para recorrência incluem idade avançada e gravidez^{28,36,37}.

12.1.2. Fisiopatologia

A via de entrada do *T. gondii* no olho é a circulação sanguínea, por meio da qual o parasita atinge a coróide e a retina³⁸. As manifestações clínicas verificadas na doença ocular decorrem da destruição tecidual gerada pelos parasitas e, em grande parte, da própria resposta imune do organismo, com os sintomas visuais sendo tipicamente fruto da inflamação intraocular e vítrea^{5,9,12,39}. Células Th1 e Th17 desempenham importantes papéis dentro da imunopatologia da doença, assim como as citocinas interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-10 (IL-10), essa última com função anti-inflamatória e modulatória da doença aguda^{5,40,41}.

12.1.3. Manifestações clínicas

A doença pode ser assintomática ou ocasionar visualização de moscas volantes ou de escotomas, fotofobia, visão turva, perda de acuidade visual (a qual pode ser permanente), perda da visão de cores, defeitos de campo visual ou dor ocular^{12,42,43}. O prejuízo à acuidade visual depende de fatores como localização e extensão das lesões, as quais são mais danosas quanto maiores ou mais perto de estruturas como a mácula ou o disco óptico, com até 24% dos casos apresentando acuidade visual igual ou inferior a 20/200 em um dos ou em ambos os olhos^{11,28,31,43,44}. A toxoplasmose ocular pode ou não (o que é mais comum) estar associada a achados sistêmicos^{11,45,46}. No paciente imunocompetente, a retinocoroidite (RC) toxoplasmica tende à resolução espontânea dos sintomas em 2 a 3 meses²².



Figura 12.1. Toxoplasmose aguda recorrente – focos de RC. A zona pigmentada corresponde a um foco cicatricial, enquanto nas margens observam-se as recidivas (focos esbranquiçados e mal definidos, chamados de lesões satélites). Vasos com sinais de envolvimento e hemorragias junto do disco óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

A apresentação típica da toxoplasmose ocular é a de retinocoroidite, a qual se apresenta como lesão necrotizante focal, branco-amare-

lada, com limites imprecisos, e frequentemente adjacente a lesões antigas (focos pigmentados) já cicatrizadas, demonstrando o caráter recorrente da doença^{5,9,12}.

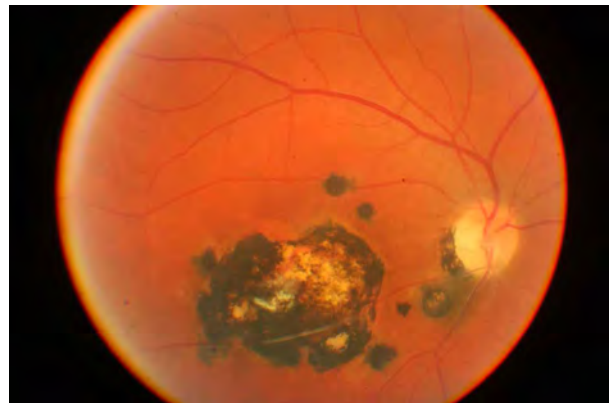


Figura 12.2. Toxoplasmose – múltiplos focos cicatriciais. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Verifica-se, associado a RC, o envolvimento inflamatório do humor vítreo (vitrite), cuja intensidade pode obscurecer a visualização do fundo de olho, gerando a imagem clássica de “farol na neblina”^{9,47}. Ainda, pode haver vasculite ou hemorragia associadas, bem como uveíte anterior^{12,11}. As lesões ativas apresentam aparência algodonsa e coloração branco-acinzentada, com posterior cicatrização de maneira centrípeta ao longo de dois a quatro meses, resultando em cicatriz hiperpigmentada^{5,11,12}. A elevação de pressão intraocular pode ocorrer em 30% dos pacientes com toxoplasmose ocular⁴⁸. Nos pacientes imunossuprimidos, a doença apresenta menor inflamação, porém tende a ser mais agressiva e extensa, podendo se apresentar de maneira multifocal e bilateral. Características semelhantes podem ocorrer no hospedeiro idoso^{9,11}. A doença congênita é também com maior frequência bilateral^{2,5}, além de apresentar taxa significativa de acometimento central, o qual ocorreu em 52% dos casos em uma coorte^{9,49}.



Figura 12.3. Cicatriz macular de toxoplasmose congênita. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 12.4. Toxoplasmose aguda recidivante justapapilar. Lesão antiga (escura) inframacular. Lesão ativa chegando às margens do disco. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Achados clínicos menos comuns da toxoplasmose ocular incluem esclerite, iridociclite, ciclite heterocrômica de Fuchs, uveíte intermediária, obstrução vascular retiniana, retinopatia pigmentar unilateral mimetizando retinite pigmentosa, coroidite sem retinite, neurorretinite e neuropatia óptica^{9,39,50,51}. A toxoplasmose retiniana externa puntata constitui uma apresentação atípica da doença caracterizada por multifocalidade de pequenas lesões nas camadas profundas da retina e no epitélio pigmentar, as quais não são acompanhadas por

inflamação vítrea significativa⁵. Complicações da toxoplasmose ocular incluem glaucoma, catarata, hemorragia vítrea, sinéquias posteriores, neovascularização coroídea, atrofia de nervo óptico e descolamento da retina^{5,48,52,53}.

12.1.4. Diagnóstico

A toxoplasmose ocular é um diagnóstico eminentemente clínico, baseado nos achados clássicos de RC necrotizante focal com lesões satélites cicatrizadas, o qual pode ser apoiado por confirmação laboratorial^{2,5,9,11,12}. A pesquisa sorológica de anticorpos anti-*T. gondii* é um dos critérios necessários ao diagnóstico em pacientes imunocompetentes que se apresentam com uveíte ou retinocoroidite^{1,12}. Trata-se de um exame pouco específico, porém altamente sensível, sendo o resultado negativo geralmente capaz de excluir o diagnóstico, apesar de raros casos falso-negativos²⁶. A pesquisa de IgM no neonato é confirmatória de infecção congênita, dado o fato de que essa classe de anticorpos não é capaz de cruzar a barreira placentária⁹.

Quando a doença se apresenta de forma atípica, ou há achados clínicos clássicos em paciente imunocomprometido soronegativo, testes adicionais sorológicos ou moleculares no humor aquoso ou vítreo podem ser recomendados^{12,5}. A síntese intraocular de anticorpos pode ser avaliada pelo coeficiente de Goldmann-Witmer, método de melhor sensibilidade que as técnicas de PCR, porém dependente do estado imune^{12,55}. Valores superiores a 3 são considerados confirmatórios⁵⁶. O exame de PCR em amostras intraoculares, por outro lado, é altamente específico e, dentre todas as técnicas expostas, é a única recomendada para a avaliação do paciente imunocomprometido^{10,55,57,58}. Trata-se de um exame de sensibilidade variável, a qual pode ser melhorada pela associação com outros métodos, como o coeficiente de Goldmann-Witmer, combinação que elevou a sensibilidade para 93%⁵⁹.

A tomografia de coerência óptica de domínio espectral pode ser útil para o diagnóstico ao demonstrar o impacto das alterações morfológicas, mas não é indispensável^{60,61}.

A toxoplasmose ocular tem como diagnósticos diferenciais a coroidite multifocal, a sarcoidose, a síndrome de histoplasmose ocular presumida e as infecções herpética, sifilítica e tuberculosa intraoculares⁵.

12.1.5. Tratamento

Os objetivos do tratamento da toxoplasmose ocular são amenizar o quadro agudo, diminuindo sua duração e gravidade, e reduzir o risco de perda visual permanente e de recorrência^{43,62,63}. Infelizmente, as drogas atualmente disponíveis não são capazes de erradicar o *T. gondii* encistado, sendo efetivas somente para cessar a multiplicação do parasita^{2,43}. As indicações de tratamento incluem lesões com extensão superior a dois diâmetros de disco óptico; lesões dentro das arcadas vasculares, na mácula ou próximas ao disco óptico; apresentações atípicas e retinocoroidite na presença de imunossupressão^{5,9,12}. De maneira semelhante, o uso de corticosteroides, os quais são frequentemente associados aos antimicrobianos, fica indicado na presença de vitrite grave, lesões próximas à fóvea ou ao disco óptico, lesões extensas ou redução da acuidade visual⁶⁴.

Nesse contexto, as principais drogas utilizadas na terapêutica da toxoplasmose ocular são a sulfadiazina (4 g/dia em dose única nos primeiros dois dias e dividida em quatro tomadas diárias posteriormente), a pirimetamina (200 mg no primeiro dia, seguida de 50 a 75 mg/dia) e os corticosteroides (prednisona com dose entre 0,5 e 1 mg/kg/dia), todas administradas por via oral, com a possível adição de um quarto antimicrobiano, como a clindamicina ou a azitromicina^{2,5,10,12}. O tratamento dura entre um a dois meses. No paciente pediátrico, utilizam-se sulfadiazina na dose de 50 mg/kg duas vezes ao dia e pirimetamina 2 mg/kg na primeira dose com redução posterior para

1 mg/kg/dia. O tratamento tem duração de quatro a cinco semanas ou, no caso de doença congênita, de um ano⁶⁵. A pirimetamina pode causar leucopenia ou plaquetopenia⁶⁶, sendo necessária a associação de ácido fólico ao regime antimicrobiano^{19,66} e controle semanal de hemograma, contagem de plaquetas e urinálise, bem como o rastreamento de sangramentos na anamnese e no exame clínico do paciente.

Além desse regime clássico, a combinação de sulfametoxazol e trimetoprim pode ser considerada^{67,68}. O uso de injeções intravítreas de clindamicina e de dexametasona é uma alternativa efetiva que reduz os efeitos adversos sistêmicos^{12,69}.

Deve-se ressaltar, porém, a falta de consenso acerca de questões como posologia, indicações e momento de início do tratamento e duração do mesmo¹¹, com duas revisões sistemáticas recentes demonstrando a carência de evidências quanto à melhora de desfechos visuais com o uso das drogas disponíveis^{2,43}. Assim, devem-se tomar decisões terapêuticas individualizadas^{2,11}.

A profilaxia secundária é recomendada para pacientes que sofrem de recorrências múltiplas ou graves¹², podendo também ser considerada nos casos de lesões ameaçadoras à visão ou de imunossupressão mantida^{9,70}. A associação de sulfametoxazol e trimetoprim pode ser utilizada para essa finalidade^{70,71}.

Na gestante, o tratamento de toxoplasmose ocular deve sofrer alterações, devido ao potencial teratogênico da pirimetamina e à capacidade da sulfadiazina de causar *kernicterus*¹¹. Em uma série de casos, a combinação da clindamicina com a atovaquona ou a azitromicina demonstrou ser segura, desde que a duração da terapia seja cuidadosamente ajustada conforme a resposta da paciente⁷².

Referências

1. THEEL, E. S.; PRITT, B. S. Parasites. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 4, p. 411-466, 2016.
2. JASPER, S. *et al.* Corticosteroids as Adjuvant Therapy for Ocular Toxoplasmosis. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 1, n. 1, p. CD007417, 2017.
3. ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDÉ, M.-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 2, p. 264-296, 2012.
4. PLEYER, U.; SCHLÜTER, D.; MÄNZ, M. Ocular Toxoplasmosis: Recent Aspects of Pathophysiology and Clinical Implications. **Ophthalmic Research**, v. 52, n. 3, p. 116-123, 2014.
5. MAENZ, M. *et al.* Ocular Toxoplasmosis Past, Present and New Aspects of an Old Disease. **Progress In Retinal And Eye Research**, v. 39, p. 77-106, 2014.
6. OREFICE, F.; BAHIA-OLIVEIRA, L. M. Toxoplasmose. *In*: OREFICE, F. (Ed.) **Uveíte Clínica e Cirúrgica**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2005. p. 699-804.
7. TORGERSON, P. R.; MASTROIACOVO, P. The global Burden of Congenital Toxoplasmosis: a Systematic Review. **Bulletin Of The World Health Organization**, v. 91, n. 7, p. 501-508, 2013.
8. CAMARGO NETO, E. *et al.* High Prevalence of Congenital Toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year Prospective Neonatal Screening Study. **International Journal Of Epidemiology**, v. 29, n. 5, p. 941-947, 2000.
9. PADHI, T. R. *et al.* Ocular parasitoses: A Comprehensive Review. **Survey Of Ophthalmology**, v. 62, n. 2, p. 161-189, 2017.
10. MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **The Lancet**, v. 363, n. 9425, p. 1965-1976, 2004.
11. LIMA, G. S. C.; SARAIVA, P. G. C.; SARAIVA, F. P. Current Therapy of Acquired Ocular Toxoplasmosis: A Review. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, v. 31, n. 9, p. 511-517, 2015.
12. OZGONUL, C.; BESIRLI, C. G. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. **Ophthalmic Research**, v. 57, n. 1, p. 1-12, 2017.
13. LIM, S. J. *et al.* Prevalence of *Toxoplasma Gondii* and *Toxocara Canis* Among Patients with Uveitis. **Ocular Immunology And Inflammation**, v. 22, n. 5, p. 360-366, 2014.
14. GUERINA, N. G. *et al.* Neonatal Serologic Screening and Early Treatment for Congenital *Toxoplasma Gondii* Infection. **New England Journal Of Medicine**, v. 330, n. 26, p. 1858-1863, 1994.
15. DUNN, D. *et al.* Mother-to-child Transmission of Toxoplasmosis: Risk Estimates for Clinical Counselling. **The Lancet**, v. 353, n. 9167, p. 1829-1833, maio 1999.
16. MONTOYA, J. G.; REMINGTON, J. S. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* infection during Pregnancy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 554-566, 2008.

17. KHOURY, H. *et al.* Successful Treatment of Cerebral Toxoplasmosis in a Marrow Transplant Recipient: Contribution of a PCR Test in Diagnosis and Early Detection. **Bone Marrow Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 409-411, 1999.
18. BARRATT, J. L. N. *et al.* Importance of Nonenteric Protozoan Infections in Immunocompromised People. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 795-836, 2010.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
20. DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 267-299, 1998.
21. HOLLAND, G. N. Ocular Toxoplasmosis: a Global Reassessment. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 136, n. 6, p. 973-988, 2003.
22. BUTLER, N. J. *et al.* Ocular Toxoplasmosis II: Clinical Features, Pathology and Management. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 41, n. 1, p. 95-108, 2013.
23. GILBERT, R. E.; STANFORD, M. R. Is Ocular Toxoplasmosis Caused by Prenatal or Postnatal Infection? **British Journal Of Ophthalmology**, v. 84, n. 2, p. 224-226, 2000.
24. FURTADO, J. M. *et al.* *Toxoplasma gondii* Migration within and Infection of Human Retina. **Plos One**, v. 8, n. 2, p. e54358, 2013.
25. JONES, J. L. *et al.* Recently Acquired *Toxoplasma gondii* Infection, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 582-587, 2006.
26. PIVETTI-PEZZI, P. *et al.* Endogenous Uveitis: An Analysis of 1,417 Cases. **Ophthalmologica**, v. 210, n. 4, p. 234-238, 1996.
27. FURTADO, J. M. *et al.* Ocular Toxoplasmosis I: Parasitology, Epidemiology and Public health. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 41, n. 1, p. 82-94, 2013.
28. BOSCH-DRIESSEN, L. E. H. *et al.* Ocular Toxoplasmosis: Clinical Features and Prognosis of 154 patients. **Ophthalmology**, v. 109, n. 5, p. 869-878, 2002.
29. HOVAKIMYAN, A.; CUNNINGHAM JR, E. Ocular Toxoplasmosis. **Ophthalmology Clinics Of North America**, v. 15, n. 3, p. 327-332, 2002.
30. KOPPE, J. G.; LOEWER-SIEGER, D. H.; DE ROEVER-BONNET, H. Results Of 20-Year Follow-Up Of Congenital Toxoplasmosis. **The Lancet**, v. 327, n. 8475, p. 254-256, 1986.
31. MELAMED, J. *et al.* Ocular Manifestations of Congenital Toxoplasmosis. **Eye**, v. 24, n. 4, p. 528-534, 2010.

32. PORTELA, R. W. D. *et al.* A Multihousehold Study Reveals a Positive Correlation between Age, Severity of Ocular Toxoplasmosis, and Levels of Glycoinositolphospholipid-Specific Immunoglobulin A. **The Journal Of Infectious Diseases**, v. 190, n. 1, p. 175-183, 2004.
33. DUBEY, J. P. *et al.* Toxoplasmosis in Humans and Animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v. 139, n. 11, p. 1375-1424, 2012.
34. MEENKEN, C. *et al.* HLA typing in Congenital Toxoplasmosis. **British Journal Of Ophthalmology**, v. 79, n. 5, p. 494-497, 1995.
35. CORDEIRO, C. A. *et al.* Interleukin-6 Gene Polymorphism (-174 G/C) is Associated with Toxoplasmic Retinochoroiditis. **Acta Ophthalmologica**, v. 91, n. 4, p. e311-e314, 2013.
36. GARWEG, J. G. *et al.* Reactivation of Ocular Toxoplasmosis During Pregnancy. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 112, n. 2, p. 241-242, 2005.
37. HOLLAND, G. N. *et al.* Analysis of Recurrence Patterns Associated with Toxoplasmic Retinochoroiditis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 145, n. 6, p. 1007-1013, 2008.
38. DUBEY, J. P. Long-term Persistence of *Toxoplasma gondii* in Tissues of Pigs Inoculated with *T. gondii* Oocysts and Effect of Freezing on Viability of Tissue cysts in pork. **American Journal Of Veterinary Research**, v. 49, n. 6, p. 910-913, 1988.
39. HOLLAND, G. N. Ocular Toxoplasmosis: a Global Reassessment. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 137, n. 1, p. 1-17, 2004.
40. NAGINENI, C. N.; DETRICK, B.; HOOKS, J. J. *Toxoplasma gondii* Infection Induces Gene Expression and Secretion of Interleukin 1 (IL-1), IL-6, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, and Intercellular Adhesion Molecule 1 by Human Retinal Pigment Epithelial Cells. **Infection And Immunity**, v. 68, n. 1, p. 407-410, 2000.
41. FURTADO, J. M. *et al.* *Toxoplasma gondii* tachyzoites Cross Retinal Endothelium Assisted by Intercellular Adhesion molecule-1 in vitro. **Immunology And Cell Biology**, v. 90, n. 9, p. 912-915, 2012.
42. NUSSENBLATT, R. B. Ocular Toxoplasmosis. **Jama**, v. 271, n. 4, p. 304-307, 1994.
43. PRADHAN, E. *et al.* Antibiotics versus no treatment for toxoplasma retinochoroiditis. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 20, n. 5, p. CD002218, 2016.
44. HARRELL, M.; CARVOUNIS, P. E. Current Treatment of *Toxoplasma* Retinochoroiditis: An Evidence-Based Review. **Journal Of Ophthalmology**, v. 2014, p. 1-7, 2014.
45. SAFADI, M. A. P. *et al.* Clinical Presentation and Follow up of Children with Congenital Toxoplasmosis in Brazil. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. 325-331, 2003.
46. BERRÉBI, A. *et al.* Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, v. 203, n. 6, p. e552.e1-552.e6, 2010.
47. PARK, Y.-H.; NAM, H.-W. Clinical Features and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. **The Korean Journal Of Parasitology**, v. 51, n. 4, p. 393-399, 2013.

48. DODDS, E. M. *et al.* Intraocular Inflammation Associated with Ocular Toxoplasmosis: Relationships at Initial Examination. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 146, n. 6, p. 856-865.e2, 2008.
49. PHAN, L. *et al.* Longitudinal Study of New Eye Lesions in Children with Toxoplasmosis Who Were Not Treated During the First Year of Life. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 146, n. 3, p. 375-384.e4, 2008.
50. ABREU, M. T.; BELFORT, R.; HIRATA, P. S. Fuch' Heterochromic Cyclitis and Ocular Toxoplasmosis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 93, n. 6, p. 739-744, 1982.
51. ECKERT, G. U.; MELAMED, J.; MENEGAZ, B. Optic Nerve Changes in Ocular Toxoplasmosis. **Eye**, v. 21, n. 6, p. 746-751, 2006.
52. FINE, S. L. *et al.* Choroidal Neovascularization as a late Complication of Ocular Toxoplasmosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 91, n. 3, p. 318-322, 1981.
53. BOSCH-DRIESSEN, L. H. *et al.* Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. **Ophthalmology**, v. 107, n. 1, p. 36-40, 2000.
54. BIDGOLI, S.; KOCH, P.; CASPERS, L. Chorioretinite Toxoplasmique: PCR positive du vitré malgré une sérologie négative pour *Toxoplasma gondii*. **Journal Français D'ophtalmologie**, v. 34, n. 6, p. 384.e1-384.e5, 2011.
55. ROTHOVA, A. *et al.* Usefulness of Aqueous Humor Analysis for the Diagnosis of Posterior Uveitis. **Ophthalmology**, v. 115, n. 2, p. 306-311, 2008.
56. GROOT-MIJNES, J. D. F. *et al.* Polymerase Chain Reaction and Goldmann-Witmer Coefficient Analysis Are Complimentary for the Diagnosis of Infectious Uveitis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 141, n. 2, p. 313-318, 2006.
57. VILLARD, O. *et al.* Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Immunoblotting, and PCR for Diagnosis of Toxoplasmic Chorioretinitis. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 8, p.3537-3541, 2003.
58. GARWEG, J. G.; GROOT-MIJNES, J. D. F.; MONTROYA, J. G. Diagnostic Approach to Ocular Toxoplasmosis. **Ocular Immunology And Inflammation**, v. 19, n. 4, p. 255-261, 2011.
59. FEKKAR, A. *et al.* Comparison of Immunoblotting, Calculation of the Goldmann-Witmer Coefficient, and Real-Time PCR Using Aqueous Humor Samples for Diagnosis of Ocular Toxoplasmosis. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 6, p. 1965-1967, 2008.
60. ORÉFICE, J. L. *et al.* Spectral Optical Coherence Tomography findings in patients with Ocular Toxoplasmosis and Active Satellite Lesions (MINAS Report 1). **Acta Ophthalmologica**, v. 91, n. 1, p. e41-e47, 2012.
61. GOLDENBERG, D. *et al.* Vitreal, retinal, and Choroidal Findings in Active and Scarred Toxoplasmosis Lesions: a Prospective Study by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. **Graefe's Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology**, v. 251, n. 8, p. 2037-2045, 2013.

62. ROTHOVA, A. *et al.* Therapy of Ocular Toxoplasmosis. **International Ophthalmology**, v. 13, n. 6, p. 415-419, 1989.
63. ROTHOVA, A. *et al.* Therapy for Ocular Toxoplasmosis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 115, n. 4, p. 517-523, 1993.
64. HOLLAND, G. N.; LEWIS, K. G. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 134, n. 1, p. 102-114, 2002.
65. DE-LA-TORRE, A. *et al.* Therapy for Ocular Toxoplasmosis. **Ocular Immunology And Inflammation**, v. 19, n. 5, p. 314-320, 2011.
66. DORANGEON, P. H. *et al.* The risks of Pyrimethamine-sulfadoxine Combination in the Prenatal Treatment of Toxoplasmosis. **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, v. 21, p. 546-556, 1992.
67. OPREMCAK, E. M.; SCALES, D. K.; SHARPE, M. R. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Therapy for Ocular Toxoplasmosis. **Ophthalmology**, v. 99, n. 6, p. 920-925, jun. 1992.
68. SOHEILIAN, M. *et al.* Prospective Randomized Trial of Trimethoprim/Sulfamethoxazole versus Pyrimethamine and Sulfadiazine in the Treatment of Ocular Toxoplasmosis. **Ophthalmology**, v. 112, n. 11, p. 1876-1882, 2005.
69. SOHEILIAN, M. *et al.* Randomized Trial of Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone versus Pyrimethamine, Sulfadiazine, and Prednisolone in Treatment of Ocular Toxoplasmosis. **Ophthalmology**, v. 118, n. 1, p. 134-141, 2011.
70. FELIX, J. P. F. *et al.* Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Placebo to Reduce the Risk of Recurrences of Toxoplasma Gondii Retinochoroiditis: Randomized Controlled Clinical Trial. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 157, n. 4, p. 762-766.e1, 2014.
71. SILVEIRA, C. *et al.* The Effect of Long-term Intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole Treatment on Recurrences of Toxoplasmic Retinochoroiditis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 134, n. 1, p. 41-46, 2002.
72. KUMP, L. I.; ANDROUDI, S. N.; FOSTER, C. S. Ocular Toxoplasmosis in Pregnancy. **Clinical And Experimental Ophthalmology**, v. 33, n. 5, p. 455-460, 2005.

13. CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Fábio Bondar
Gabriel Bondar
Carla Bastos da Costa Almeida
Rafael Fabiano Machado Rosa
Marne de Freitas Gomes

13.1. Definição

A cardiopatia isquêmica é a condição em que há um aporte inadequado de sangue e de oxigênio para o miocárdio. Essa é causada, principalmente, pela doença aterosclerótica, que promove um desequilíbrio entre o aporte e a demanda de oxigênio no miocárdio¹.

13.2. Epidemiologia

As doenças cardiovasculares, atualmente, são a principal causa de morte em países desenvolvidos, e provavelmente serão, em 2020, a principal causa de óbito em países em desenvolvimento²⁻⁶. Dentre elas, a mais prevalente é a isquemia miocárdica, a qual correspondeu a 31% dos casos de morte no Brasil em 2011, sendo a principal causa de óbito no país^{7,8}.

Como fatores de risco para a cardiopatia isquêmica, destaca-se o forte impacto de fatores ambientais, tais como sedentarismo, dieta rica em gorduras e altamente calórica, dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito, embora também possa haver influência de fatores genéticos^{1,9}.

13.3. Consequências oculares da cardiopatia isquêmica

Os fatores de risco para doença cardíaca, tais como hipertensão, tabagismo e hipercolesterolemia, também são fatores de risco para doenças isquêmicas oculares.

13.3.1. Síndrome de pseudoexfoliação

13.3.1.1. Definição

A síndrome de pseudoexfoliação (SPEX) é caracterizada por depósitos fibrilares no segmento anterior do olho. Esses depósitos esbranquiçados são encontrados no tecido subconjuntival, na margem pupilar, no epitélio ciliar, no epitélio e na cápsula do cristalino, no

epitélio pigmentado da íris, na malha trabecular, na córnea, na zônula, nos tecidos moles orbitais, no estroma iriano e nos vasos sanguíneos da íris. Esses depósitos podem ser encontrados também em outras partes do corpo, incluindo pele, coração, pulmões, fígado, rins e meninges¹⁰. Diversos estudos demonstraram associação entre a SPEX e as doenças coronarianas¹¹.

13.3.1.2. Epidemiologia

A SPEX ocorre principalmente em indivíduos idosos, acometendo cerca de 30% da população com idade igual ou superior a 60 anos¹². Observa-se um padrão de distribuição geográfico, apresentando uma maior prevalência entre os indivíduos oriundos de países escandinavos e mediterrâneos^{12,13}. Além disso, na investigação genética, observa-se uma relação com transmissão materna da doença, relacionada à mitocôndria, e o envolvimento dos antígenos HLA^{12,13}.

13.3.1.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome ainda não é totalmente conhecida. Sugere-se que seja causada pela síntese excessiva e pelo acúmulo progressivo de material fibrilar em diferentes tecidos, como a fibrina¹⁴. Porém, embora ainda não haja um consenso sobre o desenvolvimento da doença, sabe-se que existe uma ligação genética relacionada ao gene *LOXL1*¹⁰.

13.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

Há diversos possíveis achados da doença, sendo muitos destes relacionados à fibrose produzida pela deposição de material. Alguns dos achados consistem de íris rígida, com reduzida resposta a colírios midriáticos; pseudoatrofia peripupilar; deposição de material esbranquiçado na cápsula anterior do cristali-

no; degeneração e obliteração dos vasos da íris; hemorragia intraestromal; aumento da pressão intraocular; edema de córnea; pseudouveíte e redução da pressão parcial de oxigênio na câmara anterior^{10,13,15-21}. Desse modo, as principais consequências da SPEX são o glaucoma crônico de ângulo aberto e a catarata, especialmente do tipo nuclear²².

O diagnóstico é clínico, realizado por meio da observação, com a pupila dilatada, com evidência de material de depósito da SPEX na superfície anterior do cristalino. Como um diagnóstico precoce é capaz de alterar o prognóstico pós-tratamento, o exame biomicroscópico de alta resolução é fundamental²².



Figura 13.1. Aspecto exfoliativo detectado na biomicroscopia. **Fonte:** acervo de Dr Manuel Augusto Pereira Vilela.

13.3.1.5. Tratamento

Não existe um tratamento específico para a SPEX. Assim, devem-se tratar as possíveis complicações, como o glaucoma e a catarata, quando presentes.

Nesses pacientes, a cirurgia que envolve o tratamento da catarata, por exemplo, deve ser realizada com maior precaução. Isso porque

tais pacientes apresentam um maior número de complicações, como ruptura da zônula e da barreira hemato-aquosa, perda de vítreo, fibrose e retração da cápsula anterior, catarata secundária e a descentração ou luxação da lente intraocular²².

13.3.2. Outras afecções relacionadas à cardiopatia isquêmica

Outras doenças oculares podem ser marcadores da doença cardíaca. Nesse grupo, encontram-se a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a retinopatia hipertensiva e as oclusões vasculares, dentre outras²³. Relação entre o calibre (casos com estreitamento arterial) e o padrão de trajeto vascular arterial e venoso retiniano (tortuosidade) e a coronariopatia vem sendo descrita, servindo como biomarcadores de extensão e de severidade de isquemia miocárdica. Dilatação venular retiniana parece ter valor preditivo para aumento do risco de isquemia cerebral e eventos cardiovasculares em mulheres. Portadores desses sinais chegam a ter 3 vezes mais riscos de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva²⁴⁻²⁸.



Figura 13.2. Dilatação venular retiniana. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Referências

1. LONGO, D.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 18. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2012.
2. KOHLI, P.; CANNON, C. P. Acute coronary syndromes in 2011: Walking the Tightrope Between Efficacy and Bleeding. **Nature Reviews Cardiology**, v. 9, p. 69-71, 2012.
3. FUSTER, V.; LEWIS, A. Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of vascular biology. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 2126-2146, 1994.
4. FALK, E.; SHAH, P. K.; FUSTER, V. Coronary Plaque Disruption. **Circulation**, v. 92, n. 3, p. 657-671, 1995.
5. ROGERS, W. J. *et al.* Trends in Presenting Characteristics and Hospital Mortality Among Patients with ST Elevation and non-ST Elevation Myocardial Infarction in the National Registry of Myocardial infarction from 1990 to 2006. **American Heart Journal**, v. 156, n. 6, p. 1026-34, 2008.
6. LLOYD-JONES, D. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update: a Report From American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 119, n. 3, p. 480-486, 2009.
7. MALTA, D. C.; NETO, O. L. M.; SILVA, J. J. B. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
8. RIBEIRO, A. L. *et al.* Cardiovascular health in Brazil: Trends and perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422-433, 2016.
9. GUS, I. Prevenção da Cardiopatia Isquêmica. O investimento na Saúde. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 5, p. 351-353, 1998.
10. EYEWIKI. **Pseudoexfoliation Syndrome**. Disponível em: http://eyewiki.aao.org/Pseudoexfoliation_Syndrome. Acesso em: 5 fev. 2018.
11. FRENCH, D. D.; MARGO, C. E.; HARMAN, L. E. Ocular pseudoexfoliation and cardiovascular disease: A national cross-section comparison study. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 4, n. 10, p. 468-473, 2012.
12. RITCH, R.; SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. Exfoliation Syndrome. **Survey of Ophthalmology**, v. 45, n. 4, p. 265-315, 2001.
13. RITCH, R. Exfoliation syndrome: the most Common Identifiable Cause of Open-angle glaucoma. **Journal of Glaucoma**, v. 3, n. 2, p. 176-177, 1994.
14. SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. *et al.* Increased Extracellular Deposition of fibrillin-1 Containing Fibrils in Pseudoexfoliation Syndrome. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 38, n. 5, p. 970-84, 1997.

15. VON DER LIPPE, I.; KÜCHLE, M.; NAUMAN, G. O. H. Pseudoexfoliation Syndrome as a risk Factor for Acute Ciliary Block Angle Closure Glaucoma. **Archives of Ophthalmology**, v. 71, n. 2, p. 277-279, 1993.
16. HELBIG, H. *et al.* Anterior Chamber Hypoxia and Iris Vasculopathy in Pseudoexfoliation syndrome. **German Journal of Ophthalmology**, v. 3, n. 3, p. 148-153, 1994.
17. KÜCHLE, M.; NGUYEN, N.; HANNAPEL, E. The blood-aqueous barrier in eyes with Pseudoexfoliation Syndrome. **Ophthalmic Research**, v. 27, supl. 1, p. 136-142, 1995.
18. ASANO, N.; SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U.; NAUMAN, G. O. H. A Histopathologic study of iris changes in Pseudoexfoliation Syndrome. **Ophthalmology**, v. 102, n. 9, p. 1279-1290, 1995.
19. NGUYEN, N. X. *et al.* Quantification of Blood-aqueous Barrier Breakdown after Trabeculectomy: Pseudoexfoliation Versus Primary Open-angle Glaucoma. **Journal of Glaucoma**, v. 8, n. 1, p. 18-23, 1998.
20. NAUMAN, G. O. H.; SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. Keratopathy in Pseudoexfoliation Syndrome as a Cause of Corneal Endothelial Decompensation: a Clinicopathologic study. **Ophthalmology**, v. 107, n. 6, p. 1111-1124, 2000.
21. TARKKANEN, A.; KIVELÄ, T. Cumulative Incidence of Converting from Clinically Unilateral to Bilateral Exfoliation Syndrome. **Journal Glaucoma**, v. 13, n. 3, p. 181-184, 2004.
22. URRUTIA-BRETON, U. P. Síndrome de Pseudoexfoliación. Revisión bibliográfica. **Revista Mexicana de Oftalmología**, v. 83, n. 2, p. 57-66, 2009.
23. NADER, N. Heart Disease Risk Factors Implicated in amd Hypertensive Retinopathy Glaucoma. **Orthopedics Today**, [s. l.], 1º abr. 2005. Disponível em: <https://www.healio.com/ophthalmology/news/print/ocular-surgery-news/%7B72701896-9cf9-4f55-91e2-2ab66ef9b1ca%7D/heart-disease-risk-factors-implicated-in-amd-hypertensive-retinopathy-glaucoma>. Acesso em: 8 fev. 2018.
24. MCCLINTIC, B. R. *et al.* The Relationship Between Retinal Microvascular Abnormalities and Coronary Heart Disease: a Review. **American Journal of Medicine**, v. 123, n. 4, p. 374e1-374e7, 2010.
25. WANG, S. B. *et al.* A spectrum of Retinal Vasculature Measures and Coronary Artery Disease. **Atherosclerosis**, v. 268, p. 215-224, 2017.
26. WONG, T. Y. *et al.* Retinopathy and Risk of Congestive Heart Failure. **Journal of the American Medical Association**, v. 296, p. 63-69, 2005.
27. WIGHTMAN, A. *et al.* Small vessel disease and intracoronary plaque composition: a single-centre cross-sectional observational study. **Scientific Reports**, v. 9, p. 4215, 2019.
28. FLAMMER, A. J. *et al.* The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. **Circulation**, v. 126, n. 6, p. 753-767, 2012.

14. ENDOCARDITE INFECCIOSA

Fábio Bondar

Gabriel Bondar

Carla Bastos da Costa Almeida

Rafael Fabiano Machado Rosa

José Carlos de Araújo Haertel

14.1. Definição

A endocardite infecciosa (EI) é definida como uma infecção, usualmente bacteriana, do endocárdio. As valvas cardíacas são primariamente afetadas na EI, porém, em alguns casos, pode haver afecção do septo e da parede do endocárdio. Há diversos modos de classificar a EI, seja por meio do agente causador da doença ou por sua evolução temporal (aguda ou subaguda)¹.

14.2. Epidemiologia

No Brasil, a EI está frequentemente associada às más condições de higiene bucal da população, havendo o acometimento valvar especialmente pela endocardite estafilocócica. Também há um grande aumento do número de casos na população idosa e hospitalizada, associado ao uso de próteses, de cateteres e de fios de marcapasso².

A incidência da EI varia entre 1,7 a 6,2 casos por 100.000 pessoas/ano, com maior número de homens entre a quinta e a sétima década de vida (47-69 anos)³⁻⁵. De um modo geral, o número de casos vem se mantendo constante nos últimos 30 anos^{1,2}.



Figura 14.1. Ecocardiografia 3D transtorácica mostrando endocardite valvar aórtica. **Fonte:** acervo de José Carlos de Araújo Haertel.

14.3. Consequências oculares da EI

As complicações oculares da EI tipicamente resultam de um êmbolo séptico na retina. O risco de embolização é maior quando há acometimento da valva mitral, geralmente causado por *Staphylococcus aureus*, com uma lesão vegetante de tamanho entre 10 a 15 mm. Há, também, maior risco de embolização séptica nos primeiros dias logo após o diagnóstico, havendo uma redução significativa deste após 15 dias do início da terapia antimicrobiana⁶⁻⁸.

14.3.1. Endoftalmite endógena

14.3.1.1. Definição

A endoftalmite endógena (EE) é uma condição inflamatória das estruturas intraoculares, incluindo humor aquoso, íris, cristalino, corpo ciliar, vítreo, coróide e retina. As endoftalmites são menos comumente causadas pela disseminação de êmbolos infecciosos de uma fonte contaminada distante, mais comumente da EI, de infecções do trato digestório e urinário, e de feridas. Na maioria dos casos, há acometimento unilateral, sendo que os casos bilaterais correspondem a 15 a 25% do total^{9,10}.

14.3.1.2. Epidemiologia

A EE ocorre em qualquer idade e não possui predileção por sexo. No entanto, recentemente a média de idade de pacientes acometidos mudou para 65 anos, possivelmente devido à redução na incidência da doença cardíaca reumática. A incidência média descrita da EE é de 1,8 casos por ano, sendo que 90% dos pacientes apresentarão alguma doença sistêmica associada, sendo a mais comum o diabetes melito^{9,11-14}.

14.3.1.3. Fisiopatologia

Os microrganismos atingem o trato uveal (artéria ciliar) ou a circulação retiniana (artéria central da retina) em *bolus* ou isoladamente e alojam-se em pequenos capilares¹⁰. Para acessar os tecidos oculares, os microrganismos devem cruzar a barreira hemato-ocular por invasão direta, ou por alterações no endotélio vascular causadas por substâncias liberadas durante a infecção¹⁵.

14.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

A EE geralmente se apresenta agudamente, com dor, rubor, edema palpebral e baixa acuidade visual. Outros achados que podem estar presentes são hiperemia conjuntival, quemose, edema corneano, hipópio, vitreíte e hemorragia retiniana difusa. Além disso, há certas características dos achados clínicos as quais podem ser sugestivas de determinado microrganismo, como: exsudatos de cor chocolate na câmara anterior associados com infiltrados corneanos esbranquiçados em formato de anel (infecção por *Bacillus*); hipópio escuro ou rosado (*Serratia*); hipópio que não se organiza e se move na câmara anterior (estreptococo do grupo B de Lancefield); apresentação indolente (fungos), e lesões esbranquiçadas, bem circunscritas e algodonosas envolvendo a retina e coróide no polo posterior (*Candida*)^{9,16}.

14.3.1.5. Tratamento

A imediata administração de antibioticoterapia é fundamental no manejo da EE aguda. O uso de antibióticos sistêmicos também é capaz de tratar focos distantes de infecção e evitar a bacteremia contínua, reduzindo o risco de envolvimento do olho não afetado. A terapia intravenosa é realizada de duas a quatro semanas¹⁷.

As injeções intravítreas são amplamente utilizadas no tratamento da endoftalmite. As medicações mais comumente utilizadas na

suspeita de endoftalmite bacteriana incluem a vancomicina e a ceftazidima¹⁸.

É possível também realizar tratamento cirúrgico, sendo a vitrectomia indicada em casos de endoftalmite difusa com acometimento proeminente do vítreo. Esse procedimento também é indicado nos casos em que não há sucesso com terapia medicamentosa, não estando definido ainda o melhor momento para sua realização⁹. Em casos mais avançados e não responsivos ao tratamento antimicrobiano, a enucleação ou evisceração pode ser necessária, a fim de evitar a disseminação extra-ocular¹⁹⁻²².

14.3.2. Manchas de Roth

14.3.2.1. Definição

As manchas de Roth consistem em um agregado de hemorragias retinianas superficiais ovaladas com um centro pálido. Elas são frequentemente encontradas perto do disco óptico, e na EI representam hemácias que circundam as células inflamatórias em resposta aos êmbolos sépticos das vegetações valvares²³.

14.3.2.2. Epidemiologia

Segundo Goldman e Schafer, as manchas de Roth ocorrem em cerca de 2% dos pacientes com EI¹.

14.3.2.3. Fisiopatologia

A hemorragia com centro pálido resulta da ruptura dos capilares retinianos, e da extrusão de sangue. A presença de endotélio danificado ocasiona ativação de plaquetas e subsequente desencadeamento da cascata de coagulação. Assim, são formados trombos de plaquetas associados à fibrina que morfológicamente se apresentam como uma lesão pálida no centro da hemorragia²⁴.

14.3.2.4. Achados clínicos e diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na presença de uma mancha oval hemorrágica com centro pálido na fundoscopia.



Figura 14.2. Manchas de Roth. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 14.3. Hemorragia isolada, caso com endocardite. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

14.3.3. Outras afecções relacionadas à EI

14.3.3.1. Oclusão arterial da retina

A oclusão arterial retiniana (OAR) é uma doença oftalmológica grave, com prognóstico reservado. Ela acomete principalmente homens idosos portadores de doença sistêmica, com uma incidência de 8,5 por 100.000 pessoas²⁵. Sua patogenia é variada, podendo ocorrer como complicação de um êmbolo da EI que pode acometer tanto a artéria central da retina como os seus ramos, e a artéria oftálmica. As manifestações clínicas variam de acordo com a localização do êmbolo, podendo causar redução da acuidade visual, inclusive cegueira, oftalmoplegia e dor²³.

14.3.3.2. Infiltração retiniana e vítrea

Êmbolos sépticos podem causar uveíte posterior. Na maioria dos casos, ela não é diagnosticada corretamente e o quadro progride para endoftalmite²³.

Referências

1. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. **Goldman's Cecil Medicine**. 24. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
2. TARASOUTCHI, F. *et al.* Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 5, supl. 1, p. 1-67, 2011.
3. DAJANI, A. S. *et al.* Prevention of Bacterial Endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. **Circulation**, v. 96, n. 1, p. 358-366, 1997.
4. HOMMA, S.; GRAHAME-CLARKE, C. Toward Reducing Embolic Complications from Endocarditis. Editorial comment. **Journal of American College of Cardiology**, v. 42, n. 5, p. 781-783, 2004.
5. HOEN, B. *et al.* Changing Profile of Endocarditis, Results of a 1-Year Survey in France. **Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 1, p. 75-82, 2002.
6. MYLONAKIS, E.; CALDERWOOD, S. B. Infective Endocarditis in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 18, p. 1318-1330, 2001.
7. VILACOSTA, I. *et al.* Risk of Embolization After Institution of Antibiotic Therapy for Infective Endocarditis. **Journal of American College of Cardiology**, v. 39, n. 9, p. 1489-1495, 2002.
8. SALGADO, Â. A.; LAMAS, C. C.; BÓIA, M. N. Endocardite infecciosa: o que mudou na última década? **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, supl. 1, p. 100-109, 2013.
9. SAHIN, O. **Ocular Complications of Endocarditis**. [S. l.]: IntechOpen, 2012.
10. FOCHESSATTO, G. Q. *et al.* Endoftalmite bacteriana endógena pós-colectomia: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, n. 1, p. 111-113, 2002.
11. GREENWALD, M. J.; WOHL, L. G.; SELL, C. H. Metastatic Bacterial Endophthalmitis: a contemporary reappraisal. **Survey of Ophthalmology**, v. 31, n. 2, p. 81-101, 1986.
12. OKADA, A. A. *et al.* Endogenous bacterial Endophthalmitis. Report of a Ten-year Retrospective Study. **Ophthalmology**, v. 101, n. 5, p. 832-838, 1994.
13. FREDA, R.; GAMA, A. J. D. C. Endoftalmite: revisão. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 54, p. 35-40, 1995.
14. WANN, S. R. *et al.* Endogenous Escherichia Coli Endophthalmitis. **Journal Formos Medical Association**, v. 95, p. 56-60, 1996.
15. KHAN, A.; OKHRAVI, N.; LIGHTMAN, S. The Eye in Systemic Sepsis. **Clinical Medicine**, v. 2, n. 5, p. 444-448, 2002.
16. READ, R. W. Endophthalmitis. *In*: YANOFF, M.; DUCKER J. S. (ed.). **Ophthalmology**. Saint Louis: Mosby. 2004. p. 1152-1157.

17. NOVOSAD, B. D.; CALLEGAN, M. C. Severe Bacterial Endophthalmitis: Towards improving clinical outcomes. **Expert Review of Ophthalmology**, v. 5, n. 5, p. 689-698, 2010.
18. YANOFF; M.; DUKER, J. S. **Ophthalmology**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2014.
19. SHRADER, S. K. *et al.* The Clinical Spectrum of Endophthalmitis: Incidence, Predisposing Factors, and Features Influencing Outcome. **Journal of Infectious Diseases**, v. 162, n. 1, p. 115-20, 1990.
20. MOLINARI, L. C.; PEYMAN, G. A. Guia prático para o manejo da endoftalmitite. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 55, n. 9, p. 647-658, 1996.
21. HUONG, D. L. T. *et al.* Endogenous Infectious Endophthalmitis. **Revue de Médecine Interne**, v. 19, n. 9, p. 658-660, 1998.
22. ROMERO, C. F. *et al.* Endogenous Endophthalmitis: Case Report and Brief Review. **American Family Physician**, v. 60, n. 2, p. 510-514, 1999.
23. WATHEK, C.; RANNEN, R. Ocular Manifestations of Endocarditis. *In*: FIRSTENBERG, M. **Contemporary Challenges in Endocarditis**. [S. l.]: IntechOpen, 2016.
24. LING, R.; JAMES, B. White-centred Retinal Haemorrhages (Roth spots). **Postgraduate Medical Journal**, v. 74, n. 876, p. 581-582, 1998.
25. RUMELT, S.; DORENBOIM, Y; REHANY, U. Aggressive Systemic Treatment for Central Retinal Artery Occlusion. **American Journal of Ophthalmology**, v. 128, n. 6, p. 733-8, 1999. *Erratum in: American Journal of Ophthalmology*, v. 130, n. 6, p. 908, 2000.

15. ESTENOSE CAROTÍDEA

Fábio Bondar

Gabriel Bondar

Carla Bastos da Costa Almeida

Rafael Fabiano Machado Rosa

Manuel Augusto Pereira Vilela

15.1. Definição

O acúmulo de placas (colesterol, cálcio ou outros materiais) nas artérias carótidas internas provoca estenose. Com o passar do tempo, isto pode acarretar alterações de maior gravidade pelo menor aporte sanguíneo ao cérebro, à cabeça e à face. As condições que aumentam o risco de estenose carotídea e estão mais comumente associadas a esta são o tabagismo, o diabetes melito, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial sistêmica¹.

15.2. Epidemiologia

Há uma variação considerável na epidemiologia descrita de estenose carotídea; a prevalência estimada é de 4,2% para estenose moderada e de 1,7%, para estenose grave. A prevalência de estenose moderada em pessoas com idade abaixo de 70 anos é de 4,8% em ho-

mens e de 2,2% em mulheres. Em pessoas com 70 anos ou mais, a prevalência aumenta para 12,5% em homens e para 6,9% em mulheres². Um outro fator que contribui para o aumento da prevalência, além da idade, são o tabagismo e as comorbidades do paciente, como coronariopatia e diabetes melito³.

15.3. Consequências oculares da estenose carotídea

Entre as consequências oculares da estenose carotídea, a formação de êmbolos retinianos é a mais frequente. Para Lyons-wait *et al.*, esta consiste em 15% das complicações oculares, possuindo como origem embólica as artérias carótidas⁴. As manifestações clínicas, bem como o tratamento e o prognóstico, estão diretamente relacionados ao local de impactação do êmbolo.

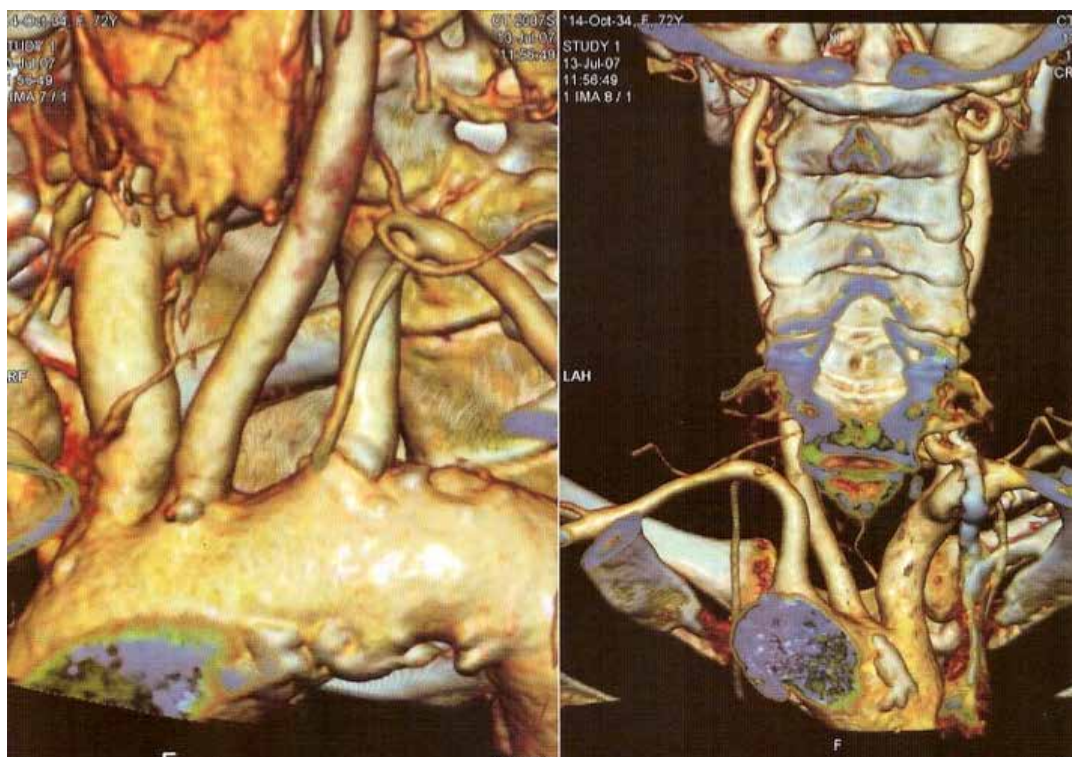


Figura 15.1. Estenose carotídea. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

15.3.1. Oclusão arterial da retina (OAR)

15.3.1.1. Definição

A OAR é considerada uma emergência oftalmológica, que requer investigação neurológica concomitante. Ela se caracteriza por uma obstrução do fluxo sanguíneo da retina, devido a vasoespasmos, ou à impactação de êmbolo, o qual pode estar alojado em um ramo da artéria central da retina (oclusão de ramo) ou logo em seu início, antes de se ramificar (oclusão da artéria central da retina)^{4,5}.

A redução marcante do aporte sanguíneo de oxigênio e de nutrientes à retina geralmente resulta em perda grave de visão. Os pacientes são de risco para acidente vascular cerebral isquêmico⁶.

15.3.1.2. Epidemiologia

A OAR apresenta uma incidência de 8,5 casos por 100 mil pessoas. Ela geralmente acomete homens idosos, tabagistas portadores de comorbidades, como diabetes melito, doença sistêmica aterosclerótica e hipertensão arterial sistêmica⁷. É infrequente o acometimento bilateral (este compreende 1 a 2% dos casos)⁸.

15.3.1.3. Fisiopatologia

A OAR resulta em isquemia das camadas internas da retina. Quando essas se encontram danificadas, desencadeia-se uma reação edematosa que se desfaz ao longo do tempo, levando à atrofia dessas capas retinianas⁶.

Na OAR, parte do tecido da retina interna pode permanecer ileso, de modo que a visão no olho acometido pode estar preservada em alguns setores. Ao longo de uma semana, o fluxo sanguíneo pode ser restabelecido, porém a perda de visão costuma ser permanente. Na oclusão de ramo da artéria central da retina, que em 90% dos casos ocorre no ramo temporal, apenas parte da retina é afetada. Portanto, haverá variado grau de perda campimétrica^{6,9}.

15.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

De forma aguda, o diagnóstico é aventado pela perda súbita e indolor de acuidade visual somada à palidez da retina, que é acompanhada por um defeito do campo visual correspondente. Defeito pupilar aferente nos casos de maior extensão costuma ser detectável. A artéria afetada mostra fluxo sanguíneo lento. Além disso, é possível encontrar, em determinados casos, a presença de êmbolos de colesterol nos vasos retinianos, achado denominado de placa de Hollenhorst⁶.

A palidez retiniana difusa costuma estar associada à presença de mácula em cereja, achado típico dessa doença. No olho afetado, poderá ser observado defeito pupilar aferente¹⁰.

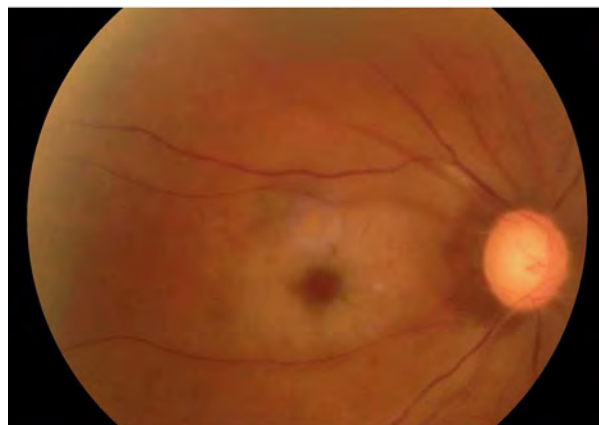


Figura 15.2. Oclusão da artéria central da retina – mancha vermelho cereja. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

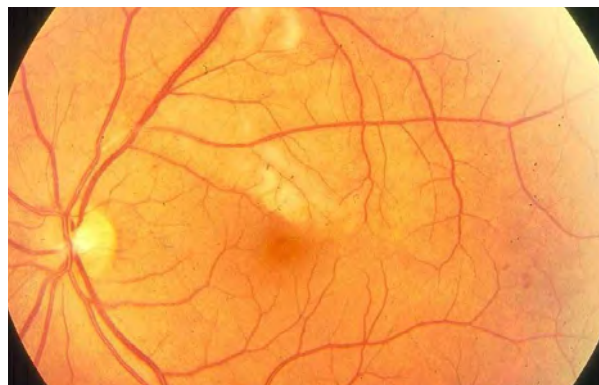


Figura 15.3. Oclusão de ramo arterial retiniano. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 15.4. Placa de Hollenhorst com perturbação hemodinâmica. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

15.3.1.5. Tratamento

O manejo na fase aguda (primeiras 2 a 3 horas) é baseado em manobras que diminuam a pressão intraocular (paracentese) ou promovam dilatação vascular (inalação CO_2 a 5%). Após esse prazo, não há um tratamento para a perda visual subsequente à OAR. Geralmente, a perda de visão está correlacionada com a quantidade de edema retiniano e costuma ser permanente. Porém, a acuidade visual pode ser recuperada para 20/40, ou melhor, em 80% dos olhos cuja oclusão tenha ocorrido nos ramos da artéria central⁶.

15.3.2. Oclusão venosa da retina

15.3.2.1. Definição

A oclusão venosa da retina (OVR) é uma causa comum de perda de visão em indivíduos mais velhos e a segunda doença vascular retiniana mais comum, após a retinopatia diabética. Caracteriza-se por uma obstrução do fluxo sanguíneo da retina e divide-se em três tipos distintos, classificados de acordo com o local da oclusão: central, hemicentral ou de ramo. Pode ser classificada também em isquêmica ou não isquêmica. Cada tipo possui diferentes prognósticos e tratamentos¹²⁻¹⁴.

15.3.2.2. Epidemiologia

A OVR costuma acometer igualmente ambos os sexos, sendo mais frequente entre os 60 e 70 anos¹⁶. Apresenta uma associação com determinadas etnias, sendo em ordem decres-

cente de acometimento: hispânicos, asiáticos, negros e brancos¹⁷.

Dentre os fatores de risco já identificados, destaca-se o importante papel da hipertensão arterial sistêmica e a contribuição de diversos achados, tais como o alto índice de massa corporal, a história de diabetes melito, a história de doença cardiovascular, as anormalidades no eletrocardiograma (ECG), o histórico de hipertensão ocular e os altos níveis séricos de triglicérides e de α_2 -globulina^{16,18-20}.

No que se refere aos tipos de OVRs, a oclusão de ramo é o tipo mais comum, com uma incidência de 0,4 a 1,6%, enquanto a frequência de oclusão central é de 0,08%¹⁷.

15.3.2.3. Fisiopatologia

Acredita-se que a patogênese do OVR central siga os princípios da tríade de Virchow para a trombogênese, envolvendo lesão endotelial, estase e hipercoagulabilidade¹².

A patogênese da OVR de ramo é de origem multifatorial e não é completamente conhecida. Os mecanismos possíveis incluem uma combinação entre compressão mecânica, alterações degenerativas nas paredes dos vasos e fatores pró-coagulantes. Acredita-se que as alterações ateroscleróticas resultam em oclusão da veia através de dano e de trombose das células endoteliais. Outra hipótese é que a aterosclerose resulta em insuficiência arteriolar, que ocasiona a OVR de ramo¹⁷.

15.3.2.4. Achados clínicos e diagnóstico

A OVR geralmente tem início súbito, caracterizando-se por visão borrada ou defeito de campo visual, além de hemorragias intrarretinianas distribuídas difusa ou setorialmente¹⁶. Nos casos em que a OVR central é isquêmica, a redução da acuidade visual é mais acentuada¹².

Os pacientes com OVR de ramo devem ser bem avaliados e examinados, com atenção especial à história de glaucoma, de inflamação intraocular e de fatores de risco sistêmicos para a OVR¹⁷. O exame cuidadoso da íris e do ângulo em miose devem ser realizados na avaliação inicial e subsequente para monitorar sinais precoces de neovascularização da íris e

de glaucoma neovascular¹⁷. O diagnóstico de OVR de ramo é clínico, sendo complementado por exames como campimetria, tomografia de coerência óptica (OCT) e a angiografia fluoresceínica¹⁷.

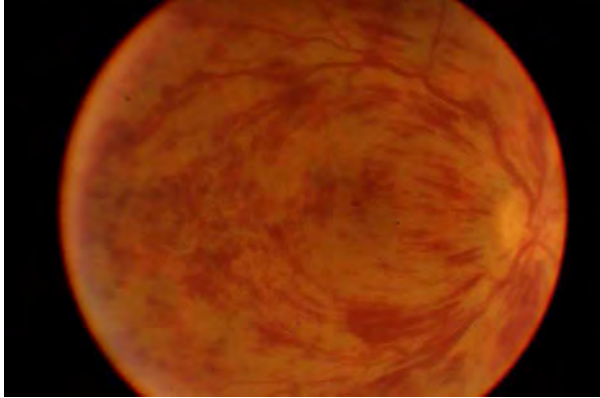


Figura 15.5. Oclusão da veia central da retina. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 15.6. Oclusão de ramo venoso macular. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

15.3.2.5. Tratamento

Como ainda não há um tratamento que impeça a evolução natural da OVR, este é voltado para as sequelas da doença, como o edema de mácula, a neovascularização, a hemorragia vítrea e o descolamento da retina por tração^{12,21}. Como medidas clínicas voltadas para o tratamento das sequelas, pode-se optar pelo uso de injeções intravítreas de anti-VEGF e de corticosteroides, sendo que esses também podem ser aplicados na região periocular. Já como medidas cirúrgicas, destacam-se a foto-

coagulação panretiniana realizada com *laser* e a vitrectomia^{21,22}.

15.3.3. Oclusão da artéria oftálmica

As características clínicas são superponíveis às das OAR, porém as perdas funcionais são, de regra, mais severas. Os pacientes podem não exibir a “mancha vermelho-cereja” (40%), a opacificação retiniana é bem mais marcante, a dinâmica de fluxo pode ser apreciada na angiografia fluoresceínica, e na eletrofisiologia desaparece a onda A²³.

15.3.4. Síndrome isquêmica ocular

Unilateral em 80% dos casos, o sintoma mais prevalente é a perda visual (90%), gradual mais do que abrupta, e em 5% existe a referência da amaurose fugax. Cerca de 40% referem dor ocular, irradiada para o lado do supercílio e têmpera. Ao exame, podem ser detectados edema e estrias de córnea, rubeose de íris, ectrópio de úvea, glaucoma neovascular, catarata, estreitamento arteriolar retiniano, dilatação venular, micro-hemorragias e microaneurismas equatoriais ou periféricos, neovasos no disco (30%), neovasos de retina (8%), mancha vermelho-cereja (12%), exsudatos algodonosos (5%), pulsação espontânea da artéria central da retina (5%) e neuropatia óptica isquêmica. O manejo inclui medidas locais como a fotocoagulação, crioterapia, cirurgias anti-glaucomatosas e, em alguns casos, a endarterectomia.



Figura 15.7. Glaucoma neovascular. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Referências

1. JIN, J. Testing for Carotid Stenosis. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 2, p. 212, 2015.
2. WEERD, M. *et al.* Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis According to Age and Sex: Systematic Review and Metaregression Analysis. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1105-1113, 2009.
3. JOVILIANO, E. E. Estenose carotídea: conceitos atuais e perspectivas futuras. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, n. 2, p. 107-109, 2015.
4. LIM, J. I. Retinal Artery Occlusion. **EyeWiki**, [s. l.], 14 mar. 2019. Disponível em: http://eyewiki.aao.org/Retinal_Artery_Occlusion. Acesso em: 24 jan. 2018.
5. HYKIN, P. G. *et al.* Bilateral cilio-Retinal Artery Occlusion in Classic Migraine. **Postgrad Medical Journal**, v. 67, n. 785, p. 282-4, 1991.
6. YANOFF, M.; DUKER, J. S. **Ophthalmology**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2014.
7. RUMELT, S.; DORENBOIM, Y.; REHANY, U. Aggressive Systemic Treatment for Central Retinal Artery Occlusion. **American Journal of Ophthalmology**, v. 128, n. 6, p. 733-738, 1999. *Erratum in: American Journal of Ophthalmology*, v. 130, n. 6, p. 908, 2000.
8. BROWN, G. C.; SHIELDS, J. A. Cilioretinal Arteries and Retinal Arterial Occlusion. **Archives of Ophthalmology**, v. 97, n. 1, p. 84-92, 1979.
9. ÁVILA, M. *et al* (eds). **Retina e vítreo**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
10. PICHI, F. Central Retinal Vein Occlusion. **EyeWiki**, [s. l.], 19 jun. 2020. Disponível em: http://eyewiki.aao.org/Central_Retinal_Vein_Occlusion. Acesso em: 6 jan. 2018.
11. VILELA, M. A. P.; DANTAS, A. M.; PUTZ, C. **Retina Clínica**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2016.
12. MITCHELL, P. Prevalence and Associations of Retinal Vein Occlusion in Australia. **Archives of Ophthalmology**, v. 114, n. 10, p. 1243-1247, 1996.
13. HAYREH, S. S. Classification of Central Retinal Vein Occlusion. **Ophthalmology**, v. 90, n. 5, p. 458-474, 1983.
14. ABDELAZIZ, M.; ROSTAMIZADEH, M.; AHMAD, B. Branch Retinal Vein Occlusion. **EyeWiki**, [s. l.], 10 jan. 2021. Disponível em: http://eyewiki.aao.org/Branch_retinal_vein_occlusion. Acesso em: 13 jan. 2018.
15. GUTMAN, F. A.; ZEGARRA, H. The Natural Course of Temporal Retinal Branch Vein Occlusion. **Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology**, v. 78, n. 2, p. 178-192, 1974.
16. THE EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP. Risk factors for branch retinal vein occlusion. **American Journal of Ophthalmology**, v. 116, n. 3, p. 286-96, 1993.

17. ROGERS, S. *et al.* The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. **Ophthalmology**, v. 117, n. 2, p. 313-319.e1, 2010.
18. ORTH, D. H.; PATZ, A. Retinal branch vein occlusion. **Survey of Ophthalmology**, v. 22, n. 6, p. 357-76, 1978.
19. JOHNSTON, R. L. *et al.* Risk factors of branch retinal vein occlusion. **Archives of Ophthalmology**, v. 103, n. 12, p. 1831-1832, 1985.
20. APPIAH, A. P.; TREMPE, C. L. Differences in contributory factors among hemisentral, central, and branch retinal vein occlusions. **Ophthalmology**, v. 96, n. 3, p. 364-366, 1989.
21. REHAK, J.; REHAK, M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. **Current Eye Research**, v. 33, n. 2, p. 111-131, 2008.
22. BOYD, K. Retinal Vein Occlusion (CRVO) Treatment. **American Academy of Ophthalmology**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/central-retinal-vein-occlusion-treatment>. Acesso em: 4 mar. 2018.
23. KOTHARI, M. T.; MAITI, A. Ophthalmic Artery Occlusion: A Cause of Unilateral Visual Loss Following Spine Surgery. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 55, n. 5, p. 401-402, 2007.

16. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Fábio Bondar

Gabriel Bondar

Carla Bastos da Costa Almeida

Rafael Fabiano Machado Rosa

Manuel Augusto Pereira Vilela

16.1. Definição

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença multifatorial caracterizada por elevação dos níveis pressóricos, com pressão sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou com pressão diastólica igual ou superior a 90 mmHg¹⁻³.

Outras alterações metabólicas, funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo frequentemente estão associadas com a HAS e tendem a ser agravadas por outros fatores de risco^{2,3}. Além disso, há associação da HAS com outros eventos que podem ocasionar morte súbita, como o acidente vascular encefálico (AVE), o infarto agudo do miocárdio (IAM), a insuficiência cardíaca (IC), a doença arterial periférica (DAP) e a doença renal crônica (DRC)²⁻⁴.

16.2. Epidemiologia

A prevalência de HAS varia entre países e também entre subpopulações dentro do mesmo país, sendo a responsável por cerca de 9,5 milhões de mortes anuais no mundo^{6,7}. Nas sociedades industrializadas, a pressão arterial aumenta significativamente nas primeiras duas décadas de vida. A probabilidade de indivíduos de meia-idade e de idosos de desenvolverem HAS durante sua vida é de 90%⁷.

No Brasil, onde cerca de 36 milhões de indivíduos adultos apresentam HAS, é possível observar essa variação de prevalência entre as regiões do país, sendo maior no Sudeste (23,3%), seguida pela região Sul (22,9%), Centro-Oeste (21,2%), Nordeste (19,4%) e Norte (14,5%), segundo dados de pressão arterial autoferida^{8,9}. Essa variação também é observada entre os diferentes grupos socioeconômicos, predominando naqueles menos favorecidos¹⁰⁻¹².

No que se refere aos problemas oftalmológicos associados, como as alterações retinianas, há uma prevalência variada que muitas vezes é mascarada pela presença de outras doenças retinianas, como a relacionada ao diabetes melito. No *Beaver Dam Eye Study*, que avaliou pacientes hipertensos sem outras comorbidades, a incidência de retinopatia hipertensiva foi cerca de 15%: 8% da população estudada apresentou retinopatia; 13%, estreitamento arteriolar e 2%, cruzamentos arteriovenosos patológicos¹³.

16.3. Consequências oculares da HAS

16.3.1. Retinopatia hipertensiva

16.3.1.1. Definição

A retinopatia hipertensiva (RH) é uma lesão de órgão-alvo secundária à HAS, sendo um importante fator preditor de morbidade e mortalidade. Isso ocorre devido à elevada sensibilidade dos achados de alterações microvasculares que podem prever lesões em outros órgãos-alvo^{14,15}.

16.3.1.2. Epidemiologia

Estudos utilizando imagens de fundoscopia mostram uma frequência de microangiopatia retiniana em até 14% da população adulta hipertensa sem diabetes melito associado¹⁶.

16.3.1.3. Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos da RH ainda não estão completamente esclarecidos, embora se saiba que a pressão arterial elevada seja um dos mecanismos desencadeantes da doença, mas que não é capaz de explicar totalmente^{14,17}. Esse aumento da pressão arterial desencadeia alterações na circulação retiniana, como vasoconstrição intensa, degeneração da musculatura lisa, ruptura da barreira hemator-

retiniana e necrose fibrinoide dos vasos, provocando sua obliteração^{17,18}.

16.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

A RH pode ser classificada em quatro grupos de acordo com os sinais retinianos específicos: 1) nenhuma (não há sinais detectáveis de alterações); 2) leve (quando há estreitamento arteriolar generalizado, estreitamento arteriolar focal e/ou cruzamentos arteriovenosos); 3) moderado (quando há doença ao nível dos capilares: hemorragias superficiais, microaneurismas e/ou exsudatos algodonosos), e 4) grave (quando há sinais da RH moderada somados ao edema de disco óptico)²⁰.

A) Estreitamento arteriolar

A dimensão do estreitamento arteriolar depende do nível de esclerose evolutiva preexistente. Em pacientes jovens com pouca esclerose, o estreitamento será mais evidente do que em idosos, nos quais os vasos naturalmente são mais rígidos devido à esclerose. Essa alteração está presente em até um terço dos pacientes com HAS. O exame do grau de estreitamento é melhor estabelecido após o segundo ramo do vaso retiniano central, ou ao redor da fóvea²¹.

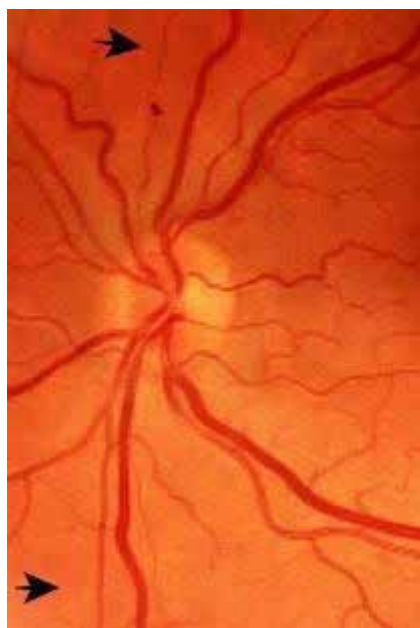


Figura 16.1. Estreitamento arteriolar. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

B) Reflexo arteriolar

O reflexo arteriolar normal origina-se da superfície dos eritrócitos. No vaso hipertenso, o reflexo também se origina do espessamento da parede do vaso e é associado a um aumento no índice refrativo que faz a mesma aparentar menos translucidez. O aumento no reflexo arteriolar do vaso está associado com a elevação na pressão sanguínea, ocorrendo em 46% da população hipertensa. Esse achado é considerado a primeira alteração observada de arteriosclerose e reflete o estado geral da circulação arteriolar ao redor do corpo²¹.

C) Tortuosidade arteriolar

Alguns estudos examinaram a tortuosidade arteriolar, sendo que a sua prevalência é de aproximadamente 22% na população hipertensa. Através de observação clínica, foi sugerido que a tortuosidade arteriolar ocorre inicialmente na retina nasal, ao passo que a tortuosidade congênita ocorre uniformemente no fundo de olho. O achado de tortuosidade arteriolar não é diagnóstico da hipertensão²¹.

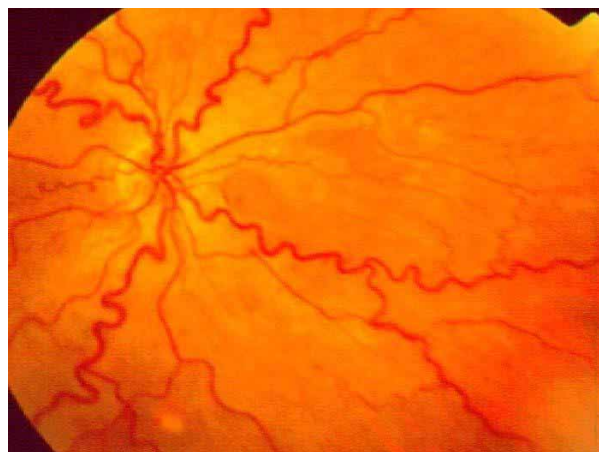


Figura 16.2. Tortuosidade arteriolar. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

D) Alteração focal de calibre arteriolar

A alteração focal de calibre arteriolar está altamente relacionada com uma pressão sistólica aumentada e é indicativa de hipertensão de longo prazo. Essas alterações se mostraram importantes indicadores prognósticos para a mortalidade, para a ocorrência de AVE e para

a morte por malignidade num período de 12,5 anos²¹.

E) Cruzamento arteriovenoso patológico

Cruzamentos arteriovenosos (AV) patológicos e subsequente compressão da veia causam impedância no fluxo sanguíneo retiniano, com a veia distal ao disco óptico ficando maior, mais escura e mais tortuosa que o segmento proximal. Sua prevalência é de 37% na população hipertensa e de menos de 10% na população geral. A sua frequência aumenta com o aumento da pressão sistólica, a duração da doença cardiovascular e o uso de tabaco, sendo maior em negros. O cruzamento arteriovenoso é o fator prognóstico de menor relevância para mortalidade por AVE e por malignidade²¹.

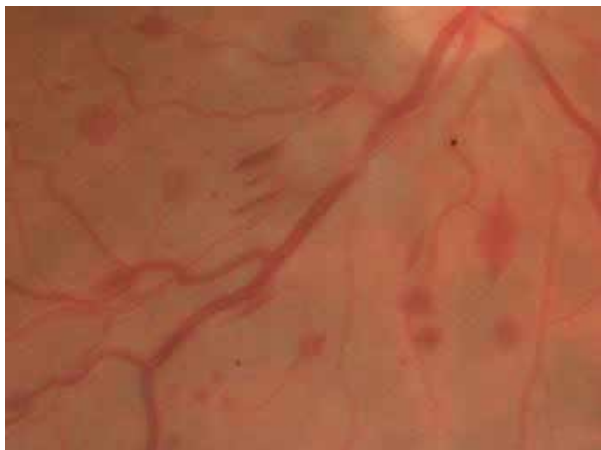


Figura 16.3. Cruzamentos arteriovenosos patológicos/hemorragias retinianas. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

16.3.1.5. Achados clínicos severos

A) Retinopatia

Hemorragias retinianas

São hemorragias em forma de chama de vela situadas na camada de fibras nervosas e ao redor do disco óptico, ao longo dos vasos nasais e temporais. Quanto maior o seu número e a sua frequência, mais grave é a retinopatia hipertensiva²¹.

Exsudatos duros/edema

Causados por permeabilidade anômala, o edema pode ser isolado ou com deposição

de proteínas e gorduras séricas. Os exsudatos duros são branco-amarelados, com bordas bem definidas, tendem a confluir e formar placas. Permanecem por longo tempo e causam danos celulares localizados²¹.

Exsudatos algodonosos

São lesões esbranquiçadas, com bordas mal delimitadas, situadas a alguns diâmetros de disco do nervo óptico e ao longo dos capilares peripapilares radiais. Encontram-se superficialmente na camada de fibras nervosas, e traduzem edema por interrupção do fluxo axonal das fibras nervosas secundário a isquemia capilar. São observados durante a fase aguda da hipertensão grave e se resolvem após 6 a 12 semanas²¹.



Figura 16.4. Retinopatia hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 16.5. Retinopatia hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

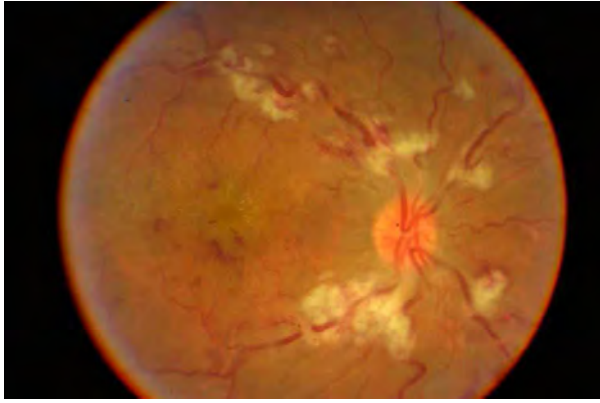


Figura 16.6. Retinopatia hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 16.9. Retinopatia e papilopatia hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 16.7. Retinopatia hipertensiva com macroaneurisma. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

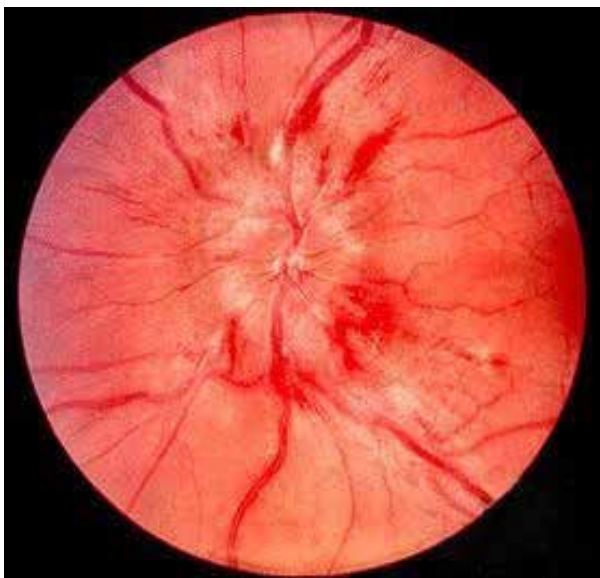


Figura 16.8. Retinopatia hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

B) Coroidopatia hipertensiva

Defeito do enchimento do leito vascular coroidal

Defeito irregular de enchimento dos vasos da coróide, sendo mais comuns na região macular. É um dos sinais mais precoces de coroidopatia.

Lesões do epitélio pigmentar da retina

Estão associadas com atraso e com defeitos no enchimento do leito vascular da coróide. São, na fase aguda, lesões pálidas arredondadas subretinianas, geralmente presentes em grupos e situadas na região macular. As lesões podem se agrupar e se tornar pouco definidas. Lesões crônicas tendem a pigmentar²¹.

Descolamento seroso de retina

A isquemia do epitélio pigmentar da retina pode causar quebra na barreira hematorretiniana, fazendo com que o fluido se espalhe entre a retina e o epitélio pigmentar ocasionando descolamentos serosos. Estes podem se resolver espontaneamente com o tempo²¹.

Neuropatia óptica hipertensiva

O edema dos axônios das células ganglionares em resposta à isquemia acarreta o edema da cabeça do nervo óptico. O disco pode estar rodeado de hemorragias e de exsudatos. A isquemia do nervo óptico e das camadas internas da retina podem causar perda de fibras nervosas²¹.

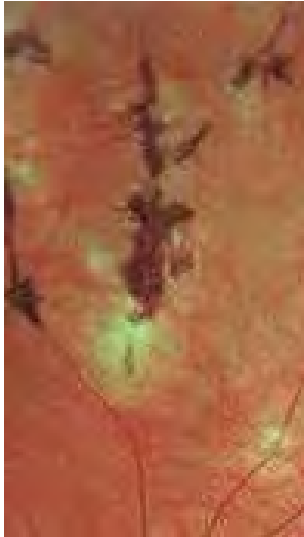


Figura 16.10. Sinais crônicos de retinocoroidopatia hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

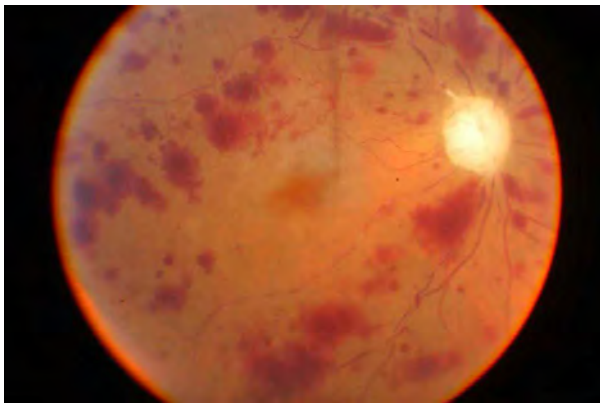


Figura 16.11. Neuropatia óptica hipertensiva. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

16.3.1.6. Prevenção

A prevenção da retinopatia hipertensiva faz-se com o controle da pressão arterial sistêmica. O estudo de FO pode levantar a suspeita, apoiar o diagnóstico, analisar a severidade das repercussões e a eficiência do manejo.

16.3.1.7. Tratamento

O tratamento da retinopatia hipertensiva é primariamente focado na redução da pressão arterial. Não há tratamento para as alterações ateroscleróticas da hipertensão crônica.

16.3.2. Outras afecções relacionadas à HAS

Outras afecções oculares também apresentam associação com a HAS, como a oclusão de veias e de artérias retinianas. Macroaneurismas retinianos são observados em até 75% dos pacientes com HAS e resultam da dilatação de arteríolas inelásticas. Pacientes com neuropatia óptica isquêmica não arterítica possuem HAS em até 50% dos casos. Essa se constitui também em um fator de risco para a presença de retinopatia diabética, assim como sua progressão²¹. O *Blue Mountains Eye Study* revelou que pessoas com hipertensão têm 50% mais chance de ter dano glaucomatoso do que pessoas não hipertensas²³.

A relação entre calibre aumentado nas vênulas e reduzido nas arteríolas retinianas está associado com maior risco de AVE em pacientes com HAS.

Referências

1. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Goldman's Cecil medicine**. 24. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
2. LEWINGTON, S. *et al.* Prospective Studies Collaboration. Age-specific Relevance of Usual Bloodpressure to Vascular Mortality: a Meta-Analysis of Individual data for one Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet*, v. 360, n.9349, p. 1903-13, 2002. *Erratum in: Lancet*, v. 361, n. 9362, p. 1060, 2003.
3. WEBER, M. A. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 1, p. 3-15, 2014.

4. MANCIA, G. *et al.* Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**, v. 34, n. 28, p. 2159-2219 2013.
5. ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. **Blood Pressure**, v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013.
6. MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 1-83, 2016.
7. LONGO, D. *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 18. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
8. CHOR, D. *et al.* Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS One**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 2015.
9. EGAN, B. M.; STEVENS-FABRY, S. Prehypertension-Prevalence, Health Risks, and Management Strategies. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 5, p. 289-300, 2015.
10. ABEGUNDE, D. O. *et al.* The Burden and Costs of Chronic Diseases in Low-income and Middle-income Countries. **Lancet**, v. 370, n. 9603, p. 1929-38, 2007.
11. GUIMARÃES, R. M. *et al.* Diferenças Regionais na Transição da Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. **Revista Panamericana Salude Publica**, v. 37, n. 2, p. 83-9, 2015.
12. PICON, R. V. *et al.* Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: a Systematic Review with Metanalysis. **PLOS One**. v. 7, n. 10, p. e48255, 2012.
13. YANOFF, M.; DUKER; J. S. **Ophthalmology**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2014.
14. KEITH, N. M.; WAGENER, H. P; BARKER, N. W. Some Different Types of Essential Hypertension. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 197, n. 3, p. 332-343, 1939.
15. WILLIAMS, B. *et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. **British Medical Journal**, v. 328, p. 634-640, 2004.
16. GROSSO, A.; WONG; T. Y. Ocular Manifestations of Systemic Arterial hypertension. **Expert Review of Ophthalmology**, v. 1, n. 1, p. 113-123, 2006.
17. KARACA, M. *et al.* The Association Between Endothelial Dysfunction and Hypertensive Retinopathy in Essential Hypertension. **Medical Science Monitor**, v. 20, p. 78-82, 2014.
18. COBAN, E.; ADANIR, H.; BILGIN, D. The Association of Mean Platelet Volume Levels with Hypertensive Retinopathy. **Platelet**, v. 19, n. 2, p. 115-118, 2008.
19. KARACA, M. *et al.* The Association of Oxidative Stress with Hypertensive Retinopathy. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 35, n. 1, p. 16-19, 2013.

20. WONG TY, MITCHELL P. Hypertensive retinopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 22, p. 2310-2317, 2004.
21. HURCOMB, P. G.; WOLFFSOHN, J. S.; NAPPER, G. A. Ocular Signs of Systemic Hypertension: A review. **Ophthalmic and Physiological Optics**, v. 21, n. 6, p. 430-440, 2001.
22. GANGNON, R. E. *et al.* A Severity Scale for Diabetic Macular Edema Developed from ETDRS Data. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 49, n. 11, p. 5041, 2008.
23. MA, D. J.; YU, H. G. Window to Heart; Ocular Manifestations of Hypertension. **Hanyang Medical Reviews**, v. 36, n. 3, p. 146-150, 2016.
24. CHEUNG, C. Y. *et al.* Retinal Microvasculature as a Model to Study the Manifestations of Hypertension. **Hypertension**, v. 60, p. 1094-1103, 2012.
25. IMHOF, K. *et al.* Association of Body Composition and Blood Pressure Categories with Retinal Vessel Diameters in Primary School Children. **Hypertension Research**, v. 39, p. 423-429, 2016.

17. VITILIGO

Fabio Bondar
Gabriel Bondar
Rodrigo Pereira Duquia
Manuel Augusto Pereira Vilela

17.1. Definição

Vitiligo é uma doença multifatorial com componente autoimune caracterizada pela despigmentação localizada e/ou generalizada da pele e das membranas mucosas. Trata-se de uma doença crônica caracterizada pela perda de melanócitos epidérmicos e o consequente desenvolvimento de máculas brancas na superfície da pele. O cabelo sobre a lesão pode ser normal ou branco (poliose)⁷. As áreas de despigmentação são comumente simétricas e podem aumentar de tamanho com o tempo ou regredir. São mais facilmente identificadas em pacientes com pele escura^{1,2}. Portadores de vitiligo possuem risco para anormalidades oculares, principalmente irite³.

17.2. Epidemiologia

O vitiligo parece afetar homens e mulheres igualmente e pode apresentar-se em qualquer idade, com uma média de início, nos caucasianos, de cerca de 24 anos^{4,5,6}. O vitiligo ocorre em todo o mundo com uma prevalência global estimada de 1%. Adultos e crianças de ambos os sexos são igualmente afetados, embora o maior número de relatos entre as mulheres seja provavelmente devido às maiores consequências sociais para mulheres e meninas afetadas por essa condição. A maioria dos casos de vitiligo relatados começam durante o período de crescimento ativo. Quase 50% dos pacientes apresentam manifestações clínicas aos 20 anos de idade e 70-80% antes dos 30 anos. A proporção de pacientes com história familiar positiva varia de uma parte do mundo para outra, com estudos mostrando até 40%. O modo de transmissão do vitiligo é bastante complexo. Provavelmente é poligênico com uma penetrância variável. É difícil definir com

precisão os fatores desencadeantes do vitiligo. Deve-se levar em consideração estresse emocional, ingestão de drogas, infecções e trauma/lesão (fenômeno de Koebner) existentes antes do desenvolvimento de lesões da doença⁷.

17.3. Fisiopatologia

O vitiligo é uma doença multifatorial com patogênese complexa que ainda não é bem compreendida. A teoria atualmente mais aceita postula que fatores genéticos e não genéticos influenciam na função e sobrevivência dos melanócitos, eventualmente culminando na destruição autoimune dos mesmos³. A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada refere-se à constelação completa de vitiligo, poliose e alopecia com panuveíte e manifestações auditivas e neurológicas. Anormalidades pigmentares da íris e da retina podem estar presentes como achados isolados em alguns pacientes com vitiligo. Embora a acuidade visual não seja afetada nesses pacientes, anormalidades coroidais podem ser detectadas em até 30% e irite em 5% dos pacientes com vitiligo. Frequentemente, nevo de coroide pode estar associado.

17.4. Achados clínicos e diagnóstico

O vitiligo é caracterizado pelo aparecimento de descolorações irregulares na forma de máculas tipicamente leitosas ou esbranquiçadas, arredondadas ou ovais em sua forma, com tamanho que varia desde poucos milímetros até vários centímetros em mucosas e/ou pele. São geralmente assintomáticas; no entanto, prurido pode preceder ou acompanhar o aparecimento das lesões. O vitiligo é uma doença indolente e progressiva que cursa com remissões e exacerbações⁷.



Figura 17.1. Vitiligo com poliose. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Amin.

17.6. Tratamento

Muitas questões são importantes no manejo do paciente com vitiligo. Muitos pacientes preocupam-se com as dificuldades de interação social, logo o plano de tratamento deve levar em consideração as prioridades do paciente nesse quesito. Além das terapias UV, corticoides sistêmicos foram avaliados e parecem frear a progressão da doença. Entretanto, as consequências do uso crônico de corticoide sistêmico não nos permitem manter esse tratamento por longo prazo. As terapias mais comumente usadas para a repigmentação, que são suportadas por ensaios clínicos randomizados, são a luz UV e agentes tópicos, como corticoides inibidores da calcineurina. Avaliações com psiquiatra e ou psicólogo são importantes, uma vez que o estresse, a depressão e a ansiedade estão associados com a piora da doença. Maquiagem e despigmentação são outras opções terapêuticas⁸. Mais recentemente, pesquisas com novos tratamentos com tofacitinib vêm sendo realizadas e parecem promissoras.

17.7. Afecções oculares relacionadas ao vitiligo

O paciente com vitiligo normalmente não tem queixas oftalmológicas; no entanto,

podem apresentar anormalidades de pigmentação iridiana e retiniana. A acuidade visual normalmente não é afetada³. Diversos estudos sugerem que a despigmentação das pálpebras e poliose das sobrancelhas e dos cílios estão associados com achados oculares⁹. A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) refere-se a uma doença multissistêmica, que afeta mais frequentemente pessoas entre 30-50 anos, de forma bilateral, podendo ser aguda ou crônica. Caracteriza-se por uma resposta autoimune contra células contendo melanina. No Brasil, cerca de 2,5% dos casos de uveíte são por VKH. Seus pródromos são cefaleia e sinais de rigidez meníngea (linfocitose, pleiocitose do líquido), sintomas auditivos (zumbidos, vertigens e baixa de audição) e febrícula. Os sinais agudos são a uveíte difusa, granulomatosa ou não, descolamento seroso de retina bilateral e edema de disco óptico (70%). Iridociclite leve nos quadros agudos, porém pode tornar-se severa e recorrente (30-80% dos casos), sinequizante, desenvolvendo catarata, glaucoma e vitreíte. Nas fases convalescentes, observa-se sequelas pigmentares difusas no fundo de olho. O manejo costuma ser feito com corticosteroides (pulsoterapia seguida pela via oral ao longo vários meses)⁷⁻¹¹. Há associações, relatadas em alguns estudos, da retinocoroidopatia de Birdshot, uma uveíte crônica bilateral posterior com lesões hipopigmentadas, com vitiligo¹⁰.

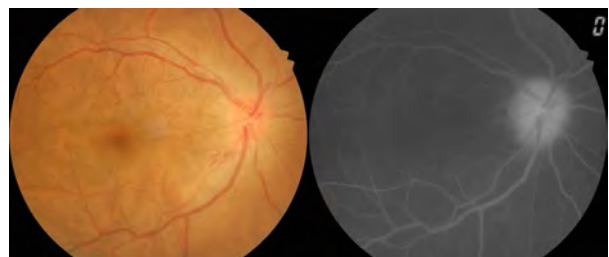


Figura 17.2. VKH – descolamento seroso (colorida) e edema de disco (angiografia). **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

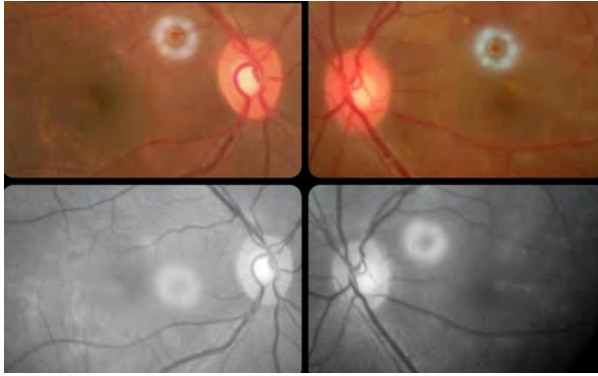


Figura 17.3. VKH – descolamento seroso bilateral e discos hiperêmicos. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

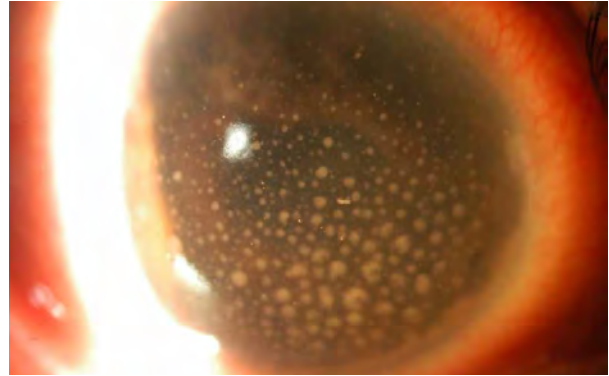


Figura 17.4. VKH – uveíte anterior recorrente, precipitados difusos e sinéquias. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Referências

1. EZZEDINE, K. *et al.* Vitiligo. **The Lancet**, v. 386, n. 9988, p. 74-84, 2015.
2. MOHAMMED, G. F. Highlights in Pathogenesis of Vitiligo. **World Journal of Clinical Cases**, v. 3, n. 3, p. 221, 2015.
3. GOLDSMITH, L. A. *et al.* **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 8. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
4. HOWITZ, J. Prevalence of Vitiligo. Epidemiological Survey on the Isle of Bornholm, Denmark. **Archives of Dermatology**, v. 113, n. 1, p. 47-52, 1977.
5. HANN, S.-K.; PARK, Y.-K.; CHUN, W. H. Clinical features of vitiligo. **Clinics in Dermatology**, v. 15, n. 6, p. 891-897, 1997.
6. ALKHATEEB, A. *et al.* Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families. **Pigment Cell Research**, v. 16, n. 3, p. 208-214, 2003.
7. SEHGAL, V. N.; SRIVASTAVA, G. Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 73, n. 3, p. 149-156, 2007.
8. BONIFACE, K. *et al.* Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 54, n. 1, p. 52-67, 2017.
9. AHLUWALIA, J.; CORREA-SELM, L. M.; RAO, B. K. Vitiligo: Not Simply a Skin Disease. **Skinmed**, v. 15, n. 2, p. 125-127, 2017.
10. LEUNG, E. *et al.* Birdshot Retinochoroidopathy. **EyeWiki**, [s. l.], 16 out. 2020. Disponível em: http://eyewiki.aao.org/Birdshot_Retinochoroidopathy. Acesso em: 8 fev. 2020.
11. OKUNUKI, Y. Doença de Vogt-Koyanagi-Harada. *In:* VILELA, M. A. P.; PUTZ, C.; DANTAS, A. M. **Retina Clínica**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2016. p. 301-308.

18. PSORÍASE

Fabio Bondar
Gabriel Bondar
Rodrigo Pereira Duquia

18.1. Definição

A psoríase é uma doença multifatorial com componente autoimune, mediada por células T¹. Caracteriza-se por inflamação crônica da pele com complexas alterações no crescimento e na diferenciação epidérmica e em múltiplas anormalidades bioquímicas, imunológicas e vasculares².

18.2. Epidemiologia

Na maioria das revisões, a prevalência de psoríase gira em torno de 2% da população mundial. A psoríase pode aparecer em qualquer idade, desde a infância até a oitava década de vida, tendo um pico de incidência entre os 20 e 30 anos de idade e outro pico entre os 50 e 60 anos de idade³.

18.3. Consequências oculares da psoríase

18.3.1. Blefarite

18.3.1.1. Definição

A blefarite consiste na inflamação das pálpebras e pode ser classificada de diversas maneiras. A classificação mais comum divide a doença anatomicamente em anterior e posterior, tendo a linha cinzenta como referência⁴. A blefarite anterior afeta a área ao redor da base dos cílios e pode ser estafilocócica ou seborreica. A blefarite posterior, por sua vez, é causada pela disfunção da glândula de meibômio e alteração da sua secreção⁶. Comumente, a blefarite vista na prática clínica possui tanto componentes anteriores como posteriores⁴.

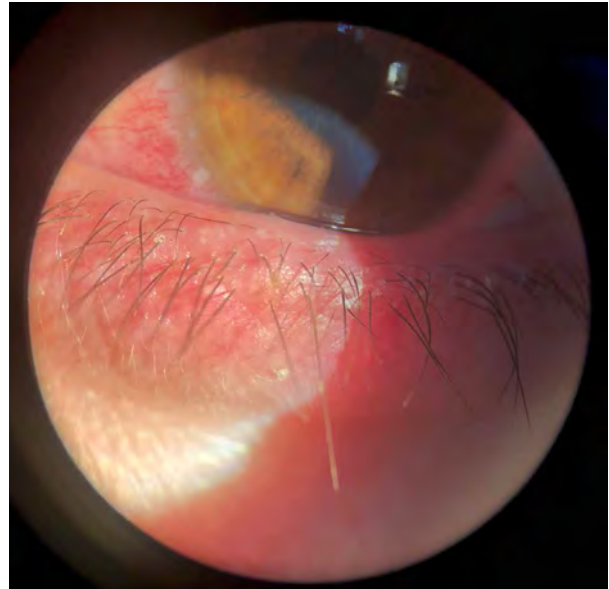


Figura 18.1. Manifestações palpebrais da psoríase. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 18.2. Manifestações palpebrais da psoríase com blefarite crônica. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

18.3.1.2. Epidemiologia

Trata-se do achado ocular mais comumente encontrado em pacientes com psoríase⁵.

18.3.1.3. Fisiopatologia

A blefarite é uma complexa interação de vários fatores, incluindo secreção anormal das margens palpebrais, microrganismos presentes nas pálpebras e no filme lacrimal disfuncional⁴.

Supõe-se que a blefarite anterior estafilocócica seja resultado de uma resposta celular anormal aos componentes da parede celular do *Staphylococcus aureus*. Diferentemente, a blefarite anterior seborreica é geralmente associada com material seborreico que envolve também o couro cabeludo, as dobras nasolabiais, as orelhas e o esterno⁶.

Acredita-se que a blefarite posterior é causada por alterações na glândula de meibômio e em seu conteúdo. As lipases bacterianas podem formar ácidos graxos livres. Isso pode dificultar a expressão do conteúdo glandular, contribuindo, assim, para a irritação ocular e possivelmente facilitando o crescimento do *Staphylococcus aureus*⁶.

18.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

O diagnóstico de blefarite é essencialmente clínico. Os sintomas típicos incluem vermelhidão, coceira, queimação, crostas ao longo da margem palpebral, perda de cílios, cílios pegajosos e lacrimejamento. Esses sintomas são crônicos, com períodos de exacerbação e remissão. Podem ter exacerbações por fatores ambientais, como por exemplo, vento, fumaça, poeira etc.

18.3.1.5. Tratamento

A estratégia de tratamento inclui a combinação de higiene palpebral, manejo da disfunção meibomiana, redução da flora bacteriana, redução da inflamação e restauração da função lacrimal. É crucial a educação do paciente sobre a cronicidade, as recorrências e a necessidade de intervenção a longo prazo.

Higiene palpebral é a principal medida de tratamento para blefarite e consiste em compressas mornas, limpeza com soluções apro-

priadas (xampu neutro diluído), massagem palpebral e evitar o uso excessivo de maquiagem. Antibióticos tópicos são adicionados quando infecção bacteriana subjacente é suspeita. Nos casos de inflamação severa da margem palpebral, podem ser utilizados corticoides tópicos por curtos períodos. O uso crônico de corticoides é limitado pelos efeitos colaterais importantes como catarata, glaucoma e afinamento corneano⁴.

O uso de tetraciclinas sistêmicas baseia-se na habilidade de bloquear a produção de lipase estafilocócica, possuindo importante papel no arsenal terapêutico dessa patologia⁶.

18.3.2. Conjuntivite

18.3.2.1. Definição

A conjuntivite crônica não específica é a forma mais comum de conjuntivite em pacientes com psoríase, e pode ocorrer associada ou não a lesões na margem palpebral⁵.

18.3.2.2. Achados clínicos e diagnóstico

Sintomas podem incluir vermelhidão, lacrimejamento ou secreção amarelada. Lesões conjuntivais são descritas como placas vermelho-amareladas na conjuntiva palpebral ou como áreas de aparência xerótica na conjuntiva bulbar. É mais comum que placas psoriásicas conjuntivais ocorram separadamente do que continuamente a placas palpebrais. Conjuntivite pode causar xerose, simbléfaro e triquíase, somados a envolvimento corneano⁵.

18.3.2.3. Tratamento

O tratamento da conjuntivite faz-se com colírios e géis lubrificantes⁵. Antibióticos na presença de quadro infeccioso. O simbléfaro e a triquíase secundários à conjuntivite crônica podem ser tratados cirurgicamente.

18.3.3. Outras afecções oculares relacionadas à psoríase

18.3.3.1. Síndrome do olho seco (Sjögren)

É relatada uma incidência de aproximadamente 18% de síndrome do olho seco em pacientes com psoríase (síndrome de Sjögren). Esse achado é recorrente em doenças autoimu-

nes, não sendo exclusivo da psoríase e, por vezes, ocorre sem estar associado a qualquer doença.

O decréscimo na produção de lágrimas pode ser também decorrente da conjuntivite. Nesse caso, é nomeado xerose⁵.

18.3.3.2. Ceratite puntata

O envolvimento corneano é raro e geralmente ocorre secundariamente a complicações palpebrais e conjuntivais como xerose e triquíase. A apresentação mais comum é a ceratopatia epitelial puntata. No entanto, podem ocorrer opacidades superficiais e profundas, infiltrados estromais, neovascularização, erosões e até mesmo *melting* estromal⁵.



Figura 18.3. Ceratite epitelial visualizada com luz azul e corante vital. **Fonte:** acervo da Dra. Carina G Colossi.

18.3.3.3. Uveíte

A uveíte é uma complicação ocular potencialmente severa que pode ocorrer em pacientes com psoríase. Uveíte anterior foi reportada em 7 a 20% nesses pacientes. A relação entre psoríase, uveíte e HLA-B27 não é totalmente compreendida, porém diversos estudos descrevem a associação de envolvimento uveal com artrite psoriásica⁵.

18.3.3.4. Catarata

Acredita-se que as anormalidades cristalinianas em pacientes com psoríase são achados incidentais. A terapia com ultravioleta usada no tratamento da psoríase pode causar catarata, sendo aconselhada a proteção ocular durante sua aplicação⁵.

Referências

1. CONRAD, C.; GILLIET, M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 54, n. 1, p. 102-113, 2018.
2. GOLDSMITH, L. A. *et al.* **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 8. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
3. BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. **Dermatology**. 2. ed. [Philadelphia]: Elsevier Saunders, 2012.
4. YANOFF, M.; DUKER, J. S. **Ophthalmology**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2014.
5. REHAL, B. *et al.* Ocular psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 6, p. 1202-1212, 2011.
6. KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Clinical Ophthalmology**. 7. ed. Oxford: Saunders, 2012.

19. PENFIGOIDE CICATRICIAL E PÊNFIGO VULGAR

Fabio Bondar
Gabriel Bondar
Rodrigo Pereira Duquia

19.1. Definição

Penfigoide cicatricial é uma doença de bolhas subepiteliais autoimune crônica, caracterizada por lesões erosivas de mucosas e pele que resultam em cicatrizes de pelo menos alguns locais de envolvimento¹.

19.2. Epidemiologia

Estima-se que o penfigoide cicatricial ocorre em aproximadamente uma pessoa por milhão por ano; as mulheres são afetadas 1,5-2,0 vezes. O penfigoide clínico tem uma idade média de início aos 60 anos. Embora não haja predileção racial ou geográfica conhecida, a frequência do alelo HLA-DQB1*0301 mostrou-se significativamente aumentada em pacientes com penfigoide bolhoso oral, ocular e generalizado; resíduos de aminoácidos nas posições 57 e 71 a 77 da proteína DQB1 podem representar um marcador de susceptibilidade à doença¹.

19.3. Consequências oculares do pênfigo

19.3.1. Penfigoide cicatricial ocular

19.3.1.1. Definição

O penfigoide cicatricial ocular é um tipo de conjuntivite autoimune que causa cicatrizes conjuntivais. Se não tratado, pode causar cegueira³.

19.3.1.2. Epidemiologia

A incidência varia entre 1 em 12.000 e 1 em 60.000³. No Reino Unido, o penfigoide cicatricial ocular representa 61% das cicatrizes conjuntivais e estima-se que a incidência seja de 1 em 1 milhão. O sexo feminino é mais afetado que o masculino em uma proporção de 2:1; o acometimento ocorre mais comumente

entre os 60 e 80 anos e raramente abaixo dos 30 anos; não há predileção racial^{3,4}.

19.3.1.3. Fisiopatologia

Apesar do mecanismo exato não ter sido ainda compreendido, evidências apontam que exista a produção de um autoanticorpo na lâmina lúcida da membrana basal conjuntival. Diversas citocinas pró-inflamatórias estão elevadas nos tecidos conjuntivais de pacientes com penfigoide cicatricial ocular. Níveis de interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-13 também se encontram elevados³.

19.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

O acometimento oral é o mais comum (90% dos casos), seguido pelo ocular (61% dos casos)⁵. O envolvimento ocular é considerado de alto risco e possui um prognóstico pior do que quando há somente envolvimento oral e cutâneo⁴. Até um terço dos pacientes com a doença oral evoluem para as lesões oculares⁵.

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos e no teste de imunofluorescência da conjuntiva. A doença costuma ser classificada em estágios. O sistema de Mondino utiliza a profundidade do fórnice conjuntival inferior (normal de 11 mm) e subdivide em 4 estágios (I até 25%, II entre 25-50%, III entre 50-75%, IV acima de 75%). Nos estágios precoces, os sinais e sintomas podem ser muito leves, e incluem conjuntivite crônica, disfunção lacrimal e fibrose subepitelial conjuntival. Com a evolução, podem surgir aderências entre globo e pálpebras e queratinização. Biópsia conjuntival da área envolvida é necessária. Sequência de fotografias são utilizadas para monitorar a evolução clínica^{3,4}.

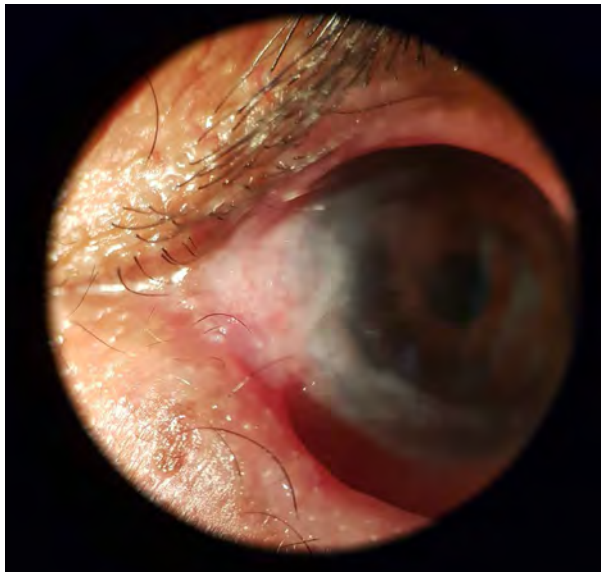


Figura 19.1. Pênfigo ocular com aderência pálpbro-conjuntival. **Fonte:** acervo Dr. Fabio Bondar.



Figura 19.2. Pênfigo ocular com encurtamento do fórnice. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

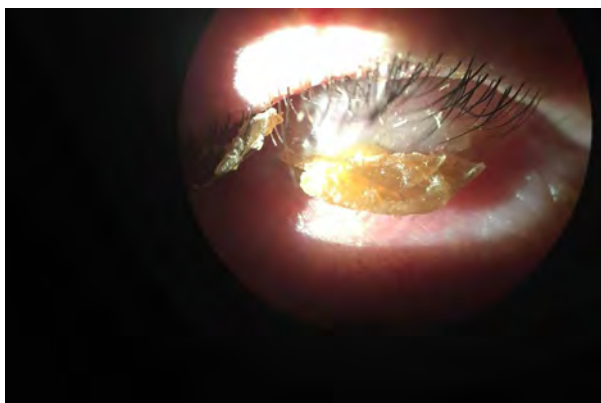


Figura 19.3. Queratinização corneana por pênfigo avançado. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

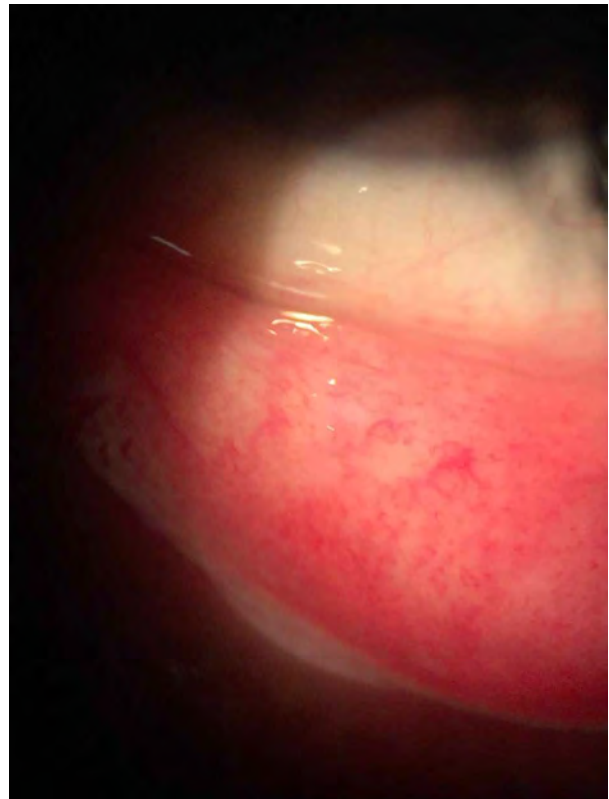


Figura 19.4. Encurtamento do fórnice inferior. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

19.3.1.5. Tratamento

Sem tratamento, a doença progride em 75% dos pacientes. O tratamento sistêmico interrompe o processo cicatricial na maioria dos pacientes, mas não obtém sucesso em torno de 10% dos casos⁶. Recomenda-se que o manejo da medicação sistêmica seja feito por médicos com experiência no uso de imunomoduladores, devido ao risco significativo de complicações⁴. A terapia tópica deve ser usada em associação com a terapia sistêmica e não como uma alternativa. A terapia tópica visa melhorar a lubrificação da superfície ocular com lágrimas artificiais e plugs de pontos lacrimais⁷.

19.3.2. Pênfigo Vulgar

19.3.2.1. Definição

O pênfigo vulgar (PV) é uma desordem autoimune de anticorpos antidesmogleínas 1 e 3 e caracteriza-se pelo desenvolvimento de bolhas e erosões na pele e mucosas^{1,2}. A mucosa oral é a mais acometida pelo PV; porém, pode haver manifestações nas mucosas da la-

ringe, da faringe, do esôfago, da vagina, do pênis, da superfície ocular e do canal anal². Segundo Akhyani *et al.*, o envolvimento ocular do PV é considerado raro, mas provavelmente este é subdiagnosticado e sua frequência está subestimada⁹.

19.3.2.2. Epidemiologia

A incidência do PV varia entre 0,42 e 1,62 casos em cada 100.000. A maioria dos

pacientes está entre os 50 e 60 anos de idade. Ambos sexos são acometidos igualmente¹⁰.

19.3.2.3. Consequências oculares do PV

Pode ocorrer ulceração na margem palpebral. Em diversas séries de casos, não foram descritos acometimento iriano, cristalino, escleral ou retiniano^{1,2}. Glaucoma e catarata foram encontrados em outra série de casos, porém acredita-se que sejam consequência do tratamento com corticoides¹¹.

Referências

1. GOLDSMITH, L. A. *et al.* **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 8. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
2. DAOUD, Y. J. *et al.* Ocular Pemphigus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 4, p. 585-590, 2005.
3. KHAN, R.; MCDERMOTT, M.; HWANG, F. S. Ocular Cicatricial Pemphigoid. **EyeWiki**, [s. l.], 2 fev. 2021. Disponível em: http://eyewiki.aaopt.org/Ocular_cicatricial_pemphigoid. Acesso em: 5 fev. 2018.
4. XU, H.-H. *et al.* Mucous Membrane Pemphigoid. **Dental Clinics of North America**, v. 57, n. 4, p. 611-630, 2013.
5. HIGGINS, G. T. Development of Ocular Disease in Patients with Mucous Membrane pemphigoid involving the oral mucosa. **British Journal of Ophthalmology**, v. 90, n. 8, p. 964-967, 2006.
6. HEILIGENHAUS, A. *et al.* Eosinophil Granule Proteins Expressed in Ocular Cicatricial Pemphigoid. **British Journal of Ophthalmology**, v. 82, n. 3, p. 312-317, 1998.
7. NEFF, A. G. Treatment Strategies in Mucous Membrane Pemphigoid. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 3, p. 617-626, 2008.
8. ELDER M. J. *et al.* Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. **British Journal of Ophthalmology**, v. 80, n. 4, p. 292-296, 1996.
9. AKHYANI, M. *et al.* Ocular Involvement in Pemphigus Vulgaris. **The Journal of Dermatology**, v. 41, n. 7, p. 618-621, 2014.
10. DAOUD, Y. J. *et al.* Ocular Pemphigus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 4, p. 585-590, 2005.
11. TENNER, E. **Pemphigus & Ocular Involvement: A Survey**. International Pemphigus Pemphigoid Foundation (IPPF). Disponível em: <http://www.pemphigus.org/pemphigus-a-ocular-involvement-a-survey-2/>. Acesso em: 8 fev. 2018.

20. ATOPIA

Fabio Bondar
Gabriel Bondar
Rodrigo Pereira Duquia

20.1. Definição

Atopia, um termo inicialmente descrito por Coca e Cooke, refere-se à hipersensibilidade em pacientes com predisposição hereditária a doenças alérgicas¹. As doenças atópicas incluem asma brônquica, dermatite atópica, rinite sazonal e perene, urticária, angioedema não hereditário e alergias alimentares. Os fenômenos atópicos são responsáveis de forma exclusiva ou parcial por vários distúrbios da superfície ocular: conjuntivite alérgica (sazonal e perene), conjuntivite papilar gigante (GPC), ceratoconjuntivite vernal (VKC) e ceratoconjuntivite atópica (AKC). A doença ocular atópica é caracterizada por episódios recorrentes¹. O espectro da alergia ocular é um processo complexo e intrincado, e envolve uma série de respostas imunoinflamatórias¹⁻³.

20.2. Epidemiologia

Os distúrbios atópicos são comuns, e estima-se que afetem de 20 a 25% da população¹⁻³.

20.3. Consequências oftalmológicas da atopia

20.3.1. Conjuntivite alérgica sazonal (SAC) e perene (PAC)

20.3.1.1. Definição

A conjuntivite alérgica é a resposta de hipersensibilidade ocular mais comum, e é geralmente uma resposta sazonal aos alérgenos no ar. A conjuntivite perene ocorre sem dependência sazonal. A SAC é mais comum do que a conjuntivite alérgica PAC. Os sintomas clínicos associados à conjuntivite alérgica incluem prurido, queimação e lacrimejamento. Os sinais incluem hiperemia conjuntival, quemose e edema da pálpebra. Os sintomas geralmente são bilaterais, embora possam ser assimétricos. Não há associação com perda de acuidade visual permanente¹. A conjuntivite alérgica é,

muitas vezes, subestimada e o amplo espectro de sinais e sintomas clínicos pode dificultar o diagnóstico^{2,3}.

20.3.1.2. Epidemiologia

A conjuntivite alérgica é uma condição que afeta cerca de 20% da população mundial³. É um processo comum de doença, impactando 36% da população dos EUA. As manifestações oculares de alergia isoladas afetam cerca de um em cada quinze norte-americanos, enquanto 64% dos pacientes com sintomas de rinite alérgica relatam sintomas conjuntivais associados. A incidência provavelmente é significativamente subestimada, e há estudos que sugerem que a conjuntivite alérgica ocorre em 95% casos de rinite alérgica quando os pacientes são questionados especificamente sobre os sintomas oculares e depois tratados com um estabilizador tópico anti-histamina/mastócito para avaliar sintomas previamente subestimados. Os sintomas são frequentemente sazonais, geralmente com picos no outono e na primavera. Prurido ocular, fotofobia, desconforto, blefaroespasma, visão turva e secreção mucosa podem ser sintomas diários que afetam significativamente a qualidade de vida e, em casos mais graves, podem até mesmo ameaçar a visão. O impacto geral dos sintomas oculares alérgicos é comparável com o impacto de sintomas nasais. Existe uma variabilidade geográfica considerável na apresentação e na gravidade clínica. As complicações da córnea são mais comuns nos trópicos, e o envolvimento palpebral ocorre com mais frequência nos Estados Unidos. No entanto, enquanto um relatório recente indica diminuição da incidência de rinoconjuntivite alérgica na Dinamarca e na Suécia, a prevalência de sintomas oculonasais parece estar crescendo nos Estados Unidos².

20.3.1.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia de pacientes com conjuntivite alérgica é classicamente mediada por IgE. IgE e eotaxina contribuem para o processo da doença em conjuntivite alérgica sazonal². A resposta alérgica ocular resulta da exposição da conjuntiva a um alérgeno. Durante uma reação ocular de hipersensibilidade de tipo I (humoral), um alérgeno ambiental se liga ao anticorpo IgE sensibilizado no mastócito. A ligação do alérgeno faz com que os mastócitos se degranulem e liberem mediadores como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, provocando prurido, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Na reação de fase inicial, um alérgeno se liga ao IgE e resulta na liberação de mediadores dos mastócitos. Essa reação de fase inicial é imediata, enquanto a reação de fase tardia ocorre de quatro a seis horas depois. Eosinófilos e linfócitos T são responsáveis pela reação da fase tardia, e as citocinas tipo TH2 (T helper 2) são comumente liberadas durante essa fase. As reações oculares de hipersensibilidade de tipo I incluem conjuntivite alérgica sazonal (SAC) e conjuntivite alérgica perene (PAC)³.

20.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

SAC é o transtorno alérgico ocular mais comum em todo o mundo. É comumente causado por alérgenos sazonais como certos tipos de plantas e pólen. Novos alérgenos que causam SAC continuam a ser descobertos, como o pólen de pinus. Ao contrário da SAC, os alérgenos implicados na PAC são aqueles que são comumente encontrados no ambiente todo o ano, como a caspa de gato, ácaros e poluentes do ar. Assim sendo, os sintomas do PAC tendem a ser de natureza mais crônica do que sazonal. Os sintomas de SAC e PAC incluem ardência ocular, prurido e lacrimejamento. Hiperemia e edema conjuntival também podem ser observados no exame físico. Em alguns casos, uma reação folicular conjuntival fina também pode ocorrer³. A poluição do ar pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da conjuntivite alérgica. Além disso, foi demonstrada uma relação importante entre conjuntivi-

te e proximidade da residência com os principais parques industriais, uma vez que o papel dos alérgenos típicos na conjuntivite é óbvio. Em contraste ao efeito da exposição industrial, os ambientes agrícolas podem proteger contra o desenvolvimento da conjuntivite ocular². A baixa vitamina D plasmática e os níveis elevados de IgE sérico total foram associados à conjuntivite alérgica sazonal².

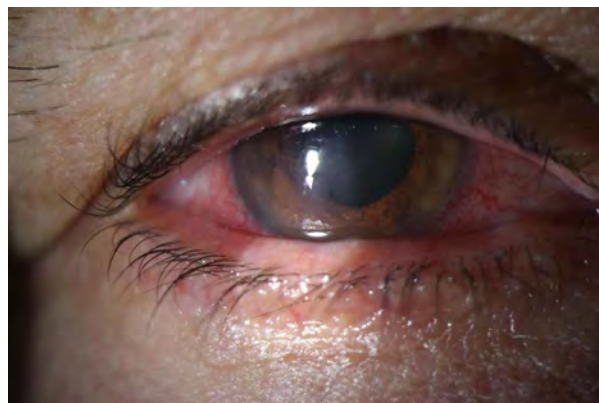


Figura 20.1. Conjuntivite alérgica. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

20.4. Prevenção e tratamento (SAC, PAC, GPC, GKC e AKC)

A conjuntivite alérgica representa uma resposta de hipersensibilidade de tipo 1 pura. Embora conjuntivite papilar gigante (GPC), ceratoconjuntivite vernal (VKC) e ceratoconjuntivite atópica (AKC) pareçam resultar de uma interação mais complexa de vias imunológicas e inflamatórias, uma resposta de hipersensibilidade de tipo 1 tem sido implicada como um componente desses distúrbios. Uma característica em comum entre todas as formas de doenças oculares atópicas é o recrutamento de eosinófilos, uma célula inflamatória importante da reação de fase tardia mediada por IgE associada a reações de hipersensibilidade de tipo 1¹.

O tratamento deve inicialmente objetivar a prevenção, evitando ou eliminando o agente causador da alergia, se possível. Lubrificantes e anti-histamínicos orais são úteis na redução da irritação conjuntival em casos leves. Os vasoconstritores tópicos (como cloridrato de nafazolina) e os mais novos bloqueadores do receptor H1 (como cloridrato de olopatadina) são

frequentemente utilizados para o tratamento de SAC e PAC moderados e graves. A combinação de tais bloqueadores do receptor H1 com anti-histamínicos orais proporciona um maior alívio dos sintomas do que os anti-histamínicos orais sozinhos. Assim, muitos pacientes se beneficiam grandemente da adição de soluções oftálmicas tópicas ao seu regime de tratamento oral. Os estabilizadores de mastócitos também são frequentemente usados para tratar SAC e PAC. No entanto, seu tratamento reside principalmente na prevenção de sintomas, inibindo a liberação inicial de mediadores inflamatórios. Esteroides tópicos também podem ser usados, mas seu uso permanece limitado no tratamento de SAC e PAC secundário por seus possíveis efeitos adversos³. As modalidades de tratamento, portanto, incluem o controle de alérgenos desencadeantes, compressas frias, lubrificação (lágrimas artificiais), descongestionantes (vasoconstritores), estabilizadores de mastócitos, anti-histamínicos e agentes anti-inflamatórios não esteroides. Embora essas intervenções tenham efeitos positivos sobre distúrbios atópicos, a resolução dos sintomas pode não ser completa. Os corticosteróides tópicos são extremamente eficazes no tratamento de reações inflamatórias alérgicas agudas e crônicas. Eles podem ser necessários periodicamente para as formas crônicas e graves de doença atópica (GPC, VKC, AKC). Contudo, dado o padrão recorrente e a natureza crônica da doença ocular atópica, a terapia com corticosteróides pode predispor a complicações potencialmente graves, incluindo aumento da pressão intraocular, infecção oportunista e formação de catarata. Por essas razões, e com informações adquiridas recentemente sobre os mecanismos moleculares associados à resposta alérgica inflamatória, estão sendo investigadas modalidades de tratamento alternativas envolvendo moléculas de adesão e antagonistas de citocinas¹.

20.5. Outros achados oftalmológicos relacionados à atopia

20.5.1. Conjuntivite papilar gigante (GPC)

A conjuntivite papilar gigante é um distúrbio inflamatório alérgico associado à exposição crônica a corpos estranhos, como o uso contínuo de lentes de contato, prótese ocular, suturas, adesivo de cianoacrilato e bolhas de filtração. O material do corpo estranho facilita o acúmulo de deposição de alérgenos. Os sintomas incluem prurido, sensação de corpo estranho, excesso de produção mucosa e intolerância progressiva das lentes de contato. Os sinais incluem o desenvolvimento de papilas gigantes (maiores que 0,3 mm) na conjuntiva tarsal superior e uma descarga branca ou clara que pode tornar-se mais viscosa com doença crônica. Ocasionalmente, podem ocorrer pontos de Trantas, inflamação limbal, hiperemia conjuntival e quemose¹⁻⁴. O envolvimento da córnea no GPC raramente é visto; portanto, não está associado aos sintomas graves de VKC e AKC. O envolvimento celular inflamatório é semelhante ao de VKC e AKC. As células T helper também são integrantes na reação de hipersensibilidade tipo IV que ocorre no GPC. A interrupção do uso das lentes de contato ajuda a reduzir, se não a eliminar, as manifestações clínicas do GPC. No entanto, uma vez que muitos dos pacientes desejam continuar a usar lentes de contato, a terapia é direcionada para melhorar a higiene das lentes, usando lentes descartáveis e buscando lentes compatíveis com os pacientes. No entanto, se os sintomas são graves, o uso de lentes de contato deve ser desencorajado por várias semanas. Os agentes tópicos, como os estabilizadores de mastócitos, às vezes são usados para o tratamento de GPC, mas geralmente não são usados esteroides tópicos³.

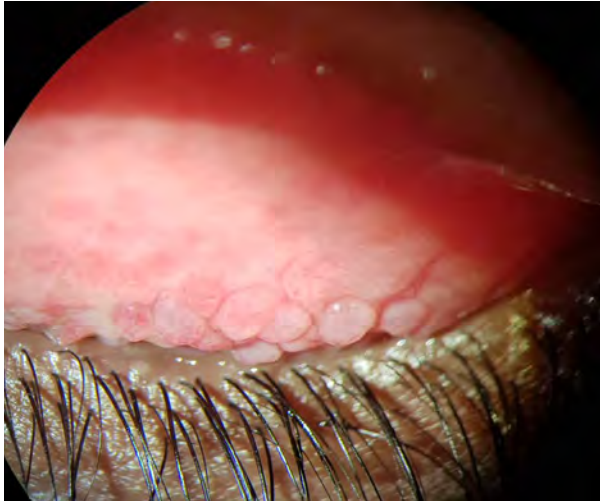


Figura 20.2. Papilas gigantes na atopia. **Fonte:** acervo de Dr. Fabio Bondar.

20.5.2. Ceratoconjuntivite vernal (VKC)

A ceratoconjuntivite vernal é um processo inflamatório crônico bilateral grave da conjuntiva tarsal superior ameaçador da visão. A VKC está associada a climas quentes e secos, como o subcontinente do Mediterrâneo e da Índia. Em climas temperados, tem uma incidência sazonal marcada com o início frequente na primavera. Em geral, surge anteriormente à puberdade, com os homens acometidos duas vezes mais que as mulheres. A VKC tende a desaparecer de 4 a 10 anos após o início; no entanto, a falta de resolução pode resultar em um curso severo e prolongado. Se não for suprimida com sucesso, pode causar comprometimento visual profundo. É mais comum em pacientes de descendência asiática e africana. Os sintomas incluem prurido intenso exacerbado por clima quente e vento, fotofobia, sensação de corpo estranho e lacrimejamento, dor, coceira, injeção conjuntival. Sinais dessa doença incluem papilas conjuntivais no tarso superior, hiperemia conjuntival com edema e pontos Horner-Trantas (aglomerados de eosinófilos com células epiteliais mortas no limbo superior). Em casos graves, as úlceras da córnea podem ocorrer além da queratite epitelial. Os sinais incluem uma secreção fibrótica branca copiosa, pontos amarelo-branco e, em casos graves, degeneração epitelial da córnea resultando em uma “úlceras do escudo”. As formas persistentes de VKC estão associadas à linha

de Arlt, fibrose subepitelial que aparece como uma cicatriz linear paralela à margem da pálpebra e ao desenvolvimento de papilas gigantes. As complicações oculares da VKC podem incluir glaucoma induzido por esteroides e formação de cataratas, cicatrizes corneanas centrais, astigmatismo irregular, hiperplasia limbal e ceratocone. Os sintomas podem ser reduzidos com medidas conservadoras, tais como compressas frias e redução da exposição à alérgenos ambientais. No entanto, tais medidas podem não proporcionar alívio adequado dos sintomas, sendo, pois, os estabilizadores de mastócitos frequentemente usados^{1,3}.

20.5.3. Ceratoconjuntivite atópica (AKC)

A ceratoconjuntivite atópica é um processo inflamatório ocular crônico bilateral que envolve a conjuntiva tarsal inferior. Afeta indivíduos com dermatite atópica e é comumente observada em homens entre 20 e 50 anos de idade. O envolvimento da córnea pode resultar em perda importante de acuidade visual. Muitas vezes, os pacientes se queixam de secreção mucosa ao despertar pela manhã. A AKC grave está associada às complicações de blefarconjuntivite, catarata, cicatrizações da córnea, neovascularização, ulceração e aumento da prevalência de ceratite por herpes simples. Os sintomas incluem prurido moderado a grave, queimação e lacrimejamento. Os sinais podem incluir secreção mucopurulenta, pontos de Horner-Trantas, blefarconjuntivite, neovascularização da córnea e cicatrizes, ceratocone e cataratas. A AKC é tratada de forma semelhante à VKC. O objetivo no tratamento é prevenir complicações visuais. Os anti-histamínicos tópicos, além de vasoconstritores, ajudam a reduzir os sinais e sintomas da AKC. Os estabilizadores de mastócitos tópicos também desempenham um papel crucial na prevenção da doença. Corticosteroides tópicos podem ser utilizados por períodos curtos; seu uso prolongado deve ser evitado por seus efeitos adversos. Os anti-histamínicos orais e os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides também ajudam a aliviar as manifestações sistêmicas comumente associadas à AKC^{1,3}.



Figura 20.3. Blefaroconjuntivite atópica. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

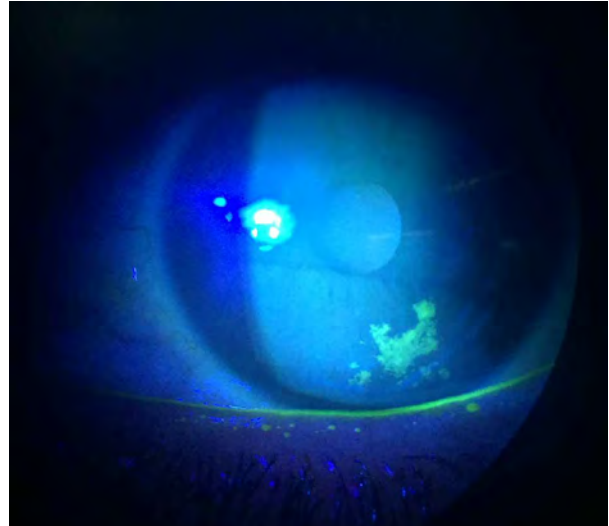


Figura 20.4. Úlcera na atopia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Referências

1. STRAUSS, E. C.; FOSTER, C. S. Atopic Ocular Disease. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 15, n. 1, p. 1-5, 2002.
2. SHAKER, M.; ALCONE, E. An Update on Ocular allergy. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 16, n. 5, p. 505-510, 2016.
3. TROCME, S. D.; SRA, K. K. Spectrum of Ocular Allergy. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 2, n. 5, p. 423-427, 2002.
4. COPELAND JR, R. A.; AFSHARI N. **Principles and Practice of Cornea**. New Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013.

21. ACNE ROSÁCEA

Fabio Bondar
Gabriel Bondar
Rodrigo Pereira Duquia

21.1. Definição

Rosácea é uma condição inflamatória dermatológica crônica altamente prevalente de instabilidade vasomotora que afeta principalmente vasos sanguíneos nas regiões centrais da face e perioculares, causando eritema transitório ou persistente, telangiectasias, pápulas, pústulas e envolvimento ocular^{1,2,3}. A disfunção da glândula meibomiana resultante pode resultar em morbidade significativa e complicações que ameaçam a visão². Em geral, adultos jovens de idade mediana são mais predispostos. Dependendo de suas manifestações clínicas, a doença é categorizada em quatro subtipos: eritemato-telangiectásica, papulopustular, fimatosa e rosácea ocular^{1,3}. Os pacientes com rosácea que desenvolvem manifestações oculares apresentam características que variam de irritação menor, secura e visão embaçada a distúrbios oculares potencialmente graves, ceratite inflamatória, ulceração de córnea e eventual perfuração¹. Os sinais oculares podem preceder o envolvimento característico da pele em 20% dos casos. Apesar do seu grave impacto, a rosácea ocular é incurável. Historicamente, os tratamentos se concentraram na redução da gravidade dos sintomas³. Uma das principais razões para o diagnóstico insuficiente de rosácea ocular é o fato de pacientes não mencionarem sintomas oculares em clínicas de dermatologia. Um esforço colaborativo entre dermatologia e oftalmologia é imprescindível para o diagnóstico precoce e tratamento adequado da rosácea ocular¹.

21.2. Epidemiologia

Embora uma estimativa específica do número total de pacientes com rosácea ocular varie consideravelmente, mais de 16 milhões de norte-americanos são afetados pela acne rosácea e 58-72% dos pacientes com rosácea desenvolvem achados oftalmológicos.

Considera-se que a doença ocorre mais comumente em indivíduos de pele clara, embora não haja estudo populacional para fundamentar essa hipótese². A rosácea é uma condição comum, atingindo entre 1% a 20% da população². Aproximadamente 5% dos pacientes com rosácea manifestam doenças da córnea, que raramente se agravam o suficiente para causar infecções, ulceração e perfuração, ou vascularização completa levando à opacidade de córnea. Embora alguns estudos tenham demonstrado maior predileção no envolvimento ocular em mulheres, a rosácea ocular afeta igualmente a ambos os sexos. Pode ser encontrada em crianças bem como em idosos, mas geralmente acomete indivíduos a partir dos 30 anos de idade, com um pico na taxa de incidência entre as idades de 40 e 59 anos¹.

21.3. Fisiopatologia

Embora a etiologia e os mecanismos fisiopatológicos exatos da rosácea ocular ainda permaneçam desconhecidos, muitos estudos sugerem as alterações inflamatórias, no sistema imunológico e desregulação vascular⁴. Os estudos que deduzem natureza inflamatória da doença mostram elevada concentração de interleucina-1a e b, gelatinase B (metaloprotease-9) e colagenase-2 (MMP-8) nos fluídos lacrimais de pacientes com rosácea ocular. Nível sérico elevado de fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e superexpressão de ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1) e HLA-DR em células epiteliais conjuntivais também são observados¹. Pacientes com rosácea ocular apresentam sensibilidade exagerada a estímulos ambientais comuns como exposição solar, temperaturas extremas, alimentos picantes, bebidas quentes, estresse emocional, exercício extenuante, consumo de álcool, certos produtos de cuidados com a pele, medicamentos como amiodarona, esteroides tópicos, esteroides nasais, altas do-

ses de vitaminas B6 e B12 e produtos lácteos¹. Esses fatores tendem a ser específicos para cada paciente⁴ e contribuem para a ativação de sistemas inflamatórios e imunológicos e expressam um nível maior do receptor 2 (TLR2) na epiderme. TLR2 nos queratinócitos leva a um aumento na atividade de uma enzima serina protease KLK5, que influi na produção de catelicidina. A catelicidina também causa um aumento do nível do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em queratinócitos epidérmicos que levam a mudanças vasculares endoteliais e angiogênese. Isso explica o eritema facial, o rubor e a telangiectasia em pacientes com rosácea. Espécies *Demodex* (*Demodex folliculorum*, *D. brevis*) são ácaros parasitas microscópicos e podem desempenhar um papel na patogênese e exacerbação da doença. Alguns outros organismos microbianos como *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* e *Staphylococcus epidermidis* foram considerados como outros possíveis fatores causadores na exacerbação da doença, hipótese considerada controversa¹.

21.4. Achados clínicos e diagnóstico

O diagnóstico é clínico. A maioria dos pacientes com rosácea ocular apresenta graus variados de inflamação na superfície ocular e disfunção de glândulas de meibômio¹. Semelhante à rosácea cutânea, as manifestações clínicas da rosácea ocular podem variar quanto à gravidade, com períodos de exacerbação e remissão. Os pacientes podem relatar a presença de sensação de corpo estranho ocular, queimação, fotofobia, visão turva e hiperemia conjuntival. A doença pode passar despercebida, acostumando-se a um nível basal de secura ocular e irritação. O acometimento ocular geralmente é bilateral e não é proporcional à gravidade da doença da pele; os pacientes com rosácea facial leve podem apresentar doença ocular grave e vice-versa. A rosácea ocular também ocorre em crianças, embora a condição seja menos prevalente do que em adultos. O desenvolvimento de hordéolo é comum e mostrou-se preditivo ao desenvolvimento da rosácea facial na ida-

de adulta². A rosácea ocular geralmente envolve pálpebras, conjuntiva, esclera e córnea. Blefarite (anterior e posterior) e disfunção de glândulas meibomianas são comumente observadas na rosácea ocular. O exame da lâmpada de fenda das margens das pálpebras revela telangiectasia e eritema da margem da pálpebra em 50-94% dos pacientes. Disfunção de glândulas meibomianas está presente em até 92% dos pacientes com rosácea. Aproximadamente metade dos pacientes de rosácea ocular apresentam blefarite anterior. Olhos secos, com diminuição do tempo de ruptura do filme lacrimal e teste de Schirmer anormal também foram relatados na grande maioria dos pacientes com rosácea ocular. Alterações da córnea são detectadas em 25-50% dos pacientes com rosácea ocular e podem variar de leve ceratite do epitélio, acompanhada de blefaroconjuntivite, à vascularização da córnea, infiltração, ulceração e perfuração¹. Pacientes com rosácea ocular queixam-se de sensação de corpo estranho, dor, queimação, fotofobia, olhos úmidos e com prurido e/ou hiperemia conjuntival. Ambos os olhos são geralmente afetados simultaneamente, mas comprometimentos unilaterais ou sequenciais podem ocorrer. Para abordar a questão do diagnóstico, o Comitê de Especialistas da American National Rosacea Society publicou um sistema de classificação padrão para a rosácea, descrevendo características primárias e secundárias e diretrizes para o diagnóstico de rosácea¹. Essa publicação dividiu a doença em quatro subtipos (eritematotelangiectásica, papulopustular, rosácea fimatosa e ocular) e uma variante (rosácea granulomatosa)³. A presença de uma ou mais das características principais com uma distribuição facial axial é indicativa de rosácea. Muitos pacientes apresentam mais de uma característica de diagnóstico. Sinais e sintomas oculares podem preceder manifestações cutâneas em até 20% de pacientes com rosácea ocular. Uma história familiar positiva de rosácea cutânea, episódios anteriores de calázio e irritação generalizada da superfície ocular podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico de rosácea ocular pediátrica.



Figura 21.1. Rinofima. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 21.4. Disfunção das glândulas de Meibomius. **Fonte:** acervo de Dra Carina G Colossi.



Figura 21.2. Blefarite associada a acne rosácea. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 21.5. Ceratoconjuntivite na rosácea. **Fonte:** acervo de Dra Carina G Colossi.



Figura 21.3. Conjuntivite crônica e ceratite por acne rosácea. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

21.5. Tratamento

Um esforço colaborativo entre oftalmologista e dermatologista é fundamental para o manejo efetivo da rosácea. Para tratar a rosácea ocular, pode-se utilizar de uma abordagem gradual, usando primeiramente higiene da pálpebra e lágrimas artificiais, seguido de medicamentos antibióticos e anti-inflamatórios, e finalmente intervenção cirúrgica, se necessário. A parte mais difícil do tratamento é a adesão dos pacientes. A base do tratamento é higiene da pálpebra, lubrificantes, antibióticos e anti-inflamatórios. Informar os pacientes sobre os fatores desencadeantes e a natureza crônica e recidivante da rosácea é importante para que a adesão ao tratamento e os cuidados seguintes possam ser maximizados¹.

O Workshop Internacional de Disfunção da Glândula Meibomiana (MGD) desenvolveu um consenso sobre a definição, classificação e

diretrizes de tratamento para MGD, incluindo MGD associado à rosácea ocular. Em pacientes sem sintomas, sinais clínicos mínimos de MGD e nenhuma coloração ocular (estágio 1), compressas quentes e massagem das pálpebras, como esforço para diminuir a viscosidade e as secreções da glândula meibomiana, podem ser consideradas. No estágio 2 da doença, ou seja, em pacientes sintomáticos com sinais clínicos de leve MGD e coloração de superfície ocular limitada, compressas quentes e massagem de pálpebra, juntamente com lágrimas artificiais, azitromicina tópica e um lubrificante emoliente tópico ou pulverização lipossômica são indicados. Um derivado oral de tetraciclina (tipicamente doxiciclina a uma dose inicial de 100mg de 12/12h durante duas semanas, seguido de 100 mg uma vez ao dia, ou 40mg QD

da formulação de liberação controlada), pode ser considerado. No estágio 3 da doença, caracterizado por manifestações moderadas, sinais clínicos moderados de MGD e manchas moderadas da superfície ocular, são indicadas as medidas anteriormente mencionadas, incluindo um derivado oral de tetraciclina, e pode ser considerada terapia anti-inflamatória para olho seco com ciclosporina tópica a 0,05% ou um curso curto de corticosteroide tópico, com o monitoramento adequado da pressão intraocular. Em pacientes no estágio 4 da doença, com sintomas marcados, sinais clínicos de MGD grave e superfície ocular com manchas proeminentes, são indicadas as medidas já citadas, incluindo terapia anti-inflamatória para olho seco².

Referências

1. AWAIS, M. *et al.* Rosacea – the Ophthalmic Perspective. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 34, n. 2, p. 161-166, 2014.
2. WEBSTER, G. F.; DURRANI, K.; SUCHECKI, J. Ocular rosacea, psoriasis, and lichen planus. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 2, p. 146-150, 2016.
3. WLADIS, E. J.; ADAM, A. P. Treatment of Ocular Rosacea. **Survey of Ophthalmology**, v. 63, n. 3, p. 340-346, 2017.
4. VIEIRA, A. C. C.; HÖFLING-LIMA, A. L.; MANNIS, M. J. Ocular Rosacea: a Review. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 75, n. 5, p. 363-369, 2012.
5. COPELAND JR, R. A.; AFSHARI, N. A. **Principles and Practice of Cornea**. New Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013.

22. DISTROFIA MIOTÔNICA

Roberta Kern Menna Barreto
 Maria Angélica Tosi Ferreira
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Bruno Schneider de Araújo

22.1. Definição

A distrofia miotônica é uma condição genética caracterizada pela demora no relaxamento muscular. Ela é classificada em dois tipos. A distrofia miotônica do tipo 1 (DM1) tem como causa uma mutação no gene da proteína cinase da distrofia miotônica (DMPK)¹, enquanto o tipo 2 (DM2) [conhecida também como miopatia de músculos proximais – *proximal myotonic myopathy (PROMM)*] é causada por alterações no gene *CNBP*². Enquanto a mutação observada na DM1 é resultante da expansão de um trinucleotídeo, a da DM2 é resultado da expansão de um tetranucleotídeo, sendo que na DM1 o número de repetições é diretamente proporcional à gravidade da doença². O padrão de herança de ambos os tipos de distrofia miotônica é autossômico dominante³, tendo um padrão de penetrância incompleta e expressividade variável⁴. Contudo, a gravidade da doença aumenta com o passar das gerações⁵.

22.2. Epidemiologia

A distrofia miotônica é a forma mais comum de distrofia muscular. A DM1 acomete cerca de 1 em cada 8.000 pessoas, sendo que o efeito fundador pode aumentar a prevalência da doença em certas regiões, como o Quebec. Contudo, em outras regiões, como Taiwan e África do Sul, a doença é extremamente rara. A DM2 possui epidemiologia semelhante à DM1; todavia, há evidências de que é menos frequente em certos países, como os Estados Unidos da América^{6,7}. Normalmente, os primeiros sintomas surgem na faixa etária dos 20 aos 25 anos. Entretanto, formas congênicas e menos agressivas (que se apresentam em idades mais avançadas) também podem ocorrer⁸.

22.3. Achados clínicos

Sua apresentação clínica é extremamente típica e similar nos dois subtipos de DM. Contudo, a DM2 tem menos acometimento sistêmico e melhor prognóstico, embora a catarata seja um achado frequente. Ambas são caracterizadas por miotonia e fraqueza muscular, sintomas que estão presentes na maior parte dos pacientes. Existem tipos de apresentação da doença, que variam com a idade de apresentação. Na apresentação clássica da DM1, por exemplo, percebe-se já no início uma fronte calva, uma perda de musculatura temporal e uma evidente miopatia ocular com ptose bilateral. No exame oftalmológico mais aprofundado frequentemente se identifica catarata. Além disso, podem estar presentes anormalidades do sistema cardíaco de condução, da resistência insulínica, da infertilidade e da cognição^{4,9,10}.

22.4. Consequências oftalmológicas comuns

22.4.1. Catarata

22.4.1.1. Definição

O cristalino, para ser considerado saudável, deve ser translúcido. A catarata é definida como qualquer tipo de opacificação do cristalino que afete a visão¹². Essas opacificações têm diferentes etiologias, podendo ser adquiridas ou congênicas, e diferem de localização no próprio cristalino. As regiões afetadas são divididas em: cortical, subcapsular (posterior ou anterior) ou nuclear, existindo classificações que levam em conta essas localizações. Além disso, as cataratas podem ser classificadas de acordo com o grau de maturidade, sendo divididas em imatura, madura, hipermadura e morganiana¹².



Figura 22.1. Distrofia miotônica – imagem de catarata radiada. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Amin.

22.4.1.2. Epidemiologia

A catarata é uma das principais causas de perda visual crônica progressiva, juntamente com o glaucoma, a degeneração macular, a retinopatia diabética, alguns tumores, a retinite pigmentosa e a membrana epirretiniana¹². A distrofia miotônica, por sua vez, é uma das doenças genéticas comumente associada ao aparecimento de catarata, o que confere uma diminuição da qualidade de vida desses pacientes³.

22.4.1.3. Achados clínicos

Normalmente, no início da doença, ainda na juventude do paciente, começam a aparecer granulações policromáticas nas áreas subcapsular e cortical do cristalino. No decorrer da vida, então, essas alterações progridem com alteração subcapsular posterior e maturidade. Esse padrão de opacidades pode ser útil na identificação da distrofia miotônica¹¹. Contudo, algumas vezes, pacientes afetados pela doença podem não apresentar acometimento do cristalino. A catarata pode acometer o paciente com DM1 em qualquer idade, mas geralmente ocorre na quarta e na quinta décadas de vida¹¹.

22.4.1.4. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico é realizado pelo exame direto com a observação das particularidades descritas previamente. As cataratas podem eventualmente apresentar o aspecto multicolorido de uma “árvore de Natal”, o qual pode

ser observado através do exame de lâmpada de fenda em quase todos os indivíduos afetados pela DM1¹³. Na DM2, as cataratas iridescentes subcapsulares posteriores podem ser vistas no exame com lâmpada de fenda já na segunda década de vida¹⁴. O tratamento é cirúrgico. O procedimento normalmente é realizado em caráter ambulatorial, com anestesia local. Não existem tratamentos farmacológicos curativos, nem preventivos até o momento¹².

22.4.2. Ptose

Define-se ptose como a queda anormal da pálpebra. Existem diversas causas de ptose. Conforme a sua etiologia, a ptose pode ser dividida em mecânica, aponeurótica, miogênica ou neurogênica. Na distrofia miotônica, a ptose é classificada como miogênica e se dá pela atrofia do músculo elevador da pálpebra^{3,12}.

22.5. Alterações oftalmológicas incomuns

22.5.1. Disfunção da motilidade ocular

Devido à atrofia dos músculos oculares causada pela distrofia miotônica no seu estágio mais avançado, diversos sintomas podem surgir. Estes incluem estrabismo, nistagmo, movimentos sacádicos, seguimento lento anormal e oftalmoplegia^{3,12}.

22.5.2. Dissociação pupilar luz-perto

O reflexo pupilar para perto caracteriza-se pela contração das pupilas (miose) ao olhar um objeto que se encontra perto dos olhos. Para que este seja normal, é necessário que haja contração dos músculos retos mediais, conferindo convergência, e dos músculos ciliares, que levam à acomodação visual¹². Sendo assim, na distrofia miotônica, uma vez que há atrofia muscular intensa, a contração desses músculos pode estar prejudicada, o que geraria uma dissociação pupilar luz-perto.

22.5.3. Retinopatia pigmentar leve

Retinopatia pigmentar é um termo utilizado para identificar um grupo de doenças degenerativas da retina, caracterizado pela perda progressiva dos fotorreceptores e do epitélio pigmentar da retina. A diminuição da acui-

dade visual, com redução do campo visual, é um sintoma típico e que normalmente leva os pacientes com distrofia miotônica a buscarem auxílio médico. Na doença em questão, o acometimento da retina não é muito frequente e, quando presente, ocorre de forma leve¹².

22.5.4. Atrofia óptica bilateral

A atrofia óptica é encontrada em muitas doenças (normalmente em neuropatias ópticas),

incluindo a distrofia miotônica³. Caracteriza-se pela combinação de palidez do disco óptico com estreitamento das arteríolas e destruição do feixe de fibras nervosas^{3,5,12}.

22.5.5. Baixa pressão intraocular

Esta é definida como uma pressão intraocular abaixo de 11 mmHg (a pressão normal varia entre 11 e 21)³.

Referências

1. HARLEY, H. G. *et al.* Expansion of an Unstable DNA Region and Phenotypic Variation in Myotonic Dystrophy. **Nature**, v. 355, p. 545-546, 1992.
2. LIQUORI, C. L. *et al.* Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. **Science**, v. 293, n. 5531, p. 864-867, 2001.
3. KANSKI, B. B. **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
4. THORNTON, C. A. Myotonic Dystrophy. **Neurologic Clinics**, v. 32, n. 3, p. 705-719, 2014.
5. SPANTON, D. **Atlas de Oftalmologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
6. NORWOOD, F. L. *et al.* Prevalence of Genetic Muscle Disease in Northern England: in-depth Analysis of a Muscle Clinic Population. **Brain**, v. 132, pt. 11, p. 3175-3186, 2009
7. SOUMINEN, T. *et al.* Population Frequency of Myotonic Dystrophy: Higher than Expected Frequency of Myotonic Dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. **European Journal of Human Genetics**, v. 19, p. 776-782, 2011
8. REED, U. *et al.* Distrofia miotônica: estudo da correlação clínico-genética em um par familiar (pai-filho). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 545-548, 1994.
9. TURNER, C.; HILTON, J. D. Myotonic Dystrophy: Diagnosis, Management and new therapies. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 5, p. 599-606, 1992.
10. ARSENAUT, M. E. *et al.* Clinical Characteristics of Myotonic Dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. **Neurology**, v. 66, n. 8, p. 1248-1250, 2006
11. IKEDA, K. S. *et al.* Myotonic dystrophy type 1: Frequency of Ophthalmologic Findings. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.74, n. 3, p. 183-188, 2016.
12. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil: **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
13. STIVAL, L. R. S. *et al.* Catarata em árvore de Natal. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 74, n. 5, p. 309-311, 2015.

14. VOERMANS, N. C. Primary Cataract as a Key to Recognition of Myotonic Dystrophy type 1. **European Journal of Ophthalmology**, v.25, n. 4, p. 46-49, 2015.

23. COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA

Roberta Kern Menna Barreto
 Maria Angélica Tosi Ferreira
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Bruno Schneider de Araújo

23.1. Definição

O complexo da esclerose tuberosa, também conhecido como doença de Bourneville, consiste numa doença genética autossômica dominante que se caracteriza pela presença de hamartomas em diversos sistemas orgânicos, podendo ter origem em qualquer camada primária de células germinativas, como cérebro, olhos, coração, pulmão, fígado, rim e pele¹. A doença pode ser causada por duas mutações diferentes, uma no gene *TSC1*, que codifica a proteína hamartina, e outra no gene *TSC2*, que dá origem à proteína tuberina^{2,3}. Tais proteínas aparentemente têm um importante papel na regulação do tamanho das células e dos tecidos, sendo que alterações nessas proteínas afetam a diferenciação, a proliferação e a migração celular^{1,3}. Em 80% dos casos, as mutações são novas, sendo os outros 20% familiares⁴.



Figura 23.1. Esclerose tuberosa, aspecto facial.
Fonte: acervo de Creative Commons Attribution 2.0 Generic License.

23.2. Epidemiologia

O complexo da esclerose tuberosa acomete um em cada 5.000 a 10.000 indivíduos nascidos vivos. Não há predileção entre os sexos, nem entre as diferentes etnias^{5,6}.

23.3. Achados clínicos

O complexo esclerose tuberosa pode se apresentar em pessoas de qualquer idade; contudo, o seu diagnóstico normalmente é realizado entre os 5 e 10 anos de idade^{5,6}. Esse usualmente é clínico, e a suspeita da doença se dá pela presença de três sintomas clássicos: epilepsia, déficit intelectual e adenomas sebáceos, além da presença de múltiplos tumores que, apesar de estarem presentes em uma minoria dos pacientes, podem ser úteis para o diagnóstico¹. A doença tem apresentação e expressão muito variáveis, sendo a idade de início, os tipos de sintomas e a gravidade da doença muito diferentes entre os pacientes afetados, inclusive de uma mesma família⁷.

O diagnóstico clínico segue critérios específicos, sendo que há critérios maiores e menores a serem preenchidos. O diagnóstico definitivo se dá pela presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois ou mais critérios menores. O diagnóstico possível se dá pela presença de um critério maior ou de dois ou mais critérios menores⁸.

Quadro 23.1. Critérios clínicos maiores e menores observados no complexo da esclerose tuberosa

Critérios maiores
1. Angiofibromas (≥ 3) ou placas cefálicas fibrosas
2. Rabdomioma cardíaco
3. Displasias corticais, incluindo tubérculos e linhas de migração da substância branca cerebral
4. Máculas hipomelanóticas (3 a 5 mm em diâmetro)
5. Linfangioleiomiomatose (LAM)
6. Hamartomas nodulares múltiplos da retina
7. Angiomiolipoma renal
8. Placa de Shagreen
9. Astrocitoma subependimário de células gigantes
10. Nódulos subependimários
11. Fibromas ungueais (≥ 2)
Critérios menores
Lesões de pele em “confete” (numerosas máculas hipopigmentadas de 1-3 mm espalhadas por regiões do corpo, como braços e pernas)
Fossetas no esmalte dentário (> 3)
Fibromas intraorais (≥ 2)
Múltiplos cistos renais
Hamartomas não renais
Placa acrômica da retina

Fonte: Northrup *et al.*⁷

23.4. Consequências oftalmológicas

23.4.1. Astrocitomas de fundo de olho

Astrocitomas são tumores que se formam a partir de tecido glial, localizando-se, normalmente, no polo posterior da retina. O tumor é composto por astrócitos provenientes da retina superficial e é tipicamente branco, plano ou nodular. A calcificação intratumoral não é incomum. Não necessariamente são lesões únicas: podem ser múltiplas, em um mesmo lado,

ou acometer ambos os olhos. Mesmo sendo lesões muito sugestivas do complexo da esclerose tuberosa, astrocitomas podem ocorrer também de forma isolada. Dessa forma, é necessário que, após a identificação da lesão, seja feita a investigação de outras manifestações comuns ao complexo da esclerose tuberosa^{9,10}.

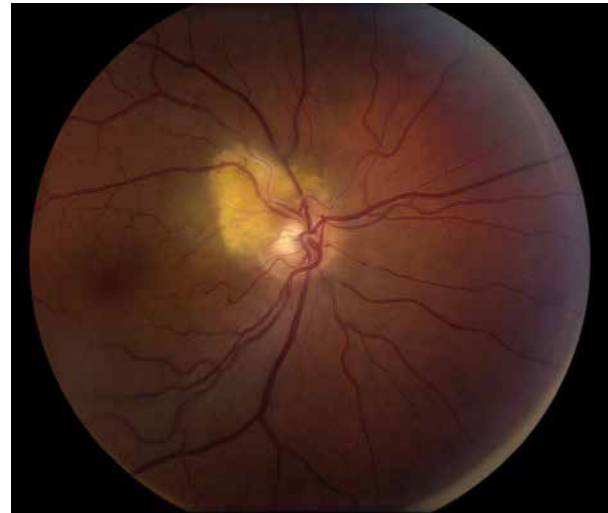


Figura 23.2. Esclerose tuberosa com astrocitoma retiniano. Fonte: acervo de Dr. Manuel A P Vilela (cortesia Dr. Timothy Murray, Miami, USA).

O tumor tem crescimento lento, que pode progredir em muitos anos, e pode ser confundido com retinoblastoma, ou mesmo com drusas do disco óptico¹⁰. Além disso, ele pode ser dividido em três tipos, tendo eles características bastante diferentes entre si:

- Tipo I: lesões relativamente planas, de aspecto gelatinoso, semitransparentes, correspondendo a 55% dos casos. Podem ser ovais ou alongadas, às vezes com bordas pouco precisas, de coloração branco-amarelada e de 1 a 2 mm de elevação^{9,10}.
- Tipo II: lesões sólidas, elevadas e nodulares (calcificadas), observadas em 46,4% dos casos. Às vezes, pediculadas, lembrando amoras^{9,10}.
- Tipo III: combinação dos tipos I e II^{9,10}.

23.4.2. Hipopigmentação fragmentada da íris

O acometimento da íris é frequente, havendo o aparecimento de manchas hipopigmentadas⁹.

23.4.3. Colobomas atípicos da íris

Colobomas são lesões congênitas que normalmente aparecem entre a sétima e a oitava semanas de gestação. São falhas de fusão da vesícula óptica, e podem se apresentar em diferentes setores da íris. Ademais, as lesões têm grande variedade de tamanho, podendo ser pequenas ou grandes. A localização predominante é na região inferonasal, podendo acometer a íris, a coroide e a retina, ou o nervo óptico¹⁰. O envolvimento da retina e da coroide pode resultar em importante diminuição da acuidade visual. Além disso, os colobomas de íris podem estar presentes conjuntamente à ausência de fibras zonulares, o que gera indentação no cristalino e defeitos na coroide e na retina^{9,10}.

23.4.4. Múltiplos hamartomas nodulares da retina

Esse é considerado um achado maior para o diagnóstico clínico do complexo da esclerose tuberosa (Quadro 23.1)⁸. Caracterizam-se por lesões com aspecto de amoras, elevadas, ou lesões semelhantes a placas, que são observadas em 30-50% dos pacientes. Essas são relativamente raras na população em geral¹¹.

23.4.5. Placa acrômica da retina

Por sua vez, este é considerado um achado menor no diagnóstico clínico do complexo da esclerose tuberosa (Quadro 23.1). Estas se assemelham às lesões cutâneas hipopigmentadas do complexo da esclerose tuberosa e ocorrem em 39% dos indivíduos⁷. Embora essas lesões geralmente sejam assintomáticas, alguns pacientes com complexo da esclerose tuberosa tiveram aumento progressivo dos hamartomas astrocíticos da retina com descolamento exsudativo total de retina e glaucoma neovascular¹².

Referências

1. KANSKI, B. B. **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. GOLDMAN, L. D. Cecil: **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2014.
3. LAMB, R. F. *et al.* The TSC1 Tumour Suppressor Hamartin Regulates cell Adhesion Through ERM Proteins and the GTPase Rho. **Nature Cell Biology**, v. 2, 2000.
4. AU, K. S. *et al.* Genotype/phenotype Correlation in 325 Individuals Referred for a Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in the United States. **Genetics in Medicine**, v. 9, 2007.
5. HALLETT, L. *et al.* Burden of Disease and Unmet Needs in Tuberous Sclerosis Complex with Neurological Manifestations: Systematic Review. **Current Medical Research and Opinion**, v. 27, 2011.
6. HONG, C. H. *et al.* An Estimation of the Incidence of Tuberous Sclerosis Complex in a Nationwide Retrospective Cohort Study (1997-2010). **British Journal of Dermatology**, v. 174, 2016.
7. NORTHRUP, H. *et al.* Variability of Expression in Tuberous Sclerosis. **Journal of Medical Genetics**, v. 30, n. 41, 1993

8. NORTHROP, H. *et al.* International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric Neurology**, v. 49, n. 1, p. 243, 2013.
9. ROWLEY, S. A.; O'CALLAGHAN, F. J.; OSBORN, J. P. Ophthalmic Manifestations of Tuberous Sclerosis: a Population Based Study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 85, 2001.
10. SPALTON, D. **Atlas de Oftalmologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
11. LI, L. H. *et al.* Findings of Perinatal Ocular Examination Performed on 3573, healthy full-term newborns. **British Journal of Ophthalmology**, v. 97, p. 588-591, 2013.
12. SHIELDS, J. A. *et al.* Aggressive Retinal Astrocytomas in Four Patients with Tuberous sclerosis complex. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 102, n. 1, p. 139-147, 2013.

24. NEUROFIBROMATOSE

Roberta Kern Menna Barreto
 Maria Angélica Tosi Ferreira
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Bruno Schneider de Araújo

24.1. Definição

A neurofibromatose (NF) é uma doença heterogênea caracterizada pela presença de diversos tumores centrais e periféricos. As formas mais comuns de NF são a NF do tipo 1 (NF1) (que é a mais frequente, correspondendo a 96% dos casos), a NF do tipo 2 (NF2) (3%) e a Schwannomatose (que é a forma mais rara)^{1,2}. A NF1 e a NF2 são doenças genéticas com um padrão de herança autossômico dominante. Contudo, ambas têm apresentações clínicas bastante distintas¹.

NF1: acomete um em cada 2.500-3.000 indivíduos pelo mundo. É considerada uma das doenças genéticas mais comuns. Também conhecida como doença de von Recklinghausen, é causada por uma mutação no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17, que é o responsável pela produção de uma proteína supressora de tumor, a neurofibromina². Caracteriza-se pela formação de hamartomas e afeta diferentes sistemas, podendo ter manifestações neurológicas, oftalmológicas (hamartomas de íris e gliomas ópticos), dermatológicas (manchas café com leite), esqueléticas (escoliose e baixa estatura), vasculares e endócrinas⁴.

NF2: é causada por uma mutação no gene *NF2*, localizado no cromossomo 22, que codifica uma proteína supressora de tumor, a merlina. Ela é menos comum que a NF1 e se caracteriza pela presença de neuromas acústicos bilaterais, catarata juvenil, neurofibroma, meningioma, glioma e Schwannoma. Nesse tipo, as lesões oculares frequentemente são as primeiras manifestações da doença, o que as fazem ser muito importantes para seu diagnós-

tico. Pode haver manchas café com leite, mas essas são muito menos frequentes que na NF1. Ademais, nódulos de Lisch não estão presentes nesse subtipo da doença¹.

A Schwannomatose é também uma forma de neurofibromatose menos conhecida, sendo clinicamente distinta dos outros dois tipos (a NF1 e a NF2). Esse tipo da doença normalmente se apresenta em adultos e se caracteriza por Schwannomas não cutâneos e ausência de Schwannoma vestibular bilateral. De maneira geral, os pacientes apresentam diversos destes tumores e dor, sendo que 20% deles têm histórico familiar de Schwannomas ou Schwannomatose. Não se sabe ao certo a sua causa. Contudo, supõe-se que seja causada por mutações nos genes *SMARCB1* e *LZTR1*. O tratamento da doença é sintomático⁵.

24.2. Epidemiologia

Os dois tipos da doença (NF1 e NF2) têm prevalências diferentes. Na NF1, aproximadamente metade dos casos são familiares, o restante, esporádico. Não há diferenças entre etnias e sexo, mas o risco para glioma do nervo óptico é menor em afro-americanos quando comparados com caucasianos e hispânicos. A NF2, em contrapartida afeta uma a cada 25.000 pessoas, podendo ter sintomas variados⁷.

A Schwannomatose é o tipo mais raro da doença, acometendo 0,58 pessoas em 1.000.000, não havendo predileção por etnia ou sexo. Em média, os pacientes têm 40 anos ao diagnóstico^{5,8}.

Quadro 24.1. Critérios para o diagnóstico clínico de NF1 (presença de ao menos dois dos critérios listados no quadro)

1. Seis ou mais manchas café com leite maiores do que 5 mm em seu maior diâmetro em indivíduos pré-púberes, e acima de 15 mm no seu maior diâmetro em pacientes pós-púberes.
2. Dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme.
3. Efélides axilares ou inguinais.
4. Glioma de via óptica.
5. Dois ou mais nódulos de Lisch.
6. Displasia esquelética característica (displasia da asa do osso esfenóide, displasia de ossos longos).
7. Um parente afetado pela NF1 de primeiro-grau diagnosticado de acordo com os critérios citados acima.

Fonte: Kresak e Walsh².

24.3. Consequências oftalmológicas comuns

24.3.1. Neurofibromatose do tipo 1

24.3.1.1. Neurofibroma plexiforme de pálpebra

Essa é uma lesão de crescimento lento e irregular, típica da doença, causada pela multiplicação exagerada de nervos periféricos. Caracteriza-se por ter a forma de “S” e estar localizada na pálpebra superior. Sua textura é característica, lembrando, classicamente, a de um “saco de vermes”^{1,9}. Normalmente, o tumor é unilateral e pode se apresentar com hiperpigmentação cutânea e com hipertricose. A ptose pode estar associada ao aparecimento da lesão pelo peso gerado ou pelo acometimento tumoral dos músculos oculares, como o levantador da pálpebra superior. Além disso, o tumor pode também estar associado a defeitos orbitários, com capacidade de gerar exoftalmia⁹. O tratamento da lesão é cirúrgico, ressecando-se os tumores e resolvendo os defeitos orbitários⁹.

24.3.1.2. Glioma do nervo óptico

Está presente em 15 a 40% dos casos e representa um dos critérios para o diagnóstico clínico de NF1 (Quadro 24.1). É um astrocito-

ma pilocítico que geralmente se apresenta em crianças mais novas. O glioma do nervo óptico acaba por gerar aumento fusiforme do nervo, o que pode acarretar proptose indolor de aparecimento progressivo, diminuição da acuidade visual, atrofia óptica e/ou estrabismo. Contudo, existem muitos casos em que os pacientes são assintomáticos. A lesão pode ser tanto unilaterally quanto bilateral e pode envolver outras estruturas, como o quiasma óptico, o trato óptico e o hipotálamo. Além disso, outra consequência possível é a hidrocefalia obstrutiva, que pode ser causada pelo crescimento progressivo da lesão^{1,10}.

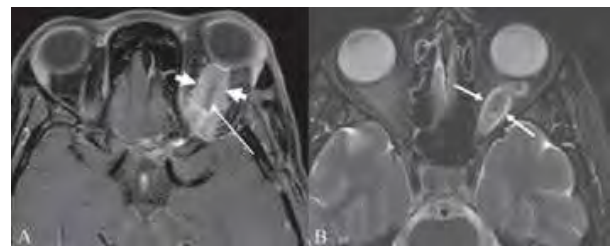


Figura 24.1. Neuroimagens de glioma de nervo óptico. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution 2.0 Generic License.

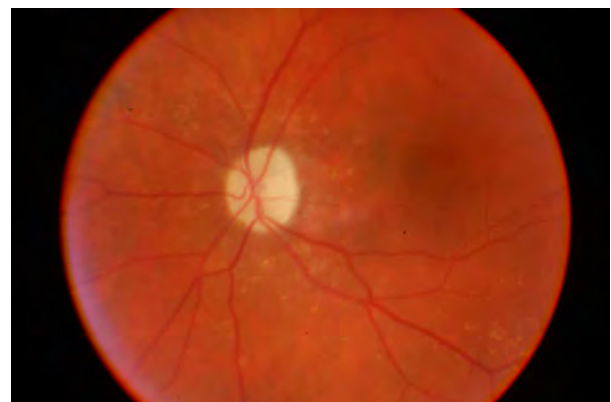


Figura 24.2. Atrofia óptica, caso com glioma. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

24.3.1.3. Schwannoma

Outro tumor neuronal de órbita que pode estar presente na NF1 é o Schwannoma. Ele representa apenas 0,7 a 2,3% dos tumores de órbita observados nessa doença. São tumores provenientes da hiperplasia das células de Schwann e têm como característica serem ovais, bem circunscritos e normalmente presentes na

parte superior da órbita. Podem também acometer outras estruturas do globo ocular, o que possivelmente gera diferentes sintomas, como diplopia, dificuldade de movimentação ocular e diminuição da acuidade visual. São considerados lesões benignas, devendo ser diferenciados de outros tipos de tumores da órbita¹¹. O seu tratamento é cirúrgico, podendo haver necessidade de radioterapia associada¹¹.

24.3.1.4. Outros tumores neuronais da órbita (meningioma)

O meningioma é um tumor benigno que afeta as meninges e que pode estar localizado em diversas áreas do sistema nervoso. Ele pode causar diversos padrões de sintomas visuais, dependendo da sua localização e do grau de acometimento do nervo óptico¹.

Os meningiomas de tubérculo selar normalmente causam escotoma juncional. Já os tumores de crista esfenoidal podem comprimir o nervo óptico precoce ou tardiamente. Quando a compressão é tardia, significa que a face lateral do osso esfenoidal e a fossa craniana média estão envolvidas e, nesse caso, pode-se encontrar plenitude da fossa temporal em decorrência de hiperostose. Existem também me-

ningiomas de sulco olfativo, que causam diminuição do olfato e que podem gerar sintomas ópticos pela compressão do nervo óptico¹.

O tratamento dos meningiomas é realizado por meio de cirurgia. Contudo, muitas vezes pode ser necessária a radioterapia¹.

24.3.1.5. Encefalocele esfeno-orbitária

Consiste na herniação da órbita, que é deslocada para frente e para baixo, causada pela ausência da grande asa do osso esfenoidal. Caracteriza-se por resultar em uma proptose pulsátil¹.

24.3.1.6. Nódulos de Lisch

São pequenos nódulos, bem delimitados e pigmentados, que acometem a íris de ambos os olhos dos pacientes com NF1. Cerca de 95% dos pacientes com NF1 apresentam nódulos de Lisch, normalmente durante a segunda ou a terceira décadas de vida. Eles são facilmente detectáveis a partir do exame de lâmpada de fenda¹. A presença de dois ou mais nódulos de Lisch é considerada um critério para o diagnóstico clínico da NF1¹⁰.

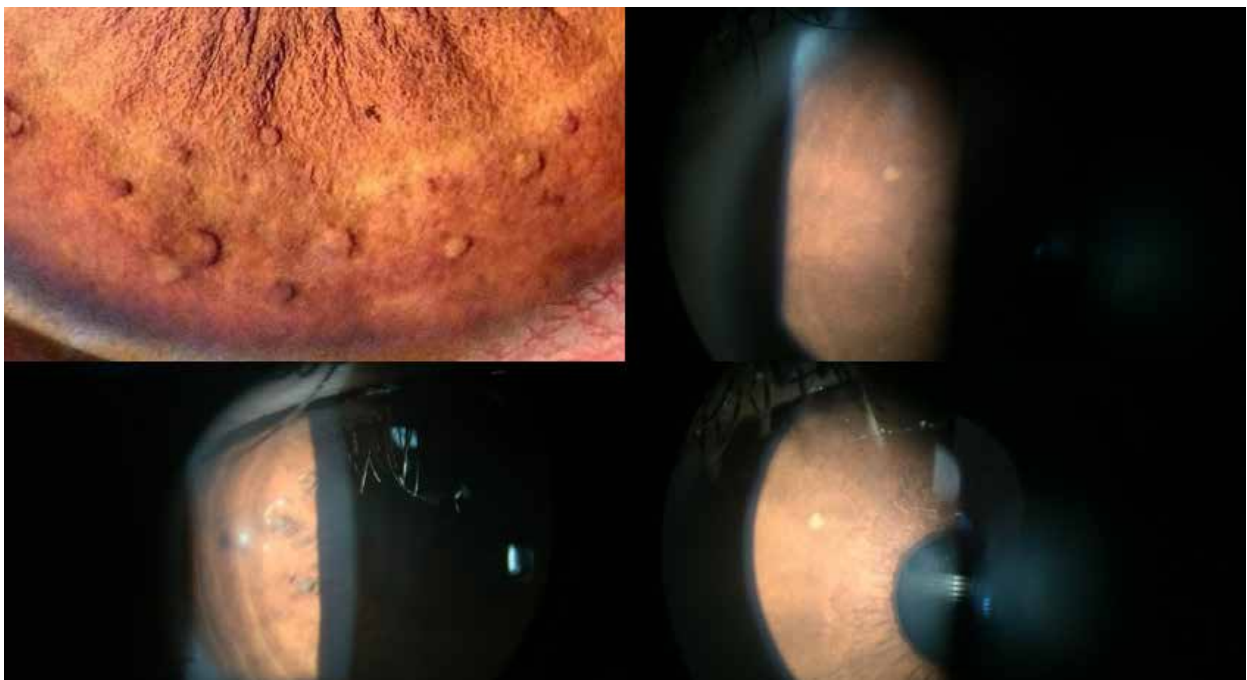


Figura 24.3. Neurofibromatose - nódulos de Lisch. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

24.3.1.7. Ectrópio congênito da úvea

Caracteriza-se por um acometimento raro da íris que se dá pela hiperplasia pigmentar da íris nas bordas da pupila. O envolvimento normalmente é unilateral e não progressivo. Contudo, pode causar glaucoma¹².

24.3.1.8. Mamilações da íris

São lesões incomuns, pequenas, viliformes e espaçadas, encontradas na íris de alguns pacientes com NF1¹.

24.3.1.9. Nervos corneanos espessados

O espessamento dos nervos corneanos está associado à NF1, embora seja mais comum nas síndromes de neoplasia endócrina múltipla. O espessamento usualmente é difuso³.

24.3.1.10. Glaucoma

A associação da NF1 com o glaucoma não é comum. Contudo, se presente, é mais relacionada aos casos com neurofibroma da pálpebra superior e à hemiatrofia facial. Assim, o glaucoma normalmente é unilateral (do mesmo lado do neurofibroma) e congênito¹.

Ademais, pacientes com ectrópio congênito de úvea podem também ser afetados por glaucoma¹.

24.3.1.11. Nevos coroideanos

São tumores formados pela proliferação exagerada dos melanócitos de células fusiformes dentro da coroide. Pacientes com NF1 são comumente afetados e têm risco aumentado de desenvolvimento posterior de lesões malignas¹.

24.3.1.12. Hamartoma astrocítico da retina

São lesões idênticas às identificadas no complexo da esclerose tuberosa. São tumores provenientes do tecido glial que se localizam normalmente no polo posterior da retina. Eles são tipicamente brancos, planos ou nodulares. Podem ser lesões únicas ou múltiplas e acometer

ter apenas um ou ambos os lados. Esse tumor tem progressão normalmente lenta e pode ser confundido com retinoblastomas ou drusas do disco óptico. Eles podem ser divididos em três subtipos, que se diferem devido às suas características¹.

24.3.1.13. Hamartomas coroideanos

São lesões pequenas extremamente raras. Elas se apresentam de forma múltipla, achatada e pigmentar¹.

24.3.2. Neurofibromatose do tipo 2**24.3.2.1. Catarata**

Ela se caracteriza pela opacificação do cristalino. Pode ser classificada de muitas maneiras, seja conforme a localização da opacificação no cristalino, seja conforme seu grau de maturidade.

Na NF2, os pacientes, em dois terços dos casos, são afetados antes dos 30 anos de idade. As cataratas, nesses casos, podem ser tanto subcapsulares quanto capsulares posteriores, corticais ou mistas^{1,13}. Também podem ser congênicas e associadas à ambliopia¹⁴.

24.3.2.2. Membrana epirretiniana

Esse é um achado frequentemente encontrado nos pacientes com NF2 (12-40%), que consiste em uma fina camada fibrocelular que se desenvolve na superfície ou acima da superfície da retina. Ela pode gerar sintomas oculares, principalmente pelo enrugamento da retina, pela obstrução e pela elevação localizada, que se dão devido à proliferação celular e à contração da membrana. Os sintomas normalmente consistem em visão embaçada e metamorfopsia^{1,13}.

24.3.2.3. Hamartoma da retina e do epitélio pigmentar da retina

Apresenta sintomas semelhantes aos da NF1 e acomete de 6 a 22% dos pacientes¹.

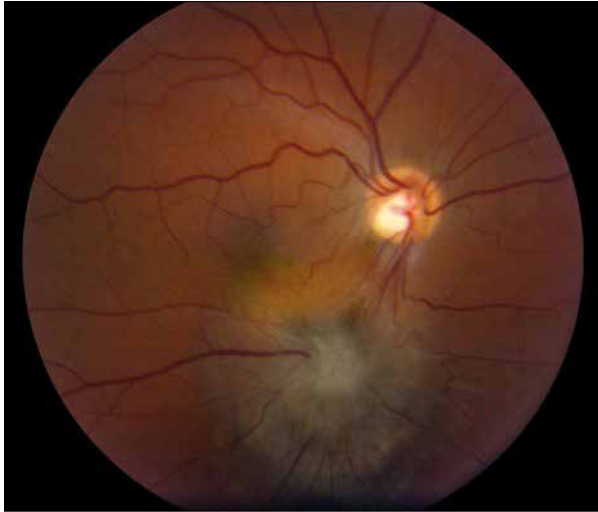


Figura 24.4. Hamartoma combinado da retina sensorial e do epitélio pigmentar retiniano.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela (cortesia Dr. Timothy Murray, Miami, USA).

24.3.2.4. Defeitos oculomotores

Ocorrem em 10% dos casos e levam à dificuldade da movimentação ocular¹.

24.3.2.5. Meningioma da bainha do nervo óptico

Possuem uma apresentação semelhante à dos pacientes com NF1. Eles afetam apro-

ximadamente metade dos pacientes com NF2, sendo que sua incidência aumenta com a idade, podendo haver um risco de 75% de ocorrência de meningioma no decorrer da doença^{1,15}.

24.3.2.6. Glioma do nervo óptico e nódulos de Lisch

Diferentemente do que ocorre na NF1, os nódulos de Lisch na NF2 costumam ser unilaterais, ao invés de bilaterais. O glioma do nervo óptico se apresenta de maneira semelhante nos dois casos¹.

24.3.2.7. Eletrorretinograma anormal

Esse é um exame que avalia a resposta retiniana a estímulos luminosos, que pode se apresentar anormal na NF2¹.

24.3.2.8. Nervo óptico espessado

O espessamento de nervos ópticos é considerado uma das primeiras manifestações de NF2 em crianças. Outros achados que podem estar associados ao espessamento de nervo óptico são hamartomas de retina, catarata cortical, displasia do terceiro par de nervos cranianos e tumores de pele¹⁶.

Referências

1. KANSKI, B. B. **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. KRESAK, J. L.; WALSH, M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. **Journal of Pediatric Genetics**, v. 5, n. 2, p. 98-104, 2016.
3. KINORI, M.; HODGSON, N.; ZEID, J. L. Ophthalmic Manifestations in Neurofibromatosis type 1. **Survey of Ophthalmology**, v. 63, n. 4, p. 518-533, 2018.
4. GOLDMAN, L. D. Cecil: **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2014.
5. PLOTKIN, S. R. *et al.* Quantitative Assessment of Whole-body Tumor Burden in Adult Patients With Neurofibromatosis. **PLoS One**, v. 7, n. 4e, 2012.
6. LAMMERT, M. *et al.* Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. **Archives of Dermatology**, v. 141, n. 1, p. 71, 2005.

7. EVANS, D. G. *et al.* Incidence and Prevalence of Tumor-prone Syndromes: Estimates from a UK Family Genetic Register Service. **American Journal of Medical Genetics**, v. 152, n. 2, p. 327, 2010.
8. MERKER V. L. *et al.* Clinical Features of Schwannomatosis: a Retrospective Analysis of 87 Patients. **Oncologist**, v. 17, n. 10, p. 1317-22. Epub, 2012
9. CURI, C. L.; HERZOH, G.; SEBASTIA, R. Manifestações órbito-palpebrais da neurofibromatose tipo 1: revisão de 16 casos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.**, São Paulo, v. 67, n. 3, p. 429-432, June 2004.
10. WILLIAMS, V. C. *et al.* Neurofibromatosis type 1 Revisited. **Pediatrics** v. 123, p. 124-133, 2009.
11. KAPUR, R, *et al.* Orbital Schwannoma and Neurofibroma: Role of Imaging. **Neuroimaging Clinics of North America.** v. 15, p. 159-174, 2005.
12. PRENSHAW, J.; SALIM, S. Ectropion Uveae and Secondary Glaucoma. **Ophthalmic Pearls Glaucoma**, nov. 2013.
13. MCLAUGHLIN, M. E. *et al.* Ocular Pathologic Findings of Neurofibromatosis type 2. **Archives of Ophthalmology**, v. 125, n. 3, p. 389, 2007.
14. FEUCHT, M. *et al.* Neurofibromatosis 2 Leads to Higher Incidence of Strabismological and Neuro-ophthalmological Disorders. **Archives of Ophthalmology**, v. 86, n. 1, p. 882-886, 2008.
15. GOUTAGNY, S.; KALAMARIDES, M. Meningiomas and Neurofibromatosis. **Journal of Neurooncology**, v. 99, n. 3, p. 341, 2010.
16. RUGGIERI, M. *et al.* Childhood Neurofibromatosis type 2 (NF2) and Related Disorders: from Bench to Bedside and Biologically Targeted Therapies. **Archives of Ophthalmology**, v. 36, n. 1, p. 345-367, 2016.

25. PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

Roberta Kern Menna Barreto
 Maria Angélica Tosi Ferreira
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Bruno Schneider de Araújo

25.1. Definição

O pseudoxantoma elástico (PXE) é uma doença genética autossômica recessiva que acomete o tecido conjuntivo dos olhos, da pele e do sistema cardiovascular. Ele está relacionado a mutações no gene *ABCC6*, localizado no cromossomo 16, que codifica uma proteína transportadora situada na membrana que se associa à mitocôndria (MAM)¹. A doença se caracteriza por progressiva calcificação, fragmentação e degeneração das fibras elásticas. Ela se associa muito fortemente à presença de estrias angioides. As áreas mais afetadas da pele (pescoço, axilas e fossas antecubitais). Os pacientes normalmente sofrem de hipertensão arterial sistêmica prematura, ateromas, valvulopatias cardíacas e hemorragias gastrointestinais. O acometimento ocular é variável e normalmente ocorre na segunda década de vida¹⁻³.

25.2. Epidemiologia

A doença acomete cerca de uma a cada 50.000⁴ pessoas. Dentre os pacientes com PXE, 85% têm acometimento ocular de gravidade variável³. A doença afeta todas as etnias, mas é mais prevalente em certas populações sul-africanas, possivelmente por um efeito fundador. Além disso, é mais prevalente em mulheres, em uma proporção 2:1, e tem pico de início entre os 10 e os 15 anos de idade^{4,5}.

25.3. Consequências oftalmológicas comuns

25.3.1. Estrias angioides da retina

Em pacientes com PXE, a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina podem se apresentar alterados, com mudanças na coloração/aspecto, assumindo um fenotipo de “casca de laranja”, em especial na zona temporal à mácula (*peau d'orange*)⁶. Ela geralmente aparece entre a adolescência e o final da segunda

década⁷ de vida. O PXE é considerado a causa mais comum de estrias angioides da retina⁸.

As estrias angioides são decorrentes de deiscências e rupturas na membrana de Bruch, numa de suas camadas que é rica em elastina⁸. Esta se quebra, podendo aparecer com estrias lineares que vão desde o disco óptico até a periferia, parecendo na cor e no calibre, os vasos sanguíneos. A coloração dessas estrias também é variável (de acinzentada a marrom avermelhada), o que mostra degenerações pigmentares associadas. Na maioria dos casos, as estrias são hiperfluorescentes na angiografia fluoresceínica⁶. Essas linhas são irregulares e se irradiam centrifugamente a partir do nervo óptico e da região peripapilar⁸.

Em 70% dos casos, elas se tornam sintomáticas³ devido à ocorrência de neovascularização sub-retiniana ou pelo cruzamento das mesmas através da foveola, podendo levar à distorção visual (metamorfopsia) e perda da acuidade visual. Resultam em cicatrizes disciformes e, perda permanente da visão central^{8,9}. Além disso, a ruptura da coroide se torna potencialmente mais fácil, podendo ocorrer mesmo após um trauma leve³.

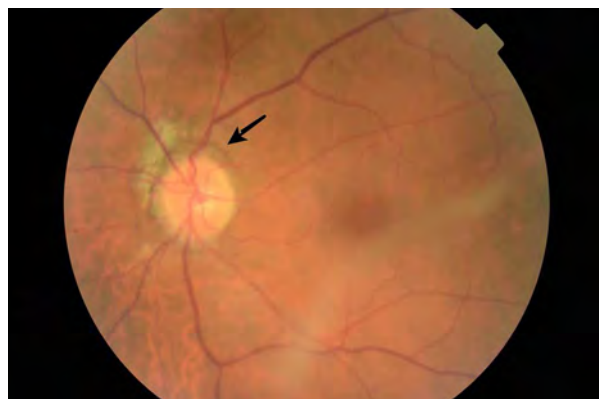


Figura 25.1. Seta aponta para uma estria angioides, com fibrose sub-retiniana justa papilar. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

O tratamento normalmente é o acompanhamento médico frequente e a indicação de se evitar exercícios de contato e situações que possam levar a um trauma ocular. Além disso, indica-se a utilização de óculos protetores quando necessário³. Casos com neovascularização macular podem ser manejados com injeções intra-vítreas de anti-VEGF.

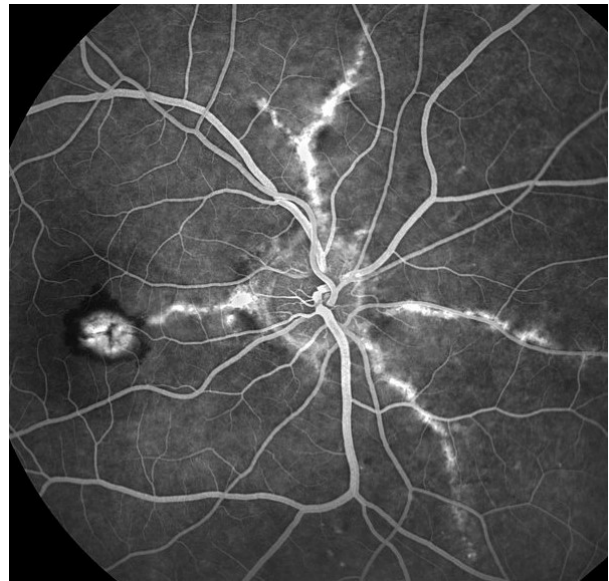


Figura 25.2. Estrias angioides – imagem angiográfica mostrando as linhas centrífugas e o dano macular associado. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Referências

- MARTIN, L. J. *et al.* ABCC6 localizes to the Mitochondria-Associated Membrane. **Circulation Research**, v. 111, n. 5, p. 516-520, 2012.
- MARCONI, B. *et al.* Pseudoxanthoma Elasticum and skin: Clinical Manifestations, Histopathology, Pathomechanism, Perspectives of Treatment. **Intractable and Rare Diseases Research** v. 4, n. 1, p. 113-122, 2015.
- KANSKI, B. B. *Oftalmologia Clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BERCOVITCH, L.; TERRY, P. Pseudoxanthoma Elasticum. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 1, p. 13-14, 2004.
- CHASSAING, N. *et al.* Pseudoxanthoma Elasticum: a Clinical, Pathophysiological and Genetic Update Including 11 Novel ABCC6 Mutations. **Journal of Medical Genetics**, v. 42, n. 12, p. 881-892, 2005.
- SPALTON, D. **Atlas de Oftalmologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- ROACH, E. S.; ISLAN, M. P. Pseudoxanthoma Elasticum. **Handbook Clinical Neurology**, v. 132, n. 1, p. 215-221, 2015.
- SPAIDE, R. F. Peau d'orange and Angioid streaks: Manifestations of Bruch Membrane Pathology. **Retina**, v. 35, n. 3, p. 392-397, 2015.
- MARCHESE, A. *et al.* Optical Coherence Tomography Analysis of Evolution of Bruch's Membrane Features in Angioid Streaks. **Eye (Lond)**, v. 31, n. 11, p. 1600-1605, 2017.

26. SÍNDROME DE MARFAN

Roberta Kern Menna Barreto
 Maria Angélica Tosi Ferreira
 Rafael Fabiano Machado Rosa
 Bruno Schneider de Araújo

26.1. Definição

A síndrome de Marfan é uma doença genética com padrão de herança autossômica dominante e expressividade variável. Ela está associada a mutações no gene FBN1, localizado na banda q21 do cromossomo 15. Esse gene é responsável pela codificação da proteína fibrilina do tecido conjuntivo. Os locais mais frequentemente afetados são os olhos, o sistema cardiovascular e o sistema esquelético. Além disso, o pulmão, a pele e o sistema nervoso central podem também estar envolvidos. As características e os sintomas mais comuns são a alta estatura com membros longos (a en-

vergadura é maior que a altura), a miopia, a luxação do cristalino, o prolapso de valva mitral, a dilatação (aneurisma) da aorta (especialmente ascendente) e a escoliose^{1,2}.

26.2. Epidemiologia

A doença acomete um a cada 5.000 indivíduos, sendo que aproximadamente 70% dos casos são familiares. O restante dos indivíduos apresenta uma mutação nova. Não existe predileção por sexo nem etnia. Ela pode se apresentar em qualquer fase da vida^{1,3}.

Quadro 26.1. A síndrome de Marfan deve ser suspeitada em indivíduos com os seguintes achados clínicos e história familiar (um escore sistêmico ≥ 7)

Sinal do pulso e polegar	3
Sinal do pulso ou polegar	1
<i>Pectus carinatum</i>	2
<i>Pectus excavatum</i> ou assimetria do tórax	1
Deformidade do retropé	2
Pés planos	1
Pneumotórax	2
Ectasia dural	2
<i>Protrusio acetabulae</i>	2
Redução da relação entre segmento superior/segmento inferior ou aumento do índice entre a envergadura e a altura	1
Escoliose ou cifose toracolombar	1
Limitada extensão dos cotovelos	1
3 de 5 achados faciais	1
Estrias de pele	1
Miopia	1
Prolapso de válvula mitral	1

Fonte: National Marfan Foundation Website⁷.

26.3. Consequências oftalmológicas comuns

A avaliação oftalmológica anual é imprescindível para pacientes com a síndrome de Marfan. Ademais, é muito importante que o médico seja procurado caso qualquer alteração visual ocorra nesses pacientes.

26.3.1. *Ectopia lentis*

A *ectopia lentis* acomete 50 a 80% dos pacientes, sendo considerada um achado marcante da síndrome de Marfan^{1,2}. Normalmente, ela é bilateral e se manifesta pela diminuição da acuidade visual⁴. Ocorre devido à anormalidade da fibrilina, que gera deslizamento das bandas de colágeno e alongamento da zônula. A *ectopia lentis* pode ser diagnosticada através do exame em lâmpada de fenda⁴.

Normalmente, a subluxação é supertemporal, e a zônula permanece intacta, o que mantém a capacidade de adaptação desses pacientes. Contudo pode haver o deslocamento ou luxação da lente para a câmara anterior ou para o vítreo¹. O tratamento desses pacientes normalmente é cirúrgico, e é complexo, incluindo a retirada do cristalino, posterior fixação do saco capsular com a colocação de um anel no interior do mesmo, e implante de lente intraocular⁵.

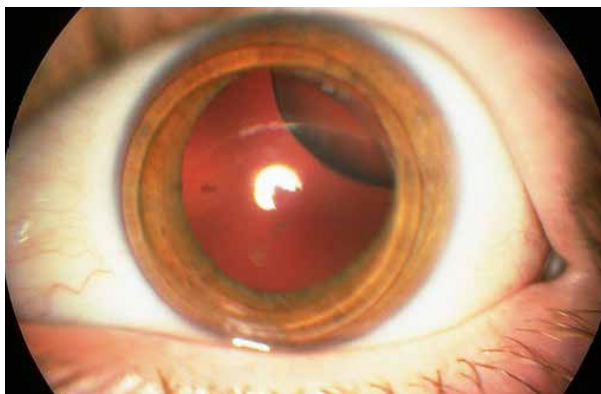


Figura 26.1. Subluxação de cristalino na síndrome de Marfan. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

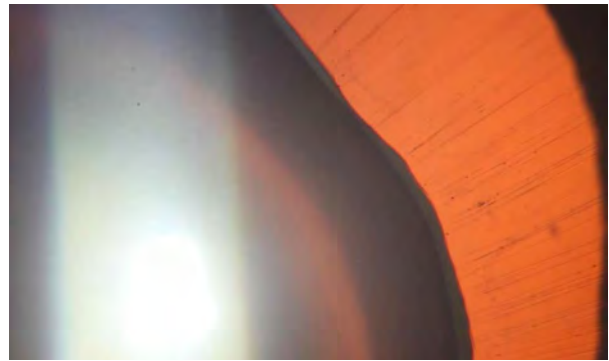


Figura 26.2. Imagem da zônula de um caso com Marfan e subluxação. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider de Araújo.

26.3.2. Miopia

Os pacientes com a síndrome de Marfan podem ter o cristalino mais esférico pela alteração da zônula, o que acaba reduzindo a tensão na cápsula do cristalino, causando miopia associada com alto grau de astigmatismo⁵. Ademais, o comprimento axial do globo ocular aumenta de forma progressiva nesses pacientes, o que contribuiu para o agravamento da miopia⁴. A miopia é o achado ocular mais comum da síndrome de Marfan. Ela usualmente progride rapidamente durante a infância³. Ela é considerada um achado importante dentro do cálculo do escore para o diagnóstico clínico da doença².

26.3.3. Glaucoma

Acontece devido a anormalidades anatômicas e do desenvolvimento no ângulo da câmara anterior com bloqueio consecutivo dos canais de drenagem⁴.

26.3.4. Degeneração e descolamento da retina

Pacientes com síndrome de Marfan tendem a ter um aumento progressivo do comprimento axial do globo ocular. Isso acaba por gerar rarefação do epitélio pigmentar e degenerações periféricas da retina⁴.

O descolamento da retina também é uma situação frequente, sendo considerado uma das consequências oftalmológicas mais graves da síndrome. Ele acontece mais frequentemente em pacientes com aumento do comprimen-

to axial do globo ocular, sendo comumente bilateral^{2,4}.

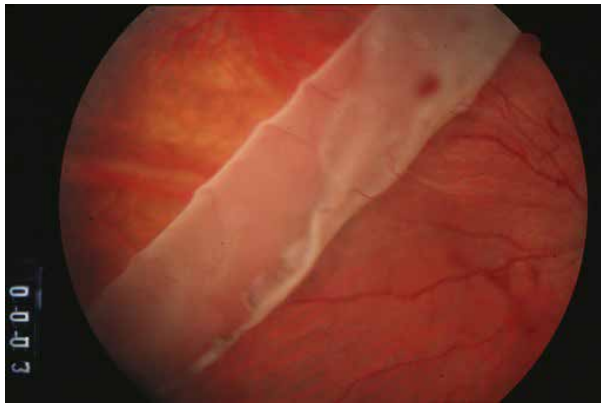


Figura 26.3. Descolamento de retina com ruptura gigante na síndrome de Marfan. **Fonte:** acervo de Dr. Ricardo Ribeiro Amin.

26.3.5. Catarata

A opacificação do cristalino ocorre com mais frequência em pacientes com síndrome de Marfan que têm subluxação do cristalino⁴. A catarata costuma ser precoce⁶.

26.3.6. Hipoplasia do músculo dilatador da pupila

A hipoplasia do dilatador da pupila ocorre em 23,9% dos casos da síndrome devido à presença de fibrilina. Apresenta-se como uma pupila de forma anormal, miótica e de difícil dilatação⁴.

26.3.7. Microesferofacia

Trata-se de uma alteração rara do cristalino que gera miopia. O cristalino sofre redução do seu diâmetro e fica com formato esférico devido ao desprendimento da zônula em 360°,

o que reduz a tensão na sua cápsula e provoca alteração na sua forma⁴.



Figura 26.4. Microesferofacia (luxação para câmara anterior). **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider de Araújo.

26.3.8. Estrabismo

O estrabismo é muito frequente em pacientes com síndrome de Marfan, sendo mais comum do que em indivíduos da população em geral⁴.

26.3.9. Alterações na córnea

A córnea pode ser plana em até 15% destes pacientes. A presença de megalocórnea também é comum. Essas alterações ocorrem pela presença de fibrilina na membrana basal do epitélio e entre as lamelas do colágeno no estroma corneano⁴.

Referências

1. KANSKI, B. B. **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. SALCHOW, D. J.; GEHLE, P. Ocular Manifestations of Marfan Syndrome in Children and Adolescents. **European Journal of Ophthalmology**, v. 29, n. 1, p. 38-43, jan. 2019.
3. JUDGE, D. P.; DIETZ, H. C. Marfan's Syndrome. **Lancet**, v. 366, n. 1, 2005.

4. SALLUN, J. M. F. *et al.* Anomalias oculares e características genéticas na síndrome de Marfan. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 65, n. 6, p. 623-628, dez. 2002.
5. SPALTON, D. **Atlas de Oftalmologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
6. JEN, M.; NALLASAMY, S. Ocular Manifestations of Genetic Skin Disorders. **Clinical Dermatology**, v. 34, n. 2, p. 242-275, 2016.
7. NATIONAL MARFAN FOUNDATION WEBSITE. 2021. Disponível em: <https://www.marfan.org>. Acesso em: 26 ago. 2021.

27. LINFOMAS

Fernanda Balbinot
 Caroline Pellicoli Brun
 Manuel Augusto Pereira Vilela

27.1. Definição

Os linfomas são um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas do sistema imune, resultado de desenvolvimento e proliferação anormal de linfócitos. Existem dois tipos de linfomas: linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. Eles se diferem pelos tipos de células encontradas à microscopia, apresentando diferentes comportamentos biológicos e resposta às terapias. Acometem principalmente os linfonodos, mas podem comprometer sítios extranodais. Nesta seção, serão discutidas as características principais e as manifestações oculares desses dois grupos de linfomas¹.

27.2. Linfomas não Hodgkin

27.2.1. Introdução

Linfoma não Hodgkin (LNH) é um grupo heterogêneo de desordens linfoproliferativas originada de linfócitos B, T ou *natural killer*. Normalmente, desenvolvem-se nos linfonodos e podem ter comportamento indolente ou agressivo, dependendo do subtipo histológico².

27.2.2. Epidemiologia

O linfoma não Hodgkin é a sétima causa de casos novos de neoplasia entre homens e mulheres, sendo 4 a 5% dos casos novos de câncer, apresentando maior incidência com o aumento da idade^{1,2}.

Os fatores de risco para desenvolvimento de LNH são imunossupressão, por exemplo, secundário à infecção por HIV, e exposição a substâncias químicas e a altas doses de radiação. Outros fatores incluem infecção por vírus Epstein-Barr, *Helicobacter pylori* e vírus da hepatite C, seja por inibição da função imune ou pela indução de resposta inflamatória crônica².

27.2.3. Fisiopatologia

A maioria dos LNH (80-85%) se originam de linfócitos B, e o restante de linfócitos

T e *natural killer*. Essa neoplasia usualmente ocorre nos linfonodos, mas tem a capacidade de se desenvolver em praticamente qualquer tecido³.

27.2.4. Manifestações clínicas

A forma de apresentação clínica mais comum é a linfadenopatia assintomática, que pode ser localizada ou generalizada. Os linfonodos aumentam de tamanho, com consistência fibroelástica e são indolores. A linfadenopatia mediastinal pode causar sintomas compressivos como dor torácica, tosse e síndrome da veia cava superior, que aparece como congestão e edema na face e no pescoço. Dor abdominal, dor lombar e insuficiência renal também podem surgir como resultado do efeito compressivo dos linfonodos aumentados no retroperitônio⁴.

O diagnóstico definitivo é feito após análise histológica de material extraído por biópsia excisional, em que se encontra alteração da arquitetura normal do linfonodo e invasão da cápsula e da gordura adjacente por células neoplásicas características. A imuno-histoquímica deve ser realizada para determinar o subtipo de LNH e para definir o prognóstico e o tratamento⁵.

27.2.5. Manifestações oculares

Há duas formas distintas de acometimento ocular em LNH: (1) decorrente do surgimento da neoplasia diretamente na retina (linfoma intraocular primário); (2) como manifestação secundária de um LNH sistêmico.

O linfoma intraocular primário é um subtipo do linfoma primário do sistema nervoso central. É derivado de linfócitos B pleomórficos com núcleos grandes e multilobulados, nucléolo espesso e citoplasma escasso. Cerca de 20% dos pacientes acometidos apresentam manifestações oculares, que podem preceder

ou seguir as alterações neurológicas⁵. O linfoma intraocular primário é mais incidente em pacientes com idade avançada, sexo feminino e sob imunossupressão⁶.

Uma das formas da doença apresenta acometimento vitreoretiniano e se caracteriza por infiltrado celular difuso do humor vítreo e abaixo do epitélio pigmentar da retina. São infiltrados geográficos amarelo-esbranquiçados pelo acúmulo de células linfomatosas. A outra variante acomete principalmente a úvea e tem como característica o espessamento de aspecto creme-amarelado, difuso ou multifocal da coróide, eventualmente assumindo um padrão de manchas alaranjadas em fundo de olho, somado à ruptura e ao agrupamento em regiões do epitélio retiniano⁷. O linfoma ocular é agressivo e deve ser tratado com quimioterapia sistêmica que penetre no sistema nervoso central. O envolvimento ocular secundário – foco desta seção – acomete de 2-5% dos pacientes com LNH sistêmico. As alterações mais observadas são as da conjuntiva, da órbita, a síndrome de Mikulicz e a infiltração da úvea⁵.

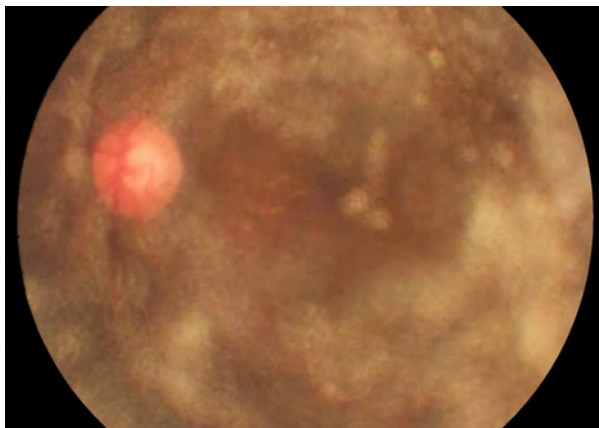


Figura 27.1. Infiltrado celular linfomatoso no vítreo. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 27.2. Infiltrado sub-retiniano. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

27.2.5.1. Alterações da conjuntiva

As manifestações incluem desde aspectos de conjuntivite folicular, associada a linfadenopatias^{8,9}, até abaulamentos conjuntivais como primeira manifestação de LNH sistêmico¹⁰. A suspeita de linfoma em pacientes com alterações da conjuntiva sem diagnóstico definitivo ou que persistiram após tratamento adequado das etiologias mais comuns pode, portanto, possibilitar o diagnóstico precoce e o início da terapia antineoplásica.

27.2.5.2. Alterações da órbita

As alterações da órbita em pacientes com LNH são diversas, dependendo do tecido atingido e do grau de disseminação do tumor. A infiltração das pálpebras pode resultar em edema periorbital e ptose¹¹. Em caso de infiltração dos músculos extraoculares, pode haver proptose e diplopia, mimetizando doença de Graves. Na maioria dos casos, o acometimento é unilateral, mas pode haver proptose bilateral dependendo da extensão da infiltração. A melhor evidência de proptose por linfoma é a visualização, em exame de imagem, de uma massa orbital sólida, homogênea, que se molda às estruturas orbitais. Formas difusas de infiltração também podem ocorrer, acometendo não apenas os músculos extraoculares, mas também as regiões perineural e intraconal¹².

27.2.5.3. Síndrome de Mikulicz

A síndrome de Mikulicz é caracterizada pelo aumento bilateral e simétrico das glândulas lacrimais e salivares. Pode ser decorrente de uma variedade de doenças, dentre as quais estão o linfoma não Hodgkin, a leucemia, a sarcoidose e a tuberculose¹³. As manifestações clínicas características consistem no aumento das glândulas parótidas e lacrimais, acompanhado de boca seca e olho seco, com diminuição ou ausência de lágrimas. Uma vez que os sinais e sintomas da síndrome de Mikulicz são muito semelhantes aos da síndrome de Sjögren, alguns autores defendem que elas sejam, na verdade, a mesma doença¹⁴.

Em 1985, Penfold *et al.* descreveram três cenários possíveis de associação entre a síndrome de Mikulicz e os linfomas: no primeiro, os linfomas geram a doença de Mikulicz pelo acúmulo de linfócitos nas glândulas da face; no segundo, as alterações linfonodais presentes na doença de Mikulicz progridem até originarem linfomas; e no terceiro, ambas as desordens aparecem como manifestações de um mesmo defeito no sistema imune do hospedeiro¹⁵. Vários relatos dessa associação foram feitos desde então, mas ainda não é possível explicar com exatidão como ela ocorre. O tratamento da síndrome de Mikulicz é baseado principalmente no tratamento da doença subjacente. Lágrimas e saliva artificiais podem ser usadas para ajudar a aliviar os sintomas¹⁴.

27.2.5.4. Alterações da úvea

A inflamação da úvea pode ser total (pan-uveíte) ou parcial, recebendo o nome correspondente à região afetada¹⁶. As manifestações oculares mais comuns no LNH sistêmico são a irite isolada, a uveíte anterior e a pan-uveíte¹⁷. Essas alterações podem ser acompanhadas de hipópio¹⁸ ou pseudo-hipópio (material semelhante a pus na câmara anterior do olho)¹⁹.

Verityet *et al.*¹⁹ relataram caso de um paciente com LNH periférico em remissão sistêmica que apresentou pseudo-hipópio e nódulos na íris. A biópsia de íris confirmou a presença de tumor intraocular, que foi, então, tratado com radioterapia orbital. No entanto, logo após

a remissão do tumor intraocular, houve uma recaída sistêmica, sugerindo que o olho pode atuar como um reservatório de células tumorais durante a quimioterapia, e que essas células podem se disseminar de volta durante o período de remissão sistêmica¹⁹.

Uma característica importante das uveítes causadas por LNH é a ausência de resposta ao tratamento com corticosteroides. Portanto, a observação de uveíte resistente à terapia com esteroides, associada a um quadro de manifestações sistêmicas incluindo febre, fadiga e perda de peso, deve ser suficiente para que se levante a suspeita de linfoma²⁰.

27.2.6. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo deve ser realizado por análise histopatológica de material colhido por biópsia excisional. Estudo imunohistoquímico é necessário para determinar o subtipo de LNH⁴.

27.2.7. Tratamento

O tratamento do LNH varia conforme o subtipo de tumor. Dependendo do caso, é utilizada quimioterapia associada ou não a anticorpo monoclonal (rituximab), anticorpo monoclonal em monoterapia, radioterapia ou altas doses de quimioterapia em casos mais agressivos.

O prognóstico das alterações visuais em linfomas sistêmicos costuma ser melhor do que o de pacientes com linfoma intraocular primário, mas depende do diagnóstico precoce e do tratamento adequado da neoplasia em questão²¹.

27.3. Linfoma de Hodgkin

28.3.1. Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia hematopoiética incomum que ocorre linfonodos no sistema linfático²².

27.3.2. Epidemiologia

A maioria dos pacientes são diagnosticados entre os 15 e os 30 anos de idade, seguido de outro pico de incidência em adultos acima dos 55 anos, sendo mais comum no sexo

masculino. Os principais fatores de risco são imunossupressão e infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV)²².

27.3.3. Fisiopatologia

A causa do linfoma de Hodgkin ainda é desconhecida, mas suscetibilidade genética e associações ambientais estão relacionadas⁴.

27.3.4. Manifestações clínicas

O LH geralmente se manifesta como linfadenopatia cervical, axilar ou mediastinal. Apenas em 10% das vezes surge como doença nodal inferior ao diafragma. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta sintomas constitucionais como perda de peso, sudorese noturna ou febre persistente²³. Pode haver tosse como resultado de compressão traqueobrônquica pela massa tumoral, dor óssea em decorrência de metástase e anemia ou pancitopenia resultante do acometimento da medula óssea. Alguns pacientes podem apresentar ainda manifestações paraneoplásicas como vasculite, eritema nodoso, eczema, líquen e prurido, o último podendo anteceder em anos o diagnóstico de linfoma⁴.

27.3.5. Consequências oculares

O envolvimento intraocular no LH é extremamente incomum. Quando ocorre, as alterações podem preceder ou suceder o diagnóstico da neoplasia. As manifestações mais comumente relatadas – coriorretinopatia, vitreíte e uveíte anterior – serão discutidas a seguir⁵.

27.3.5.1. Coriorretinopatia

A coriorretinopatia faz parte do conjunto de alterações da úvea posterior e inclui especificamente alterações da coróide e da retina¹⁶. A presença de pontos esbranquiçados em fundo de olho é o achado mais frequente descrito por LH. Towler *et al.*²⁴, em análise retrospectiva, observaram que a presença dessas manchas na retina estava associada mais frequentemente ao LH do subtipo esclerose nodular, reiterando achados de grupos anteriores^{25,26}.

Relatos da coriorretinopatia como manifestação inicial mostram padrão confluyente,

eventualmente associado a edema macular, papilite e vitreíte sucedidos por sintomas sistêmicos muitos meses depois^{27,28}.



Figura 27.3. Infiltrado em paciente com Hodgkin. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

27.3.5.2. Vitreíte

A vitreíte consiste na inflamação do vítreo e pode ser componente do quadro de alterações oculares do LH já diagnosticado²⁴ e, inclusive, um de seus sinais clínicos iniciais, juntamente com edema macular e uveíte anterior.

27.3.5.3. Uveíte anterior

A uveíte anterior, sob forma de irite ou iridociclite, pode ser uma das manifestações, ainda que mais incomum^{16,25}.

27.3.6. Diagnóstico

O diagnóstico deve ser confirmado por exame anatomopatológico de tecido (geralmente ganglionar) colhido por biópsia excisional, que mostrará células de Reed-Sternberg e/ou células de Hodgkin distribuídas num fundo heterogêneo de histiócitos, linfócitos, monócitos, plasmócitos e eosinófilos, confirmado por imuno-histoquímica.

27.3.7. Tratamento

O linfoma de Hodgkin é uma das formas mais curáveis de câncer. Mais de 75% das pessoas diagnosticadas com a doença são curadas com o tratamento inicial. A sobrevida é de mais de 90% em 10 anos. Para os estágios iniciais de doença, recomenda-se como primeira linha de tratamento a quimioterapia

isolada ou em combinação com a radioterapia. Para os estágios mais avançados, está indicada quimioterapia sistêmica. O esquema padrão é ABVD – combinação dos quimioterápicos adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina. Em casos de LH refratário ou recaído, é indicado o tratamento com quimioterapia de segunda linha e transplante autólogo de células progenitoras³⁰.

Felizmente, a remissão completa das alterações oculares pode ser esperada com o tratamento quimioterápico e regressão do LH, conforme relato de diversos casos^{24,27,28}. Os autores atribuem essa remissão ao fato de que há supressão da resposta inflamatória ocular pelos agentes quimioterápicos, bem como redução da resposta inflamatória à neoplasia devido à destruição das células malignas.

Referências

1. CAPORASO, N. E. *et al.* Current Insight on Trends, Causes, and Mechanisms of Hodgkin's Lymphoma. **Cancer Journal**, v. 15, n. 1, p. 117-123, 2009.
2. SHANKLAND, K. R.; ARMITAGE, J. O.; HANCOCK, B. W. Non-Hodgkin Lymphoma. **Lancet**, v. 380, n. 9844, p. 848-857, 2012.
3. MÜLLER, A. M. *et al.* Epidemiology of non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Trends, Geographic Distribution, and Etiology. **Annals of Hematology**, v. 84, n. 1, p. 1-12, 2005.
4. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Goldman Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
5. BOWLING, B.; KANSKI, J. J. **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
6. GILL, M. K.; JAMPOL, L. M. Variations in the Presentation of Primary Intraocular Lymphoma: case reports and a review. **Survey of Ophthalmology**, v. 45, n. 1, p. 463-471, 2001.
7. YANOFF, M.; DUKER, J. S. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
8. MOLL, A. *et al.* Ocular Complications in LEUKAEMIAS and Malignant Lymphomas in Children. **Klinika Oczna**, v. 106, p. 783-787, 2004.
9. AMSTUTZ, C. A.; MICHEL, S.; THIEL, M. A. Follicular Conjunctivitis Caused by a Mantle Cell Lymphoma. **Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde**, v. 221, n. 5, p. 398-400, 2004.
10. COUPLAND, S. E. *et al.* T-cell and T/natural killer-cell Lymphomas Involving Ocular and Ocular Adnexial Tissues: a Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study of seven cases. **Ophthalmology**, v. 106, p. 2109-2120, 1999.
11. WEISENTHAL, R. *et al.* Bilateral Ocular Disease as the Initial Presentation of Malignant lymphoma. **British Journal of Ophthalmology**, v. 72, p. 248-252, 1988.
12. BODDU, N. *et al.* Not all Orbitopathy is Graves: Discussion of Cases and Review of literature. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, n. 184, p. 1-6, 2017.

13. MIHAS, A. A. *et al.* Mikulicz Syndrome Associated with a Malignant Large Cell Gastric Lymphoma: a Case Report and Review of the Literature. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 33, n. 2-3, p. 23-27, 2003.
14. LEUNG, A. K. C. **NORD Guide to Rare Disorders**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
15. PENFOLD, C. N. Mikulicz Syndrome. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 11, p. 900-905, 1985.
16. JABS, D. A.; NUSSENBLATT, R. B.; ROSENBAUM, J. T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group - Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data: Results of the first International Workshop. **American Journal of Ophthalmology**, v. 140, n. 3, p. 509-516, 2005.
17. FEND, F. Malignant Lymphomas of the Eye. **Pathologe**, v. 38, n. 6, p. 515-520, 2017.
18. ZAMAN, A. G.; GRAHAM, E. M.; SANDERS, M. D. Anterior Visual System Involvement in non-Hodgkins Lymphoma. **British Journal of Ophthalmology**, v. 77, n. 3, p. 184-186, 1993.
19. VERITY, D. H. Hypopyon Uveitis and Iris Nodules in non-Hodgkin's Lymphoma: Ocular Relapse During Systemic Remission. **Clinical Oncology**, v. 12, n. 5, p. 292-294, 2000.
20. ZHANG, X. *et al.* Ocular manifestations as first signs of systemic T cell lymphoma in two cases. **BMC Ophthalmology**, v. 17, n. 99, 2017.
21. OMOTI, A. E.; OMOTI, C. E. Ophthalmic Manifestations of Lymphoma. **Annals of African Medicine**, v. 6, n. 3, p. 89-93, 2007.
22. SHANBHAG, S.; AMBINDER, R. F. Hodgkin Lymphoma: a Review and Update on Recent Progress. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, dez. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194581>. Acesso em: 15 dez. 2017.
23. ARMITAGE, J. O. Early-stage Hodgkin's Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 263, p. 653-662, 2010.
24. TOWLER, H.; DE-LA-FUENTE, M.; LIGHTMAN, S. Posterior uveitis in Hodgkin's disease. **Australian and New Zealand journal of Ophthalmology**, v. 27, n. 5, p. 326-330, 1999.
25. MOSTELLER, M. W.; MARGO, C. E.; HESSE, R. J. Hodgkin's Disease and Granulomatous Uveitis. **Annals of Ophthalmology**, v. 17, p. 787-790, 1985.
26. BARR, C. C.; JOONDEPH, H. C. Retinal Periphlebitis as the Initial Clinical Finding in a Patient with Hodgkin's disease. **Retina**, v. 3, p. 253-257, 1983.
27. MATEO-MONTOYA, A. White dots in the eye Fundus Revealing Hodgkin's Lymphoma. **Eye**, v. 24, n. 5, p. 934-937, 2010.
28. DOYEN, H. *et al.* A case of Chorioretinopathy as First Manifestation of Hodgkin's Lymphoma. **Retinal cases and brief reports**, v. 10, n. 3, p. 239-243, 2016.

29. ZIYA, A. *et al.* Rare Clinical Sign of Hodgkin's Lymphoma: Ocular Involvement. **Turkish Journal of Ophthalmology**, v. 47, n. 10, p. 110-112, 2017.

30. LA CASCE, A. S. Patient education: Hodgkin lymphoma in adults (beyond the basics). **UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hodgkin-lymphoma-in-adults-beyond-the-basics>. Acesso em: 10 dez. 2017.

28. LEUCEMIAS

Fernanda Balbinot
Caroline Pellicoli Brun
Manuel Augusto Pereira Vilela

28.1. Introdução

As leucemias são um grupo de neoplasias hematológicas secundárias à proliferação clonal de células da medula óssea. São classificadas como agudas ou crônicas, linfóides ou mielóides, de acordo com a apresentação, o comportamento e a linhagem celular acometida. Leucemias agudas são caracterizadas pela presença de células imaturas (blastos) na medula óssea em número superior a 20%. Quando as células apresentam características imunofenotípicas da série linfóide, são classificadas como leucemia linfoblástica aguda (LLA); quando essas características forem da série mielóide, denomina-se leucemia mielóide aguda (LMA).

Da mesma forma, dependendo da série celular envolvida, as leucemias crônicas podem ser mielóides ou linfóides.

28.2. Epidemiologia

As leucemias correspondem a cerca de 3,5% de todos os cânceres no Estados Unidos. No ano de 2017, foram registrados 62.130 novos casos de leucemia, sendo cerca de 34% dos casos formados por leucemia mielóide aguda; 32%, por leucemia linfocítica crônica; 14%, por leucemia mielóide crônica; 10%, por leucemia linfocítica aguda; e o restante por todas as outras formas. As leucemias são o tipo de câncer mais frequente em crianças, e o terceiro tipo mais frequente em adolescentes (15 a 19 anos), atrás de linfoma e tumores do sistema nervoso¹.

28.3. Fisiopatologia

As leucemias são distúrbios clonais, sendo que todas as células leucêmicas de um mesmo paciente derivam de um progenitor comum. Em um dado momento, uma célula-tronco normal sofre uma mutação que se converte em vantagem proliferativa em relação às demais células, situação denominada “proliferação clonal”. As mutações que originam as cé-

lulas anormais podem ocorrer devido a fatores externos, como exposição à radiação e a agentes alquilantes, ou devido a fatores internos, como anormalidades cromossômicas².

Nas leucemias agudas, a proliferação clonal é acompanhada de bloqueio maturativo, de forma que há acúmulo de progenitores (ou blastos) das linhagens linfóide ou mielóide. Nas leucemias crônicas, por outro lado, a proliferação clonal não está associada ao bloqueio maturativo e ocorre acúmulo lento e gradativo de leucócitos maduros ou quase maduros na medula óssea e no sangue³.

28.4. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das leucemias agudas são usualmente de evolução rápida, desenvolvendo-se em um período de dias até poucos meses. Alguns sinais e sintomas decorrem da insuficiência hematopoiética medular, enquanto outros decorrem da infiltração leucêmica de órgãos e tecidos. Uma das principais manifestações é a anemia – geralmente normocítica e normocrômica, presente já no momento do diagnóstico –, que pode levar a cansaço, palidez, cefaleia e angina ou insuficiência cardíaca em pacientes predispostos². Há, também, trombocitopenia com conseqüente aparecimento de petéquias, equimoses e sangramento gengival. Febre também pode ocorrer, tanto como resposta à presença de infecções – facilitadas pela supressão da função medular – quanto como resposta à proliferação das células neoplásicas. As manifestações decorrentes de infiltração de órgãos e tecidos incluem esplenomegalia, linfadenopatia, dor óssea, infiltração da pele, hiperplasia gengival e – na órbita – sarcoma mielóide⁴.

Nas leucemias crônicas, por outro lado, a evolução é insidiosa, e cerca de metade dos pacientes é assintomática no momento do diagnóstico, sendo a doença descoberta de maneira

incidental com hemograma ou exame físico alterado. Na leucemia mieloide crônica, os principais achados são esplenomegalia (presente em 50 a 60% dos casos) e leucocitose com desvio escalonado⁴. Os sintomas, quando presentes, incluem fadiga, perda de peso, mal-estar e sensação de plenitude no quadrante superior esquerdo⁴. Na leucemia linfocítica crônica, o achado mais comum é linfocitose, podendo apresentar linfadenopatias, esplenomegalia e sintomas constitucionais.

28.5. Consequências oculares

As manifestações oculares ocorrem em cerca de dois terços dos doentes com leucemia. A prevalência de oftalmopatia leucêmica varia conforme a região geográfica. Foram documentadas prevalências de 35,5% na Malásia⁵; 39% nos Estados Unidos⁶; 43,8% na Índia⁷; 69% na Etiópia⁸; e 77,8% na Nigéria⁹. Não se sabe ao certo se esses resultados indicam uma prevalência inerentemente maior de oftalmopatia leucêmica entre os africanos ou se apenas refletem a deficiência de recursos para o manejo efetivo da leucemia sistêmica na África.

O acometimento ocular é mais frequente nas leucemias agudas do que nas crônicas. A região ocular foi descrita como o terceiro local mais frequentemente acometido nas leucemias agudas extramedulares, atrás apenas de meninges e testículos¹⁰. As manifestações podem resultar da infiltração direta do olho pelas células leucêmicas, do envolvimento secundário decorrente de alterações sistêmicas – anemia, trombocitopenia e hiperviscosidade –, ou de infecções oportunistas que se instalam devido ao quadro de imunossupressão.

O segmento anterior – esclera, córnea, íris, corpo ciliar, humor aquoso e cristalino – é afetado raramente, embora alguns casos já tenham sido relatados^{11,12}. O segmento posterior – especialmente a retina – é acometido mais frequentemente e resulta de alterações sistêmicas provocadas pela leucemia mais do que de infiltração direta pelas células cancerosas.

28.5.1. Retinopatia

A retina é o tecido ocular que mais frequentemente apresenta alterações clínicas nos pacientes com leucemia. Caracteriza-se pela presença de hemorragias intrarretinianas, manchas algodinosas – causadas por isquemia secundária a aglomerados de células – dilatação e tortuosidade venosa e manchas de Roth¹³.

As manchas de Roth são áreas de hemorragia focal retiniana com um centro pálido, podendo este ser consequência de isquemia focal, infiltrado inflamatório, depósito de fibrina e plaquetas, presença de microrganismos ou, por fim, um acúmulo de células neoplásicas. Apesar de frequentemente encontradas em pacientes leucêmicos, as manchas de Roth não são patognomônicas e podem ser vistas em casos de endocardite bacteriana, anemia e diabetes¹⁴.

Dhasmana *et al.*¹⁵ estudaram a associação entre as alterações oculares leucêmicas e os parâmetros hematológicos em 40 pacientes. Destes, 39 apresentaram alteração do segmento posterior, sendo as hemorragias intrarretinianas o achado mais comum (em 32 pacientes), seguidas pelas manchas de Roth (em 26 pacientes). Tanto as hemorragias intrarretinianas quanto as manchas de Roth apresentaram-se em pacientes com leucemia aguda mais frequentemente do que em pacientes com leucemia crônica. As associações estatisticamente significativas encontradas foram: (1) na LMA, associação entre a presença de hemorragia intrarretiniana e baixos valores de hemoglobina; (2) na LLA, associação entre hemorragia intrarretiniana e baixa contagem de plaquetas, e entre manchas de Roth e baixos valores de hemoglobina. No estudo, não houve associação entre as manchas de Roth e qualquer parâmetro hematológico em pacientes com LMA, embora estudos anteriores tenham mostrado forte correlação entre essas lesões e altos valores de leucócitos totais^{16,17}.

Nas leucemias crônicas, as manifestações oculares usualmente são consequência da hiperviscosidade sanguínea. Podem se apresentar como oclusão da veia central da retina¹⁸, microaneurismas¹⁹ e neovascularização (*sea-fan neovascularization*)²⁰.

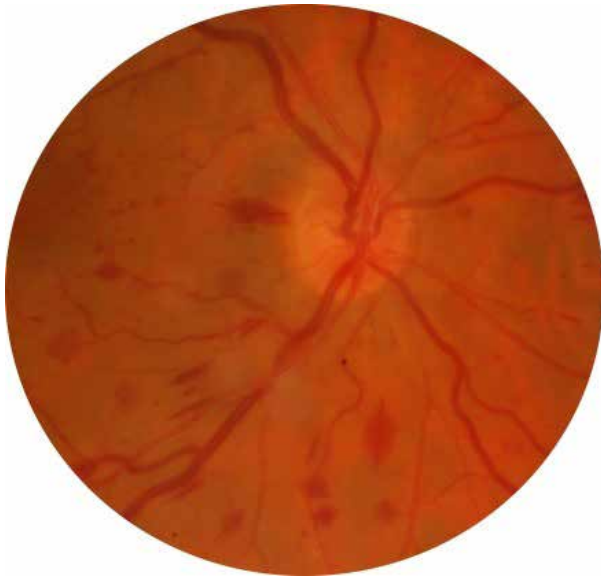


Figura 28.1. Hemorragias em paciente com leucemia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

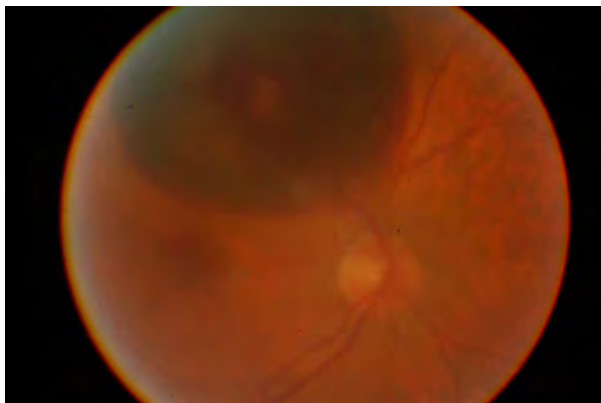


Figura 28.2. Hemorragia extensa em leucemia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

28.5.2. Edema do nervo óptico

O edema do nervo óptico pode ser causado por infiltração direta do nervo, por infiltração leucêmica retrolaminar ou por aumento da pressão intracraniana (papiledema). A infiltração direta da cabeça do nervo pode ser diferenciada de papiledema pela presença de infiltrado retiniano perivascular. O quadro pode ser assintomático ou com perda visual, sendo esta mais severa quando a invasão do nervo é retrolaminar¹³.



Figura 28.3. Infiltração leucêmica do disco óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

28.5.3. Infiltrados coroideanos

Histologicamente, a infiltração coroideana é mais frequente do que a infiltração de qualquer outro tecido intraocular²¹. Sinais clínicos dessa infiltração, entretanto, são raros. Ao exame histopatológico, a coroide pode se apresentar espessada, com infiltrados leucêmicos usualmente perivasculares ou então, difusos e irregulares²².

Quando o acometimento coroideano manifesta-se clinicamente, normalmente se apresenta como descolamento seroso (exsudativo) da retina. Mecanismos propostos incluem modificações no epitélio pigmentar retiniano provocado por diminuição de fluxo sanguíneo nos coriocapilares ou provocado por insuficiência da barreira sangue-retina com consequente acúmulo de fluido coroideano^{23,24}.

28.5.4. Sarcoma mieloide

O sarcoma mieloide é um tumor de células imaturas de linhagem granulocítica que se apresenta em localização extramedular em casos de desordens mieloproliferativas. É mais frequente em pacientes com leucemia mieloide aguda, ocorrendo em 2 a 9% dos casos, especialmente em crianças²⁵. O tumor também é conhecido como sarcoma granulocítico ou cloroma, sendo assim denominado devido à coloração verde frequentemente presente em suas células como consequência dos altos níveis de mieloperoxidase²⁶.

Os locais de ocorrência do sarcoma mieloide são diversos. Na órbita, costuma envolver a parede lateral mais do que a medial, podendo provocar destruição óssea e se estender para as fossas temporal e infratemporal²⁷. O acometimento orbital pode ocorrer como manifestação inicial da leucemia, pode surgir durante o seu curso ou, ainda, indicar recidiva da doença. Os sinais e sintomas relatados com mais frequência são exoftalmia, edema palpebral, dor e edema da conjuntiva²². Recentemente, hematoma periorbital bilateral foi descrito em uma criança com sarcoma mieloide e leucemia mieloide aguda. O tratamento da leucemia subjacente com quimioterapia foi suficiente para a resolução da alteração orbital²⁶.

28.6. Diagnóstico

As leucemias agudas devem sempre ter o diagnóstico confirmado por biópsia de medula óssea e imunofenotipagem com mais de 20% de células clonais imaturas. Exames de cariótipo e biologia molecular são fundamentais para determinar o prognóstico da doença. A leuce-

mia mieloide crônica é diagnosticada por meio da detecção da translocação envolvendo os braços longos dos cromossomos 9 e 22, gerando a justaposição entre os genes BCR e ABL1, o que leva à produção de uma proteína com atividade tirosina-quinase desregulada, a proteína BCR-ABL²⁹. Na leucemia linfocítica crônica, o diagnóstico é estabelecido quando há presença de proliferação clonal de linfócitos B maduros identificados por imunofenotipagem.

28.7. Tratamento

O tratamento das alterações oculares é feito principalmente pela terapia da leucemia subjacente. Na leucemia mieloide aguda e na leucemia linfoblástica aguda, é indicado tratamento quimioterápico. Na leucemia linfocítica crônica, o primeiro passo é determinar a necessidade de tratamento, uma vez que o curso da doença é insidioso e, em muitos casos, não necessita de tratamento. A leucemia mieloide crônica é tratada com inibidores da tirosina quinase, como o imatinibe².

Referências

1. SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. CancerStatistics, 2017. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 1, p. 7-30, 2017.
2. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Goldman Cecil Medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
3. ANJOS, A. R.; ALVARES-SILVA, M.; BORELLI, P. Matriz Extracelular e Leucemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 3, p. 404-412, 2000.
4. HAMID, G. A. **Clinical Haematology**, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/260266684_CLINICAL_HEMATOLOGY. Acesso em: 10 dez. 2017.
5. REDDY, S. C.; JACKSON, N.; MENON, B. S. Ocular Involvement in Leukemia – a Study of 288 cases. **Ophthalmologica**, v. 217, n. 6, p. 441-445, 2003.
6. SCHACHAT, A. P. *et al.* Ophthalmic Manifestations of Leukemia. **Archives of Ophthalmology**, v. 107, n. 5, p. 697-700, 1989.
7. KOSHY, J. *et al.* Ophthalmic Manifestations of Acute and Chronic Leukemias Presenting to a Tertiary Care Center in India. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 63, n. 8, p. 659-664, 2015.

8. ALEMAYEHU, W. *et al.* Ocular Manifestations of Leukaemia in Ethiopians. **Ethiopian Medical Journal**, v. 34, n. 4, p. 217-224, 1996.
9. EZE, B. I.; IBEGBULAM, G. O.; OCHENI, S. Ophthalmic Manifestations of Leukemia in a Tertiary Hospital Population of Adult Nigerian Africans. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 17, n. 4, p. 325-329, 2010.
10. CHARIF-CHEFCHAOUNI, M. *et al.* Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. **Journal Français d'Ophthalmologie**, v. 25, p. 62-66, 2002.
11. MURRAY, K. H. *et al.* Ocular Involvement in Leukaemia: Report of Three Cases. **Lancet**, v. 1, n. 8016, p. 829-831, 1977.
12. MASERA, G. *et al.* Leukaemia Hypopyon in Acute Lymphoblastic Leukaemia After Interruption of Treatment. **Archives of Disease in Childhood**, v. 54, n. 1, p. 73-74, 1979.
13. TALCOTT, K. E.; GARG, R. J.; GARG, S. J. Ophthalmic Manifestations of Leukemia. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 27, n. 6, p. 544-551, 2016.
14. KAUR, B.; TAYLOR, D. Fundus Hemorrhages in Infancy. **Survey of Ophthalmology**, v. 37, p. 1-17, 1992.
15. DHASMANA, R. *et al.* Ocular Manifestations in Leukemia and Myeloproliferative Disorders and their Association with Hematological Parameters. **Annals of African Medicine**, v. 15, n. 3, p. 97-103, 2016.
16. REDDY, S. C.; JACKSON, N. Retinopathy in Acute Leukaemia at initial Diagnosis: Correlation of Fundus Lesions and Haematological Parameters. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 84, n. 1, p. 81-85, 2004.
17. ABU-EL-ASRAR, A. M. *et al.* Correlation of Fundus Lesions and Hematologic Findings in Leukemic Retinopathy. **European Journal of Ophthalmology**, v. 6, n. 2, p. 167-172, 1996.
18. GOEL, N. *et al.* Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Bilateral Central Retinal Vein Occlusion and Massive Retinal Infiltrates. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, v. 16, p. 406-408, 2012.
19. DUKE, J. R.; WILKINSON, C. P.; SIGELMAN, S. Retinal Microaneurysms in Leukaemia. **British Journal of Ophthalmology**, v. 52, p. 368-374, 1968.
20. FRANK, R. N.; RYAN, S. J. Peripheral Retinal Neovascularization with Chronic Myelogenous leukemia. **Archives of Ophthalmology**, v. 87, p. 585-589, 1972.
21. LEONARDY, N. J. Analysis of 135 Autopsy Eyes for Ocular Involvement in Leukemia. **American Journal of Ophthalmology**, v. 109, p. 436-444, 1990.
22. KINCAID, M. C.; GEEN, W. R. Ocular and Orbital Involvement in Leukemia. **Survey of Ophthalmology**, v. 27, n. 4, p. 211-232, 1983.
23. HINE, J. E.; KINGHAM, J. D. Myelogenous Leukemia and Bilateral Exudative Retinal Detachment. **Annals of Ophthalmology**, v. 11, p. 1867-1872, 1979.

24. STEWART, M. W.; GITTER, K. A.; COHN, G. Acute Leukemia Presenting as a Unilateral Exudative Retinal Detachment. **Retina**, v. 9, p. 110-114, 1989.
25. GUERMAZI, A. *et al.* Granulocytic Sarcoma (chloroma): Imaging Findings in Adults and Children. **American Journal of Roentgenology**, v. 178, n. 2, p. 319-325, 2002.
26. KARMEGARAJ, B. *et al.* Periorbital chloroma Mimicking Raccoon Eyes in a Child with Acute Myeloid Leukaemia. **Archives of Disease in Childhood**, v. 99, n. 11, p. 1025, 1999.
27. MIDYETT, F. A.; MUKHERJI, S. K. **Imagem da órbita**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
28. SWERDLOW, S. H. *et al.* **World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon: IARC Press, 2008.
29. KANG, Z. J. The Philadelphia Chromosome in Leukemogenesis. **Chinese Journal of Cancer**, v. 35, n. 48, p. 1-15, 2016.
30. VILELA, M. A. P.; PUTZ, C.; DANTAS, A. M. **Retina Clínica**. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2016.

29. MIELOMA MÚLTIPLO

Fernanda Balbinot
Caroline Pellicoli Brun
Manuel Augusto Pereira Vilela

29.1. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas que faz parte de uma série de distúrbios referidos como gamopatias monoclonais. Os pacientes tipicamente apresentam proliferação clonal de células plasmáticas com infiltração da medula óssea e secreção de proteína monoclonal que pode ser detectada no plasma e/ou na urina¹⁻³.

29.2. Epidemiologia

O MM é responsável por cerca de 1% de todas as neoplasias e 10% das neoplasias hematológicas nos Estados Unidos³. Ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres, e em negros do que em brancos². A idade média de início da doença é 66 anos; apenas 2% dos pacientes têm menos de 40 anos de idade no diagnóstico³. Globalmente, a incidência é mais alta em países mais desenvolvidos como Estados Unidos, Europa Ocidental e Austrália¹.

29.3. Fisiopatologia

A natureza das células clonais no mieloma ainda é desconhecida. Um possível evento inicial é a ocorrência de mutações cromossômicas que dão às células pré-mieloma uma vantagem proliferativa em relação às demais.

29.4. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são hipercalemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea com lesões líticas ou fraturas patológicas, que são coletivamente conhecidas como características CRAB (*calcium, renal, anemia, bone*). A dor óssea – principalmente lombar e torácica – é o sintoma principal e está presente em mais de dois terços dos pacientes no momento do diagnóstico. Usualmente, deve-se à proliferação exagerada de plasmócitos na medula óssea. O aumento da atividade osteoclástica resulta

no aparecimento de lesões líticas, fraturas patológicas e hipercalemia. A insuficiência renal pode ser causada tanto pela hipercalemia quanto pelo aumento dos níveis de proteína monoclonal, que acaba gerando deposição das cadeias leves das imunoglobulinas no segmento distal do néfron. A redução da eritropoese pelo rim resulta em anemia, que se manifesta como fraqueza e fadiga. Pacientes com MM também podem desenvolver amiloidose, que afeta não só o rim, mas também o coração e outros órgãos. Também pode se manifestar como plasmocitomas extramedulares^{1,4}.

29.5. Alterações oculares

As manifestações oculares do MM são raras e variáveis. Podem ser classificadas em oculares, neuroftálmicas e orbitais. Os processos fisiopatológicos que originam a maior parte dessas manifestações são a infiltração por plasmócitos e as anormalidades hematológicas⁷.

29.5.1. Envolvimento orbital

O envolvimento orbital é mais comum do que o envolvimento ocular e é diagnosticado tipicamente por meio de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética. Burkat *et al.*⁸, por meio de extensa revisão, demonstraram que, em aproximadamente dois terços dos casos, o diagnóstico de MM antecede o aparecimento de alterações orbitais, contrariando conclusões anteriores de que o acometimento da órbita – quando presente – seria a primeira manifestação do MM^{9,10}. Nas séries revisadas, o tempo médio entre o diagnóstico inicial da doença e as manifestações orbitais foi de cerca de 17 meses. Entretanto, em 35% dos casos, os sintomas orbitais foram a apresentação inicial do MM; em 9,6%, foram um indicador de recorrência da doença em pacientes que se acreditava estarem em remissão. Os sintomas mais frequentes foram proptose, diminuição da

acuidade visual, diplopia, edema e ptose palpebral. Na grande maioria dos casos (88%), o acometimento da órbita foi unilateral e, em 75% dos casos, localizado no quadrante superotemporal. A explicação mais provável se sustenta no fato de que essa área óssea possui a medula mais extensa e desenvolvida. A progressão dos sintomas orbitais é insidiosa, sendo a maioria decorrente de efeito de massa. O envolvimento orbital tende a indicar um curso mais agressivo de doença quando comparado a plasmocitomas extraorbitais ou plasmocitomas extramedulares solitários. A realização de TC é recomendada para os pacientes com história de MM que apresentem sinais e sintomas orbitais⁸.

29.5.2. Retinopatia por hiperviscosidade

A hiperviscosidade sanguínea nos casos de MM se deve ao aumento da produção de imunoglobulina monoclonal pelos plasmócitos na medula óssea, elevando a viscosidade do plasma e ao conseqüente prejuízo à microcirculação. A fundoscopia nesses pacientes pode revelar veias dilatadas e tortuosas, hemorragia retiniana, manchas algodonsas e microaneurismas⁷.

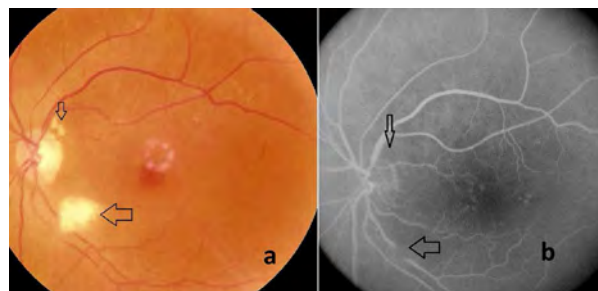


Figura 29.1. Foco de isquemia infrapapilar, caso de MM recorrente. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

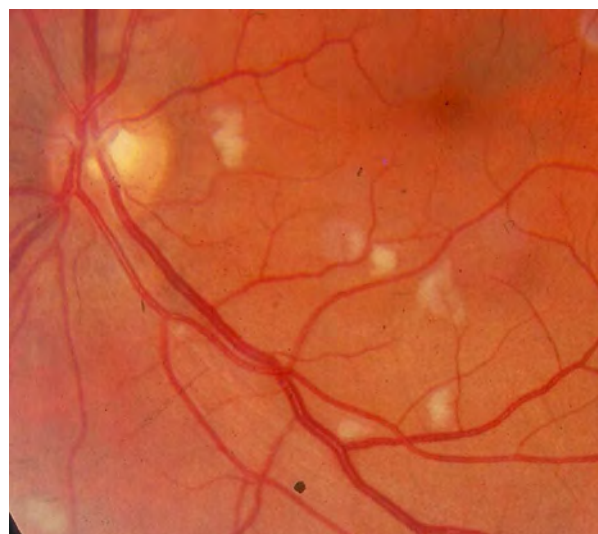


Figura 29.2. Vários focos de exsudação algodonsa, paciente com MM. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

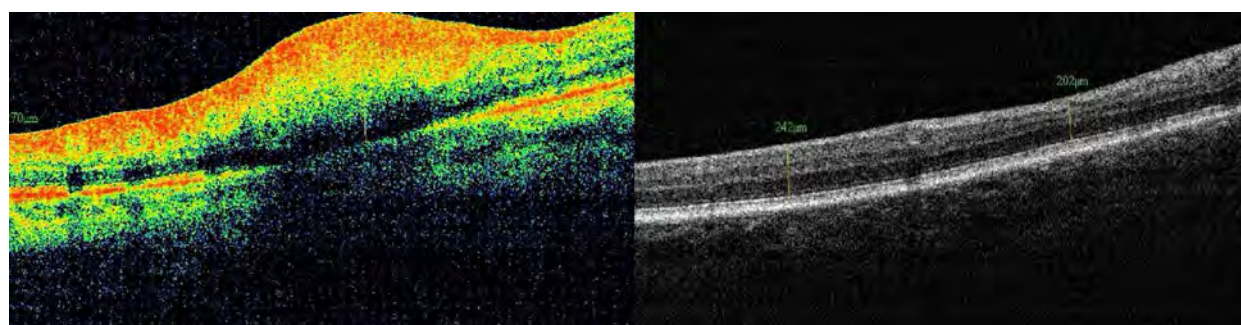


Figura 29.3. Tomografia de coerência óptica mostrando foco de desestruturação isquêmica retiniana (DRIL, a esquerda, em cores) e, após 4 meses, com afinamento retiniano (direita, em PB). **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

29.5.3. Infiltração do nervo óptico

A infiltração do nervo óptico por plasmócitos tem como principal diagnóstico diferencial a neurite. O sinal mais importante para a diferenciação é o edema severo do nervo, que

ocorre na infiltração neoplásica. A camada de fibras nervosas da retina revelou-se significativamente mais espessa nos casos de MM (800-100 μm) do que nos de neurite (cerca de 300 μm)^{11,12}.

29.5.4. Cistos de corpo ciliar

O corpo ciliar está situado entre a raiz da íris e a retina e é formado pela *pars plicata* e pela *pars plana*. Os cistos formados na *pars plana* podem se tornar confluentes à medida que aumentam de tamanho, enquanto os formados na *pars plicata* tendem a permanecer pequenos e esféricos¹³. Uma vez que são assintomáticos e transparentes *in vivo*, é muito rara a detecção clínica dos cistos de corpo ciliar, sendo eles encontrados geralmente apenas nas autópsias. Acredita-se que os cistos sejam formados por acúmulo de fluido proteináceo entre as duas camadas do epitélio do corpo ciliar¹⁴.

29.6. Diagnóstico

Os critérios diagnósticos do mieloma múltiplo foram definidos pelo International Myeloma Working Group (IMWG)¹⁵. Ambos os critérios são necessários para o diagnóstico:

1. Plasmocitose medular $\geq 10\%$ e/ou presença de plasmocitoma extramedular, confirmado por biópsia.

2. Pelo menos um dos eventos definidores de mieloma:

a. Presença de lesão de órgão-alvo que possa ser atribuída à desordem proliferativa dos plasmócitos, especificamente:

i. Hipercalcemia: cálcio sérico > 11 mg/dL, ou 1 mg/dL mais

alto do que o limite superior normal;

ii. Insuficiência renal: depuração de creatinina < 40 mL por minuto, ou creatinina sérica > 2 mg/dL;

iii. Anemia: hemoglobina < 10 g/dL, ou pelo menos 2 g/dL abaixo do limite inferior normal;

iv. Lesões ósseas líticas em radiografia, tomografia computadorizada (CT) ou PET-CT.

b. Plasmocitose medular $\geq 60\%$.

c. Dosagem de cadeias leves séricas livres com relação entre cadeias envolvidas/não-envolvidas ≥ 100 .

d. > 1 lesão focal vista por ressonância magnética nuclear (pelo menos 5 mm em tamanho).

29.7. Tratamento

Existem vários esquemas de tratamento para pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, combinando diferentes classes de medicamentos: corticoesteroides, inibidores de proteassoma, agentes imunomoduladores e anticorpo monoclonal. Dependendo da idade, da presença de comorbidades e de *performance status*, deve ser indicado como parte do tratamento o transplante autólogo de células progenitoras.

Referências

1. KUMAR, S. K. *et al.* Multiple Myeloma. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 3, n. 17046, p. 1-20, 2017.
2. WAXMAN, A. J. *et al.* Racial Disparities in Incidence and Outcome in Multiple Myeloma: a population-based study. **Blood**, v. 116, p. 5501–5506, 2010.
3. KYLE, R. A. *et al.* Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 78, n. 1, p. 21-33, 2003.
4. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Goldman Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
5. BIANCHI, G.; MUNSHI, N. C. Pathogenesis Beyond the Cancer Clone(s) in Multiple Myeloma. **Blood**, v. 125, p. 3049–3058, 2015.

6. ROODMAN, G. D. Mechanisms of Bone Lesions in Multiple Myeloma and Lymphoma. **Cancer**, v. 80, p. 1557-1563, 1997.
7. FUNG, S. *et al.* Ophthalmic Manifestations of Multiple Myeloma. **Ophthalmologica**, v. 219, p. 43-48, 2005.
8. BURKAT, C. N.; VANBUREN, J. J.; LUCARELLI, M. J. Characteristics of Orbital Multiple Myeloma: a Case Report and Literature Review. **Survey of Ophthalmology**, v. 54, n. 6, p. 697-704, 2009.
9. RODMAN, H. I.; FONT, R. L. Orbital Involvement in Multiple Myeloma: Review of the Literature and Report of Three Cases. **Archives of Ophthalmology**, v. 87, p. 30-35, 1972.
10. FAY, A. M.; LEIB, M. L.; FOUNTAIN, K. S. Multiple Myeloma Involving the Orbit. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 4, n. 1, p. 67-71, 1998.
11. HATA, M. *et al.* Measurement of Retinal nerve Fiber Layer Thickness in eyes with Optic Disc Swelling by Using Scanning Laser Polarimetry and Optical Coherence Tomography. **Clinical Ophthalmology**, v. 8, n. 1, p. 105-111, 2014.
12. YOSHIDA-HATA, N.; KATAI, N.; OSHITARI, T. Ophthalmic Manifestations of Hematopoietic Malignancy. **Case Reports in Ophthalmological Medicine**, v. 2016, n. 6074968, p. 1-7.
13. KNAPP, A. J.; GARTNER, S.; HENKIND, P. Multiple Myeloma and its Ocular Manifestations. **Survey of Ophthalmology**, v. 31, n. 5, p. 343-351, 1978.
14. SANDERS, T. E.; PODOS, S. M.; ROSENBAUM, L. J. Intraocular Manifestations of Multiple Myeloma. **Archives of Ophthalmology**, v. 77, n. 6, p. 789-794, 1967.
15. RAJKUMAR, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **Lancet Oncology**, v. 15, p. e538-e548, 2014.
16. DURIE, B. G. *et al.* Bortezomib with Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Patients with Newly Diagnosed Myeloma without Intent for Immediate Autologous Stem-Cell Transplant (SWOG S0777): a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. **Lancet**, v. 389, p. 519-527, 2017.
17. BARRETO, P. K. M.; CORREIA, E. P. E.; PIOVEZANI, R.; ROITHMANN, S.; VILELA, M. A. P. Recurrence of Multiple Myeloma detected by funduscopy - case report. **EC Ophthalmology**, v. 4, n. 3, p. 542-545, 2016.

30. ANEMIAS

Pedro Menna Barreto
Caroline Pellicoli Brun
Fernando Longhi Bordin

30.1. Definição

A hemoglobina é uma macromolécula composta por quatro cadeias polipeptídicas chamadas de globina, que são combinadas, cada uma, a uma porção heme. O papel da hemoglobina é carregar oxigênio para os diversos tecidos do corpo humano, e ela se desloca pelo sistema sanguíneo na forma de hemácia, que é um “pacote” de hemoglobinas agrupadas^{1,2}.

O termo “anemia” diz respeito à condição em que a concentração de hemoglobina no sangue está em níveis inferiores ao da normalidade – o normal fica entre 12 e 15 g/dl em mulheres adultas e entre 13,5 e 17 em homens adultos. No entanto, é importante ressaltar que não é uma doença em si, mas sim um indicativo de algo anômalo que precisa ser esclarecido. É muito importante a sua investigação causal (e não apenas a correção dos níveis), porque muitas doenças que cursam com anemia podem ser curadas se diagnosticadas em estágios precoces³.

30.2. Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que anemia afeta 1,62 bilhão de pessoas, o que corresponde a 24,8% da população mundial. O diagnóstico de anemia é baseado na avaliação laboratorial. A palidez conjuntival e palmar costuma ser utilizada como sinal semiótico de anemia. No entanto, Kalter *et al.*¹, Spinelli *et al.*² e Zucker *et al.*³ consideram esse método como sendo de baixa sensibilidade para os quadros leves e moderados^{3,7}.

Entre a classificação etiológica da anemia, destacam-se:

- Ferropriva: a anemia secundária à deficiência de ferro no organismo²;
- Anemia de doença crônica: consequência de quadros inflamatórios ou neoplásicos²;

- Anemia megaloblástica: consequência de um defeito na síntese de DNA que atinge as células em divisão celular na medula óssea²;
- Hemolítica: consequência da destruição excessiva de hemácias²;
- Hemoglobinopatias hereditárias: consequência de mutações herdadas, sendo as talassemias e anemia falciforme as mais frequentes².

30.3. Consequências oftalmológicas da doença

O estado anêmico por si só pode ter repercussões oftalmológicas, as quais costumam ser alterações retinianas inofensivas e que raramente têm relevância diagnóstica. Entre elas, podem surgir sinais no fundo de olho, como tortuosidade venosa, hemorragias, exsudatos algodinosos e manchas de Roth. Esses sinais, em grande parte das vezes, têm relação com a trombocitopenia associada. Além disso, a hipotensão de causa anêmica pode ocasionar neuropatia óptica isquêmica posterior, isto é, pode acometer a parte circulatória retrobulbar do nervo óptico. No entanto, as manifestações oculares mais graves dos distúrbios hematológicos acontecem nas hemoglobinopatias, sendo a anemia falciforme e as talassemias as mais relevantes do grupo^{1,5,6,7,8}. Assim, daremos uma maior ênfase a esse grupo.

É importante o conhecimento de que a severidade dos sintomas sistêmicos não tem relação com as manifestações oftalmológicas. Enquanto a anemia falciforme gera os distúrbios sistêmicos mais severos, os achados oculares são frequentemente observados na anemia SC e na S-beta talassemia. As principais causas de baixa acuidade visual são decorrentes da isquemia retiniana ou da neovascularização. O acometimento retiniano é o mais comum. Os sinais, não exclusivos da doença, são hemorra-

gias, exsudatos algodonosos, além de tortuosidade venosa, a qual tem associação com a severidade da anemia^{1,5,6,7,8}.

30.3.1. Fisiopatologia

Na anemia falciforme, as hemácias em formato de foice têm estrutura mais rígida e, portanto, menos maleável para sua passagem ao longo dos capilares sanguíneos. Isso acaba fazendo com que o tempo dispendido para realizar o seu percurso normal, tanto na retina quanto na coroide, fique prolongado, o que favorece adesões endoteliais e dano vascular. Além disso, o dano aos capilares faz com que o endotélio libere mediadores inflamatórios. Todo esse quadro favorece um processo contínuo de repetidas oclusões vasculares, e o resultado disso é a liberação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e fator de crescimento fibrovascular, os quais induzem o crescimento de neovasos e de tecido fibrovascular, a fim de tentar suprir a inadequada perfusão retiniana. No entanto, como esses vasos têm paredes enfraquecidas, rompem-se com facilidade, ocasionando hemorragias vítreas; além disso, a fibrose que cresce junto ao vaso pode tracionar a retina, levando ao descolamento retiniano e, assim, à perda visual significativa^{1,2,3}. Nas síndromes talassêmicas, ocorre ausência ou redução de cadeias de hemoglobinas, que suscita uma eritropoiese ineficaz, também podendo ter repercussões oftalmológicas, as quais ocorrem principalmente no polo posterior do olho, mas não costumam ser proliferativas^{1,2,3}.

30.3.2. Achados clínicos e diagnósticos

Na anemia falciforme, a retina é o principal tecido ocular afetado. Como, no início da doença, a mácula é poupada, existindo acometimento preferencial da periferia da retina, a maioria dos pacientes são assintomáticos e somente vão apresentar sintomas se desenvolverem estágios avançados da doença. A reti-

nopatia falciforme pode ser dividida em duas categorias: não proliferativa e proliferativa.

Retinopatia falciforme não proliferativa: na retina periférica, encontram-se os principais achados. Existem hemorragias superficiais específicas, conhecidas como *salmon patches*, as quais são consequência da oclusão e da ruptura de uma arteríola pelas hemácias falciformes. Têm coloração laranja-avermelhada, que evolui para cinza-amarelada e, posteriormente, gera uma área de atrofia retiniana que pode cicatrizar.



Figura 30.1. Anemia falciforme. Hemorragias chamadas de *salmon patch*. **Fonte:** acervo de Dra. Sharon Fekrat, Duke University Eye Center, USA.

Na RF não proliferativa também estão presentes lesões *black sunburst*, que são cicatrizes coriorretinianas caracterizadas por hipertrofia do epitélio pigmentar da retina, que acontece como uma resposta à hemorragia ou à neovascularização coroideana. Além disso, podem ser encontrados *iridescent spots*, que representam resquícios de absorção de hemorragia.

Ainda nessa fase, mas, no polo posterior, é possível encontrar tortuosidade vascular, zona foveal avascular aumentada, afinamento macular no OCT, oclusão da artéria central da retina e oclusões de arteríolas peripapilares^{5,6,7}.

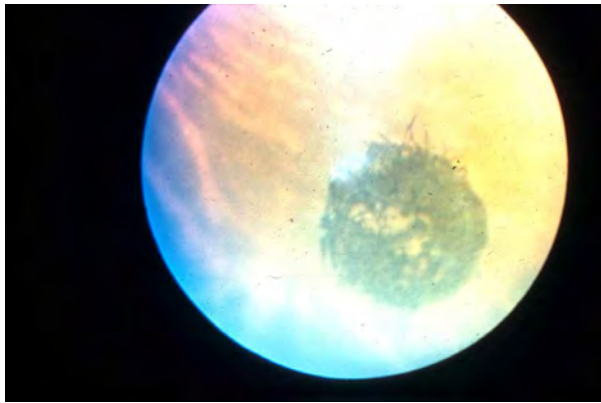


Figura 30.2. Anemia falciforme. Cicatrizes chamadas *black sunburst*. **Fonte:** acervo da Dra. Sharon Fekrat, Duke University Eye Center, USA.

Estrias angioides são quebras, fissuras na membrana de Bruch, que podem ser visualizadas no fundo de olho como um anel peripapilar atrófico com manchas radiais estreitas e irregulares, podem ocorrer em pacientes com talassemia falciforme^{5,6,7}.



Figura 30.3. Estrias angioides. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

A entrada no grupo classificado como retinopatia falciforme proliferativa acontece quando o paciente já tem um quadro de neovascularização presente, que costuma estar na retina periférica. Como são vasos com paredes fracas, podem se romper e gerar hemorragias vítreas, as quais, caso acometam a mácula, geram baixa acuidade visual. A evolução do quadro é para descolamento de retina, também com potencial de cegueira^{5,6,7}.

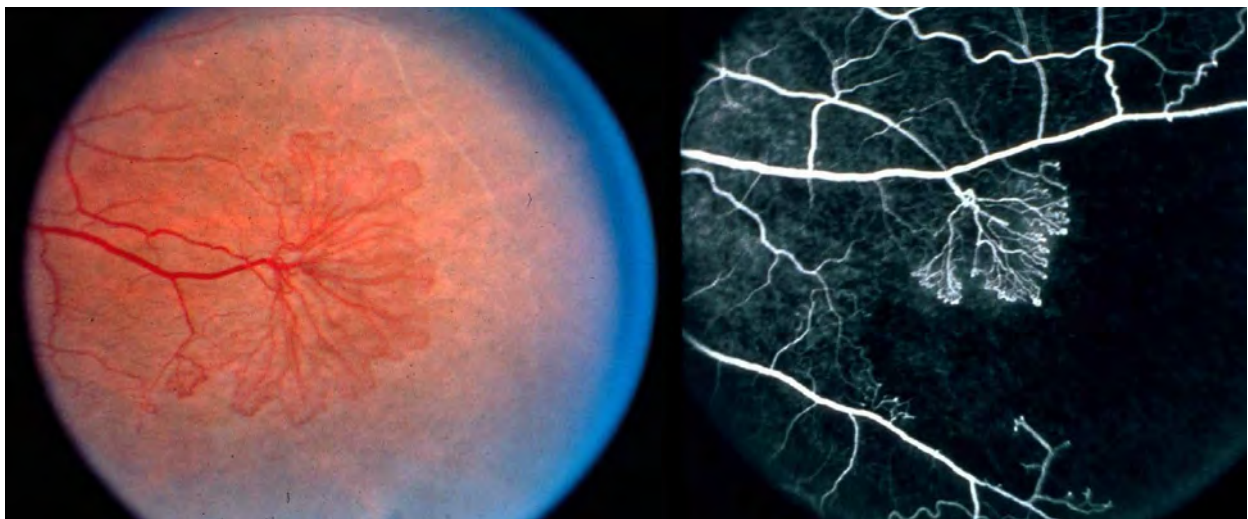


Figura 30.4. Imagem colorida de neovascularização periférica de retina (esquerda), e o aspecto da condição visualizado pela angiografia (direita). **Fonte:** acervo de Dra. Sharon Fekrat, Duke University Eye Center, USA.

Estágios de Goldberg de retinopatia falciforme proliferativa:

1. Oclusão arteriolar periférica;
2. Anastomose arteriovenosas periféricas;
3. Neovascularização de retina periférica;
4. Hemorragia vítrea;

5. Descolamento de retina.

Pacientes portadores de talassemias são passíveis de evoluírem com dois modos diferentes de acometimento retiniano: pseudoxantoma elástico e não elástico^{5,6}.

30.3.3. Prevenção

A melhor maneira de prevenir danos visuais permanentes é a realização do exame oftalmológico completo, incluindo avaliação da retina periférica com oftalmoscópio indireto, retinografia para acompanhamento ao longo do tempo, além de angiografia fluoresceínica para analisar o fluxo sanguíneo e excluir a presença de neovascularização. Se o paciente for portador de anemia falciforme, o recomendado é a repetição do exame oftalmológico uma vez por ano, a partir dos 10 anos ou, em caso de talassemia, após os 20 anos de idade^{1,6,7}.

30.3.4. Tratamento

Atualmente, utiliza-se panfotocoagulação ou injeções intravítreas de anti-VEGF para manejo dos neovasos. Se hemorragia vítrea persistente ou descolamento de retina estiverem presentes, é necessário realizar manejo cirúrgico por meio de vitrectomia. Assim, a intervenção ocorre somente em estágios avançados das doenças. Nos estágios iniciais, apenas se acompanha e se orienta o paciente a respeito do seu quadro e dos sinais de alerta^{2,5,6,7}.

Referências

1. KALTER, H. D. *et al.* Evaluation of Clinical Signs to Diagnose Anaemia in Uganda and Bangladesh, in Areas with and without Malaria. **Bulletin World Health Organization**, v. 1, n. 1, p. 103-111, 1997.
2. SPINELLI, M. G. N *et al.* Reliability and Validity of Palmar and Conjunctival Pallor for Anemia Detection Purposes. **Revista Saúde Pública**, São Paulo , v. 37, n. 4, p. 404-408, ago. 2003.
3. ZUCKER, J. R. *et al.* Clinical Signs for the Recognition of Children with Moderate or Severe Anaemia in Western Kenya. **Bulletin World Health Organization**, v. 1, p. 97-102, 1997.
4. FERROZE, K. B.; AZEVEDO, A. M. **Retinopathy Hemoglobinopathies**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441850>. Acesso em: 23 fev. 2021.
5. VILELA, M. A. P. **Retina Clínica**. Texto e Atlas. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2016.
6. VILELA, M. A. P. **Oftalmologia - Fundamentos para Graduação em Medicina**. *E-book*. 2016. Disponível em: <https://books.apple.com/br/book/oftalmologia-fundamentos-para-a-graduação-em-medicina/id1110236710>. Acesso em: 23 fev. 2021.
7. BOWLING, B.; KANSKI, J. J. **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
8. BUONO, L. M. *et al.* Perioperative Posterior Ischemic Optic Neuropathy: Review of the literature. **Survey of Ophthalmology**, v. 50, n. 1, p. 15-26, 2005.
9. VILELA, M. A. P. **Angiografia Fluoresceínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2012.

31. ARTRITE REUMATOIDE

Elisa Pacheco Estima Correia
Maria Lúcia Lemos Lopes
Tauana Castelani dos Santos

31.1. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo, imunomediada, cuja principal manifestação é a inflamação articular. Sua apresentação clínica característica é o acometimento simétrico de pequenas e médias articulações de mãos e pés. O curso clínico é variado, sendo que, além do quadro articular, pode apresentar manifestações extra-articulares, com envolvimento de vários órgãos e sistemas, principalmente nos pacientes com a doença mais grave^{1,2}.

31.2. Epidemiologia

A AR é uma das patologias reumáticas mais frequentes, com prevalência estimada de 1% na população adulta brasileira³. A doença acomete todas as etnias, embora possa ter incidência variável de acordo com o grupo étnico⁴. A faixa etária mais afetada é de 30 a 50 anos, porém pode iniciar em qualquer idade⁵. É mais frequente no sexo feminino, com uma prevalência estimada de três mulheres para cada homem nos EUA e na Europa, enquanto na América Latina a proporção é de 8:1^{6,7}.

31.3. Fisiopatologia

A AR é considerada uma doença multifatorial com etiopatogênese complexa, na qual estão envolvidos fatores genéticos, ambientais e hormonais¹. Vários genes já foram relacionados à suscetibilidade e à severidade da doença, incluindo genes do complexo maior de histocompatibilidade de classe II e vários genes que regulam a resposta imune⁸. Além disso, alguns tipos de HLA-DR estão associados a maior risco de desenvolver AR^{1,2}. Em indivíduos geneticamente predispostos, fatores como tabagismo, microbioma, agressão da superfície das mucosas e algumas infecções podem contribuir para o desencadeamento da doença^{1,2,9}. Todos esses fatores provocam a perda da homeostase

imunológica, desencadeando recrutamento articular de neutrófilos, macrófagos e linfócitos e ativação de fibroblastos, osteoclastos e condrocitos. Esse processo é mediado por citocinas inflamatórias, tais como IL1, IL17 e TNF- α , que perpetuam a doença, resultando em destruição da cartilagem articular e em erosão óssea^{1,2}.

31.4. Manifestações clínicas

O quadro clínico clássico da AR se inicia com acometimento articular e periarticular, geralmente insidioso, aditivo e progressivo, acompanhado ou não de sintomas sistêmicos constitucionais, como astenia, fadiga, febrícula e perda de peso¹. As articulações mais acometidas são as metacarpofalangeanas, as interfalangeanas proximais das mãos, os punhos e as metatarsofalangeanas, seguidas dos tornozelos, dos joelhos e dos ombros, resultando em poliartrite simétrica crônica, com potencial erosivo e destrutivo, característica da AR estabelecida^{10,11}.

O principal sintoma referido pelo paciente é a dor, que tem caráter inflamatório e intensidade variável¹. Outro sintoma característico é a rigidez articular matinal, que, com frequência, tem duração superior a 60 minutos^{7,10}. No exame físico, nota-se calor e edema articular, podendo haver derrame articular, rubor leve e limitação de movimento¹. As deformidades articulares ocorrem em doenças agressivas, mal controladas ou de longa evolução⁷.

Já a sintomatologia extra-articular inclui, além dos sintomas constitucionais, outros decorrentes do acometimento de diferentes órgãos e sistemas¹. A inflamação que envolve tecidos extra-articulares pode levar ao desenvolvimento de nódulos subcutâneos, além de outros achados mucocutâneos, serosites, complicações cardiopulmonares, neurológicas, oculares e hematológicas. O mais significativo envolvimen-

to sistêmico está relacionado à inflamação e ao dano vascular. Manifestações extra-articulares ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com AR e geralmente estão associadas a um pior prognóstico, incluindo aumento da morbidade e mortalidade¹². O reconhecimento de que a AR é uma doença inflamatória sistêmica é a chave para o manejo adequado. As complicações sistêmicas têm diminuído frente às melhores práticas de tratamento da AR¹¹.

31.5. Manifestações oculares

As manifestações oculares da AR afetam basicamente o segmento anterior e estão presentes, em gravidades variadas, em até 39% dos pacientes. A patologia mais frequente é a ceratoconjuntivite seca, seguida da episclerite e da esclerite nodular ou difusa^{1,13,14,15}. O envolvimento inflamatório da córnea, especialmente o *corneal melting*, também ocorre em pacientes com AR¹⁶. Ele pode se manifestar na forma de ceratite estromal, ceratite esclerosante, ceratólise ou ceratite ulcerativa periférica (PUK), sendo essa última a forma mais frequente de *corneal melting* encontrada nesses pacientes^{15,16}. De fato, a AR é a causa mais frequente de episclerite, esclerite e PUK^{15,17}. Outras manifestações oculares encontradas são a ceratite em faixa, as paralisias transitórias do nervo oculomotor, a miosite orbitária e a paralisia transitória do músculo oblíquo superior, também conhecida como síndrome de Brown^{1,13,18}. Pode haver, ainda, uveíte anterior, que se deve à extensão do processo inflamatório em casos graves de esclerite¹⁹.

A prevalência e a severidade das manifestações oftalmológicas estão relacionadas ao tempo de doença, à severidade da artrite e à presença de autoanticorpos^{13,15}. As complicações mais graves, passíveis de resultar em amaurose, já foram associadas à positividade para anticorpos anti-CCP (anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos)¹³.

Deve-se atentar, ainda, às complicações oftalmológicas decorrentes do uso de medicamentos utilizados no tratamento da AR. Nesse grupo, podemos destacar a hidroxiquina, que pode se depositar na retina e na córnea e

deve ser monitorada com exames oftalmológicos, e os corticosteroides, que podem provocar catarata e glaucoma^{1,20,21}.

31.5.1. Ceratoconjuntivite seca

A ceratoconjuntivite seca é definida como uma doença multifatorial da lágrima e da superfície ocular, que resulta em desconforto e distúrbio visual, decorrente da instabilidade e da diminuição do filme lacrimal, com potencial de dano e lesão da superfície ocular, acompanhada do aumento da osmolaridade da lágrima e de inflamação, podendo levar à conjuntivite papilar crônica e à ceratite^{1,13,15}. Afeta até 28% dos pacientes com AR, mais frequentemente pacientes do sexo feminino, com idade superior a 40 anos. Tem início insidioso e, geralmente, acomete ambos os olhos. A queixa referida pelo paciente costuma ser de “sensação de areia nos olhos”, mas também pode haver fotofobia e dor ou ardência ocular¹. Os achados da doença do olho seco são pesquisados por testes para avaliação do filme lacrimal (*break up time*), para avaliação da quantidade de lágrima (teste de Schirmer) e para avaliação da punctata em conjuntiva e córnea (coloração com verde lissamina, rosa bengala e fluoresceína)¹⁵. No exame, pode-se encontrar secreção aquosa nos cantos dos olhos – secundária à diminuição da camada média do filme lacrimal –, erosões ou úlceras de mucosa, com ou sem ceratite filamentar, hiperemia conjuntival e sinais de disfunção das glândulas meibomianas^{15,19}. A ceratoconjuntivite seca pode ocorrer isoladamente ou em associação à xerostomia, quando compõe a chamada síndrome de Sjögren secundária¹. O tratamento se dá com colírios lubrificantes, principalmente para diminuir o trauma biomecânico¹⁴. Além disso, o controle de fatores externos, evitando situações e ambientes que aumentem a evaporação da lágrima (ambientes poluídos e/ou com ar-condicionado ou ventiladores), é uma maneira de melhorar os sintomas e diminuir o ressecamento dos olhos. O hábito de fumar e o uso de certas drogas como anti-histamínicos, diuréticos e antidepressivos pioram o olho seco¹⁵.



Figura 31.1. Biomicroscopia com o uso de rosa bengala na avaliação dos danos secundários ao olho seco. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

31.5.2. Episclerite

Episclerite é a inflamação recorrente, benigna e relativamente comum da episclera, camada superficial situada entre a esclera e a conjuntiva^{15,17}. Na maioria dos casos, não está associada a nenhuma doença sistêmica; porém, em 10% das vezes, há evidência de uma doença reumatológica subjacente, sendo AR a mais frequente¹⁵. Ela ocorre em até 3,7% dos pacientes com AR e causa eritema ocular comumente descrito como de cor rosa salmão. Não há perda visual nem dor ocular, e os sintomas geralmente são limitados a um simples desconforto. No exame, este eritema desaparece com a aplicação de colírios de vasoconstritores (fenilefrina). A episclerite nodular é menos frequente e corresponde a edema localizado e infiltração da episclera. A episclerite relacionada à AR não costuma evoluir para esclerite. Quando leve, pode haver resolução espontânea sem tratamento; porém, quando moderada a grave, esteroide tópico costuma aliviar o desconforto. Ocasionalmente AINEs orais podem ser utilizados como terapia alternativa, a fim de reduzir o uso de esteroides¹⁷.

31.5.3. Esclerite

A inflamação da esclera ocorre em várias doenças reumatológicas, podendo afetar a esclera anterior e/ou posterior e eventualmente se estendendo para os tecidos adjacentes, causando complicações oculares como uveíte, ceratite, glaucoma, catarata, neurite óptica, edema macular ou perfuração do globo ocular²². A esclerite afeta até 6,3% dos pacientes com AR e está associada a um aumento no risco de mortalidade. A manifestação clínica é dor ocular severa, que inicia em um dos olhos e se torna bilateral em até 50% dos casos. O movimento ocular piora a dor e pode haver outros sintomas associados, tais como fotofobia e perda de acuidade visual. Ao exame, nota-se hiperemia ocular, que persiste após a utilização de colírio vasoconstritor. O exame com a lâmpada de fenda demonstra edema da esclera e dilatação das veias episclerais¹⁷. A forma de esclerite necrotizante (*scleromalacia perforans*) se difere pela insidiosidade, muito pouca dor (desconforto) e mudança de cor na parede escleral. A placa necrótica ocorre sem congestão e evolui com afinamento localizado na parede e formação de hérnia uveal. Para o tratamento, é essencial o uso de medicações sistêmicas, especialmente as drogas modificadoras de doença, com vistas a amenizar o processo causal¹⁴. A esclerite pode levar à perda visual¹⁷.



Figura 31.2. Esclerite superior extensa na AR. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider de Araújo.



Figura 31.3. Esclerite necrotizante na AR. **Fonte:** acervo de Dr. Maurizio Battaglia Parodi, Università Vita-Salute San Raffaele, Milão, Itália.

31.5.4. Ceratite ulcerativa periférica (PUK)

A ceratite ulcerativa periférica é uma rara manifestação ocular da AR, caracterizada pelo adelgaçamento progressivo da córnea, secundário a doença por imunocomplexos, acompanhada pela ativação do complemento e pela liberação de colagenases e proteases na região vascularizada do limbo (vasculite dos vasos do limbo) e na córnea avascular, evoluindo para ceratose com ou sem ulceração¹⁵. A PUK é uma condição que tem na perfuração da córnea sua mais severa complicação¹⁷. Pode surgir como uma consequência da esclerite ou se desenvolver de forma independente^{14,17}. As causas de PUK na AR não são bem conhecidas e, embora secundária a imunocomplexos, frequentemente são independentes de marcadores inflamatórios da doença sistêmica. Infecções, traumas e piora do olho seco podem estar associados e devem ser sempre pesquisados e corrigidos¹⁵. Os sintomas inicialmente podem ser mínimos, evoluindo com dor e hiperemia ocular. Fotofobia e redução da acuidade visual, secundária à distorção da córnea, também podem ocorrer¹⁷. No exame, observa-se uma ulceração corneana em forma de crescente, associada a um afinamento do estroma corneano subjacente^{14,17}. O tratamento tópico se dá com colírios de corticosteroides associados a lubrificantes oculares. Quando há quebra da barreira

epitelial, deve-se considerar a administração de antibióticos para evitar infecção¹⁴. Nos casos de risco evidente de perfuração ou perfuração recente, deve ser iniciado corticoide em doses imunossupressoras, via oral ou em pulsos endovenosos, associado a agentes antiproliferativos poupadores de corticoide (azatioprina, metotrexato ou micofenolato) ou inibidores de células T (ciclosporina, tacrolimos), caso o paciente ainda não faça uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Caso já em uso de tais medicações, incrementar a dose ou trocar para uma medicação mais potente deve ser considerado. Pulsos de ciclofosfamida e uso de MMCD biológicos (anti-TNFs ou rituximab), para doença necrotizante ativa grave, podem ser indicados, embora não haja evidência científica forte que suporte tais usos¹⁵. A perfuração da córnea é uma emergência cirúrgica oftalmológica, devendo-se primeiramente selar a perfuração para prevenir a endoftalmite, que pode levar à perda da visão¹⁵. Nos casos em que há perda da acuidade visual, o transplante de córnea pode ser indicado¹⁴. A ocorrência de PUK pode preceder o aparecimento de vasculite sistêmica, estando associada a um aumento da morbidade e da mortalidade da AR, o que requer tratamento multidisciplinar e intensivo^{15,17}. A AR está presente em até 42% dos casos de PUK¹⁷.



Figura 31.4. Úlcera de córnea na artrite com perfuração. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider de Araújo.

31.6. Diagnóstico

O diagnóstico da AR é essencialmente clínico, e não existe nenhum exame patognomônico da doença, embora a presença do fator reumatoide e, principalmente, dos anticorpos anticitrulinados (anti-CCP), quando associados a quadro articular característico, com rigidez matinal, auxiliem muito na confirmação da doença¹. O anti-CCP é um autoanticorpo com alta especificidade para AR (> 95%), porém está presente em apenas 60 a 70% dos casos. As provas de atividade inflamatória (he-

mossedimentação e proteína-C-reativa), embora inespecíficas, têm, geralmente, relação com atividade da AR, porém, em alguns casos, podem estar normais. No início da doença, as radiografias podem ser normais ou apenas evidenciar aumento de partes moles e, às vezes, derrame articular, quando ocorre acometimento de grandes articulações. O achado de erosões articulares é muito característico, embora tardio na evolução da doença¹¹.

Os critérios elaborados para classificação da AR levam em conta aspectos clínicos e exames complementares e foram desenvolvidos para estudos clínicos, embora sirvam para auxiliar no diagnóstico. Atualmente, os critérios mais utilizados, que permitem o diagnóstico mais precoce, são os ACR/EULAR de 2010, sendo que, para serem classificados como portadores de AR, os pacientes devem somar pelo menos seis pontos (Quadro 31.1)²³. Em alguns casos, quando o paciente apresenta história típica e alterações radiográficas compatíveis, sem evidência de outra doença subjacente, pode-se realizar o diagnóstico de AR mesmo sem o preenchimento dos critérios^{4,23}.

Quadro 31.1. Critérios da ACR/EULAR para a classificação de artrite reumatoide

CRITÉRIO	PONTOS
Envolvimento articular:	
1 articulação grande	0
2 a 10 articulações grandes	1
1 a 3 articulações pequenas (com ou sem acometimento de articulações grandes)	2
4 a 10 articulações pequenas (com ou sem acometimento de articulações grandes)	3
> 10 articulações, sendo pelo menos uma articulação pequena	5
Sorologias (o resultado de pelo menos um teste é necessário para a classificação):	
FR e anti-CCP negativos	0
FR positivo em títulos baixos ou anti-CCP positivo em títulos baixos	2
FR positivo em títulos altos ou anti-CCP positivo em títulos altos	3
Marcadores de fase aguda (o resultado de pelo menos um teste é necessário para a classificação):	
Proteína C reativa e hemossedimentação normais	0
Proteína C reativa ou hemossedimentação aumentados	1
Duração dos sintomas:	
Menos de 6 semanas	0
Maior ou igual a 6 semanas	1

Fonte: adaptado de Aletaha *et al.*²³

O diagnóstico diferencial da AR inclui diversas patologias, tanto reumáticas quanto não reumáticas. Antes de concluir o diagnóstico de AR, deve-se descartar, principalmente, outras doenças do tecido conjuntivo, infecções agudas e crônicas, doenças da tireoide, neoplasias, síndromes paraneoplásicas e doença crônica por depósito de cristal (gota e pseudogota)¹.

31.7. Tratamento

Até o momento, não existe nenhum tratamento curativo para a AR. Entretanto, com o avanço da farmacologia e o surgimento de novas drogas, consegue-se atingir o controle da doença na maioria dos casos¹.

O tratamento deve ser feito com medicamentos modificadores do controle da doença (MMCDs, também referidos como DMARDs) sintéticos convencionais, tais como metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida e sulfasalazina tão logo seja estabelecido o diagnóstico da doença. O metotrexato é o medicamento de primeira escolha, que pode ser utilizado, inicialmente, em monoterapia ou em combinação de dois ou mais MMCDs. Os outros MMCDs também podem ser usados como monoterapia, quando da falha ou da intolerância ao metotrexato, ou em combinação entre si. Após a falha de dois esquemas sintéticos tradicionais, pode ser usado, preferencialmente, um MMCD biológico (anti-TNFs: adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, abatacept, rituximab, tocilizumab) ou, alternativamente, um MMCD sintético alvo-específico (tofacitinibe), de preferência associado ao metotrexato ou a outro sintético

convencional. Na falha de um medicamento biológico, pode-se trocar por outro da mesma classe ou com outro mecanismo de ação. A decisão do tratamento, ou a sua substituição, deve ser individualizada, baseada na atividade da doença, na progressão estrutural e na presença de comorbidades, levando-se sempre em conta os fatores de segurança^{24,25}.

Analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais podem ser utilizados para o controle da dor. Os corticosteroides estão reservados para uso em pacientes em períodos de atividade da doença ou com manifestações extra-articulares importantes, devendo ser utilizados pelo menor tempo possível^{1,22,25}.

O controle sistêmico e articular da doença parece influenciar positivamente no controle das manifestações oftalmológicas, auxiliando a prevenir complicações oculares futuras^{16,25,25}.

32.8. Conclusão

A AR é uma doença inflamatória crônica, que cursa com sintomas articulares e sistêmicos. A principal manifestação clínica é a poliartrite simétrica, que acomete principalmente as pequenas articulações das mãos¹. Os olhos são acometidos em até 39% dos casos, sendo que a ceratoconjuntivite seca é a manifestação oftalmológica mais frequente^{1,13}. O tratamento inclui medicamentos analgésicos e drogas modificadoras de doença, que visam a atingir a remissão dessa patologia^{24,25}. Novas terapias, principalmente o desenvolvimento dos agentes biológicos, têm levado a um sucesso terapêutico crescente e à consequente melhora na qualidade de vida dos pacientes¹.

Referências

1. PINTO, M. R. C *et al.* Artrite Reumatoide. *In:* CARVALHO, M. A. P. *et al.* **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Ac Farmacêutica, 2014. p. 303-328.
2. FIRESTEIN, G. S. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *In:* FIRESTEIN, G. S. *et al.* **Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology**. 10. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 1115-1166.

3. MARQUES-NETO, J. F. *et al.* Multicentric Study of the Prevalence of Adult Rheumatoid Arthritis in Brazilian Population Samples. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 33, n. 1, p. 169-173, 1993.
4. MOTA, L. M. H. *et al.* 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.
5. SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and Genetics of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 4, n. 3, p. 265-272, 2002.
6. CARDIEL, M. H. *et al.* First Latin American Position Paper on the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 45, n. 2, p. 7-22, 2006.
7. GABAY, C.; NISSEN, M. J.; VAN, L. J. M. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. *In*: BIJLSMA, J. W. J. *et al.* **Textbook on Rheumatic Diseases**. 2. ed. Londres: BMJ, 2015. p. 229-264.
8. DELGADO-VEGA, A. M. *et al.* Genetic Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: What to Expect from Latin America? **Biomedica**, v. 26, n. 4, p. 562-584, 2006.
9. SILMAN, A. J.; NEWMAN, J.; MACGREGOR, A. J. Cigarette Smoking Increases the Risk of Rheumatoid Arthritis. Results from a Nationwide Study of Disease-Discordant twins. **Arthritis Research and Therapy**, v. 39, n. 5, p. 732-735, 1996.
10. HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 5. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2011.
11. FIRESTEIN, G.S. *et al.* **Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology**. 10. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016.
12. CROWSON, C. S. *et al.* The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. **Arthritis & Rheumatology**, v. 63, n. 3, p. 629-633, 2011.
13. VIGNESH, A. P. P.; SRINIVASAN, R. Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis and their Correlation with Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies. **Clinical Ophthalmology**, v. 9, n. 1, p. 393-397, 2015.
14. GEHLEN, M. L. *et al.* **Reumato-Oftalmologia**. São Paulo: Tecmedd, 2007.
15. MURRAY, P. I.; RAUZ, S. The Eye and Inflammatory Rheumatic Diseases: The eye and Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 30, n. 5, p. 802-825, 2016.
16. AMADOR-PATARROYO, M. *et al.* Can Appropriate Systemic Treatment Help Protect the Cornea in Patients With Rheumatoid Arthritis? A Multidisciplinary Approach to Autoimmune Ocular Involvement. **Cornea**, v. 37, n. 2, p. 235-241, 2018.
17. ARTIFONI M. *et al.* Ocular Inflammatory Diseases Associated with Rheumatoid Arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 2, p. 108-116, 2014.

18. KANSKI, J. J. Doenças sistêmicas. *In: Oftalmologia Clínica: Uma abordagem sistemática.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 869-921.
19. TURESSON, C.; MATTESON, E. L. Extra-articular Features of Rheumatoid Arthritis and Systemic Involvement. *In: HOCHBERG, M. C. et al. Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2011.
20. MELLEES, R. B.; MARMOR, M. F. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-Term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmology*, v. 132, n. 1, p. 1453-1460, 2014.
21. MARMOR, M. F. *et al.* Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*, v. 118, n. 1, p. 415-422, 2011.
22. BIJLSMA, J. W. J. *et al.* Eye symptoms in rheumatic diseases. *In: Textbook on Rheumatic Diseases.* 2. ed. Londres: BMJ, 2015. p. 798-807.
23. ALETAHA, D. *et al.* Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, v. 62, n. 9, p. 2569-2581, ago. 2010.
24. SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological disease-modifying Antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 76, n. 6, p. 960-977, 2017.
25. MOTA, L. M. H. *et al.* 2017 Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Advances in Rheumatology*, v. 58, n. 2, 2018.

32. ARTERITES

Pedro Menna Barreto
Fernando Longhi Bordin

32.1. Definição

Arterite de células gigantes (ACG), também conhecida como arterite temporal, é a forma de vasculite mais comum em adultos e a principal causadora de neuropatia óptica isquêmica (NOI). É classificada como uma inflamação crônica e frequentemente granulomatosa, com episódios de agudização, das artérias de médio e grande calibres. Classicamente, afeta a artéria temporal, embora possa acometer também a artéria oftálmica (maiores chances de perda visual irreversível), a aorta e as artérias vertebrais. Tem relação, em 50% dos casos, com a polimialgia reumática, a qual se caracteriza por rigidez, desconforto e dor nos músculos do pescoço, do ombro, da região lombar, do quadril e das coxas. Outras etiologias, mais raras, de NOIA-arterítica (NOIA) incluem a poliarterite nodosa, artrite reumatoide, doença de Behçet, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener, arterite de Takayasu, infecções pelo vírus *Herpes zoster* e por *Rickettsia conorii*^{1,2,5,8}.

Para melhor entendimento conceitual, é fundamental ressaltar que as neuropatias ópticas isquêmicas podem ser divididas em anterior (quando acometem a cabeça do nervo óptico) e posterior (quando atingem a parte retrobulbar do nervo). Essa distinção decorre do fato de as diferentes porções do nervo óptico serem supridas por diferentes artérias. A neuropatia óptica isquêmica anterior (ANOI) agrega lesões do nervo óptico que variam de isquemia a infartos. O bloqueio temporário do aporte sanguíneo ao nervo pode gerar episódios efêmeros de perda visual, enquanto o bloqueio completo do suprimento sanguíneo ao nervo pode causar seu infarto. Como o nervo óptico é desprovido de capacidade regenerativa, o infarto de suas fibras produz sua morte e, por conseguinte, perda visual permanente. A interrupção do aporte sanguíneo ao nervo pode ser causada pela inflamação dos vasos que o suprem (forma arterí-

tica), ou de processos embólicos ou trombóticos (forma não arterítica)^{5,6,7,15}.

32.2. Epidemiologia

A ACG é uma doença que acomete pessoas acima de 50 anos, tendo uma incidência anual entre 6,9-32/100.000 indivíduos. Há predomínio do sexo feminino – 2 a 3 vezes maior do que no masculino – e na raça branca. Além disso, a incidência é maior em descendentes do norte europeu, o que reforça a sugestão da predisposição genética. Distúrbios cardiovasculares, tabagismo e menopausa precoce também configuram fatores de risco. A doença aguda não costuma ser letal. No entanto, os pacientes com ACG têm probabilidade 18 vezes maior de apresentar aneurisma na aorta torácica, podendo ter repercussões fatais na fase tardia da doença^{1,3,5,10}.

32.3. Fisiopatologia

A doença é caracterizada por infiltrados inflamatórios de células mononucleares na parede dos vasos, com formação de células gigantes. No entanto, esse processo inflamatório só afeta os vasos que estiverem com lesão da lâmina elástica interna⁴. O processo de formação da granulomatose é mediado por células T, e a diferença da resposta terapêutica entre os casos da doença sugere que existam duas vias inflamatórias independentes: uma mediada por Th1, corticoide resistente; outra por Th17, corticoide sensível^{4,15,20}.

O dano à camada média é o precursor da hiperplasia da camada íntima. Assim, ocorre fragmentação da lâmina elástica interna por metaloproteinases, facilitando o deslocamento dos miofibroblastos (são regulados pelos linfócitos T e macrófagos) para a camada íntima, onde eles proliferam e depositam matriz extracelular. A hiperproliferação da camada íntima leva à estenose e à oclusão do vaso. A erradicação dos linfócitos T é a maneira de provocar

o desaparecimento do processo. Contudo, o INF- γ , relacionado a Th1 é resistente a corticoides, embora seja sensível à aspirina^{1,2,3,9}.

32.4. Consequências sistêmicas e oftalmológicas da doença

32.4.1. Clínica

Clinicamente, a doença cursa com características da inflamação sistêmica, como fadiga, mal-estar, perda de peso, sudorese e febre. Sintomas inespecíficos incluem cefaleia, que pode ter relação com uma artéria temporal dolorida e espessada à palpação, gerando um escalpo sensível e doloroso no exame físico ou nas atividades diárias da paciente, como pentear os cabelos. Em um indivíduo hígido, a artéria é pulsátil, mas, em casos avançados, pode haver ausência de pulso devido à estenose progressiva. Outros sintomas clássicos são as claudicações da mandíbula (em virtude do acometimento isquêmico dos músculos masseteres) e da língua. A principal complicação que a torna uma emergência médica é a perda de visão, que pode ocorrer subitamente (em geral precedida de episódios transitórios de perda visual monocular – 30% – amaurose fugaz) ou precedida de diplopia transitória. A perda de visão é tipicamente unilateral, mas, em grande parte dos casos, evolui com acometimento do outro olho em dias ou semanas se não tratada. No exame fundoscópico, o disco se apresenta inicialmente edemaciado (edema pálido), mas progride para atrofia, enquanto as artérias retinianas vão ficando de aspecto estreitado^{4,5,6,19} (Figuras 32.1 a 32.4).

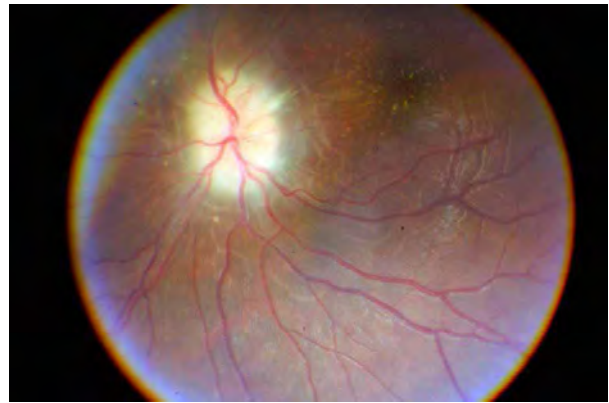


Figura 32.1. Retinografia mostrando edema isquêmico do disco óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

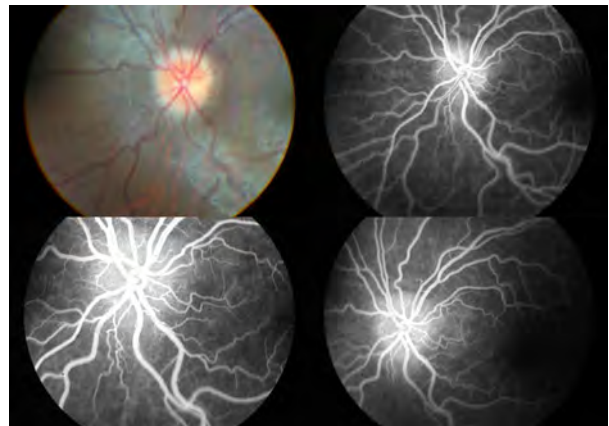


Figura 32.2. Composição retinoangiográfica de isquemia arterítica. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

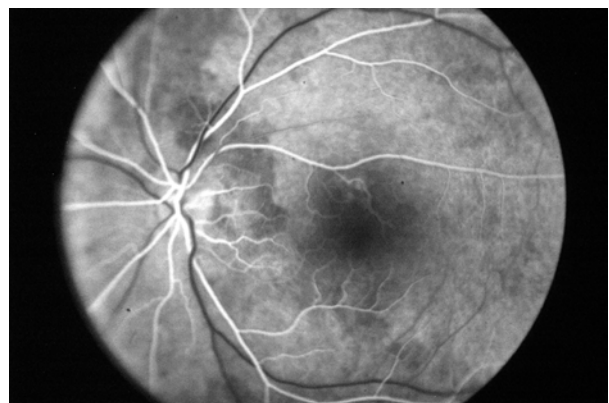


Figura 32.3. Privação de irrigação peridisco. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

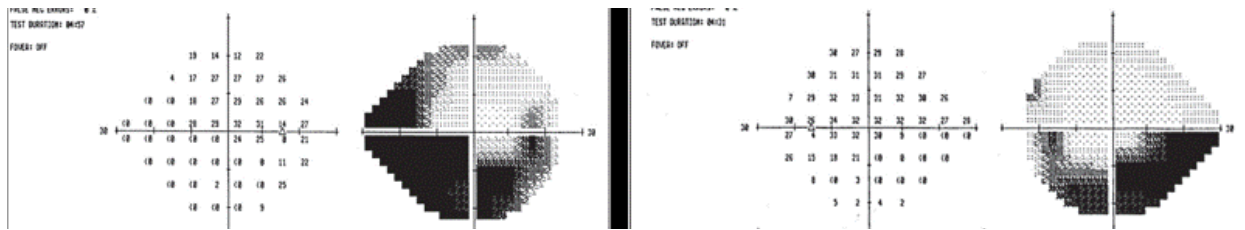


Figura 32.4. Campo visual com perdas bilaterais por neuropatia arterítica. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

32.5. Diagnóstico

Deve-se ter elevado grau de suspeita em pacientes com clínica compatível. Como auxílio diagnóstico, a proteína C-reativa se encontra rapidamente elevada na fase aguda da doença e responde prontamente ao início do tratamento, sendo de importância sua dosagem. A velocidade de sedimentação eritrocitária também se mostra aumentada (seu valor normal máximo, em homens, deve ser calculado dividindo sua idade por dois; nas mulheres, é o equivalente à sua idade + 10 e o resultado dividido por dois)^{1,8,14,18}.

A biópsia da artéria temporal é indicada para confirmação histopatológica. Orienta-se obter segmento de, no mínimo, três centímetros de comprimento, em conjunto a secções seriadas, visto que o envolvimento do vaso pode ser segmentar, isto é, tecido saudável se intercala com tecido lesionado. No entanto, devido ao alto risco de perda visual contralateral, jamais se deve postergar o início do tratamento esperando o resultado da biópsia. É considerada positiva na presença de macrófagos na elástica com ou sem células gigantes multinucleadas; porém, seu resultado negativo não descarta o diagnóstico (a taxa de positividade é de 82% sem início do tratamento, e de 60% se iniciado há menos de uma semana). Outro método diagnóstico menos invasivo é a ultrassonografia da artéria temporal^{2,13,17,20}.

O American College of Rheumatology utiliza os seguintes critérios para classificação da arterite de células gigantes, sendo necessária a presença de três deles para fins diagnósticos:

1. Idade de início da doença aos 50 anos ou mais;
2. Cefaleia de início recente;
3. Sensibilidade da artéria temporal à palpação ou pulsação diminuída;
4. Velocidade de sedimentação eritrocitária de 50 mm/h ou maior;
5. Biópsia da artéria temporal anormal: espécimes de biópsia mostrando vasculite caracterizada por predomínio de infiltração de células mononucleares ou inflamação granulomatosa, usualmente com células gigantes multinucleadas.

33.6. Tratamento

A terapia medicamentosa tem por objetivo a redução de sintomas e a prevenção de perda visual. Na fase aguda, utiliza-se glicocorticoides intravenosos (pulsoterapia) e orais. No caso de envolvimento ocular, o tempo de tratamento pode se prolongar por até dois anos. O VHS pode ser utilizado para controlar o nível de atividade inflamatória, a fim de monitorar o quadro enquanto se realiza a redução gradual da medicação^{11,14,15,17}.

Referências

1. RAY-CHAUDHURI, N. *et al.* Effect of Prior Steroid Treatment on Temporal Artery Biopsy Findings in Giant Cell Arteritis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 86, n. 5, p. 530-532, 2002.

2. LIE, J. T. Temporal Artery Biopsy Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Lessons from 1109 biopsies. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 1, p. 69-97, 1996.
3. POLLER, D. N.; VAN WYK, Q.; JEFFREY, M. J. The Importance of Skip Lesions in Temporal Arteritis. **Journal of Clinics Pathology**, v. 53, n. 2, p. 137-139, 2000.
4. MCDONNELL, P. J. *et al.* Temporal arteritis. A clinicopathologic study. **Ophthalmology**, v. 93, n. 4, p. 518-530, 1986.
5. NORDBORG, E.; NORDBORG, C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 16, n. 1, p. 25-30, 2004.
6. KARAHALIOU, M.; VAIPOULOS, G.; PAPASPYROU, S. *et al.* Colour Duplex Sonography of Temporal Arteries Before Decision for Biopsy: a Prospective study in 55 Patients with Suspected Giant cell Arteritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 8, n. 4, p. R116, 2006.
7. HO, A. C.; SERGOTT, R. C.; REGILLO, C. D. *et al.* Color Doppler Hemodynamics of Giant Cell Arteritis. **Archives of Ophthalmology**, v. 112, n. 7, p. 938-945, 1994.
8. SCHMID, R.; HERMANN, M.; YANNAR, A. Color Duplex Ultrasound of the Temporal Artery: Replacement for Biopsy in Temporal Arteritis. **Ophthalmologica**, v. 216, n. 1, p. 16-21, 2002.
9. VIANNA, R. N. *et al.* The Role of Ultrasound Biomicroscopy in Predicting the Result of Temporal Artery Biopsy in Temporal Arteritis Patients: a Preliminary study. **European Journal of Ophthalmology**, v. 15, n. 6, p. 655-659, 2005.
10. MORGENSTERN, K. E. *et al.* Bilateral Optic Nerve Sheath Enhancement from Giant Cell Arteritis. **Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 3, p. 625-657, 2003.
11. TAN, A. L. *et al.* Successful Treatment of Resistant Giant cell Arteritis with Etanercept. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 4, p. 373-374, 2003.
12. MARTÍNEZ-TABOADA, V. M.; RODRÍGUEZ-VALVERDE, V. A Double-blind Placebo Controlled Trial of Etanercept in Patients with Giant Cell Arteritis and Corticosteroid side Effects. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 5, p. 625-630, 2008.
13. HAYREH, S. S.; ZIMMERMAN, B.; KARDON, R. H. Visual Improvement with Corticosteroid Therapy in Giant cell Arteritis. Report of a large study and review of literature. **Archives of Ophthalmology Scandinavia**, v. 80, n. 4, p. 355-367, 2002.
14. FONT, C. *et al.* Clinical features in Patients with Permanent Visual Loss due to Biopsy-proven Giant Cell Arteritis. **British Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 2, p. 251-254, 1997.
15. GONZALEZ-GAY, M. A. *et al.* Permanent Visual Loss and Cerebrovascular Accidents in Giant cell Arteritis: Predictors and Response to Treatment. **Arthritis & Rheumatology**, v. 41, n. 8, p. 1497-1504, 1998.
16. AIELLO, P. D.; TRAUTMANN, J. C.; MCPHEE, T. J. Visual Prognosis in Giant Cell Arteritis. **Ophthalmology**, v. 100, n. 4, p. 550-555, 1993.

17. HSU, C. T.; KERRISON, J. B.; MILLER, N. R. Choroidal infarction, Anterior Ischemic Optic neuropathy, and Central Retinal Artery Occlusion from Polyarteritis Nodosa. **Retina**, v. 21, n. 4, p. 348-351, 2001.
18. SALAZAR, R.; RUSSMAN, A. N.; NAGEL, M. A. *et al.* Varicella Zoster Virus Ischemic Optic Neuropathy and Subclinical Temporal Artery Involvement. **Archives of Neurology**, v. 68, n. 4, p. 517-520, 2011.
19. PERIĆ, S.; CEROVSKI, B.; PERIĆ, P. Anterior Ischemic optic Neuropathy in Patient with Rheumatoid Arthritis: Case Report. **Collegium Antropologicum**, v. 25, p. 67-70, 2001.
20. DURAN, E. *et al.* ANCA-Associated Small Vessel Vasculitis Presenting with Ischemic Optic Neuropathy. **Neurology**, v. 62, n. 1, p. 152-153, 2004.

33. ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS

Vinícius Collet Strzykalski

Rafael da Rosa Wassler

Manuel Augusto Pereira Vilela

33.1. Definição geral

As espondiloartropatias soronegativas são um grupo de doenças classificadas de maneira conjunta devido à apresentação de sintomas comuns, principalmente o tipo de lesão patológica básica, achados clínicos e laboratoriais característicos¹.

Caracterizam-se pela inflamação de articulações axiais, coluna vertebral e articulações sacroilíacas, além de oligoartrite periférica assimétrica (de duas a quatro articulações acometidas), entesites (inflamação na inserção óssea de ligamentos, tendões e cápsulas articulares) e principalmente pela ausência de fator reumatoide (FR), fator que a diferencia, logicamente, das artrites reumatóides. Ainda assim, têm como importante achado a agregação ao HLA-B27 (principalmente o componente axial) e, quanto à parte oftalmológica, o acometimento ocular, caracterizado, na maioria dos casos, pela uveíte anterior aguda². Aqui, serão abordadas a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriática (AP) e a artrite reativa (ARe).



Figura 33.1. Sacroileíte. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Quadro 33.1. O grupo das espondiloartropatias

Espondilite anquilosante
Artrite reativa (incluindo a síndrome de Reiter)
Artrite psoriásica
Artrite enteropática
Espondiloartrite de início de juventude
Espondiloartrite indiferenciada

Fonte: Engel *et al.*¹; Neto *et al.*²; Khan³.

33.2. Espondilite anquilosante

33.2.1 Definição

A espondilite anquilosante (EA), a espondiloartropatia mais frequente, é uma doença inflamatória e crônica, que acomete, de maneira progressiva e primária, as articulações sacroilíacas e o esqueleto axial (coluna vertebral) e, com menor frequência, as articulações periféricas. Ainda assim, pode se manifestar a partir de outros achados extra-articulares, como olho, pele e sistema cardiovascular. Geralmente em indivíduos do sexo masculino, brancos e com HLA-B27 positivo, as principais perdas funcionais ocorrem durante os primeiros 10 anos.

33.2.2. Epidemiologia

A EA predomina nos homens (3:1), com pico de incidência no início da vida adulta (em média 23 anos). O início após os 40 anos é incomum (5% dos casos)¹.

A maneira pela qual a doença prevalece é geográfica e etnicamente variada, apresentando grande correlação entre presença de HLA-B27 e prevalência das espondiloartrites em dada população. Tal antígeno varia sua presença em pacientes espondilíticos entre 80% e 98%, sendo mais elevada em populações caucasianas não miscigenadas do norte da Europa^{4,5}.

Atualmente, a correlação entre genética e HLA-B27 é conhecida, trazendo a conhecimento que o fator genético responde por cerca de 50% do risco genético da EA, sendo que outros genes – relacionados ou não ao complexo de histocompatibilidade – também parecem necessários para expressão clínica¹.

33.2.3. Manifestações extra-articulares: oftalmológicas

33.2.3.1. Uveíte anterior aguda

Geralmente unilateral, é a mais comum das manifestações extra-articulares de EA (de 30 a 40%). Pode surgir antes ou durante a doença, principalmente em pacientes com HLA-B27¹.

Manifesta-se por inflamação aguda do segmento anterior do olho, definida como irite ou iridociclite não granulomatosa, de início repentino, recorrente, com duração limitada, podendo se tornar crônica e com numerosas sequelas. O paciente se queixa de hiperemia ocular, dor, fotofobia, lacrimejamento e embaçamento visual. Observam-se precipitados ceráticos e células em grande quantidade na câmara anterior. A íris pode se apresentar edemaciada e com sinéquias posteriores^{6,7}.

Embora muito raros, outros acometimentos oftalmológicos, como ptose mecânica, ceratite e episclerite, são possíveis¹.

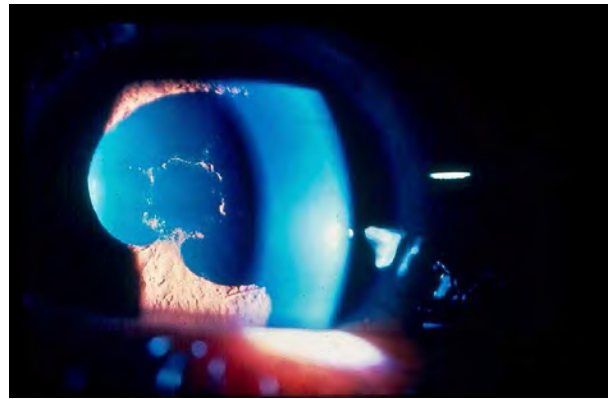


Figura 33.2A. Uveíte anterior. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

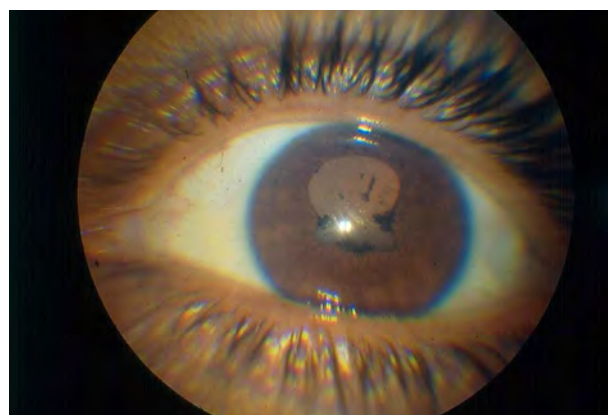


Figura 33.2B. Uveíte anterior. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

33.2.4. Diagnóstico

Os critérios, com o intuito de auxiliar no diagnóstico precoce, incluem a ressonância magnética, o que gera melhor análise do processo inflamatório antes de se tornar uma lesão anatomicamente visível à radiografia convencional, também usada no seguimento dos pacientes^{1,9}.

Quadro 33.2. Critério ASAS 2009 para espondiloartrites

Aplicado para pacientes com dor lombar crônica de início antes dos 45 anos.
Sacroileíte em imagem mais pelo menos um achado sugestivo de espondiloartrite*
Ou
HLA-B27 positivo mais pelo menos dois achados sugestivos de espondiloartrite*
Dor lombar inflamatória
Artrite
Uveíte
Dactilite
Psoríase

Doença de Crohn ou retocolite
Boa resposta aos anti-inflamatórios não hormonais
História familiar de espondiloartrite
HLA-B27 positivo
PCR elevada

*Achados sugestivos de espondiloartrites.

Fonte: Van Der Linden, Valkenburg e Cats⁸.

33.2.5. Tratamento oftalmológico

O tratamento deve ser planejado em função da gravidade da inflamação e da resposta medicamentosa, costumando-se utilizar corticosteroide tópico associado a um midriático – prevenção de sinéquias posteriores. A falta de resposta ao tratamento com corticoide tópico e a progressão para inflamação crônica são registradas em apenas 13-19% dos casos de uveítes HLA-B27-positivas. Em tais casos, a utilização de injeções de corticoides perioculares e de corticoide sistêmico são preferíveis¹².

33.3. Artrites reativas (síndrome de Reiter inclusa)

33.3.1. Definição

A artrite reativa (ARe) é uma forma de artrite periférica, habitualmente acompanhada por uma ou mais manifestações extra-articulares, que aparecem após certas infecções dos aparelhos geniturinário e gastrointestinal. A maioria dos indivíduos afetados são homens na terceira década de vida, mas também está presente na população feminina e em outras idades^{1,2}.

O termo “síndrome de Reiter” é utilizado quando a artrite reativa está associada a manifestações extra-articulares, compondo a tríade artrite, conjuntivite e uretrite^{1,2}.

33.3.2. Epidemiologia

Pertencendo ao grupo das espondiloartropatias soronegativas, o HLA-B27 possui uma forte correlação com a doença. A população positiva para tal antígeno possui de 60% a 80% mais chance de desenvolver artrite reativa. Indivíduos brancos são costumeiramente mais afetados que outros grupos étnicos. Acomete

principalmente indivíduos com 18 a 40 anos, mas pode ocorrer em outras faixas etárias. A proporção entre os sexos é de 1:1 quanto à infecção entérica, porém com predomínio da população masculina quando a infecção é venérea^{1,2}.

Os agentes patológicos que causam o processo infeccioso são divididos em dois grupos, os que causam diarreias infecciosas (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*), tipicamente com diarreia com sangue e pus nas fezes, e o que causa doença venérea (*Chlamydia trachomatis*), sendo reconhecidas, então, duas formas de artrites reativas: a pós-disentérica (epidêmica) e a pós-venérea (endêmica). A diferença entre elas é que a endêmica predomina em crianças após surtos disentéricos, diferenciando-se da epidêmica, que aparece, predominantemente, em adultos após uretrite e cervicite^{1,2}.

33.3.3. Manifestações clínicas

Em sua maioria, os pacientes desenvolvem os sintomas em um período que varia de uma a quatro semanas após infecção (diarreia) ou relação sexual (doença venérea). Sendo assim, o acometimento das articulações periféricas predomina (90% dos casos) de forma aguda e aditiva, assimétrica e oligoarticular, sobressaindo-se nos membros inferiores, especialmente joelho e articulações. Tais locais se encontram tipicamente edemaciados, quentes e dolorosos. Pés e mãos podem apresentar edema (dactilite), além de inflamação nos tendões, ligamentos, fâscias e inserções (entesite é o mais comum). Concomitantemente, pacientes podem apresentar lombalgia e dor nas nádegas^{1,2}.

33.3.4. Manifestações extra-articulares oftalmológicas

Especialmente nesta subdivisão das espondiloartropatias, o envolvimento ocular se manifesta preferencialmente pela conjuntivite, em cerca de 50% dos pacientes, podendo também ocorrer a uveíte anterior aguda e a queratite^{13,14}.

Raramente sintomática, a conjuntivite geralmente é mínima, não gerando ardência, prurido ou secreção purulenta. Na síndrome de Reiter, é, em geral, o segundo sintoma a se apresentar da tríade. Como os sintomas são transitórios, deve-se perguntar sobre irritação ocular recente^{1,2}.

Já a uveíte anterior aguda se manifesta com o quadro de vermelhidão e dor com tendência à unilateralidade. Pode estar acompanhada de conjuntivite com eritema ocular, podendo ocorrer a qualquer momento da doença. Há possibilidade de perda da visão¹.

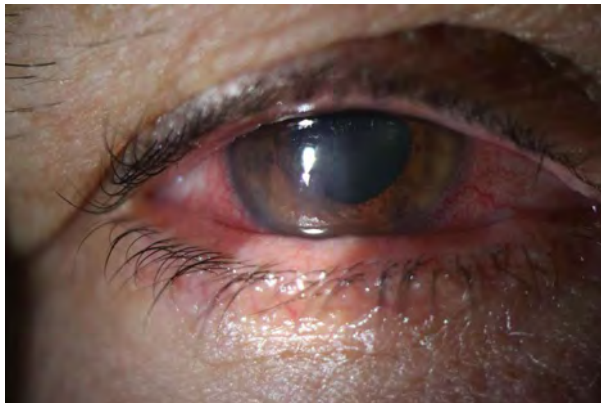


Figura 33.3. Conjuntivite anterior. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

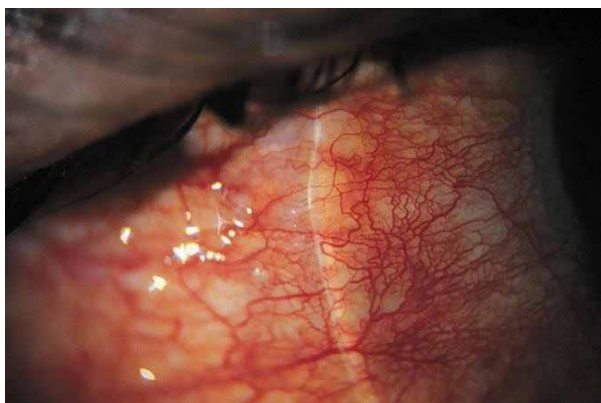


Figura 33.4. Conjuntivite e episclerite. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Casos de secura ocular, presença de ceratoconjuntivite seca, esclerite, episclerite e ceratite ulcerativa também são mencionados em estudos, porém sem correlação comprovada².

33.3.5. Diagnóstico

O diagnóstico se constitui na soma de critérios, exames e manifestações clínicas, sendo esses dependentes, sobretudo, de sintomas clínicos de artrite inflamatória que se seguem a uma infecção gastrointestinal ou geniturinária^{15,16}.

Além disso, é importante diferenciar qual tipo de infecção (epidêmica ou endêmica) desencadeou a artrite reativa, com a finalidade de descobrir o agente causador e, dessa forma, obter melhor tratamento. Assim, devem ser realizadas as culturas, incluindo hemoculturas e culturas de urina, fezes e garganta. Se houver suspeita de infecção sexualmente transmitida, deve-se avaliar a possibilidade de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)². Por outro lado, se a gastroenterite for o evento incitante, devem ser considerados os testes sorológicos para anticorpos contra *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* e *Campylobacter*².

Para isso, a análise do líquido sinovial pode ser útil para afastar possíveis diagnósticos diferenciais, como artrite por cristais e infecciosa. Já a hemocultura pode confirmar a infecção gonocócica. A tipagem para HLA-B27 não é prioritária, podendo ser realizada devido à importância prognóstica, no que se refere à gravidade, à cronicidade e à propensão a espondilite e uveíte. A anormalidade radiológica mais comum encontrada na artrite reativa é a periostite maciça, que representa alterações proliferativas ao longo do eixo dos ossos e erosões ósseas, com frequência encontradas nos locais de inflamação articular¹⁶.

33.3.7. Tratamento oftalmológico

Para a conjuntivite, o tratamento inclui a indicação de colírios antibióticos, sendo mais frequentemente utilizado quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino), tobramicina, cloranfenicol ou gentamicina². Em relação

à uveíte anterior aguda, o tratamento vai ao encontro do já apresentado na espondiloartropatia anquilosante (corticosteroide tópico associado a um midriático)¹².

33.4. Artrite psoriásica

33.4.1. Definição

A artrite psoriásica (AP) é uma doença inflamatória crônica que afeta uma pequena porção dos indivíduos portadores de psoríase. Embora a maioria dos pacientes que a possuem já apresentem as lesões cutâneas, a doença pode surgir ao mesmo tempo que a psoríase (15% dos casos) ou mesmo antes (10% dos casos). A AP pode se apresentar de muitas formas: monoartrite, oligoartrite assimétrica, envolvimento de articulações axiais, poliartrite simétrica e artrite mutilante^{1,2}.

33.4.2. Epidemiologia

Quanto à idade, a maior prevalência é encontrada em indivíduos entre 30 e 55 anos. A relação entre homens e mulheres, em geral, é de 1:1, diferenciando-se em subgrupos específicos que possuem predominância de indivíduos femininos ou masculinos. A prevalência da psoríase em populações brancas está em torno de 1-3%, sendo menor a sua prevalência em outras populações na ausência de infecção pelo HIV^{1,2}. Os HLAs B39 e B27 possuem ligação com sacroileíte e envolvimento axial^{1,2}.

A etiologia da psoríase é desconhecida, porém fatores ambientais, imunológicos e genéticos são parte da sustentabilidade e da manifestação da doença^{1,2}.

33.4.3. Manifestações clínicas

Os diferentes tipos de AP costumam ser de acordo com achados clínicos e laboratoriais.

Quadro 33.3. Diferentes tipos de artrite psoriásica

Oligoartrite assimétrica (70%)	Esta, que é a forma clínica mais frequente, na maioria das vezes, atinge uma grande articulação, como o joelho, estando associada ao comprometimento de articulações interfalangeanas. Além disso, a dactilite (dedos em salsicha) também pode estar presente.
Poliartrite simétrica (15%)	Muito semelhante à artrite reumatoide, ela atinge as pequenas articulações, causando erosão e acometimento do carpo, das metacarpofalangeanas e das interfalangeais, não sendo possível diferenciar clinicamente da artrite reumatoide. Assim, é necessária a soronegatividade somada à psoríase para constatar poliartrite simétrica.
Envolvimento do esqueleto axial (5%)	Acometimentos axiais costumam ser assimétricos e aleatórios, possuindo maior tendência ao aparecimento de sindesmófitos de discos intervertebrais.
Envolvimento das interfalangeanas distais (5%)	Manifesta-se pelo envolvimento das articulações interfalangeanas distais tanto das mãos quanto dos pés, com a frequente associação de manifestações clínicas da unha subjacente devido a alterações psoriásicas.
Artrite mutilante (< 5%)	Muito incomum, porém, a mais grave. Acomete articulações distais dos membros, como mãos e pés, com importantes deformidades e encurtamento dos dedos(dedos em telescópio).

Fonte: Cantini²⁴.

33.4.4. Manifestações extra-articulares oftalmológicas

Tais manifestações oftalmológicas são caracterizadas, na artrite psoriásica, pela uveíte^{1,6,7}.

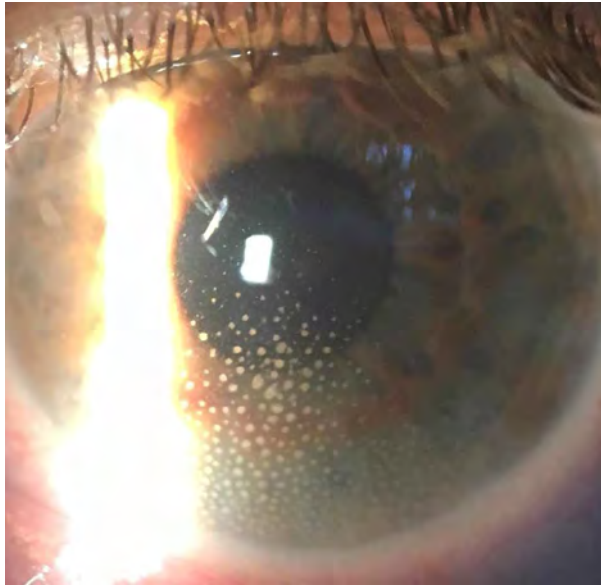


Figura 33.5. Irite. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider de Araújo.

34.4.5. Diagnóstico

Clinicamente, caracteriza-se por acometimento cutâneo (psoríase), ungueal, do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), de articulações periféricas, bem como por entesites e dactilites. Embora tais características possam ocorrer de maneira não simultânea, é importante estar apto a reconhecê-las para melhor estimar sua influência no quadro clínico individual e avaliar a resposta ao tratamento²⁴.

34.4.6. Tratamento oftalmológico

O tratamento vai ao encontro do já apresentado na espondiloartropatia anquilosante (corticosteroide tópico associado a midriático). Importante ressaltar a utilização do corticoide tópico, já que os sistêmicos possuem risco de desenvolvimento de psoríase pustulosa^{1,2}.

Referências

1. ENGEL, U. *et al.* As espondiloartropatias soronegativas. *In:* ENGEL, C. *et al.* **Artrites soropositivas e soronegativas.** São Paulo: Medgrupo, 2014. p. 1-58.
2. NETO, R. A. B. *et al.* Espondiloartropatias soronegativas. *In:* BARBOSA, A. G. B. *et al.* **SIC reumatologia: principais temas para provas de residência médica.** São Paulo: Medcel, 2014. p. 95-104.
3. KHAN, M. A. Spondyloarthropathies. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 1-276, 1992.
4. KHAN, M. A.; VAN DER LINDEN, S. M. Ankylosing Spondylitis and other Spondyloarthropathies. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 16, n. 3, p. 551-579, 1990.
5. REVEILLE, J. D.; BALL, E. J.; KHAN, M. A. HLA-B27 and Genetic Predisposing Factors in Spondyloarthropathies. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 13, n. 4, p. 265-272, 2001.
6. MCCANNEL, C. A. *et al.* Causes of Uveitis in the General Practice of Ophthalmology. **American Journal of Ophthalmology**, v. 121, n. 1, p. 35-46, 1996.
7. CONNOR, G. R. **Uveitis update.** Amsterdam: Excerpta Medica, 1984.

8. VAN DER LINDEN, S.; VALKENBURG, H. A.; CATS, A. Evaluation of Diagnostic Criteria for ankylosing spondylitis. A Proposal for Modification of the New York criteria. **Arthritis & Rheumatology**, v. 27, n. 4, p. 361-368, 1984.
9. CASTRO JR, M. *et al.* Espondiloartropatias: critérios de ressonância magnética na detecção da sacroileíte. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 258-262, 2017.
10. ROSEMBAUM, J. T. Acute Uveitis and Spondyloarthropathies. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 143-151, 1992.
11. KHAN, M. A. **The Spondylarthritides**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 1998.
12. TREVISANI, V. F. *et al.* Autoantibodies Specificity in Acute Anterior Uveitis According to the Presence of the HLA-B27 allele. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 9, n. 4, p. 231-242, 2001.
13. LEE, D. A. *et al.* The Clinical Diagnosis of Reiter's Syndrome. Ophthalmic and non-ophthalmic aspects. **Ophthalmology**, v. 93, n. 3, p. 350-356, 1986.
14. SAARI, K. M. *et al.* Ocular Inflammation in Reiter's Disease After Salmonella Enteritis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 90, p. 63-68, 1980.
15. LOUIE, G. H.; BINGHAM, C. O. Rective Arthritis. *In:* IMBODEN, J. B. *et al.* **Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology**. 3. ed. Lange, 2016.
16. GASTON, G. S. H. Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. *In:* **Kelley Textbook of Rheumatology**. Philadelphia, Elsevier, 2016.
17. HANDULAY, S. S.; GLYNNE, S. J.; KEAT, A. When is arthritis reactive? **Postgrad Medical Journal**, v. 82, n. 969, p. 446-453, 2006.
18. LEIRISALO-REPO, M. Reactive Arthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 34, n. 4, p. 251-259, 2005.
19. MAKSYMOWYCH, W. P.; BREBAN, M.; BRAUN, J. Ankylosing Spondylitis and Current Disease-Controlling Agents: do they work? **Best Practice & Research: Clinical Rheumatology**, v. 16, n. 4, p. 619-630, 2002.
20. YU, D. T. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). **UpToDate**, v. 17, n. 2, 2009.
21. MEASE, P. J. Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy for Spondyloarthropathies: Advances in Treatment. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 15, n. 3, p. 205-212 2003.
22. ANANDARAJAH, A.; RITCHLIN, C. T. Treatment Update on Spondyloarthropathy. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 17, n. 3, p. 247-256, 2005.
23. CLEGG, D. O.; REDA, D. J.; ABDELLATIF, M. COMPARISON of Sulfasalazine and Placebo for the Treatment of axial and Peripheral Articular Manifestations of the Seronegative Spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs Cooperative study. **Arthritis & Rheumatology**, v. 42, n. 11, p. 2325-2329, 1999.

24. CANTINI, F. *et al.* Psoriatic Arthritis: a Systematic Review. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 13, n. 4, p. 300-317, 2010.
25. BRAKENHOFF, L. K. *et al.* The joint-gut axis in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, n. 3, p. 257-268, 2010.
26. LANNA, C. C. D. *et al.* Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, supl. 1, 2006.
27. RUDWALEIT, M. *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 6, p. 777-783, 2011.
28. OZGOCMEN, S. *et al.* Pattern of Disease Onset, Diagnostic Delay, and Clinical Features in Juvenile onset and Adult Onset Ankylosing Spondylitis. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 12, p. 2830-2833, 2009.
29. O'SHEA, F. D. *et al.* Comparison of Clinical and Radiographic Severity of Juvenile-onset Versus Adult-onset Ankylosing Spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 9, p. 1407-1412, 2009.
30. BURGOS-VARGAS, R.; CLARK, P. Axial Involvement in Seronegative Enthesopathy and Arthropathy Syndrome and its Progression to Ankylosing Spondylitis. **Journal of Rheumatology**, v. 16, n. 2, p. 192-197, 1989.
31. DEMIRKAYA, E. *et al.* The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 111-116, 2011.
32. PETTY, R. E. *et al.* International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 390-392, 2004.
33. PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY. Espondiloartropatias juvenis/artrite relacionada com entesite (EAJ-ARE). In: **Printo**, 2016. Disponível em [https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BR/info/6/Espondiloartropatias-juvenis-artrite-relacionada-com-entesite-\(EAJ-ARE\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BR/info/6/Espondiloartropatias-juvenis-artrite-relacionada-com-entesite-(EAJ-ARE)). Acesso em: 1º jun. 2019.
34. LAGE, Ricardo Da Cruz. **Avaliação Longitudinal de Pacientes com Espondiloartrite Indiferenciada – Oito Anos de Seguimento**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2012.
35. DOUGADOS, M. *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondyloarthropathy. **Arthritis & Rheumatology**, v. 34, n. 10, p. 1218-1227, 1991.
36. RUDWALEIT, M.; METTER, A.; LISTING, J. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis: a Reassessment of the Clinical History for Application as Classification and Diagnostic Criteria. **Arthritis & Rheumatology**, v. 54, n. 2, p. 569-578, 2006.

37. BRAUN, J. *et al.* Analysing Chronic Spinal Changes in Ankylosing Spondylitis: a Systematic Comparison of Conventional X-rays with Magnetic Resonance Imaging Using Established and New Scoring Systems. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 9, p. 1046-1055, 2004.
38. BRANDT, J. *et al.* Successful Treatment of Severe Undifferentiated Spondyloarthritis with the anti-tumor Necrosis factor- α Monoclonal Antibody Infliximab. **Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 118-122, 2002.
39. BRANDT, J. *et al.* Successful Short Term Treatment of Patients with Severe Undifferentiated Spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor- α fusion receptor protein etanercept. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 531-538, 2004.
40. JABS, D. A. *et al.* Perspective guidelines for the use of Immunosuppressive Drugs in Patients with Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. **American Journal of Ophthalmology**, v. 130, n. 4, p. 492-513, 2000.

34. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Elisa Pacheco Estima Correia
Maria Lúcia Lemos Lopes
Manuel Augusto Pereira Vilela

34.1. Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica com envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas e ampla produção de autoanticorpos^{1,2}. Tem curso variável, caracterizado por períodos de exacerbação e remissão, com quadros clínicos que incluem desde formas leves e intermitentes até manifestações graves, por vezes fulminantes, e potencialmente fatais^{1,3}.

34.2. Epidemiologia

A prevalência estimada do LES é de 40 a 50 casos por 100 mil habitantes; porém, esse número varia muito na literatura, não só pelas diferenças raciais e étnicas, mas também pelas diferentes metodologias dos estudos epidemiológicos¹. Asiáticos, hispânicos e afro-americanos têm maior incidência e prevalência da doença². A incidência geral dessa patologia tem crescido devido, também, ao aumento no diagnóstico das formas mais leves. É mais prevalente em mulheres, numa proporção de nove mulheres para cada homem¹. O início dos sintomas ocorre mais frequentemente entre os 16 e os 55 anos de idade⁴.

34.3. Fisiopatologia

O LES tem etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial, com influência de fatores genéticos, hormonais e ambientais⁵. A patogênese se baseia principalmente em alterações da resposta imunológica, com produção de autoanticorpos e outros produtos proteicos, que levam à inflamação e ao dano tecidual¹. Os pacientes com LES apresentam defeito na apoptose, o que resulta em programação anormal da morte celular, com permanência de antígenos e imunocomplexos e com células B permanentemente ativadas⁶.

Vários genes já foram relacionados ao LES, sendo que os fatores genéticos que acar-

retam maior risco para o desenvolvimento da doença são as deficiências do complemento^{1,6}. De fato, não existe um gene que sozinho seja suficiente para desencadear a resposta inflamatória que caracteriza o lúpus eritematoso sistêmico. Em vez disso, é necessária uma combinação de genes de susceptibilidade associada à ausência de genes protetores que propicie o desenvolvimento dessa patologia^{1,6}. Essas diferentes combinações de genes contribuem para respostas imunológicas e patológicas variáveis, resultando em expressões clínicas diferentes⁷.

Quanto aos fatores ambientais, algumas infecções já foram descritas como gatilho para o desenvolvimento do LES, principalmente a pelo vírus Epstein-Barr⁸. Além disso, a exposição à luz ultravioleta também está relacionada ao início e à ativação da doença⁹. Já o papel dos hormônios na etiologia do lúpus parece estar relacionado aos seus efeitos sobre a resposta imune¹. Em resumo, a predisposição genética, associada aos estímulos ambientais e hormonais, promove a perda do mecanismo de autotolerância e resulta na produção de autoanticorpos e imunocomplexos patogênicos, provocando a expressão clínica da doença^{1,10}.

34.4. Manifestações clínicas

O espectro de manifestações clínicas do LES é amplo e varia de paciente para paciente^{1,11}. Sinais e sintomas gerais, como febre, adinamia, fadiga e anorexia, costumam estar presentes no início da doença e em períodos de agudização¹². As manifestações musculoesqueléticas e as mucocutâneas são as mais frequentes e estão presentes em 80 a 90% dos casos². A maior parte dos pacientes com lúpus e acometimento articular apresenta poliartrite simétrica intermitente e não erosiva, que afeta principalmente as pequenas articulações das mãos, os punhos e os joelhos¹². Também pode ocorrer miosite¹. O comprometimento cutâneo

pode ser a primeira manifestação da doença e varia desde lesões agudas, como o eritema malar típico (lesão em asa de borboleta), passando por lesões subagudas, policíclicas, anulares, papuloescamosas ou psoriformes, até o lúpus cutâneo crônico, com predomínio de lesões discoides que atingem planos mais profundos e deixam cicatrizes (frequentes em face e escalpo)¹³. Fotossensibilidade, alopecia, úlceras orais e manifestações cutâneas de vasculite também podem ocorrer^{2,12,14}.

Manifestações hematológicas são achados comuns nos pacientes com LES, sendo as principais alterações encontradas a anemia (hemolítica ou de doença crônica), a leucopenia, a linfocitopenia, a trombocitopenia e a síndrome do anticorpo antifosfolípide¹². Já o envolvimento renal, além de frequente (presente em mais de 50% dos casos), representa um fator importante de morbimortalidade¹. A nefrite lúpica pode ser assintomática até que haja complicações como a síndrome nefrótica ou a insuficiência renal; portanto, deve-se realizar exames laboratoriais periódicos a fim de identificá-la precocemente¹. Presença de proteinúria, hematúria e/ou cilindrúria deve ser sempre valorizada. Várias formas de acometimento renal têm sido descritas no LES, incluindo glomerulonefrite, nefrite tubulointersticial e doença

vascular, sendo a primeira a mais frequente. A nefrite lúpica (glomerulonefrite) é dividida, sob o ponto de vista histopatológico (achados de biópsia renal), em classes de I a VI. A classe IV, que corresponde à glomerulonefrite proliferativa difusa, é a mais comum e mais grave¹⁵.

Os pacientes com LES podem, ainda, apresentar manifestações pulmonares, como pleurite e pneumonite, e manifestações cardiovasculares, como pericardite, miocardite e alterações valvares. O lúpus eritematoso sistêmico também constitui fator de risco para doença arterial coronariana, sendo a cardiopatia isquêmica uma causa importante de morte^{16,17}. O acometimento neuropsiquiátrico é variável, podendo comprometer o sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico ou o sistema nervoso autônomo¹⁸. As manifestações neurológicas mais comuns são cefaleia, distúrbios cognitivos e transtornos psiquiátricos, sendo que podemos ter, também, estados confusoriais, psicose, convulsões, coreia e mielopatia¹. As manifestações neuropsiquiátricas do LES ativo devem ser diferenciadas de outros fatores como infecções, encefalopatia hipertensiva, efeitos adversos de medicamentos e problemas psiquiátricos independentes. Linfadenopatia, esplenomegalia, manifestações gastrointestinais e oculares também podem ocorrer².

Quadro 34.1. Frequência das manifestações clínicas no LES

Sintomas constitucionais (febre, fadiga, perda de peso)	90 a 95%
Manifestações mucocutâneas (<i>rash</i> malar, alopecia, úlceras mucosas, lesões discoides, etc.)	80 a 90%
Manifestações musculoesqueléticas (artrite ou artralgia, necrose avascular, miosite, etc.)	80 a 90%
Serosite (pleurite, pericardite, peritonite)	50 a 70%
Glomerulonefrite	40 a 60%
Sintomas neuropsiquiátricos (prejuízo cognitivo, depressão, psicose, convulsões, AVE, síndromes desmielinizantes, neuropatia periférica etc.)	40 a 60%
Citopenias autoimunes (anemia, trombocitopenia)	20 a 30%

Fonte: adaptado de Dall'Era e Wofsy²⁹.

34.5. Manifestações oculares

O LES pode acometer qualquer estrutura do globo ocular¹⁹. O envolvimento ocular ocorre em até um terço dos pacientes e, geralmente,

está associado à atividade da doença¹¹. A ceratoconjuntivite seca é a manifestação oftalmológica mais comum, mas também pode haver vasculite retiniana, esclerite e neurite óptica^{1,11}.

Vale salientar que o LES não é uma causa comum de uveíte anterior^{11,19}. Além disso, os medicamentos utilizados para tratamento do LES também podem ter repercussões oculares, tais como os antimaláricos (hidroxicloroquina), que podem causar degeneração macular, e os glicocorticoides, que podem provocar glaucoma e catarata¹. Como o envolvimento ocular pode ser assintomático, recomenda-se que os pacientes com LES sejam submetidos à avaliação oftalmológica periodicamente¹¹.

34.5.1. Ceratoconjuntivite seca

A ceratoconjuntivite seca afeta até um terço dos pacientes com LES¹¹. Pode fazer parte da síndrome de Sjögren secundária ou ocorrer isoladamente, sendo que, neste caso, a severidade da secura ocular está relacionada à positividade do anti-DNA e aos baixos níveis de C3¹¹. A apresentação clínica é semelhante a outras formas de ceratoconjuntivite seca, sendo que os principais sintomas são hiperemia ocular e sensação de areia ou corpo estranho nos olhos^{11,19}. Os casos mais graves podem evoluir com úlceras de córnea e ceratite filamentar. A baixa produção lacrimal pode ser confirmada pelo teste de Schirmer. A maioria dos pacientes com LES que apresentam ceratoconjuntivite seca têm anticorpos anti-SSA e/ou anti-S-SB positivos. O tratamento varia conforme a gravidade do quadro: casos mais leves podem ser tratados apenas com lubrificantes oculares, enquanto casos mais graves podem requerer tratamento com ciclosporina tópica ou com imunossupressores orais¹¹.

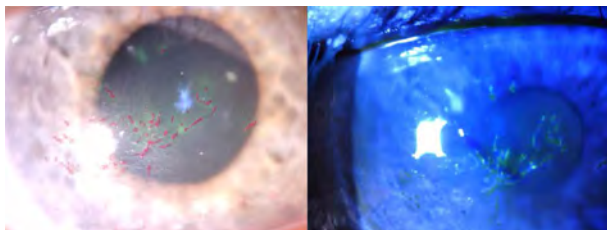


Figura 34.1. Biomicroscopia luz branca e corante rosa bengala e de luz azul (fluoresceína) mostrando os focos de desepitelização (olho seco). **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

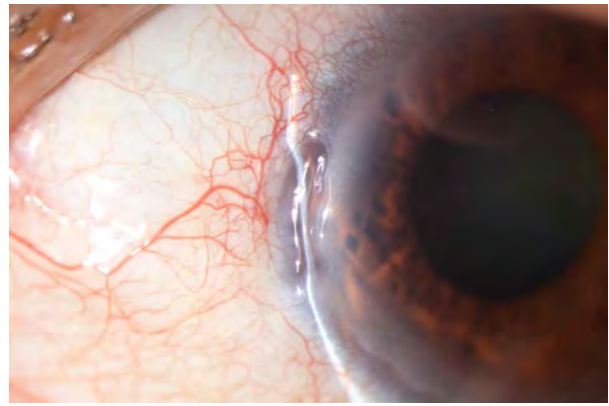


Figura 34.2. Biomicroscopia de úlcera periférica de córnea. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider.

34.5.2. Esclerite

A esclerite relacionada ao lúpus é uma condição ameaçadora da visão, que cursa com dor ocular e está relacionada à fase ativa da doença. Geralmente é unilateral e pode ser classificada como anterior ou posterior. A esclerite anterior pode ser difusa ou nodular e se apresentar na forma necrotizante. Suas alterações são bem visualizadas pela OCT. Já a esclerite posterior não é necrotizante e se caracteriza por embaçamento visual e diplopia. O tratamento se baseia no controle sistêmico da doença¹¹.

34.5.3. Retinopatia

O envolvimento retiniano é o segundo acometimento ocular mais frequente em pacientes com LES. É secundário à vasculopatia mediada por imunocomplexos e/ou eventos microtromboembólicos, e tem prevalência estimada entre 3 e 29%^{2,11}. Apresenta-se clinicamente com perda visual, que costuma ser bilateral¹⁸. A microangiopatia é o achado mais comum, mas também pode haver edema de papila, exsudatos algodonosos, hemorragias retinianas e oclusões arteriais^{11,19}. Macroscopicamente, as lesões retinianas são semelhantes àsquelas encontradas na retinopatia hipertensiva; entretanto, à microscopia, elas se assemelham à vasculite lúpica de sistema nervoso central. Em casos graves, pode haver descolamento de retina¹⁹. O acometimento da retina está relacionado à atividade da doença e é mais frequentemente observado em pacientes com insuficiência renal ou com

comprometimento do sistema nervoso central^{11,19}. Ainda, os pacientes com retinite lúpica frequentemente têm anticorpos antifosfolípidos positivos^{2,11}. De fato, a retinopatia associada ao LES é atribuída à vasculite dos vasos retinianos e reflete, a nível ocular, um dano vascular sistêmico. A base do tratamento é o controle da atividade sistêmica da doença. Em alguns casos, pode-se considerar a aplicação de medicações intravítreas ou fotocoagulação com *laser*. Nos pacientes com anticorpos antifosfolípidos, a utilização de antiplaquetários ou anticoagulantes pode ser útil¹¹.



Figura 34.3. Oclusão arteriolar em caso com lúpus. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

34.5.4. Neurite óptica

O nervo óptico pode ser afetado de duas maneiras nos pacientes com LES: por inflamação/autoimunidade (neurite óptica), ou por isquemia (neuropatia óptica isquêmica)¹¹.

A neurite óptica é uma complicação rara do LES e afeta cerca de 1% dos pacientes^{11,19}. Manifesta-se como perda visual severa e unilateral, acompanhada de dor ocular que piora com a movimentação do olho. Deve-se iniciar pulsoterapia com metilprednisolona logo que o diagnóstico é feito, com vistas a reverter a perda visual¹¹.

A neuropatia óptica isquêmica, por outro lado, é uma condição que cursa com perda súbita de visão devido à hipoperfusão do nervo óptico. É causada por vasculite ou por um evento vaso-oclusivo relacionado à síndrome antifosfolípide. O envolvimento costuma ser bilateral, e a dor ocular não está presente. Na oftalmoscopia, identifica-se edema e borramento do disco óptico. O tratamento é feito com corticosteroides ou ciclofosfamida. Em casos refratários, pode-se utilizar agentes biológicos¹¹.



Figura 34.4. Neuropatia associada ao LES. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

34.6. Diagnóstico

O diagnóstico do LES é feito de acordo com as manifestações clínicas associadas aos achados laboratoriais¹. O teste de pesquisa de autoanticorpos por Hep-2 (FAN) é muito sensível (> 95%), porém pouco específico para o diagnóstico. O anticorpo anti-DNA de dupla hélice ou nativo e o anticorpo anti-Sm, por sua vez, têm alta especificidade². Existem critérios de classificação que auxiliam no diagnóstico, sendo que, para ser considerado portador de LES, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology, revisados em 1997, o paciente deve preencher pelo menos quatro dos 11 critérios estabelecidos^{20,21}. Esses crité-

rios foram feitos com o propósito de inclusão de pacientes em estudos clínicos, mas servem como orientadores do diagnóstico, porém o não preenchimento dos mesmos não necessariamente exclui o lúpus. Os critérios do ACR de 1997 não contemplam muitos dos achados característicos presentes no LES, por isso, o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), em 2012, fez nova revisão.

De acordo com os critérios do SLICC, o diagnóstico de LES é confirmado ao preencher quatro dos novos critérios, sendo necessário pelo menos um clínico e um imunológico ou, nos casos de nefrite lúpica, comprovada por biópsia renal e presença de FAN ou anti-DNA de dupla hélice positivos (vide Quadro 34.3)²¹. Atualmente, na prática clínica, ambos os critérios ainda são usados.

Quadro 34.2. Critérios do American College of Rheumatology (ACR) para classificação de LES, revisados em 1997

Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas ceratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual à luz solar.
Úlceras orais ou nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, geralmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite: não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas.
Serosite: pleurite ou pericardite.
Comprometimento renal: proteinúria persistente (> 0,5g/24h) ou cilindrúria anormal.
Alterações neurológicas: convulsões ou psicose, na ausência de outras causas.
Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (< 4.000/mm ³) ou linfopenia (< 1.500/mm ³) ou plaquetopenia (< 100.000/mm ³ , na ausência de outra causa).
Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou antifosfolípide.
Anticorpos antinucleares.

Fonte: adaptado de Hochberg²⁰.

Quadro 34.3. Critérios da SLICC para classificação de LES

Lúpus cutâneo agudo ou subagudo na ausência de dermatomiosite.
Lúpus cutâneo crônico.
Úlceras orais ou nasais.
Alopecia não cicatrizante na ausência de alopecia areata, deficiência de ferro, drogas e alopecia androgênica.
Sinovite em duas ou mais articulações ou dor em duas ou mais articulações, associada à rigidez matinal de 30 minutos ou mais.
Serosite (pleurite ou pericardite).
Índice proteinúria/creatinúria ou proteinúria de 24h com mais de 500 mg de proteinúria em 24h.
Envolvimento neurológico: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia, estado confusional agudo.
Anemia hemolítica.
Leucopenia (< 4.000/mm ³) ou linfopenia (1.000/mm ³).
Trombocitopenia (100.000/mm ³).

FAN positivo acima do limite superior da normalidade.
Anti-DNA dupla-hélice positivo acima do limite superior da normalidade.
Anti-Sm positivo.
Anticorpo antifosfolípide positivo.
Complemento baixo (C3, C4 e CH50).
Teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica.

Fonte: adaptado de Petri *et al.*²³

34.7. Tratamento

O tratamento do LES envolve tanto medidas medicamentosas quanto orientações gerais, que são importantes para o sucesso da terapêutica¹. O paciente deve ser educado sobre sua doença, receber apoio psicológico, ser orientado quanto à proteção solar e estimulado à prática de atividades físicas e manutenção de hábitos de vida saudável, além de abolir o fumo e de controlar a obesidade e a dislipidemia^{1,2}. O tratamento medicamentoso deve ser individualizado e varia de acordo com os órgãos acometidos e a gravidade das manifestações. Nos casos com envolvimento múltiplo, deve ser orientado para o comprometimento mais grave, complementando-se sempre que necessário^{1,2,22}.

A hidroxicloroquina é uma das medicações mais utilizadas, de forma contínua, independente do órgão ou do sistema afetado, pois tem o potencial de reduzir a atividade da doença, evitar novos surtos e poupar o uso de corticosteroides, além de suas indicações específicas para pele e articulações^{23,24}. O metotrexato tem sua indicação na artrite do LES, assim como nos acometimentos cutâneos. Os corticoides são usados como anti-inflamatórios e imunossuppressores, em pequenas, médias ou altas doses, dependendo da indicação e da gravidade do caso. Pulsos de metilprednisolona (1 g IV), por três dias, têm sua indicação nos casos graves, que necessitam uma resposta terapêutica imediata. Outros imunossuppressores, tais como ciclofosfamida, micofenolato e azatioprina, são indicados no envolvimento visceral ou nas manifestações hematológicas e servem também como poupadores de corticoide.

Inibidores da calcineurina como a ciclosporina A e o tacrolimus podem ser usados no LES sem envolvimento visceral grave^{2,22}. Nos pacientes com nefrite lúpica, a terapia de indução (tratamento inicial) se faz com pulsos de metilprednisolona associados à ciclofosfamida endovenosa mensal ou micofenolato. A manutenção se faz com micofenolato ou azatioprina e doses decrescentes de prednisona^{2,22,25}. Em casos refratários de nefrite lúpica, pode-se utilizar rituximabe, que é um anticorpo monoclonal contra linfócitos CD20²⁶. Imunobiológicos como o rituximabe e o belimumabe (inibidor do estimulador de linfócitos B solúveis, anti-BLyS) estão sendo utilizados em pacientes com resposta inadequada à terapia convencional^{2,22,26,27}. Plasmaferese e imunoglobulinas endovenosas podem ser consideradas em pacientes com citopenias graves refratárias, púrpura trombocitopênica trombótica, estado confusional com rápida deterioração e síndrome antifosfolípide catastrófica²².

34.8. Conclusão

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica multissistêmica, que tem a alteração da resposta imunológica como principal mecanismo fisiopatológico¹. É uma doença com níveis de gravidade e manifestações clínicas variáveis. O acometimento do globo ocular pode envolver qualquer estrutura, por diferentes mecanismos¹⁹. O tratamento visa a controlar a evolução da doença, sendo que as crescentes opções terapêuticas têm melhorado o prognóstico e a sobrevida dos pacientes¹.

Referências

1. CARVALHO, M. A. P. *et al.* **Reumatologia**: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Ac Farmacêutica, 2000.
2. FIRESTEIN, G. S. *et al.* **Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology**. 10. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016.
3. DUTSCHMANN, L. A. Lúpus eritematoso sistêmico: alguns aspectos históricos. **Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v. 13, n. 2, p. 133-140, 2006.
4. SIMARD, J. F.; COSTENBADER, K. H. Epidemiology and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *In*: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 5. ed. St Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1223-1228.
5. COOPER, G. S. *et al.* Risk Factors for Development of Systemic Lupus Erythematosus: Allergies, Infections, and Family History. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, p. 982-989, 2002.
6. CROW, M. K. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *In*: FIRESTEIN, G. S. *et al.* **Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology**. 10. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 1167-1186.
7. MOSER, K. L. *et al.* Recent Insights into the Genetic Basis of Systemic Lupus Erythematosus. **Genes and Immunity**, v. 10, n. 5, p. 373-379, 2009.
8. JAMES, J. A.; HARLEY, J. B.; SCOFIELD, R. H. Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 18, n. 5, p. 462-467, 2006.
9. LEHMANN, P. *et al.* Experimental Reproduction of skin Lesions in Lupus Erythematosus by UVA and UVB Radiation. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 181-187, 1990.
10. HANN, B. H. *et al.* Cellular and Molecular Mechanisms of Regulation of Autoantibody production in lupus. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1051, p. 433-441, 2005.
11. DAMMACCO, R. Systemic Lupus Erythematosus and Ocular Involvement: an Overview. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 18, n. 2, p. 135-149, 2017.
12. VASUDEVAN, A. R.; GINZLER, E. M. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. *In*: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 5. ed. St Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1229-1246.
13. GILLIAM, J. N.; SONTHEIMER, R. D. Skin Manifestations of SLE. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 8, n. 1, p. 207-218, 1982.
14. UVA, L. *et al.* Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Autoimmune Diseases**, v. 2012, n. 834291, 2012.

15. WEENING, J. J. *et al.* The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 2, p. 241-250, 2004.
16. CRESTANI, B. The Respiratory System in Connective Tissue Disorders. **Allergy**, v. 60, n. 6, p. 715-734, 2005.
17. TELLES, R. W. *et al.* Carotid Atherosclerotic Alterations in Systemic Lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. **Lupus**, v. 17, n. 2, p. 105-113, 2008.
18. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis & Rheumatology**, v. 42, n. 4, p. 599-608, 1999.
19. GEHLEN, M. L.; SKARE, T. L. Principais doenças reumáticas que cursam com manifestações oculares. *In*: **Reumato-oftalmologia**. São Paulo: Tecmedd, 2007. p. 17-64.
20. HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 40, n. 9, p. 1725, 1997.
21. PETRI, M. *et al.* Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria of Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 64, n. 8, p. 2677-2686, 2012.
22. GORDON, C. *et al.* The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults. **Rheumatology (Oxford)**, v. 57, n. 1, p. 14-18, 2018.
23. MCCUNE, W. J. *et al.* Treatment of Non-renal lupus. *In*: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 5. ed. St Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1307-1316.
24. BORBA, E. F. *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.
25. FLANC, R. S. *et al.* Treatment for Lupus Nephritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p. CD002922, 2004.
26. RAMOS-CASALS, M. *et al.* Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review of off-label use in 188 Cases. **Lupus**, v. 18, n. 9, p. 767-776, 2009.
27. TOUMA, Z. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus: an Update on Current Pharmacotherapy and Future Directions. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 13, n. 5, p. 723-737, 2013.
28. FONTANARI AJR, *et al.* Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Minerva Oftalmologica**, v. 59, n. 4, p. 95-106, 2017.
29. DALL'ERA, M.; WOFESY, D. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *In*: FIRESTEIN, G. S. *et al.* **Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology**. 10. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 1167-1186.

35. SÍNDROME DE SJÖGREN

Pedro Menna Barreto
 Maria Lucia Lemos Lopes
 Tauana Castelani dos Santos

35.1. Definição

A síndrome de Sjögren, também conhecida como síndrome Sicca, é uma doença autoimune crônica insidiosa, multissistêmica, composta por inflamação linfocítica e posterior destruição pelos linfócitos T das glândulas exócrinas, causando xerostomia, xeroftalmia e aumento da glândula parótida. Em 33% dos casos, ocorrem manifestações sistêmicas, como artralgias, fenômeno de Raynaud, linfadenopatia (grande associação com linfoma maligno em seus estágios mais tardios), acometimento pulmonar, renal, hepático, neuropático e muscular. A sensação de boca seca pode ter inúmeras causas, como desidratação, sarcoidose, efeitos adversos medicamentosos e irradiação em tumores de cabeça e pescoço^{1,2,4,11,21}. Como o dentista pode ser o primeiro contato do paciente com um profissional de saúde, deve-se ficar atento a queixas de sensação de paladar desagradável, halitose e aumento da ocorrência de cáries¹⁸. Além disso, a qualidade de vida pode sofrer prejuízos devido à lesão das membranas mucosas do corpo (vaginal, gástrica, respiratória), as quais vão ficando sem a umidade usual, fator protetor contra o atrito^{3,5,18,19}. Quando a síndrome tem sua apresentação de forma isolada, chama-se síndrome de Sjögren primária. Quando relacionada a doenças reumáticas autoimunes, mais comumente artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, leva a classificação de síndrome de Sjögren secundária^{1,12,22,15}.

35.2. Epidemiologia

A síndrome de Sjögren tem prevalência mundial de 0,5 a 1%²⁰. Entre os pacientes diagnosticados, 50% apresentam doença primária, isto é, a sua forma idiopática. Esta geralmente ocorre entre 30 e 50 anos de idade, sendo muito mais comum no sexo feminino (9:1). O restante dos pacientes tem a síndrome de Sjögren secundária a outras doenças reuma-

tológicas, destacando-se, em primeiro lugar, a artrite reumatoide, seguida pelo lúpus eritematoso sistêmico. Assim, um indivíduo com Sjögren primário pode vir a desenvolver uma doença do tecido conjuntivo no futuro, mas é mais comum que alguém acometido por uma das doenças crônicas do tecido conjuntivo venha a desenvolver a síndrome de Sjögren^{11,16}. De qualquer forma, é importante ter conhecimento de que 30% dos portadores de doenças reumáticas autoimunes apresentarão a síndrome^{17,20}.

35.3. Fisiopatologia

A redução de lágrimas e saliva é o resultado da infiltração linfocitária e da destruição das glândulas lacrimais e salivares. Nesse processo, há preponderância de linfócitos T CD4¹⁹.

Em 75% das vezes, há fator reumatoide positivo (embora isso não signifique necessariamente a coexistência de artrite reumatoide), mas os marcadores moleculares principais da doença – não patognomônicos – são os anticorpos contra os anticorpos de ribonucleoproteínas SS-A (Ro) e o SS-B (La)¹⁹.

O achado inicial é a infiltração linfocítica periductal e perivascular, a qual se torna extensa com o decorrer da doença. As células epiteliais de revestimento dos ductos glandulares sofrem hiperplasia, causando a oclusão dos ductos. Mais tarde, o processo se desenrola gerando atrofia dos ácinos, fibrose e hialinização. Por fim, o parênquima cursa com atrofia e transformação em adiposidade^{13,16,20}.

35.4. Consequências oftalmológicas da doença

Como as glândulas lacrimais ficam disfuncionantes, o paciente apresenta xeroftalmia (olho seco) e sintomas e lesões associados, os quais têm relação com a gravidade da doença.

No entanto, além do olho seco não ser exclusivo do Sjögren, o paciente pode chegar ao médico sem o diagnóstico sindrômico estabelecido^{18,21}. Dessa forma, é importante ter elevado grau de suspeição.

As queixas oculares mencionadas pelo paciente são olho seco, sensação de areia ou corpo estranho, ardência e borramento visual. Pode se queixar de piora quando exposto a ambientes com ar-condicionado e vento – visto que colaboram para a evaporação das lágrimas – ou ao realizar leitura e manuseio de celulares por longos períodos, já que provocam a diminuição da frequência do ato de piscar²¹.

No exame físico, o médico pode lançar mão de três recursos que ajudam a estabelecer o diagnóstico:

1. Corantes da superfície ocular: fluoresceína é um corante não tóxico usado para várias formas de exame. Se o epitélio e o filme lacrimal estiverem com boa qualidade, vai ficar de coloração azul. A função do corante é detectar defeitos do epitélio da córnea e da conjuntiva, isto é, interrupções das junções intercelulares que ocorrem devido às lesões provocadas pela carência de lágrima, visto que o filme lacrimal tem papel nutricional e protetivo do epitélio corneano e conjuntival. Nesse caso, as áreas defeituosas vão ficar esverdeadas. Outros corantes que têm afinidade por células epiteliais mortas são o rosa bengala (Figura 35.1) e o verde de lissamina, sendo que aquele apresenta certa toxicidade e pode provocar ardência ocular por algumas horas. Ao examinar o paciente, é fundamental ter em mente que o padrão de coloração pode ajudar no diagnóstico: se tiver um padrão de acometimento interpalpebral, suspeita-se de olho seco ou ceratite de exposição; caso o padrão seja difuso, trauma, conjuntivite viral e toxicidade medicamentosa; se superior, ceratoconjuntivite límbica superior; se corado inferiormente, blefarite ou ceratite de exposição^{13,2}.

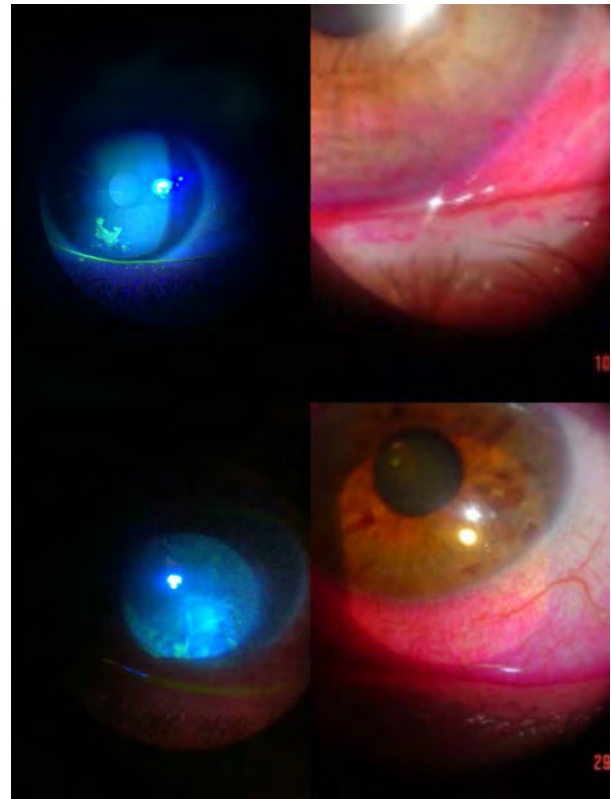


Figura 35.1. Composição das extensões visíveis de olho seco ao exame com corantes vitais. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

2. O tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT - "Break Up Time"): realizado para medir a qualidade do filme lacrimal. O corante de fluoresceína é instilado e, depois de algumas piscadas, pede-se ao paciente para que mantenha olhos abertos enquanto é examinado por meio do filtro azul-cobalto da lâmpada de fenda. Após alguns segundos, vão aparecer pontos ou linhas escurecidas, indicando áreas secas. O *break up time* é o número de segundos entre a última vez que o paciente piscou os olhos até o surgimento da primeira área descolorada na córnea. Caso seja inferior a 10 segundos, está diminuído e, portanto, é um sinal de suspeita para disfunção. Ele geralmente está anormal na deficiência lacrimal aquosa e nas doenças das glândulas de Meibômio^{10,13,21}.

3. Teste de Schirmer: serve para avaliar a produção da camada aquosa da lágrima, quantificando a lágrima produzida. Uma pequena tira de papel de formato retangular, com 5 mm de largura e 35 mm de comprimento, é aco-

plada na margem palpebral inferior de cada olho, e o paciente aguarda, de olhos fechados, por cinco minutos. Essa tira tem marcações em milímetros e, logo após o exame, o papel é removido. Pode-se, então, visualizar quantos milímetros de umidade foram alcançados no papel. Menos de 5 mm do papel indica presença de olhos secos, isto é, a quantidade de lágrima produzida pelo olho não foi suficiente para umedecer a quantidade de milímetros da tira de papel considerada normal²¹. No exame, o paciente pode apresentar diversos sinais, associados ou não, que demonstram a gravidade do quadro, como blefarite seborreica, hiperemia conjuntival, baixa altura do menisco lacrimal. Na córnea, podem estar presentes erosões epiteliais ponteadas, filamentos e placas mucosas. Caso o paciente tenha um quadro crônico mal manejado, existe a possibilidade de haver complicações que podem levar à perda visual, como ruptura epitelial, perfuração corneana, além de maior predisposição a infecções²¹.

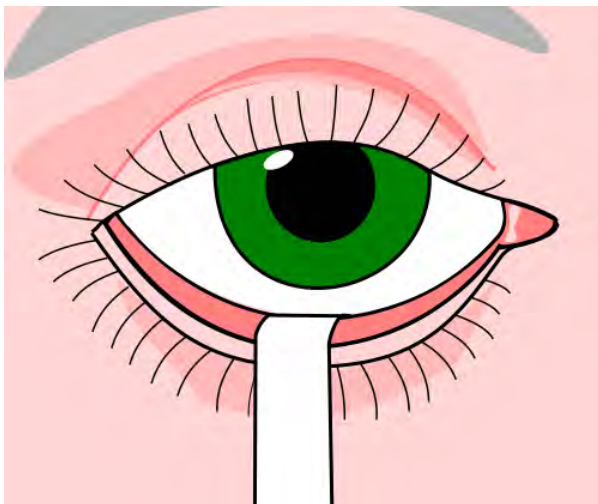


Figura 35.2. Esquema gráfico do teste de Schirmer. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0.

35.5. Tratamento

O tratamento busca conter os sintomas e prevenir complicações. É muito importante orientar o paciente a respeito da adoção de medidas diárias que têm repercussões positivas, como aumentar a frequência de piscadas, em especial durante o uso de eletrônicos e a leitura^{8,14}. Ademais, uma revisão da terapia para quadros sistêmicos do paciente é fundamental, visto que quimioterápicos e outras drogas podem causar olhos e boca secos. Colírios lubrificantes, de preferência sem conservantes, podem ser prescritos sem restrições, e a instilação das gotas é realizada várias vezes ao dia. Omega-3 2 g/dia tem efeito anti-inflamatório, colaborando na redução dos sintomas oculares. Ciclosporina tópica e tetraciclina oral são outras opções para, respectivamente, reduzir a infiltração linfocitária e tratar condições associadas, como meibomite. Oclusão do ponto lacrimal para diminuir o escoamento das lágrimas e lentes de contato são outros meios que o médico pode utilizar para conseguir aumentar o conforto do paciente^{8,14,16,20,21}.

Referências

1. FUJIBAYASHI, T. *et al.* Revised Japanese Criteria for Sjogren's Syndrome (1999): Availability and Validity. **Modern Rheumatology**, v. 14, n. 6, p. 425-434, 2004.
2. SHIBOSKI, S. C. *et al.* American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's Syndrome: a Data-driven, Expert Consensus Approach in the Sjogren's International

Collaborative Clinical Alliance Cohort. **Arthritis Care and Research**, v. 64, n. 4, p. 475-487, 2012.

3. VITALI, C. *et al.* Classification Criteria for Sjogren's syndrome: a Revised Version of the European Criteria Proposed by the American-European Consensus Group. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 6, p. 554-558, 2002.

4. TZIOUFAS, A. G.; VLACHOYIANNOPOULOS, P. G. Sjogren's syndrome: an update on clinical, basic and diagnostic therapeutic aspects. **Journal of Autoimmunity**, v. 39, n. 1-2, p. 1-3, 2012.

5. CHISHOLM, D. M.; MASON, D. K. Labial Salivary Gland Biopsy in Sjogren's Disease. **Journal of Clinical Pathology**, v. 21, n. 5, p. 656-660, 1968.

6. DANIELS, T. E. *et al.* Associations Between Salivary Gland Histopathologic Diagnoses and Phenotypic Features of Sjogren's Syndrome Among 1,726 Registry Participants. **Arthritis & Rheumatology**, v. 63, n. 7, p. 2021-2030, 2011.

7. DEVAUCHELLE-PENSEC, V. *et al.* Gene Expression Profile in the salivary glands of primary Sjogren's Syndrome Patients Before and After Treatment with rituximab. **Arthritis & Rheumatology**, v. 62, n. 8, p. 2262-2271, 2010.

8. DEVAUCHELLE-PENSEC, V. *et al.* Treatment of Primary Sjogren Syndrome with Rituximab: a Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 4, p. 233-242, 2014.

9. MEINERS, P. M. *et al.* Abatacept Treatment Reduces Disease Activity in Early Primary Sjogren's Syndrome (Open-label Proof of Concept ASAP study). **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 7, p. 1393-1396, 2014.

10. ARIJI, Y. *et al.* Texture Analysis of Sonographic Features of the Parotid Gland in Sjogren's Syndrome. **American Journal of Roentgenology**, v. 166, n. 4, p. 935-941, 1996.

11. DE VITA, S. *et al.* Salivary gland Echography in Primary and Secondary Sjogren's Syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 10, n. 4, p. 351-356, 1992.

12. HOCEVAR, A. *et al.* Ultrasonographic Changes of Major Salivary Glands in Primary Sjogren's Syndrome. Diagnostic Value of a Novel Scoring System. **Rheumatology**, v. 44, n. 6, p. 768-772, 2005.

13. KAWAMURA, H. *et al.* Salivary Gland Echography in Patients with Sjogren's Syndrome. **Arthritis & Rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 505-510, 1990.

14. MILIC, V. D. *et al.* Diagnostic value of Salivary Gland Ultrasonographic Scoring System in Primary Sjogren's Syndrome: a Comparison with Scintigraphy and Biopsy. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 7, p. 1495-1500, 2009.

15. SALAFFI, F. *et al.* Ultrasonography of Salivary Glands in Primary Sjogren's Syndrome: a Comparison with Contrast Sialography and Scintigraphy. **Rheumatology**, v. 47, n. 8, p. 1244-1249, 2008.

16. CORTHOOTS, B. *et al.* Ultrasonography of the Salivary glands in the Evaluation of Sjogren's Syndrome. Comparison with Sialography. **Journal of the Belgian Society of Radiology**, v. 74, n. 3, p. 189-192, 1991.
17. DE CLERCK, L. S. *et al.* Ultrasonography and Computer Tomography of the Salivary Glands in the Evaluation of Sjogren's Syndrome. Comparison with Parotid Sialography. **Journal of Rheumatology**, v. 15, n. 12, p. 1777-1781, 1988.
18. EL MIEDANY, Y. M. *et al.* Quantitative Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging of the Parotid Gland: can they Replace the Histopathologic Studies in Patients with Sjogren's Syndrome? **Joint Bone Spine**, v. 71, n. 1, p. 29-38, 2004.
19. KUMAR, V. *et al.* (ed.). **Robbins & Cotran, Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
20. KASPER, D. L. *et al.* **Harrison's Principles of internal Medicine**. 19. ed. New York: McGraw Hill Education, 2015.
21. VILELA, M.; COLOSSI, C. **Oftalmologia**: Fundamentos para a Graduação em Medicina. [S. l.]: Ed. Francielle Franco, 2016. *E-book*.

36. DOENÇAS NEUROLÓGICAS COMPRESSIVAS

Amanda Thum Welter
Carla Bastos Costa Almeida
Gabriela Brandão
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin

36.1. Doenças compressivas do nervo óptico

36.1.1. Definição

As doenças compressivas do nervo óptico (DCNO) podem ser identificadas por meio de suas apresentações típicas, como perda progressiva de visão e atrofia do nervo óptico (NO)¹. Essas doenças podem ser resultado de uma série de situações, que incluem meningiomas intracranianos, adenomas pituitários, aneurismas intracranianos, craniofaringiomas e gliomas da área visual anterior².

36.1.2. Achados clínicos e diagnóstico

As manifestações da DCNO, sejam oftalmológicas ou não, costumam se apresentar com quadros subagudos ou insidiosos. Geralmente, observam-se discromatopsia e redução da acuidade visual. Porém, pode haver também perda de campo visual, proptose ocular, glaucoma, alteração no reflexo pupilar aferente e na motilidade ocular^{1,3,4}.

A presença de escotoma de junção, ou seja, de defeito no campo central ipsilateral e súpero-temporal contralateral, é um achado sugestivo de DCNO. Nesses casos, há compressão da região da junção do NO com o quiasma óptico, que pode ser decorrente, por exemplo, de uma lesão em massa^{2,5}.

O diagnóstico de DCNO é realizado por meio de exames de imagem, sendo o mais indicado a ressonância magnética (RM) com gadolínio (para análise do cérebro e das órbitas)^{1,2}.

36.1.3. Causas de DCNO

36.1.3.1. Gliomas do NO

Definição

Os gliomas correspondem a neoplasias que se originam das células nervosas, sendo um termo genérico utilizado para se referir tanto aos astrocitomas como aos glioblastomas, aos

olodendrogliomas e aosependimomas. Esses podem acometer primariamente o NO e serem divididos em duas categorias: glioma juvenil, que é um tumor benigno também chamado de astrocitoma; e glioma de adultos, um tumor maligno, conhecido como glioblastoma^{1,7}.

A) Astrocitoma

Definição

O astrocitoma é um tumor benigno que pode acometer não só os astrócitos do NO como também os de outras regiões cerebrais, como o quiasma óptico⁶. Esse tumor pode ser encontrado esporadicamente na população ou estar associado à neurofibromatose do tipo 1 (NF1). Deve-se suspeitar dessa doença quando há acometimento do NO de modo recorrente, bilateral ou múltiplo^{1,6,8,9}.

A apresentação do astrocitoma pode variar entre os pacientes, podendo evoluir de três modos distintos: com crescimento lento, com curso estacionário ou com curso involutivo espontâneo. Nesses dois últimos, a doença pode se apresentar de forma assintomática¹.

Epidemiologia

O astrocitoma do NO é o glioma mais comum na infância, havendo maior incidência na primeira década de vida^{1,6}. Essa neoplasia corresponde de 2 a 5% dos tumores intracranianos e 6% dos intraorbitários⁹. Entre os pacientes portadores desse tumor, aproximadamente um quarto apresenta NF1, sendo um achado comum nessa doença^{1,10,11}.

Fisiopatologia

Os astrocitomas, assim como todos os tumores que podem ocorrer no corpo humano, são causados por proliferação celular desordenada e por falhas no mecanismo de replicação

celular¹². Como se trata de um tumor benigno, não há atipia celular ou necrose^{1,6}.

Achados clínicos e diagnóstico

Os achados clínicos do astrocitoma são dependentes do seu desenvolvimento. Nos casos em que há um crescimento importante, é comum que haja sintomas e sinais visuais¹. Esses incluem perda de visão lenta e progressiva sem histórico de dor, proptose ocular e escotomas centrais, temporais ou bitemporais. Ao exame físico, os sinais observados podem ser palidez e redução do disco óptico, além de estrabismo secundário à perda visual^{1,8,13}. Em casos mais graves, pode ocorrer oclusão da veia central da retina, rubeose de íris, glaucoma neovascular e síndrome isquêmica ocular^{1,8,13}.

É importante lembrar que os astrocitomas que acometem o NO podem estar associados à NF1. Desse modo, poderá haver outras manifestações comuns dessa doença, como puberdade precoce e manifestações dermatológicas específicas^{10,14}.

O diagnóstico do astrocitoma é suspeitado a partir de achados clínicos e confirmado por meio de exames de imagem. Nesses, podem ser observadas alterações do NO, como alargamento fusiforme, torção e seu aumento. A RM é definida como o exame de imagem padrão-ouro para o diagnóstico e o planejamento cirúrgico do astrocitoma envolvendo o NO. A tomografia computadorizada (TC) auxilia na diferenciação da causa da compressão do NO, sendo boa no diagnóstico de tumores orbitais e de aumento distireoídeo dos músculos extraoculares^{1,14}.

Tratamento

Se a função visual do paciente for boa, atualmente, recomenda-se a observação do tumor, geralmente através da realização do exame físico e da RM a cada 6-12 meses. Em pacientes com prejuízo da função visual, pode-se indicar craniotomia para retirada do tumor, respeitando-se a localização e as possíveis consequências do procedimento. A radioterapia não é indicada para pacientes com astrocitomas e NF1, devido ao aumento do risco de desen-

volvimento de outros tumores do SNC. Por outro lado, a quimioterapia vem se tornando, nos últimos tempos, o padrão-ouro no tratamento dos astrocitomas do NO^{1,14}.

Em crianças menores de 8 anos que apresentam perda de visão unilateral devido à compressão do NO, é importante a realização da terapia de oclusão parcial do olho não afetado, a fim de evitar a ambliopia¹.

B) Glioblastoma

Definição

O glioblastoma é um tumor maligno raro do NO quando comparado ao glioma benigno¹.

Epidemiologia

O glioblastoma representa aproximadamente 80% dos casos de gliomas de alto grau, sendo o mais frequente o tumor primário do SNC¹⁵. Ele acomete principalmente adultos, especialmente idosos^{1,16}. Sua prevalência é de 3,2 casos por 100 mil habitantes¹⁷.

Fisiopatologia

Os glioblastomas estão associados a algumas alterações genéticas. As mais frequentes são a perda de heterozigidade do braço longo do cromossomo 10 (encontrado em 60 a 90% dos casos) e a superexpressão do *MDM2*, observada em até 15% dos pacientes, que se associa a um pior prognóstico. Outras anormalidades frequentes envolvem o gene receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) e o *p53* (gene supressor tumoral)¹⁸.

Achados clínicos e diagnóstico

Os pacientes com glioblastoma do NO podem apresentar perda visual unilateral ou bilateral, cefaleia e dor à movimentação ocular, bem como edema do disco óptico, que parece mimetizar uma retinopatia de estase venosa^{1,19,20}. O paciente pode progredir para cegueira total em semanas. O óbito pode ocorrer em meses devido à agressividade do tumor¹.

Assim como no diagnóstico do glioma juvenil benigno, a TC e a RM apresentam importante papel. O diagnóstico pode ser realizado associando-se a clínica às imagens ob-

servadas nos exames. Nos casos de glioblastoma, a RM mostra ampliação do NO, podendo mostrar o tumor intracranialmente, já que, ao contrário do astrocitoma, o glioblastoma pode se espalhar pelo SNC rapidamente^{1,14}.

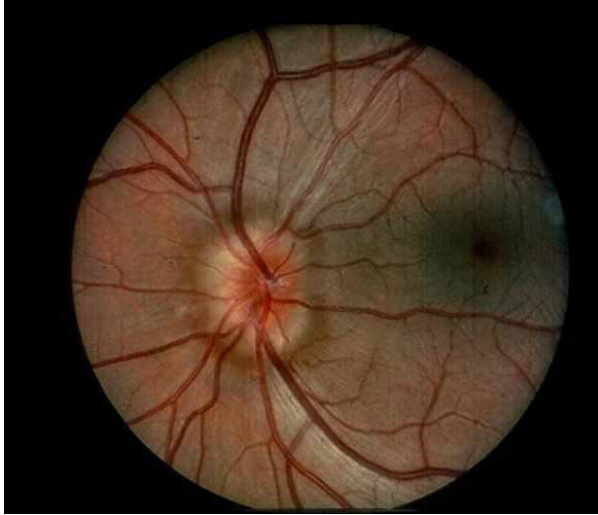


Figura 36.1. Compressão com edema de disco. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Tratamento

O tratamento do glioblastoma é realizado na intenção de preservar, na medida do possível, a visão do paciente e prolongar a sua sobrevivência. Esse baseia-se na quimioterapia e na radioterapia, geralmente associadas. Porém, o prognóstico da doença, mesmo com esse tratamento, não costuma ser favorável¹.

36.1.3.2. Aneurismas

Definição

Os aneurismas são dilatações permanentes da túnica média das artérias, que se caracterizam por aumento de ao menos 50% do calibre arterial normal^{21,22}. Como a porção intracraniana do NO está localizada muito próxima de diversos vasos, como as artérias cerebrais anteriores, a comunicante anterior, as oftálmicas e a porção supraclinoide da artéria carótida interna, os aneurismas podem desencadear neuropatia óptica compressiva¹.

Epidemiologia

Nos EUA, acredita-se que cerca de 8% da população possui aneurismas²³. O de tipo

sacular é responsável por 2% das mortes na população em geral. Além disso, de 15 a 20% desses aneurismas são múltiplos²⁴. Sua localização é muito variável, mas se estima que 85% deles acometam a circulação anterior, ou seja, a artéria carótida interna, o complexo comunicante anterior e a artéria cerebral média²⁵.

Fisiopatologia

As artérias estão constantemente se remodelando, e os vários constituintes estão sempre se modificando. Dessa forma, vários fatores estão relacionados à causa dos aneurismas. Eles podem ser uma qualidade intrínseca pobre da matriz do vaso, um desequilíbrio da síntese e da degradação da matriz, e uma perda de SMC medial ou mudança na sua matriz. As causas mais comuns de aneurisma são a aterosclerose, a hipertensão, bem como as doenças infecciosas, autoimunes e congênitas¹².

Achados clínicos e diagnóstico

Geralmente, os aneurismas dos vasos intimamente relacionados ao NO apresentam curso desfavorável. Caso os pacientes não recorram a um tratamento, pode haver hemorragias subaracnoideas, cegueira ou hemianopsia homônima¹.

O diagnóstico é realizado por meio de exames de imagem, nos quais é possível observar a dilatação do vaso e a consequente compressão do NO. Inicialmente, opta-se pela TC, seguida por exames angiográficos dos vasos cerebrais²⁶.



Figura 36.2. Aneurisma de artéria cerebral média causando papiledema. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Tratamento

As duas opções terapêuticas existentes são a observação e a cirurgia, a qual pode ser realizada por métodos diretos ou indiretos²⁶.

Os métodos diretos incluem a clipagem do aneurisma, a obliteração do aneurisma ou a excisão do aneurisma com oclusão do vaso parente. Devido à frequência de falhas e à alta morbimortalidade do tratamento cirúrgico direto, foram desenvolvidas técnicas indiretas, como as endovasculares, para o tratamento dos aneurismas²⁶.

36.1.3.3. Meningiomas da bainha do NO

Definição

A neuropatia compressiva óptica pode resultar primariamente de um meningioma da bainha do nervo óptico (MBNO)¹. Em pacientes com neurofibromatose do tipo 2, podem ocorrer casos de MBNO com sintomas multifocais e bilaterais^{27,28}.

Epidemiologia

Embora os MBNOs sejam raros, eles são o segundo tipo de tumor primário mais comum do NO e representam de 1 a 2% de todos os meningiomas. O MBNO ocorre principalmente em mulheres de meia idade (na proporção de duas mulheres para um homem), sendo normalmente unilateral. Esse tumor raramente acomete crianças^{1,29}.

Fisiopatologia

Os MBNOs se originam das células meningoteliais e dos vilos aracnoides. Esses tumores circundam o NO e resultam em comprometimento do transporte axonal, interferindo no fornecimento de sangue pial. Seu crescimento geralmente é indolente ao longo de muitos anos; entretanto, a taxa de crescimento pode aumentar com a gravidez³⁰.

Achados clínicos e diagnóstico

Normalmente, os pacientes apresentam perda de visão progressiva e outras alterações visuais, como visão dupla, obscurecimentos visuais transitórios e amaurose evocada pelo mo-

vimento do olhar. A perda de acuidade visual é de moderada a grave, sendo que em 15 a 50% dos pacientes é melhor que 20/40, e em 20 a 60%, menor que 20/200^{31,32,33}.

A discromatopsia geralmente está presente, e os defeitos do campo visual comumente vistos incluem escotomas centrais, manchas cegas ampliadas e constrição generalizada. O disco óptico quase sempre parece anormal, pois cerca de metade dos pacientes tem atrofia óptica e os demais, edema do disco^{31,32,33}.

Exames de neuroimagem são geralmente diagnósticos, mostrando expansão difusa do NO. Na TC, são frequentemente observados calcificações e sinais de “trilho de trem”, que se referem a duas linhas paralelas ao longo do comprimento do NO^{32,34}. Atualmente, a RM é o exame de escolha para identificar e determinar a extensão do MBNO^{35,36}. O tumor tem isodensidade com o cérebro, tanto em T1 quanto em T2. Contudo, existe melhora discreta com o gadolínio³⁷.

Tratamento

O tratamento do MBNO se baseia principalmente na radioterapia. Entretanto, essa terapia é exclusiva para pacientes que apresentam perda visual recuperável. A cirurgia não é indicada para melhora da perda visual, e sim para pacientes que apresentam sintomas relacionados à invasão tumoral intracraniana^{1,31,33}.



Figura 36.3. Atrofia óptica por compressão crônica de meningioma. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

36.1.3.4. Meningiomas do plano esferoidal e da lâmina crivosa

Definição

Meningiomas que envolvem somente a lâmina crivosa não causam perda de visão, uma vez que não estão em contato direto com o NO ou com o quiasma. No entanto, tumores desse sítio podem crescer muito, sem apresentar sintomas neurológicos. Também podem se desenvolver posteriormente sobre o plano esferoidal, causando compressão dos NOs e prejudicando a visão¹.

Epidemiologia

Meningiomas do plano esferoidal e da lâmina crivosa são extremamente raros e constituem apenas 5 a 10% de todos os meningiomas intracranianos³⁸.

Fisiopatologia

Os meningiomas do plano esferoidal e da lâmina crivosa são tumores benignos que apresentam crescimento lento, mediado por alterações em genes supressores de tumores e por alterações no ciclo celular. Suas manifestações clínicas são relacionadas a efeitos de massa^{1,12}.

Achados clínicos e diagnóstico

A clínica é, em geral, resultante da progressão crônica do tumor. Os sintomas visuais relacionados, muito frequentemente, aparecem

de forma insidiosa e, às vezes, isoladamente. Os pacientes costumam apresentar perda da visão de moderada a grave, mas podem ter tanto um NO de aparência normal quanto atrofiado¹. A neuroimagem é normalmente suficiente para o diagnóstico, raramente havendo necessidade de realização de biópsia. Contudo, é importante estar ciente de que pacientes nos quais o tumor apresenta camada de fibra nervosa intacta parecem ter prognóstico mais favorável para a recuperação da visão³⁹.

Tratamento

O tratamento baseia-se na realização de cirurgia e de radioterapia e, com frequência, em uma combinação das duas¹. Com as técnicas de microcirurgia, os pacientes estão tendo chance excelente de melhora visual (44 a 62%), e essa é a técnica de escolha nos casos que estão em condições de se submeterem à craniotomia⁴⁰⁻⁴⁹. Pacientes idosos com sintomas de leves a moderados e que não são bons candidatos à cirurgia podem ser acompanhados por meio de ressonâncias e campos visuais frequentes, se apresentarem¹.

Atualmente, a quimioterapia não é mais utilizada no tratamento dos meningiomas, embora estudos mais antigos sugerissem que antagonistas dos receptores de progesterona pudessem ser úteis^{50,51}.

Referências

1. LIU, G. T.; VOLPE, N. J.; GALETTA, S. L. **Neuro-ophthalmology: diagnosis and management**. 2. ed. Boston: Elsevier, 2010.
2. BEHBEHANI, R. Clinical approach to optic neuropathies. **Clinical ophthalmology**, v. 1, n. 3, p. 233-246, mar./abr. 2007.
3. BIANCHI, M. S. *et al.* Quantitative analysis of optic disc cupping in compressive optic neuropathy. **Ophthalmology**, v. 102, n. 3, mar. 1995.
4. MALLOY, A. K.; CHINGBU D. Anterior Temporal Chordoid Meningioma Causing Compressive Optic Neuropathy. **Optometry and vision science**, v. 88, n. 5, p. 645-651, maio 2011.

5. IRONSIDE, J. W. *et al.* **Diagnostic Pathology of Nervous System Tumors**. London: Churchill Livingstone, 2002.
6. ANAT-PAT - UNICAMP. **Astrocitomas - glioblastomas. oligodendrogliomas, ependimomas**. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/taneugliomas.html>. Acesso em: 03 abr. 2018.
7. ANAT-PAT - UNICAMP. **Astrocitomas difusos - microscopia e classificação**. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/bineuastrocitomamicro.html#classif>. Acesso em: 03 abr. 2018.
8. WRIGHT, J. E.; MCNABB, A. A.; MCDONALD, W. I. Optic Nerve Glioma and the Management optic Nerve Tumours in the Young. **British Journal of Ophthalmology**, v. 73, p. 964-967, 1989.
9. TORRES, L. F. *et al.* Gliomas do nervo óptico, estudo de 11 casos. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 54, p. 280-283, 1996.
10. VIEGAS, M. T. *et al.* Glioma de nervo óptico: achados neuro-ofthalmológicos em paciente com neurofibromatose tipo I. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 66, n. 6, p. 406-410, dez. 2007.
11. DUTTON, J. J. Gliomas of the Anterior Visual Pathways. **Survey of Ophthalmology**, v. 38, p. 427-452, 1994.
12. FAUTO, N.; KUMAR, V. **Robbins & Cotran - Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
13. TROBE, J. D.; GLASER, J. S. Quantitative Perimetry in Compressive Optic Neuropathy and Optic Neuritis. **Archives of Ophthalmology**, v. 96, p. 1210-1216, 1978.
14. DUKER, J. S.; YANOFF, M. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus/Elsevier, 2011.
15. LOUIS, D. N. *et al.* **WHO Classification of Tumors of the Nervous System, Editorial and Consensus Conference working group**. Lyon: IARC Press, 2007.
16. BADKE, G. L. *et al.* Glioblastoma multiforme em idosos: uma revisão sobre seu tratamento com ênfase na abordagem cirúrgica. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, v. 33, n. 1, p. 45-51, 2014.
17. QUINN, T. O. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. **Neuro Oncology**, v. 18, supl. 5, p. v1-v75, 2016.
18. KOUL, R. *et al.* Glioblastoma Multiforme in Elderly population. **Journal of Neurosurgery**, v. 8, 2012.
19. POLLOCK, J. M. *et al.* Neurosarcoïdosis Mimicking a Malignant Optic Glioma. **Journal of Neuroophthalmology**, v. 28, n. 3, p. 214-216, 2008.
20. HOYT, W. F. *et al.* Malignant Optic Glioma of Adulthood. **Brain**, v. 96, p. 121-132, 1973.

21. PEARCE, W. H. *et al.* Abdominal Aortic Aneurysm. **Medscape**, [s. l.], 2014. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1979501-overview#a0101>. Acesso em: 10 abr. 2018.
22. JÚNIOR, A. T. S. *et al.* Estudo Retrospectivo: Prevalência de aneurismas cerebrais por topografia vascular no Hospital Evangélico Goiana. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, p. 209-223, set./dez. 2014.
23. SPOTTI, A. R. *et al.* Angiografia pela ressonância magnética nos aneurismas intracranianos. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 59, n. 2, p. 384-389, abr. 2001.
24. SANTOS, A. A.; OLIVEIRA M. A. Estudo Epidemiológico Retrospectivo de Aneurismas Cerebrais Saculares. *In: ENCONTRO LATINO-AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA*, 11.; *ENCONTRO LATINO-AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO*, 7., 2007, São José dos Campos. **Anais** [...]. São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba, 2007. p. 2058-2060.
25. CARNEIRO, D. S.; PORTELA, L. A.; MELO-SOUZA, S. E. Aneurismas dissecantes intracranianos da circulação posterior. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 351-360, 1992.
26. AMBROSI, P. B. **Aneurisma do segmento oftálmico da artéria carótida interna: características clínicas, angiográficas e resultados do tratamento endovascular**. 2010. Dissertação (Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.
27. CUNLIFFE, I. A. *et al.* Bilateral Optic Nerves Sheath Meningiomas in a Patient with Neurofibromatosis type 2. **British Journal of Ophthalmology**, v. 76, n. 5, p. 310-312, 1992.
28. BOSCH, M. M. *et al.* Optic Nerves Sheath Meningiomas in a Patient with Neurofibromatosis type 2. **Archives of Ophthalmology**, v. 124, n. 3, p. 379-385, 2006.
29. ACADEMIA AMERICANA DE OFTALMOLOGIA. Série de Ciência Clínica e Clínica. **Neuro-oftalmologia**. 2014-2015.
30. BICKERSTAFF, E. R.; SMALL, J. M.; GUEST, I. A. The Relapsing Course of Certain Meningiomas in Relation to Pregnancy and Menstruation. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 21, n. 2, p. 89-91, 1958.
31. WRIGHT, J. E.; CALL, N. B.; LIARICOS, S. Primary optic nerve meningiomas. **British Journal of Ophthalmology**, v. 64, n. 8, p. 553-558, 1980.
32. SIBONY, PA *et al.* Optic Nerves Sheath Meningiomas: Clinical Manifestations. **Ophthalmology**, v. 91, n. 11, p. 1313-1326, nov. 1984.
33. SARKIES, N. J. Optic Nerves Sheath Meningioma: Diagnostic Features and Therapeutic Alternatives. **Eye**, v. 1, pt. 5, p. 597-602, 1987.
34. JAKOBIEC, F. A. *et al.* Combined Clinical and Computed Tomographic Diagnosis of Orbital Glioma and Meningioma. **Ophthalmology**, v. 91, n. 2, p. 137-155, fev. 1984.

35. ZIMMERMAN, C. F.; SCHATZ, N. J.; GLASER, J. S. Magnetic Resonance Imaging of Optic Nerve Meningiomas: Enhancement with Gadolinium-DTPA. **Ophthalmology**, v. 97, n. 5, p. 585-591, maio 1990.
36. LINDBLOM, B.; TRUWIT, C. L.; HOYT, W. F. Optic nerves sheath Meningioma. Definition of Intraorbital, Intracanalicular, and Intracranial Componentes with Magnetic Resonance Imaging. **Ophthalmology**, v. 99, n. 4, p. 560-566, abr. 1992.
37. MAFEE, M. F.; GOODWIN, J.; DORODI, S. Opticnerve sheath meningiomas. Role of MR imaging. **Radiologic Clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 37-58, jan. 1999.
38. SALES-LLOPIS, J.; ABARCA-OLIVAS, J.; LÓPEZ-GARCÍA, R. Update: Planum sphenoidale meningioma. **Neurocirurgia**, [s. l.], 11 ago. 2016. Disponível em: <http://neurocirurgia.com/2016/08/11/update-planum-sphenoidale-meningioma/>. Acesso em: 12 abr. 2018.
39. DANESH-MEYER, H. V. *et al.* In Vivo Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Optical coherence Tomography Predicts Visual Recovery After Surgery for Parachiasmal Tumors. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 49, n. 5, p. 1879-1885, maio 2008.
40. GRISOLI, F. *et al.* Intrasellar Meningioma. **Surgical Neurology**, v. 20, n. 1, p. 36-41, 1983.
41. ROSENTEIN, J.; SYMON L. Surgical Management of Suprasellar Meningioma. Prognosis for Visual Function Following Craniotomy. **Journal of Neurosurgery**, v. 61, n. 4, p. 642-648, 1984.
42. ROSENBERG, L. F.; MILLER N. R. Visual Results After Microsurgical Removal of Meningiomas Involving the Anterior Visual System. **Archives of Ophthalmology**, v. 102, n. 7, p. 1019-1023, jul. 1984.
43. ANDREWS, B. T.; WILSON, C. B. Suprasellar Meningiomas: the Effect of Tumor Location on Postoperative Visual Outcome. **Journal Neurosurgery**, v. 69, n. 4, p. 523-528, out. 1988.
44. CHICANI, C. F.; MILLER, N. R. Visual Outcome in Surgically Treated Suprasellar Meningiomas. **Journal of Neuroophthalmology**, v. 23, n. 1, p. 3-10, mar. 2003.
45. SCHICK, U.; HASSLER, W. Surgical management of tuberculum sellae meningiomas: involvement of the optic canal and visual outcome. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 76, n. 7, p. 977-983, jul. 2005.
46. SCHICK, U. *et al.* Management of Meningiomas en Plaque of the Sphenoid Wing. **Journal of Neurosurgery**, v. 104, n. 2, p. 208-214, fev. 2006.
47. BASSIUONI, H.; ASGARI, S.; STOLKE, D. Tuberculum Sellae Meningiomas: Functional Outcome in a Consecutive Series Treated Microsurgically. **Surgical Neurology**, v.66, n. 1, p.37-44, jul. 2006.
48. MARGALIT, N. *et al.* Tuberculum and Diaphragma Sellar Meningioma: Surgical Technique and Visual Outcome in a Series of 20 cases Operated over a 2.5-year period. **Archives of Neurosurgery**, v. 149, n. 12, p.1199-1204, 2007.

49. KITANO, M.; TANEDA, M.; NAKAO Y. Postoperative Improvement in Visual Function in Patients with Tuberculum Sellae Meningiomas: Results of the Extended Transsphenoidal and Transcranial Approaches. **Journal of Neurosurgery**, v. 107, n. 2, p. 337-346, ago. 2007.
50. GRUNBERG, S. M. *et al.* Treatment of unresectable meningiomas with antiprogesteronea agent mifepristone. **Journal of Neurosurgery**, v. 74, n. 6, p. 861-866, jun. 1991.
51. GRUNBERG, S. M. *et al.* Long-term administration of mifepristone (RU486): Clinical Tolerance During Extended Treatment of Meningioma. **Cancer Investigation**, v. 24, n. 8, p. 727-733, dez. 2006.
52. VILELA, M. A. P. *et al.* **Nervo Óptico**. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2013.

37. NEUROPATIAS ÓPTICAS ISQUÊMICAS

Adriana Fernandes Urgell
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin

37.1. Introdução

A neuropatia óptica isquêmica (NOI) é uma neuropatia óptica aguda e presumivelmente vascular, em que há perda de visão súbita e muitas vezes irreversível¹. Constitui uma das principais causas de cegueira ou deficiência grave de visão em adultos e idosos, embora possa ocorrer em qualquer idade².

Baseando-se em seu fornecimento de sangue, o nervo óptico pode ser dividido em duas regiões distintas: a cabeça do nervo óptico, região quase totalmente vascularizada pelas artérias ciliares posteriores (ACP); e a parte posterior, vascularizada por várias outras fontes, incluindo os vasos piaais^{2,3}. Patológica e clinicamente, a isquemia aguda do nervo óptico resulta em dois tipos muito distintos de neuropatia óptica isquêmica: neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA), que compromete a cabeça do nervo óptico; e neuropatia óptica isquêmica posterior (NOIP), que compromete um segmento da parte posterior do nervo óptico^{3,4,5}.

A obstrução ao fluxo sanguíneo pode ocorrer com ou sem inflamação arterial concomitante. Por esse motivo, tanto a NOIA como a NOIP podem ser subdivididas em duas entidades distintas etiológica, patológica e clinicamente: a forma arterítica e a não arterítica. A NOIP tem, ainda, uma terceira categoria, a NOIP perioperatória^{3,6}.

37.2. Neuropatia óptica isquêmica anterior arterítica

37.2.1. Introdução

A neuropatia óptica isquêmica anterior arterítica (NOIAA) é uma emergência neurooftalmológica⁶, resultante de vasculite sistêmica⁴, que requer diagnóstico rápido e uso imediato de corticosteroides para prevenir uma eventual cegueira^{6,7}. Embora qualquer vasculite que

prejudique a circulação arterial do nervo óptico possa causar NOIAA, a arterite de células gigantes é a mais comum^{2,4,5}.

A NOIAA é responsável por 5% dos casos de neuropatia óptica isquêmica anterior^{4,8} e, bem como a arterite de células gigantes, é quase sempre vista em pessoas com idade superior a 50 anos, mais frequentemente em mulheres do que homens (4:1), com idade média de 70 anos^{2,6,9,10}. A perda de visão aguda – complicação mais temida desse transtorno – ocorre em 7% a 60% dos pacientes¹.

A arterite de células gigantes é a principal causa de NOIAA, mas outras condições mais raras também são citadas na literatura como potenciais etiologias, incluindo a herpes zoster, a artrite reumatoide, a policondrite recidivante, a arterite de Takayasu, o lúpus eritematoso sistêmico e a poliarterite nodosa^{4,11}.

37.3. Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica

37.3.1. Introdução

A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIAN) representa a grande maioria dos casos de NOIA^{4,19,20}. Ela é a neuropatia óptica aguda mais comum em pacientes com idade superior a 50 anos e é a segunda causa de cegueira permanente relacionada ao nervo óptico, ficando atrás apenas do glaucoma^{16,19}. A condição é causada pelo infarto da porção laminar ou retrolaminar da cabeça do nervo óptico, vascularizada pelas artérias ciliares posteriores curtas^{12,17}. Sua etiologia e sua fisiopatologia não são, no entanto, plenamente elucidadas^{17,20}. Atualmente, os tratamentos clínicos para NOIAN são principalmente empíricos, envolvendo uma ampla gama de agentes, a maioria dos quais não foram adequadamente estudados²².

37.3.2. Epidemiologia

A NOIAN representa aproximadamente 95% de todos os casos de NOIA, ocorrendo com uma taxa de incidência de cerca de 2 a 10 por 100.000 indivíduos²⁴⁻²⁸. Afeta, tipicamente, adultos caucasianos, de ambos os sexos, com idades entre os 57 e os 65 anos, apesar de existirem casos descritos em crianças, adultos jovens e idosos^{4,5,18}. A prevalência de diabetes melito em pessoas acometidas varia entre 5 e 40%²⁹.

37.3.3. Fisiopatologia / fatores relacionados

Existem estudos histopatológicos de NOIAN que documentam um infarto na região retrolaminar da cabeça do disco óptico, mas não existem estudos que demonstrem lesão vascular (inflamação ou outros processos oclusivos), tal como ocorre na NOIAA²².

Estudos angiográficos, com fluoresceína e verde de indocianina, na fase aguda de NOIAN, mostram atraso no preenchimento da circulação pré-laminar do disco óptico edemaciado, sem alterações da circulação coroideia. Isso sugere que a causa da NOIAN seja insuficiência circulatória nos ramos para-ópticos das artérias ciliares curtas posteriores^{4,20,21,22}.

Dentre os principais fatores de risco, destacam-se: escavação fisiológica excessivamente pequena ou ausente, decorrente de uma concentração estrutural da cabeça do nervo óptico; hipertensão arterial sistêmica; diabetes melito²⁹; hiperlipidemia; doença vascular do colágeno; síndrome do anticorpo antifosfolípide; hiper-homocisteinemia; eventos hipotensivos súbitos; cirurgia de catarata; e síndrome de apneia do sono²³. Segundo Hayreh, a hipotensão ocorrida durante o sono, principalmente quando associada à medicação anti-hipertensiva, pode comprometer a irrigação do disco óptico, o que justifica o fato de grande parte dos doentes com NOIAN (73,3%) notarem sua perda visual ao despertar.

37.3.4. Manifestações clínicas

A NOIAN se apresenta com perda de visão em um espaço de tempo que pode variar de horas a dias, muitas vezes descrita como bor-

ramento ou nebulosidade na região afetada do campo visual – que, na maioria das vezes, é na parte inferior¹⁶. É importante ressaltar que a presença de acuidade visual normal não exclui NOIAN^{19,31}. A NOIAN é geralmente indolor, apesar de desconforto ocular ser eventualmente referido. A perda visual não é acompanhada de cefaleias nem precedida de alterações transitórias da visão, como na NOIAA⁴.

A presença de edema de disco óptico na fase aguda é essencial para o diagnóstico. O edema pode ser difuso ou segmentar e geralmente ocorre com hiperemia. As hemorragias peripapilares são comuns, ao contrário dos exsudatos retinianos, que são raros⁴. A NOIAN pode se apresentar também com visão para cores reduzida, defeito de campo visual central ou altitudinal e atrofia óptica sem escavação (segmentar ou difusa) após a melhora do edema¹⁴.

Vale ressaltar que, sem tratamento, a NOIAN geralmente permanece estável, com a maioria dos casos mostrando nenhuma melhora significativa ou deterioração ao longo do tempo¹⁶.

37.3.5. Diagnóstico

O diagnóstico de NOIAN é predominantemente clínico, baseando-se na idade, no padrão de perda visual, na aparência do disco óptico e na presença de fatores de risco, e investigações específicas não são necessárias^{4,9,17,32}. A abordagem da NOIAN depende se estamos perante uma forma típica ou atípica. Nos doentes com NOIAN típica, não é necessário realizar estudo de neuroimagem; entretanto, naqueles com características atípicas de NOIAN, é necessária uma avaliação adicional para o diagnóstico diferencial de outras neuropatias ópticas anteriores, incluindo neurite óptica anterior e neuropatia óptica infiltrativa¹⁶. Em jovens, RNM pode ser de grande ajuda, enquanto, nos pacientes com idade superior a 50 anos, deve-se excluir NOIAA, solicitando-se VHS e PCR^{4,9,17,32}. Na maioria dos casos de NOIAN, a visão piora progressivamente ao longo de duas semanas e depois permanece estável ao longo do tempo³².

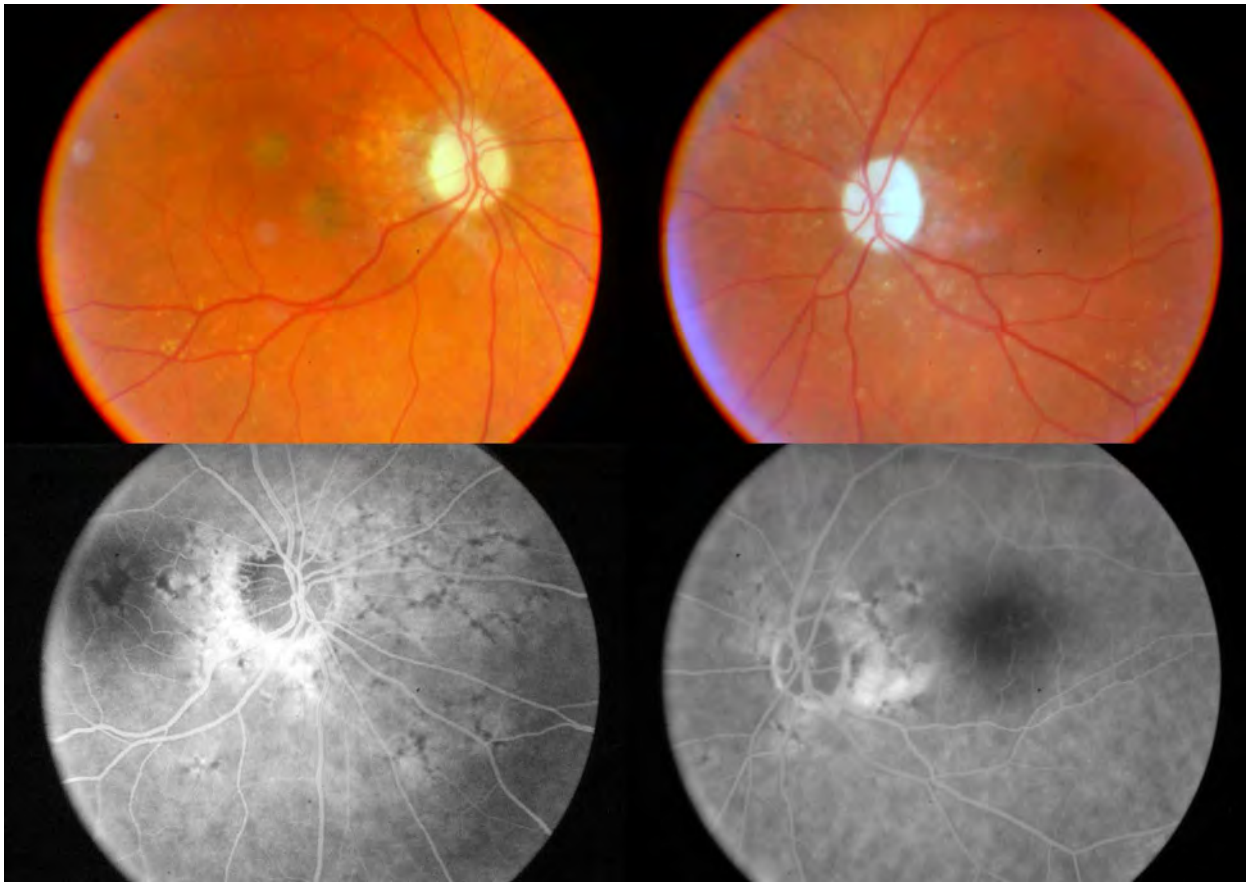


Figura 37.1. Neuropatia óptica isquêmica. OE pálido e atrófico, enchimento fluoresceínico comprometido. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 37.2. Neuropatia óptica isquêmica, palidez de disco. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 37.3. Edema pálido de disco. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

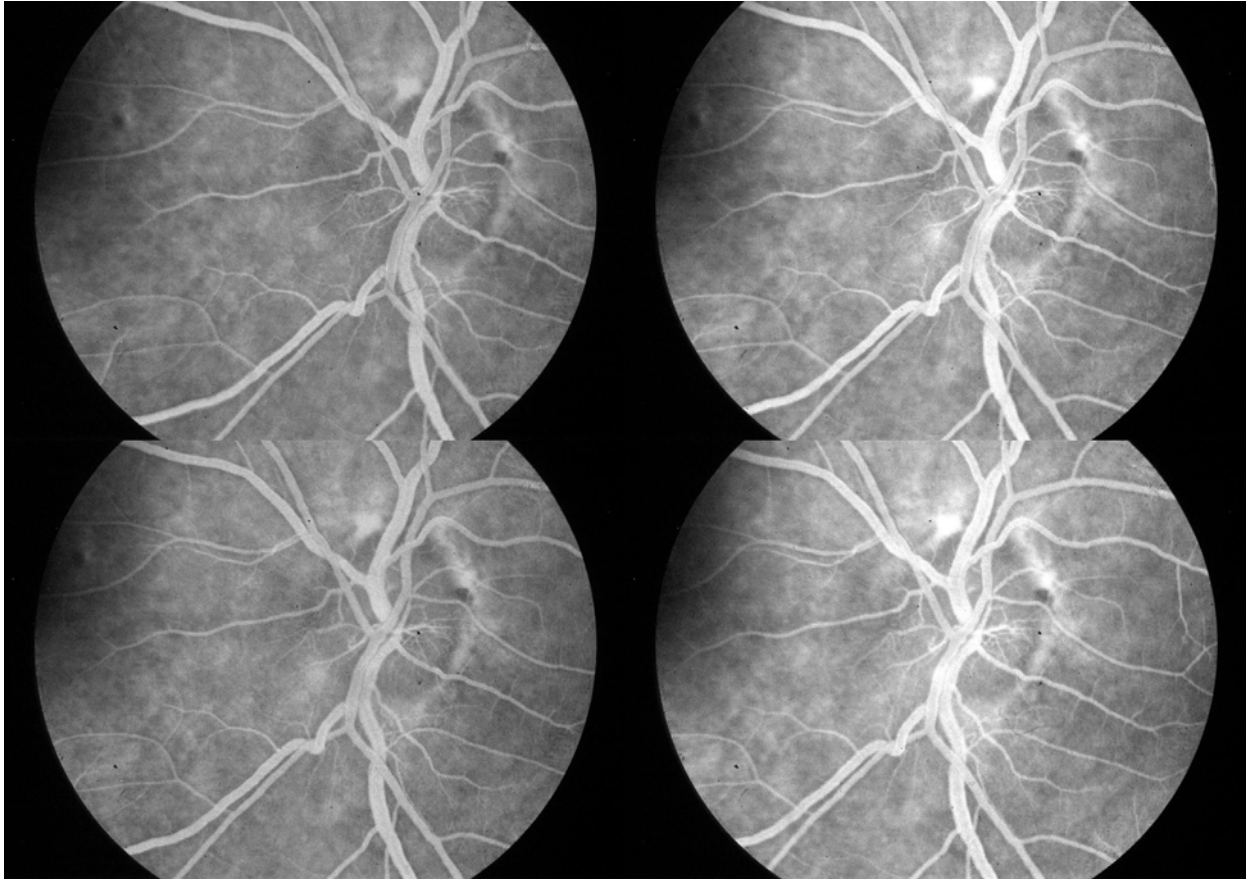


Figura 37.4. Angiografia fluoresceínica com enchimento comprometido. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

37.3.6. Tratamento

A relativa falta de compreensão dos mecanismos da doença faz com que não haja tratamento único e eficaz para a NOIAN^{33,32}. A maioria dos tratamentos propostos para a NOIAN é empírica e inclui uma ampla gama de agentes, que supostamente atuam na trombose, nos vasos sanguíneos ou no próprio edema do disco. Outros, supostamente, têm um efeito neuroprotetor. Embora diversas terapias sejam utilizadas, a maioria não foi adequadamente estudada e não há consenso sobre qual apresenta melhor eficácia^{2,3,4,16,17,32}. Dentre os tratamentos propostos não existe consenso^{2,3,4,16,17,32}.

37.4. Neuropatia óptica isquêmica posterior

37.4.1. Introdução

A neuropatia óptica isquêmica posterior (NOIP) é uma doença rara, cujo diagnóstico deve afastar outras causas de neuropatia óptica retrobulbar, tais como inflamatórias, tóxicas e compressivas^{12,33}. A NOIP pode ser classifica-

da em três subtipos: NOIP arterítica; NOIP não arterítica; e NOIP perioperatória^{3,4,33,34}.

37.4.2. Fisiopatologia / fatores relacionados

NOIP arterítica: muito mais rara do que a forma não arterítica, é causada por arterite de células gigantes, quando esta compromete a vascularização da parte posterior do nervo óptico^{3,4,12}. É uma manifestação pouco comum da ACG. Resulta de oclusão inflamatória das artérias ciliares curtas posteriores e/ou oftálmica^{4,12}.

NOIP não arterítica: a patogênese da NOIP não arterítica, bem como a da NOIA não arterítica, é de natureza multifatorial, com uma variedade de doenças sistêmicas, outros fatores de risco vascular e fatores de risco locais^{3,12}. Apresenta prevalência de fatores de risco ateroscleróticos e de doenças vasculares, tais como hipertensão arterial, diabetes melito, doença arterial carotídea, doença cardíaca isquêmica, doença vascular periférica, enxaqueca

e doença cerebrovascular – maior do que a população geral^{3,4,9,12}.

NOIP perioperatória: é uma complicação de procedimentos cirúrgicos, principalmente de cirurgia de coluna vertebral e de dissecação radical do pescoço^{3,4,9,12}. Os principais fatores de risco implicados na NOIP perioperatória são: hipotensão intraoperatória grave e prolongada; duração da cirurgia (tempo anestésico > 6h); hemorragia intraoperatória (> 1.000 mL); hemodiluição (uso de fluidos de substituição); anemia; edema orbitário; e compressão orbitária^{3,4,9,12}.

37.4.3. Manifestações clínicas

Na maioria das vezes, a NOIP arterítica e a não arterítica se apresentam com perda visual monocular, indolor e súbita⁴. A forma perioperatória ocorre mais comumente em qualquer momento a partir do despertar da anestesia até quatro a sete dias depois. Pode ser uni ou bilateral, com déficit parcial ou completo¹⁴.

O exame oftalmológico revela diminuição da acuidade visual, discromatopsia e defeito pupilar aferente relativo⁴. Os discos ópticos podem parecer normais inicialmente, mas, eventualmente, desenvolve-se edema pálido seguido por palidez. Desenvolvimento de atrofia óptica ocorre em um período entre quatro e oito semanas^{3,4,9,11}.

37.4.4. Diagnóstico

A NOIP é um diagnóstico de exclusão, sendo essencial realizar exames para excluir

outras patologias – principalmente a arterite de células gigantes –, para que se possa instituir a corticoterapia precoce e prevenir o envolvimento do olho contralateral⁹. O diagnóstico diferencial da NOIP inclui todas as neuropatias ópticas retrobulbares, enquanto, no contexto perioperatório, a NOIP deve ser distinguida de outras causas de diminuição da acuidade visual perioperatória, como oclusão da artéria central da retina, infarto cerebral, lesão do globo ocular e apoplexia pituitária. A realização de ressonância magnética cerebral e de órbitas é mandatária para excluir neuropatias inflamatórias, infiltrativas ou compressivas^{3,4,11}.

Assim, propõe-se que a combinação dos seguintes achados seja altamente sugestiva de NOIP^{2,3,4,11}:

- a) Diminuição da acuidade visual e do campo visual.
- b) Defeito pupilar aferente ipsilateral, a menos que a lesão seja bilateral.
- c) Aparência normal do disco óptico na apresentação.
- d) Exclusão de outras causas oftalmológicas (por exemplo, oclusão vascular da retina, glaucoma, cicatriz coriorretiniana).
- e) Exclusão de outras causas de neuropatia óptica, como compressiva, desmielinizante e inflamatória.
- f) Desenvolvimento de atrofia óptica entre quatro e oito semanas.

Referências

1. LIU, G.; VOLPE, N.; GALETTA, S. **Neuro-ophthalmology**. 2. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010.
2. HAYREH, S. Management of Ischemic Optic Neuropathies. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 59, n. 2, p. 123, 2011.
3. HAYREH, S. Posterior Ischaemic Optic Neuropathy: Clinical Features, Pathogenesis and management. **Eye**, v. 18, n. 11, p. 1188-1206, 2004.
4. MEIRA, D. **Neurooftalmologia Baseada na Evidência: Neuropatias ópticas isquêmicas**. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 2014.

5. KIDD, D.; NEWMAN, N.; BIOUSSE, V. **Neuro-ophthalmology**. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2008.
6. CATALIN, D.; NINA, S. **Giant Cell Arteritis and Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathies**. [S. l.]: IntechOpen, 2013.
7. MICHELLE STEPHENSON, C. Diagnosing and Managing Ischemic Optic Neuropathy. **Review of Ophthalmology**, [s. l.], 9 out. 2010. Disponível em: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/diagnosing-and-managing-ischemic-optic-neuropathy>. Acesso em: 17 jan. 2018.
8. LOS REYES, R. A. R.; SWISHER, J.; LEE, A. D. Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (AAION) **EyeWiki**, [s. l.], jan. 2018. Disponível em: [http://eyewiki.aaio.org/Arteritic_Anterior_Ischemic_Optic_Neuropathy_\(AAION\)_#Epidemiology_and_Pathogenesis](http://eyewiki.aaio.org/Arteritic_Anterior_Ischemic_Optic_Neuropathy_(AAION)_#Epidemiology_and_Pathogenesis). Acesso em: 15 jan. 2020.
9. HAYREH, S. Ischaemic Optic Neuropathy. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 48, n. 3, p.171-94, 2000.
10. SCHIEFER, U.; WILHELM, H.; HART, W. **Clinical Neuro-Ophthalmology**. New York: Springer, 2007.
11. AGARWAL, A. **Manual of Neuro-ophthalmology**. New Delhi, India: Jaypee Brothers, 2009.
12. BOWLING, B.; KANSKI, J. **Kanski's clinical ophthalmology**. 8. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016.
13. LIAO, Y.; HWANG, J. Treatment of Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Clues from the Bench. **Taiwan Journal of Ophthalmology**, v. 4, n. 1, p. 9-16, 2014.
14. GERSTENBLITH, A.; RABINOWITZ, M. **The Wills eye manual**. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott & Wilkins, 2012.
15. BREUER G. S.; NESHER, R.; NESHER, G. Effect of Biopsy Length on the Rate of Positive temporal artery biopsies. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 27, n. 1, supl. 52, p. S10-S13, 2009.
16. MILLER, N.; ARNOLD, A. Current Concepts in the Diagnosis, Pathogenesis and Management of Nonarteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. **Eye**, v. 29, n. 1, p. 65-79, 2014.
17. KERR, N.; CHEW, S.; DANESH-MEYER, H. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: A review and update. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 8, p. 994-1000, 2009.
18. BERRY, S. *et al.* Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: cause, effect, and management. **Eye Brain**, v. 9, p. 23-28, 2017.
19. HAYREH, S.; ZIMMERMAN, M. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: natural history of visual outcome. **Ophthalmology**, v. 115, n. 2, p. 298-305, 2008.

20. BERNSTEIN, S.; JOHNSON, M.; MILLER, N. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) and its Experimental Models. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 30, n. 3, p. 167-187, 2011.
21. SZYMBORSKA, W. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy, Enigma Variations. **Archives of Ophthalmology**, v. 117, n. 3, p. 386-388, 1999.
22. LI, A. *et al.* A New Characterization for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 10, p. 18681-18688, 2015.
23. BOWLING, B.; KANSKI, J. Kanski **Oftalmologia Clínica**. 8. ed. [S. l.]: Elsevier, 2017.
24. JONAS, J. *et al.* Optic Nerve Head Change in Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Its Influence on Visual Outcome. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e37499, 2012.
25. JOHNSON, L. N.; ARNOLD, A. C. Incidence of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic neuritis (AION. population based study). **Journal Neuroophthalmology**, v. 14, n. 1, p. 38-49, 1994.
26. HATTENHAUER, M. G. *et al.* Incidence of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 123, n. 1, p. 103-107, 1997.
27. WANG, Y.; XU, L.; JONAS, J. B.; Frequency of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Adult Chinese: The Beijing Eye Study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 91, n. 3, p. 401, 2007.
28. XU, L.; WANG, Y.; JONAS, J. B.; Incidence of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Adult Chinese. The Beijing Eye Study. **European Journal of Ophthalmology**, v. 17, n. 3, p. 459-460, 2007.
29. LEE, M. *et al.* Incidence of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Increased Risk Among Diabetic Patients. **Ophthalmology**, v. 118, n. 5, p. 959-963, 2011.
30. HAYREH, S.; ZIMMERMAN, M. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: natural history of visual outcome. **Ophthalmology**, v. 115, n. 2, p. 298-305, 2008.
31. HAYREH, S. Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual outcome. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 41, p. 1-25, 2014.
32. ATKINS, E. *et al.* Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. **Survey in Ophthalmology**, v. 55, n. 1, p. 47-63, 2010.
33. AMIGO, M.; GHIRELLI, W. Neuropatia óptica isquêmica posterior como complicação pós-cirurgia de blefaroplastia. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 70, n. 6, p. 422-425, 2011.
34. FLANARY, W.; PHILLIPS, D.; KARDON, R. Posterior Ischemic Optic Neuropathy. **Eye Rounds.org**, Iowa, 3 abr. 2015. Disponível em: <https://webeye.opthth.uiowa.edu/eyeforum/cases/212-PION.htm>. Acesso em: 2 mar. 2021.
35. VILELA, M. A. P. *et al.* **Nervo Óptico**. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2013.

38. ESCLEROSE MÚLTIPLA

Amanda Thum Welter
Carla Bastos Costa Almeida
Gabriela Brandão
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin

38.1. Definição

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante inflamatória que afeta o sistema nervoso central (SNC), que se acredita resultar da interação de fatores genéticos e ambientais que permanecem apenas parcialmente compreendidos^{2,3}. A patogênese da esclerose múltipla também é complexa e não completamente entendida, mas os princípios subjacentes à doença parecem ser inflamação e neurodegeneração⁴. Sua evolução é extremamente variável, mas a maioria dos pacientes apresenta, inicialmente, episódios recorrentes com recuperação completa ou praticamente completa, intercalados por períodos de remissão clínica da doença¹. A disponibilidade crescente de um tratamento efetivo para a EM, em associação aos dados que sugerem a importância do tratamento precoce, faz o diagnóstico rápido e acurado ser necessário¹.

38.2. Epidemiologia

A EM afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo. Ela apresenta distribuição global mais frequente à medida em que se afasta da linha do Equador, tanto no sentido norte como sul^{1,5}. Estima-se que haja maior incidência nos países da Europa e da América do Norte em relação aos da América do Sul^{1,6}. Nesta última, a prevalência é de cinco casos por 100 mil habitantes. No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, há cerca de 35 mil pacientes com EM. É interessante notar que, tal como colocado anteriormente, observa-se uma influência geográfica, sendo a doença mais comum nas regiões Sul e Sudeste (mais distantes da linha do Equador)^{1,7}.

No que se refere à distribuição entre os sexos, as mulheres são duas vezes mais afeta-

das do que os homens¹. Com relação à idade, a EM geralmente se manifesta entre os 20 e os 40 anos, sendo incomum na infância⁸.

38.3. Achados clínicos

A EM é a segunda causa mais comum de disfunção neurológica em adultos jovens no mundo, ficando atrás apenas do trauma. Há grande variedade de expressão da doença, no que se refere tanto à sua gravidade quanto ao tempo de desenvolvimento. Geralmente, ela se inicia como um surto caracterizado por fraqueza dos membros, com perda de força, velocidade, destreza e com fraqueza induzida pelo exercício⁸⁻¹⁰. Além do envolvimento da motricidade, manifestações iniciais comuns incluem sintomas sensitivos, neurite óptica unilateral e síndrome tronco cerebral/cerebelo^{9,11,12}.

38.4. Consequências oftalmológicas da EM

38.4.1. Neurite óptica

O diagnóstico diferencial para suspeita de neurite óptica é amplo. A neurite óptica devido à esclerose múltipla subjacente apresenta tipicamente uma redução dolorosa, aguda e unilateral da acuidade visual, que atinge seu pico em poucos dias e começa a se recuperar em algumas semanas¹³. Uma apresentação hiperaguda deve levantar suspeita de processo vascular, enquanto uma apresentação mais insidiosa deve levantar suspeita de distúrbio infiltrativo, como neurosarcoïdose, de processo metabólico tóxico, como deficiência de B12, ou de síndrome paraneoplásica, embora a PPMS raramente apresente piora gradual da visão devido à neuropatia óptica progressiva¹⁴.

A bilateralidade simultânea é possível, mas incomum, e deve levantar a suspeita de processos como doenças do espectro da neuromielite óptica (NMOSD), neurosarcoïdo-

se ou neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON), especialmente no contexto de uma história familiar positiva. Na neurite óptica relacionada à esclerose múltipla, a dor com movimentos oculares está tipicamente presente, sendo de natureza leve a moderada¹³. A perda visual indolor deve levar à consideração de uma causa vascular, especialmente em pacientes idosos, ou LHON, enquanto a dor severa é mais comum em NMOSD. Fosfenas e cintilações podem estar presentes¹⁵. O exame geralmente revela deficiências na acuidade visual, na sensibilidade ao contraste e na discriminação de cores, bem como defeito pupilar aferente¹⁶. O escotoma central é comum, e uma variedade de defeitos no campo visual é possível. O exame fundoscópico é frequentemente normal, mas o edema do disco óptico pode estar presente¹⁷.

Má recuperação, mesmo sem esteroides, é incomum na esclerose múltipla e mais sugestiva de LHON ou de NMOSD^{16,17}.

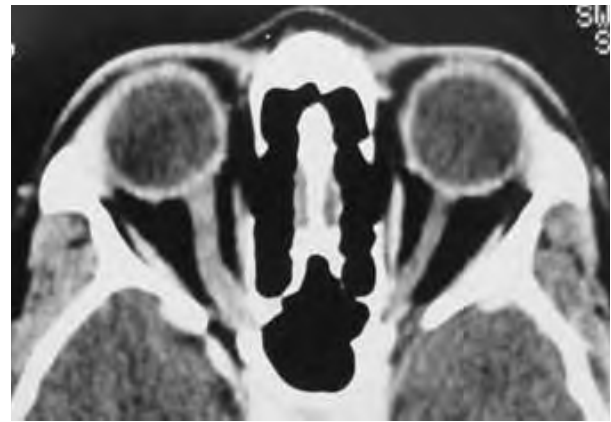


Figura 38.1. TC mostrando espessamento do nervo óptico E (neurite). **Fonte:** acervo de Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

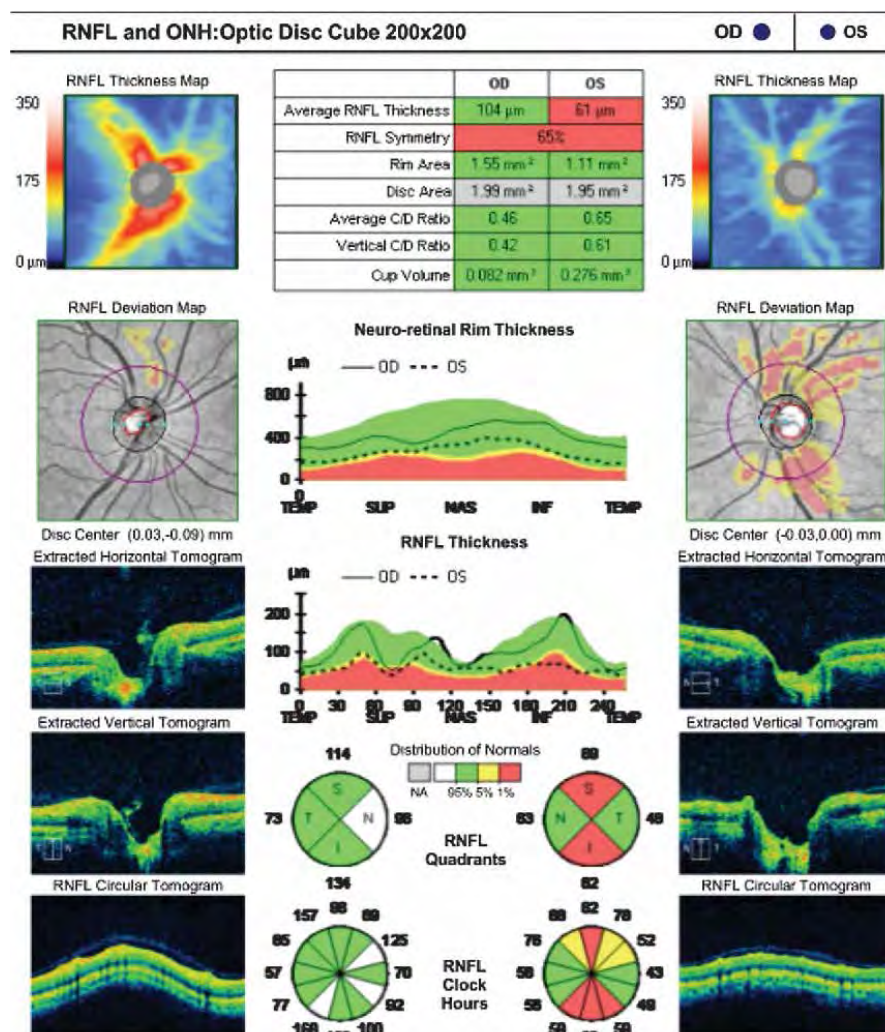


Figura 38.2. Tomografia de coerência óptica mostrando atrofia da camada de fibras nervosas no seguimento de paciente com esclerose múltipla e neurites subclínicas. **Fonte:** acervo de Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

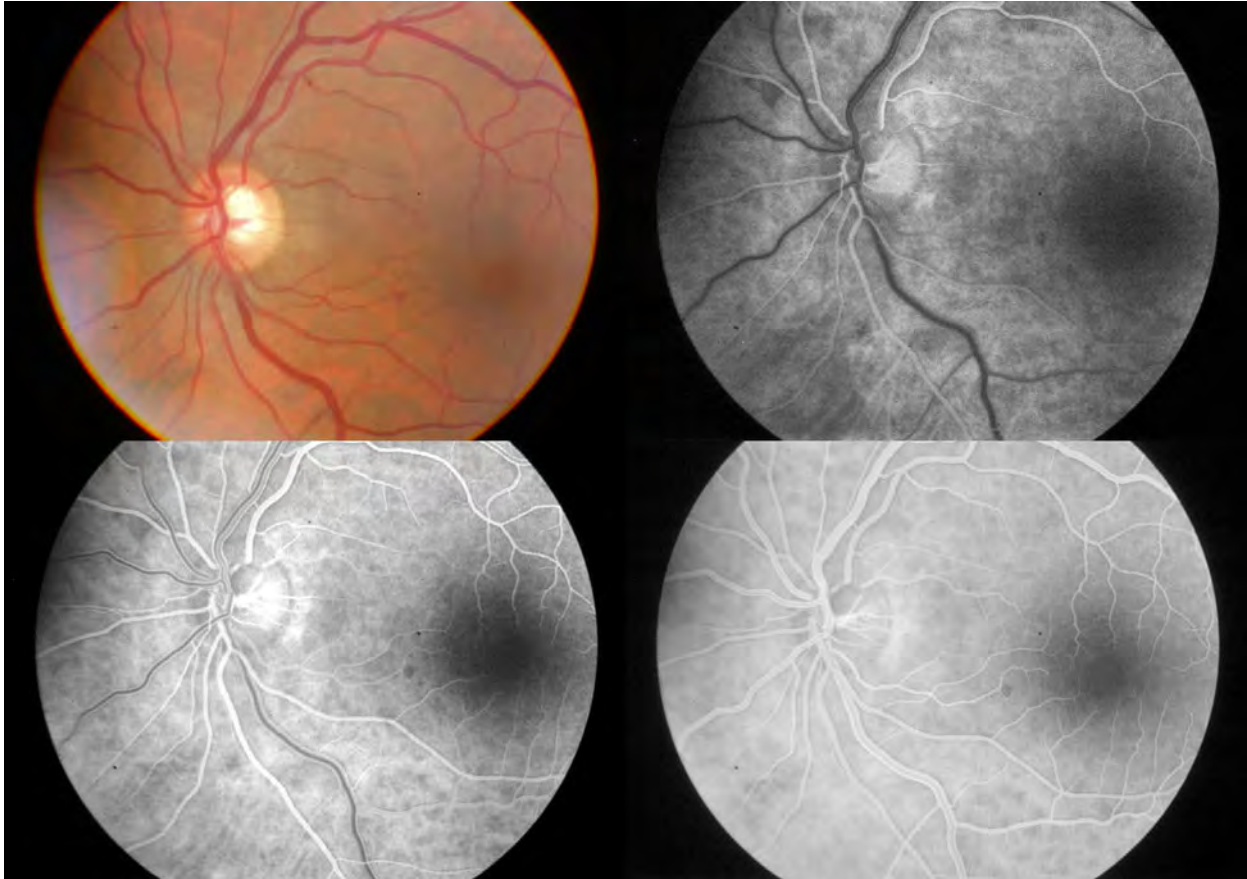


Figura 38.3. Composição retinoangiográfica. Disco óptico normal em paciente com severa perda de visão central e pupila de Marcus-Gunn. Neurite. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

38.4.2. Oftalmoplegia internuclear

O fascículo longitudinal medial (FLM) do olho une os motoneurônios do músculo reto medial de um lado com os motoneurônios do músculo reto lateral do outro^{18,19}. As fibras excitatórias do FLM inervam o núcleo do músculo reto medial do mesmo lado¹⁹⁻²¹. Assim sendo, a lesão do FLM (causada, por exemplo, pela esclerose múltipla) leva à perda do movimento de adução do olho ipsilateral e ao nistagmo horizontal do olho contralateral. Esse movimento, com preservação da convergência, recebe o nome de oftalmoplegia internuclear (OI)¹⁹. A EM é a causa mais frequente de OI^{22,23}. Dessa forma, frente à presença de OI, o diagnóstico de EM deveria ser sempre lembrado²⁴.

38.4.3. Outras anormalidades oftalmológicas observadas na EM

38.4.3.1. Anormalidades da sensibilidade ao contraste

A anormalidade da sensibilidade ao contraste é considerada o achado assintomático mais sensível na detecção da EM^{10,25}. No estudo de Araújo¹⁵, mais de dois terços dos pacientes com EM que não apresentavam sintomas visuais e história prévia de NO possuíam redução da sensibilidade ao contraste, a qual foi relacionada à presença de alterações objetivas no exame clínico neuro-oftalmológico (atrofia óptica), de discromatopsias e de alterações do campo visual. O teste de sensibilidade ao contraste pode ser usado também no seguimento oftalmológico dos pacientes com EM²⁶.

38.4.3.2. Anormalidades da visão cromática

As anormalidades da visão cromática correspondem a alterações da sensação visual, causadas pela absorção de fóton pelos pigmentos da retina²⁷. Essas podem ser classificadas em congênitas e adquiridas²⁸. Na EM, as anormalidades são adquiridas, tendo já sido relatados pacientes com discromatopsia seletiva, envolvendo os eixos azul-amarelo e vermelho-verde^{10,25}. Não há estudos indicando a frequência das anormalidades da visão cromática em pacientes com EM, mas, de modo geral, não existe predomínio quanto ao sexo²⁸. A gravidade de tais alterações pode estar relacionada ao tempo da evolução da EM, à idade ao diagnóstico e à idade ao primeiro sintoma¹⁰. Além disso, pode haver diferença no grau de acometimento entre os dois olhos, sendo fundamental examiná-los separadamente²⁸.

Em relação ao diagnóstico dessa doença, não há um teste considerado padrão-ouro (existem mais de 20 diferentes)²⁷⁻²⁹. Os mais

comumente utilizados são as pranchas pseudoisocromáticas, os testes de arranjo ou ordenamento de matizes, de equalização e de nomeação, e os testes computadorizados²⁸.

38.4.3.3. Anormalidades do campo visual

As anormalidades do campo visual em pacientes com EM podem ser classificadas em difusas ou localizadas, sendo que a ocorrência de ambas é semelhante. Essas alterações podem ser encontradas de forma mais grave em pacientes com EM que já tiveram surtos de NO^{10,25}.

Os defeitos de campo visual na EM são variados e não apresentam padrões específicos. Em estudos realizados, nos quais se analisou a ocorrência de distúrbios de campos visuais em pacientes portadores da doença, o escotoma arqueado e o defeito paracentral foram os achados mais frequentes. Já o escotoma central e as alterações periféricas são menos comuns^{10,29,30}.

Referências

1. ROWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. **MERRIT - Tratado de Neurologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
2. SAWCER, S.; FRANKLIN, R. J.; BAN, M. Multiple Sclerosis Genetics. **Lancet Neurology**, v. 13, p. 700-709, 2014.
3. BELBASIS, L. *et al.* Environmental risk Factors and Multiple Sclerosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta Analysis. **Lancet Neurology**, v. 14, p. 263-273, 2015.
4. KATZ, S. I. Classification, Diagnosis, and Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, v. 28, n. 3, p. 193-205, 2015.
5. MACHADO, S. *et al.* **Recomendações de Esclerose Múltipla**. São Paulo: Omnifarma, 2012.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION; MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. **Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008**. Geneva: World Health Organization, 2008.
7. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). Disponível em: www.abem.org.br. Acesso em: 28 fev. 2018.
8. HAUSER, S. L. *et al.* Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. *In: Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 4. ed. Nova York: McGraw-Hill Education, 2017. p. 512-531.

9. LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: Results of an International Survey. **Neurology**, v. 46, p. 907-911, 1996.
10. ARAÚJO, C. R. **Alterações visuais assintomáticas na esclerose múltipla**. 2009. Tese (Doutorado em Oftalmologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.
11. MILLER, D. *et al.* Clinically Isolated Syndromes Suggestive of Multiple Sclerosis, part I: Natural History, Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis. **Lancet Neurology**, v. 5, n. 4, p. 181-188, 2005.
12. THOMPSON, A. J. *et al.* Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. **Lancet Neurology**, v. 17, p. 162-173, 2018.
13. OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. The Clinical Profile of Optic Neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Archives of Ophthalmology**, v. 9, p. 1673-1678, 1991.
14. MILLER, D. H.; LEARY, S. M. Primary-progressive Multiple Sclerosis. **Lancet Neurology**, v. 6, p. 903-912, 2007.
15. PETZOLD, A. *et al.* The Investigation of Acute Optic Neuritis: a Review and Proposed Protocol. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, p. 447-458, 2014.
16. BERMEL, R. A.; BALCER, L. J. Optic Neuritis and the Evaluation of Visual Impairment in Multiple Sclerosis. **Continuum**, v. 19, p. 1074-1086, 2013.
17. HICKMAN, S. J. *et al.* Management of Acute Optic Neuritis. **Lancet**, n. 360, p. 1953-1962, 2002.
18. TRUEX, R. C.; CARPENTER, M. B. **Neuroanatomia Humana**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1943.
19. CARPENTER, M. B.; STROMINGER, M. L. The Medial Longitudinal Fasciculus and Disturbances of Conjugate Eye Movements in the Monkey. **Journal of Comparative Neurology**, v. 125, p. 41, 1965.
20. VILELA, M. A. P. *et al.* **Nervo Óptico**. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2013.
21. POLA, J.; ROBINSON, D. An Explanation of eye Movements Seen in Internuclear Ophthalmoplegia. **Archives of Neurology**, v. 33, p. 447, 1976.
22. POSER, C. M. Diseases of the myelin sheath. *In: Clinical Neurology*, Vol 2. Philadelphia: Harper & Row, 1981. p. 1-70.
23. WALTON, J. N. **Brain's Diseases of the Nervous System**. Oxford: Oxford University Press, 1977.
24. MÜRI, R. M.; MELENBERG, O. The Clinical Spectrum of Internuclear Ophthalmoplegia in Multiple Sclerosis. **Archives of Neurology**, v. 42, p. 851-855, 1985.

25. BARÃO, S. **Esclerose Múltipla**: Alteração da função visual. 2013. Disponível em: <http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/Esclerose.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2018.
26. BENSON, W. E. An introduction to color vision. *In: Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995. p. 1-19.
27. BRUNI, L. F.; CRUZ, A. A. V. Sentido cromático: tipos de defeitos e testes de avaliação clínica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 5, n. 69, p. 766-775, 2006.
28. MCLAREN, K. Defective Color Vision. II-Its diagnosis. **Journal of the Society of Dyers and Colourists**, v. 82, p. 382-387, 1996.
29. SIBINELLI, M. *et al.* Manifestações oculares em pacientes com esclerose múltipla em São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 63, n. 4, p. 287-291, 2000.

39. HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA (PSEUDOTUMOR CEREBRAL)

Adriana Fernandes Urgell
Luíza Almeida Sandrin
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin

39.1. Introdução

A hipertensão intracraniana idiopática (HII) é também conhecida como pseudotumor cerebral ou como hipertensão intracraniana benigna¹. No entanto, o termo “pseudotumor” se originou em uma época anterior à ressonância magnética, quando ainda não havia maneira fácil de descartar a presença de um tumor, enquanto o termo “hipertensão intracraniana benigna” sugere que a condição é inofensiva², quando pode estar associada à perda visual debilitante grave em até 25% dos casos³.

É uma síndrome de etiologia desconhecida⁴, na qual os pacientes apresentam sintomas e sinais de pressão intracraniana aumentada⁵, associados a papiledema, déficits neurológicos focais, aumento da pressão intracraniana (PIC) em punção lombar (PL), sem evidências clínicas, laboratoriais ou radiológicas de lesão em espaço intracraniano ou de inflamação meníngea^{6,7}. Apesar de a condição ser geralmente idiopática, ela também pode ser secundária à gravidez, a drogas, à obstrução venosa intra ou extracraniana e a certas doenças sistêmicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, doença de Lyme e síndrome da apneia do sono^{1,8,9}. Nesses casos, o termo “hipertensão intracraniana secundária” é mais adequado¹¹.

Essa condição foi descrita pela primeira vez como “meningite serosa” por Quincke em 1893. Os critérios diagnósticos foram feitos pela primeira vez por Dandy, em 1937, e foram posteriormente formulados em um conjunto de critérios diagnósticos (critérios modificados de Dandy) por Smith em 1985^{10,11}.

39.2. Epidemiologia

A HII é uma condição não rara na população geral, com incidência de um caso para cada 100.000 habitantes por ano¹². No entan-

to, em mulheres jovens e obesas (com índice de massa corporal igual ou superior a 30), a incidência gira em torno de 20 casos por 100.000 habitantes por ano, com relação mulher/homem variando de 4:1 até 15:1¹¹⁻¹⁴. Estudos demográficos na Líbia, na Arábia Saudita, no Iowa, na Louisiana, em Minnesota, na Irlanda do Norte e em Israel obtiveram resultados que apontam para essa alta preponderância em mulheres obesas^{6,14-17}.

Em um estudo prospectivo norte-americano feito por Wall e George com 50 pacientes, 47 deles eram obesos, e houve aumento de peso médio de 7,7 kg nos 12 meses que antecederam o início dos sintomas¹⁷. Outro estudo norte-americano, realizado em Detroit por Galvin e Van Stavern, com 71 pacientes, apontou que 66 deles (93%) eram mulheres e que 60 (88,2%) eram obesas⁶.

É uma condição incomum na infância, apresentando incidência de uma a duas vezes por ano em grandes hospitais de referência¹⁸.

39.3. Fisiopatologia

A pressão intracraniana (PIC) é determinada pela relação entre o conteúdo da caixa intracraniana (cérebro, líquido cefalorraquidiano [LCR] e sangue) e o seu volume²¹. Segundo a doutrina Monro-Kellie, a soma de volume desses três componentes é constante, e o aumento em um deles deve causar a diminuição recíproca em um ou em ambos os restantes^{22,23}.

No adulto normal, a PIC é de 5-13 mmHg, com pequenas variações devido às modificações da pressão arterial e da respiração. A PIC também varia com a postura, tosse e esforço. Um aumento sustentado da PIC para além de 15 mmHg é denominado “hipertensão intracraniana”²⁴.

A PIC pode se elevar quando houver aumento da produção ou diminuição da absorção de LCR através das granulações aracnoides. O aumento da pressão venosa causa diminuição na absorção de LCR. Além disso, a obstrução do fluxo normal de LCR e lesões em massa do cérebro fazem com que a pressão aumente¹³. A fisiopatologia da HII, no entanto, ainda não é plenamente compreendida^{4,10,11,12,19}. As diversas teorias existentes para explicar tal fenômeno incluem o excesso de produção do LCR, o edema cerebral difuso, a redução de absorção de LCR e o aumento da pressão venosa cerebral^{11,12}. As evidências para as duas primeiras teorias (aumento de produção de LCR e edema cerebral difuso) têm se mostrado incertas, enquanto a teoria da redução da absorção de LCR é hoje considerada a mais adequada¹¹. Não se sabe ao certo se o aumento da pressão venosa cerebral é causa ou consequência do fenômeno¹¹. Atualmente, uma das teorias mais aceitas para explicar a associação da HII com a obesidade é que existe um efeito mecânico direto, em que o aumento da pressão abdominal leva ao aumento da pressão torácica e, conseqüentemente, ao aumento da pressão venosa cerebral, que resulta em aumento da resistência nas granulações aracnoides¹².

39.4. Manifestações clínicas

Na maioria dos pacientes, a HII manifesta-se com dor de cabeça severa, distúrbios visuais e papiledema bilateral²⁵⁻²⁷. No entanto, pacientes podem ser assintomáticos em até 25% dos casos no momento do diagnóstico, tendo o papiledema sido identificado acidentalmente durante exames de rotina com oftalmologistas^{6,28}.

Embora, em alguns casos, a dor de cabeça apresente características de pressão intracraniana aumentada, tais como dor ao andar, diminuição da dor ao ortostatismo e exacerbação dela ao tossir e ao espirrar, em muitos casos, há carência de características específicas, podendo simular enxaqueca crônica, dores de cabeça de tipo tensional crônica ou ambas^{28,37}. Sinais de alerta são gerados pelo aumento da intensidade e/ou da frequência, bem como pelo aparecimento de sinais neurológicos anormais²⁸. O papiledema é um sinal crucial para o diagnóstico em praticamente todos os casos, e sua gravidade é um importante fator prognóstico²⁸. Os sinais encontrados na fundoscopia, que são particularmente importantes, incluem numerosas hemorragias e/ou extensos exsudados algodonosos, que devem ser reconhecidos como sinais de dano isquêmico².

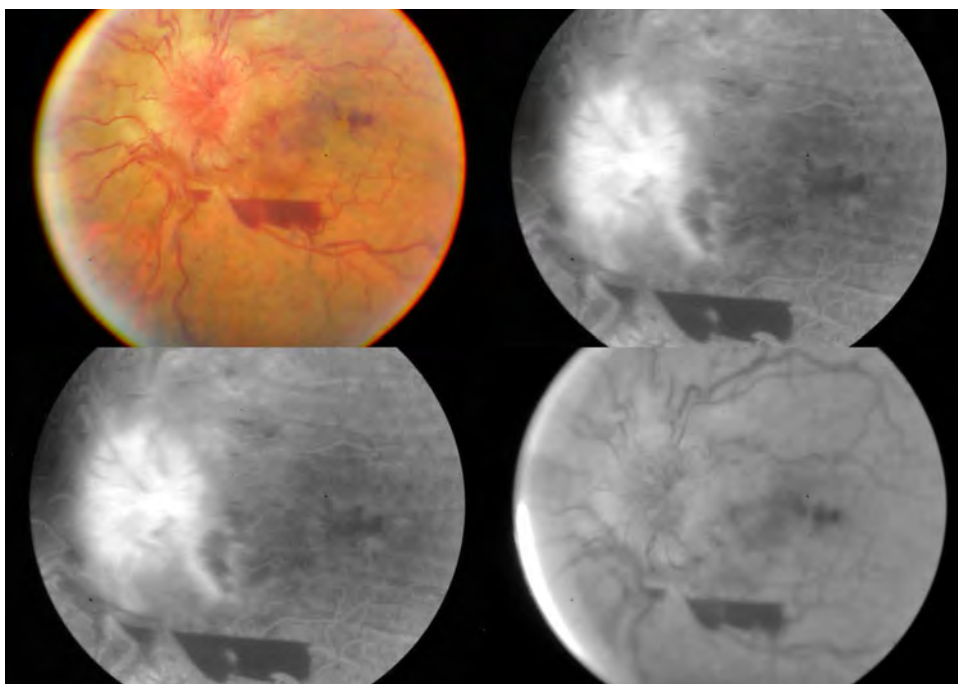


Figura 39.1. Retinografia e angiografia de caso com papiledema e síndrome da hipertensão endocraniana benigna. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 39.2. Angiografia fluoresceínica mostrando comprometimento capilares superficiais. **Fonte:** acervo do Instituto Ivo Corrêa-Meyer.

Os distúrbios visuais podem incluir perda progressiva de visão periférica em um ou em ambos os olhos. Normalmente, a perda de visão começa no quadrante inferior nasal, é seguida pela perda do campo visual central e, finalmente, pela perda de visão de cor²⁹. A perda visual repentina proveniente da hemorragia intraocular secundária pode ocorrer no papiledema crônico²⁹.

Obscurecimento visual transitório (uni ou bilateral), muitas vezes precipitado pelo ato de se levantar, de se flexionar ou de realizar esforço, ocorre em até 70% dos pacientes, mas frequentemente só é identificado no questionamento direto (obnubilação visual)²⁸. Outros sintomas incluem dor nas costas, zumbido pulsátil, tontura, fotofobia, dor no pescoço e diplopia^{20,37}.

A única complicação grave e permanente da HII é a cegueira progressiva decorrente de atrofia óptica pós-papiledema. À medida que os axônios do nervo óptico morrem, o grau aparente de papiledema pode diminuir, dando uma falsa sensação de melhora. Por esse motivo, os pacientes devem ser monitorados com exames de campo visual de forma regular²⁹.



Figura 39.3 Papiledema. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

39.5. Diagnóstico

Na avaliação inicial, deve-se investigar o uso de medicações e realizar exame que inclua pupilas, motilidade ocular extrínseca, visão cromática e avaliação do nervo óptico. Exames de imagem da órbita e do crânio, tais como ressonância magnética, também devem ser realizados. Qualquer paciente com papiledema precisa passar por exame de imagem imediatamente. Se normal, o paciente deve ser submetido a uma PL, para descartar outras causas de edema do nervo óptico e para determinar a pressão de abertura⁵.

Os critérios para o diagnóstico de hipertensão intracraniana idiopática são³:

A. Se sintomas ou sinais estiverem presentes, eles só podem refletir aqueles de hipertensão intracraniana generalizada (cefaleia, náuseas, vômitos, obscurecimentos transitórios da visão) ou papiledema.

B. Pressão intracraniana elevada documentada medida na posição de decúbito lateral.

C. Composição normal de LCR.

D. Nenhuma evidência de hidrocefalia, massa, lesão estrutural ou vascular na RM ou na TC com contraste.

E. Nenhuma outra causa de hipertensão intracraniana identificada.

39.6. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do papiledema é amplo e pode incluir obstrução do seio venoso, presença de massa intracraniana oculta e meningite crônica (incluindo carcinomatosas ou linfomatosas)²⁹. No entanto, se considerados apenas os diagnósticos que atendem aos critérios de Dandy modificados, a lista é limitada. Há evidências razoáveis das seguintes associações de doenças à hipertensão intracraniana: ácido nalidíxico, nitrofurantoína, indometacina ou cetoprofeno na síndrome de Bartter, intoxicação por vitamina A, ácido retinoico, terapia de reposição hormonal no hipotireoidismo, lítio e esteroides anabolizantes²⁰.

39.7. Tratamento

O enfoque do tratamento da HII é reduzir a PIC, objetivando, principalmente, a preservação da visão e o alívio da cefaleia³⁷. As recomendações gerais incluem avaliação e tratamento de potenciais fatores contribuintes, incluindo ganho de peso e obesidade, uso de medicação, anemia e apneia obstrutiva do sono, perda de peso e cefaleia. O gerenciamento imediato se baseia principalmente na duração dos sintomas, na avaliação da função visual e nas características dos pacientes⁴.

Obesidade e ganho de peso recente são bem conhecidos por estarem associados à HII. A perda de peso deve, portanto, ser rotineiramente recomendada para todos os pacientes com obesidade e HII. Em pacientes com mínimos sinais, sintomas e perda visual, um programa de controle de peso com dieta com baixo teor de sal e mudanças de estilo de vida, incluindo um programa de exercícios, é uma estratégia de tratamento inicial razoável³².

39.7.1. Tratamento medicamentoso

O tratamento farmacológico deve ser indicado a pacientes com doença leve a moderada³². A acetazolamida é o principal tratamento recomendado, mas outros medicamentos, tais como topiramato e furosemida, podem ser considerados quando a acetazolamida é mal tolerada. Os esteroides não são mais rotineiramente recomendados, mas podem ser considerados

para o tratamento a curto prazo de pacientes com apresentação fulminante enquanto aguardam intervenção cirúrgica^{4,11,17,32,35,37}.

A. Acetazolamida: não existe um regime de dosagem padronizado para acetazolamida. Uma dose inicial razoável é de 500 mg duas vezes ao dia, aumentando gradualmente até o máximo de 4 g por dia em duas doses diárias. Os aumentos de dose podem ser limitados devido a efeitos colaterais dependentes da dose.

B. Topiramato: não existe um regime de dosagem padronizado para topiramato. Pode ser iniciado com 25 mg uma vez por dia e titulado até 100 mg duas vezes ao dia, dependendo do benefício e dos efeitos colaterais.

C. Furosemida: é necessária apenas uma baixa dose de furosemida (por exemplo, 20 mg ou 40 mg uma ou duas vezes ao dia) na maioria dos pacientes.

D. Esteróide: a metilprednisolona pode ser administrada com uma dose de 1 g por dia, enquanto a intervenção definitiva é aguardada.

39.7.2. Punção lombar

Os sintomas de HII (por exemplo, cefaleia) geralmente melhoram após a punção lombar diagnóstica. Na maioria dos casos, a melhoria é transitória, mas ocasionalmente pacientes podem ter remissão duradoura após uma punção lombar. Deve-se levar em conta, no entanto, que esse procedimento é contraindicado para pacientes com massa intracerebral ou hidrocefalia obstrutiva, pois apresentam risco aumento de herniação^{4,11,17,32,35,37}.

39.7.3. Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica se fará necessária quando os outros tratamentos já citados não conseguirem prevenir a perda progressiva de visão ou quando o início da doença for fulminante. Os dois tratamentos cirúrgicos de uso comum são as derivações líquóricas (derivação ventrículo-peritoneal e derivação lombo-peritoneal) e descompressão da bainha do nervo óptico (DBNO). A escolha do procedimento depende da experiência do médico, bem como dos sintomas e dos sinais do paciente. Quando ambos estiverem disponíveis, o DBNO pode

ser preferível em pacientes que tenham sintomas relativamente leves, enquanto as derivações liquóricas podem ser preferíveis em pacientes com sintomas mais graves. A cirurgia bariátrica é um tratamento emergente que pode ser considerado para pacientes obesos mórbidos nos quais as tentativas de perda de peso não tiveram sucesso^{4,11,17,32,35,37}.

Referências

1. BOWLING, B.; KANSKI, J. **Kanski's Clinical Ophthalmology**. 8. ed. Sidney: Elsevier, 2016.
2. SCHIEFER, U.; WILHELM, H.; HART, W. **Clinical Neuro-Ophthalmology**. Berlin: Springer, 2007.
3. LIU, G.; VOLPE, N.; GALETTA, S. **Neuro-ophthalmology**. 2. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010.
4. BIOUSSE, V.; BRUCE, B.; NEWMAN, N. Update on the Pathophysiology and Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 83, n. 5, p. 488-494, 2012.
5. GERSTENBLITH, A.; RABINOWITZ, M. **The Wills Eye Manual**. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lipponcott & Wilkins, 2012.
6. GALVIN, J.; VAN STAVERN, G. Clinical Characterization of Idiopathic Intracranial Hypertension at the Detroit Medical Center. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 223, n. 2, p. 157-160, 2004.
7. DIGRE, K. Idiopathic Intracranial Hypertension Headache. **Current Pain and Headache Reports**, v. 6, n. 3, p. 217-225, 2002.
8. LEE, A.; BRAZIS, P. **Clinical pathways in neuro-ophthalmology: An Evidence-Based Approach**. 2. ed. New York: Thieme, 2003.
9. LEE, A. **Emergencies In Neuro-Ophthalmology: A Case Based Approach**. Singapura: World Scientific, 2010.
10. FRIEDMAN, D.; JACOBSON, D. Diagnostic Criteria for Idiopathic Intracranial hypertension. **Neurology**, v. 59, n. 10, p. 1492-1495, 2002.
11. BALL, A.; CLARKE, C. Idiopathic intracranial hypertension. **Lancet Neurology**, v. 5, n. 5, p. 433-442, 2006.
12. MONTEIRO, M.; MOURA, F. Aspectos Oftalmológicos da Síndrome da Hipertensão Intracraniana Idiopática (pseudotumor cerebral). **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 67, n. 4, p. 196-203, 2008.
13. DIGRE, K. *et al.* A Comparison of Idiopathic Intracranial Hypertension With and Without Papilledema. **Headache**, v. 49, n. 2, p. 185-193, 2009.

14. KESLER, A. *et al.* The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey. **European Journal of Neurology**, v. 21, n. 8, p. 1055-1059, 2014.
15. RADHAKRISHNAN, K. *et al.* Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): Descriptive Epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. **Archives of Neurology**, v. 50, n. 1, p. 78-80, 1993.
16. CRAIG, J.; MULHOLLAND, D.; GIBSON, J. Idiopathic Intracranial Hypertension; Incidence, Presenting Features and outcome in Northern Ireland (1991-1995). **Ulster Medical Journal**, v. 70, n. 1, p. 31-35, 2001.
17. WALL, M.; GEORGE, D. Idiopathic Intracranial Hypertension. A prospective study of 50 patients. **Brain**, v. 114, p. 155-180, 1991.
18. SOLER, D. *et al.* Diagnosis and Management of Benign Intracranial Hypertension. **Archives of Disease in Childhood**, v. 78, n. 1, p. 89-94, 1998.
19. PANIKKATH, R. *et al.* Intracranial hypertension and intracranial hypotension causing headache in the same patient. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 27, n. 3, p. 217-218, 2014.
20. WALL, M. Idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri). **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 8, n. 2, p. 87-93, 2008.
21. CARLOTTI JR., C.; COLLI, B.; DIAS, L. Hipertensão Intracraniana. **Medicina**, v. 31, n. 4, p. 552-562, 1998.
22. MOKRI, B. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF Volume Depletion. **Neurology**, v. 56, n. 12, p. 1746-1748, 2001.
23. WILSON, M. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 36, n. 8, p. 1338-1350, 2016.
24. SHARDLOW, E.; JACKSON, A. Cerebral Blood Flow and Intracranial Pressure. **Anaesthesia Intensive Care**, v. 9, n. 5, p. 220-223, 2011.
25. CARTA, F. *et al.* Idiopathic Intracranial Hypertension (pseudotumor cerebri): Descriptive epidemiology, Clinical Features, and Visual Outcome in Parma, Italy, 1990 to 1999. **European Journal of Ophthalmology**, v. 14, n. 1, p. 48-54, 2004.
26. MOLLAN, S. *et al.* A practical Approach to, Diagnosis, Assessment and Management of idiopathic intracranial hypertension. **Practical Neurology**, v. 14, n. 6, p. 380-390, 2014.
27. YRI, H. *et al.* Cognitive Function in Idiopathic Intracranial Hypertension: a Prospective Case-control Study. **British Medical Journal Open**, v. 4, n. 4, p. e004376, 2014.
28. MARSH, M.; NASHEF, L.; BREX, P. **Neurology and Pregnancy: Clinical Management**. Hoboken: Taylor and Francis, 2012.

29. GANS, M. Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. **Medscape**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1214410-overview>. Acesso em: 3 jan. 2018.
30. SAINDANE, A. *et al.* Association of MRI Findings and Visual Outcome in Idiopathic Intracranial Hypertension. **American Journal of Roentgenology**, v. 201, n. 2, p. 412-418, 2013.
31. SHAW, G.; MILLION, S. Benign Intracranial Hypertension: A Diagnostic Dilemma. **Case Reports of Otolaryngology**, v. 2012, p. 1-8, 2012.
32. THURTELL, M.; WALL, M. Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): Recognition, Treatment, and Ongoing Management. **Current Treatment and Options in Neurology**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2012.
33. HUNG, H.; KAO, L.; HUANG, C. Ophthalmic Features of Idiopathic Intracranial Hypertension. **Eye**, v. 17, n. 6, p. 793-795, 2003.
34. PÉREZ, M. *et al.* Primary Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leaks and Idiopathic Intracranial Hypertension. **Journal of Neuroophthalmology**, v. 33, n. 4, p. 327-334, 2013.
35. SUBRAMANIAN, P.; DAVE, S. Pseudotumor Cerebri: An Update on Treatment Options. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 62, n. 10, p. 996-998, 2014.
36. GIUSEFFI, V. *et al.* Symptoms and disease Associations in Idiopathic Intracranial Hypertension (pseudotumor cerebri): A case-control study. **Neurology**, v. 41, n. 2, p. 239-244, 1991.
37. JENSEN, R.; RADOJICIC, A.; YRI, H. The Diagnosis and Management of Idiopathic Intracranial Hypertension and the Associated Headache. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 9, n. 4, p. 317-326, 2016.
38. PURVIN, V.; KAWASAKI, A. **Common Neuro-Ophthalmic Pitfalls**. Leiden: Cambridge University Press, 2009.

40. PARESIAS MUSCULARES

Luíza Almeida Sandrin
Marlise de Castro Ribeiro
Ricardo Ribeiro Amin

40.1. Introdução

Os movimentos oculares têm como função dirigir e manter o olhar em um ponto de interesse, mantendo esse ponto focado na região da fóvea^{1,2}. Dessa forma, asseguram uma visão de alta acuidade nas atividades cotidianas, enquanto se coordenam com os movimentos do corpo e da cabeça³.

A realização dos movimentos oculares é responsabilidade do sistema oculomotor. Anatomicamente, ele é constituído por vias supranucleares⁴ e três pares de nervos cranianos que inervam seis pares de músculos extraoculares^{2,4}.

Antes de iniciar os estudos a respeito das parestias musculares, é necessário conhecer alguns termos⁵:

- Heterotropia: desvio manifesto, isto é, facilmente visualizável. Pode se manifestar como diplopia (visão dupla), no entanto, em crianças, a imagem do olho desviado é suprimida a nível cortical⁵.
- Heteroforia: desvio latente, ou seja, o desvio pode passar despercebido se não for realizado exame oftalmológico.

A maior parte dos indivíduos normais possui heteroforia leve, a qual é compensada pelo reflexo de fusão. No entanto, quando o reflexo de fusão não controla a “foria”, ela é descrita como descompensada e pode estar associada à diplopia (visão dupla)⁵.

- Tanto as heterotropias quanto as heteroforias podem ser classificadas de acordo com a direção do desvio pelos prefixos exo (para fora), eso (para dentro), hipo (para baixo) e hiper (para cima). Sendo assim, descreve-se que o paciente tem hipertropia ou exoforia, por exemplo⁵.

40.2. Nervo oculomotor

O nervo oculomotor (III par) tem função exclusivamente motora⁶. Ele é responsável pela inervação dos músculos reto medial, reto inferior, reto superior, oblíquo inferior e elevador da pálpebra superior⁵ e, ainda, por meio de fibras parassimpáticas, dos músculos esfíncter da pupila e ciliar². Para relembrar as funções dos músculos extraoculares supracitados, observe o Quadro 41.1:

Quadro 41.1. Ação dos músculos extraoculares com o olho em posição primária, isto é, olhando em frente com a cabeça ereta

Músculo	Ação primária	Demais ações
Reto medial	Adução	
Reto inferior	Depressão	Adução Extorsão
Reto superior	Elevação	Adução Intorsão
Oblíquo inferior	Extorsão	Elevação Abdução

Fonte: Bicas⁷.

40.2.1. Anatomia

O complexo nuclear do nervo oculomotor se localiza na região do mesencéfalo, ao nível dos colículos superiores, anterior ao aqueduto de Sylvius^{6,8}. O complexo nuclear do nervo oculomotor é dividido em núcleo motor principal e núcleo motor acessório (núcleos de Edinger-Westphal).

O núcleo motor principal divide-se em⁶:

- Subnúcleos do reto superior: pareados, cada um inerva o reto superior contralateral correspondente;
- Subnúcleos do reto inferior: pareados, cada um inerva o reto inferior ipsilateral correspondente;
- Subnúcleos do reto medial: pareados, cada um inerva o reto medial ipsilateral correspondente;
- Subnúcleos do oblíquo inferior: pareados, cada um inerva o oblíquo inferior ipsilateral correspondente;
- Subnúcleo do levantador da pálpebra superior: subnúcleo único, localizado na linha média que envia fibras para ambos os levantadores da pálpebra superior.

Os núcleos de Edinger-Westphal dão origem a fibras parassimpáticas que inervam ipsilateralmente o músculo esfíncter da pupila e o músculo ciliar^{2,4}.

Partindo do núcleo, as fibras do nervo oculomotor se dirigem anteriormente e passam medialmente ao núcleo rubro pela substância nigra e pelo trato corticoespinal, emergindo na fossa interpeduncular. Na sequência, passam entre a artéria cerebral posterior e a artéria cerebelar superior, traçando seu trajeto lateral e paralelo à artéria comunicante posterior para chegar ao seio cavernoso^{5,6,10}. Na região do seio cavernoso, o nervo oculomotor está lateral ao processo clinóide posterior. Perfura a dura-máter e atravessa o teto do seio cavernoso; assim, passa a se localizar lateral à parede do seio cavernoso⁶. A seguir, divide-se em ramos superior e inferior e adentra a órbita por meio da fissura orbitária superior^{10,11}.

40.2.2. Lesões

As paralisias de III par podem ser isoladas ou não. As paralisias isoladas são aquelas que não envolvem outros déficits neurológicos ou sintomas sistêmicos. Elas podem ser divididas em completas e incompletas. As completas afetam toda a musculatura intrínseca e extrínseca, as incompletas o fazem de forma parcial. A paralisia completa infranuclear de III par cursa ipsilateralmente com exotropia, hipotropia, ptose e pupila em midríase não reativa^{2,4}. A paralisia incompleta pode ter graus variáveis de limitação da adução, da elevação e da depressão do olho e pode apresentar uma pupila de normal a completamente não reativa à luz e à acomodação². As principais queixas dos pacientes são: queda da pálpebra, diplopia, visão turva, fotossensibilidade e anisocoria^{8,11}.

40.2.2.1. Lesão nuclear

Em geral, a paralisia nuclear causa disfunção dos músculos reto inferior, reto medial e oblíquo inferior ipsilaterais, combinada a ptose bilateral e disfunção do reto superior contralateral^{4,5}. Se a lesão nuclear for mais rostral, é provável que ocorra disfunção pupilar ipsilateral com manutenção da função normal das pálpebras^{4,8}. Já em lesões mais caudais, a ptose bilateral é chamativa e pode, inclusive, ser o único achado⁸. Quanto às etiologias, destacam-se: doença vascular (infarto ou hemorragia), neoplasias primárias ou metastáticas e abscessos^{5,8,11}. Das doenças vasculares, a trombose de pequenos vasos perfurantes da artéria basilar ou trombose ou embolia do terço distal da artéria basilar são comuns⁸. A obstrução ao fluxo sanguíneo por trombose na região distal da artéria basilar tem como fatores de risco: hipertensão, diabetes melito, obesidade, hiperhomocisteinemia e etilismo¹².

40.2.2.2. Lesão fascicular

As lesões fasciculares de III par afetam o nervo oculomotor depois dele ter deixado a região nuclear; por isso, o acometimento ocular é unilateral^{2,6}. Quanto às etiologias, essas se assemelham às nucleares⁸, compreendendo lesões isquêmicas, infiltrativas⁶ e, ainda, como

os fascículos são constituídos por substância branca, doenças demielinizantes¹³. Outras causas menos frequentes incluem: infecções, como HIV e tuberculose, e hemorragias¹⁴. Como ao longo do seu percurso os fascículos passam por diferentes regiões – incluindo núcleo rubro, projeções cerebelares e pedúnculos cerebrais –, as paresias oculares podem vir acompanhadas de diferentes manifestações, dependendo da região anatômica acometida⁸. A seguir, observe algumas síndromes características:

- Síndrome de Nothnagel: lesão na região do pedúnculo cerebelar superior, além de paresia ipsilateral do III par, ocorre ataxia cerebelar ipsilateral⁶.
- Síndrome de Benedikt: lesão na região do núcleo rubro, o que leva a uma paresia ipsilateral de III par com hemitremor contralateral⁶.
- Síndrome de Claude: cursa com ataxia cerebelar contralateral e paresia ipsilateral de III par, também acomete a região do pedúnculo cerebelar superior⁸.
- Síndrome de Weber: lesão na região do trato corticoespinal leva à paresia ipsilateral do oculomotor com hemiparesia contralateral^{6,8}.

40.2.2.3. Lesão no espaço subaracnóideo

Como no espaço subaracnóideo o nervo oculomotor está desacompanhado de outros nervos, esse é o sítio mais provável de lesão nos casos de paralisias isoladas do nervo oculomotor^{5,13}. No espaço subaracnóideo, as fibras pupilares se localizam na região periférica e dorsal do nervo oculomotor¹³. Por terem essa distribuição, ficam muito próximas do aporte sanguíneo microvascular. Assim, quando há envolvimento pupilar, é mais provável que a lesão seja causada por compressão do que por isquemia¹¹.

No espaço subaracnóideo, existem duas etiologias importantes de paresia de III par: aneurisma da artéria comunicante posterior e traumatismo cranioencefálico (TCE)⁶. Quando há aneurisma da artéria comunicante

posterior, especialmente na região da sua junção à artéria carótida interna, ele pode comprimir o III par, levando a uma paralisia isolada com envolvimento pupilar, que caracteristicamente tem instalação aguda e é dolorosa^{5,6}. O TCE, quando acompanhado de hematoma extra ou subdural, pode causar herniação uncal (desvio medial do lobo temporal e do úncus para a incisura do tentório)^{5,15}.

A herniação uncal pressiona o III par no seu trajeto sobre a borda do tentório do cerebelo, causando, inicialmente, miose irritativa e, depois, midríase com paralisia completa do III par⁵. Além da paralisia completa de III par, a hérnia uncal pode comprometer a consciência, causar respiração anormal e hemiparesia contralateral. Caso não seja revertido, esse quadro pode levar à deterioração rostrocaudal e à morte¹⁵. Existem outras lesões que podem levar à herniação uncal, como tumores da base do crânio ou ectasia de vasos. Finalmente, outras causas de paralisia de III par que cursam com sintomas constitucionais e que merecem menção são: infecções, hemorragia subaracnóidea, sarcoidose e granulomatose de Wegener¹³.

40.2.2.4. Lesão ao nível do seio cavernoso

O seio cavernoso abriga, além do oculomotor, os nervos abducente e troclear, divisões V1 e V2 do trigêmeo e fibras simpáticas. Lesões na região do seio cavernoso usualmente afetam mais de um nervo¹¹, logo, o paciente pode apresentar-se com uma pupila média ou pequena e pouco reativa, devido à sobreposição de uma síndrome de Horner com uma paralisia do oculomotor⁸. Dentre os nervos motores oculares, o VI é o mais facilmente acometido em casos de lesões na região do próprio seio cavernoso^{16,17}. No entanto, em casos de apoplexia hipofisária ou no caso de massas selares que expandem lateralmente, o III par é o mais comumente acometido⁸. Uma característica importante é a dor associada à oftalmoplegia. Nessa região, etiologias que devem ser mencionadas são: trauma, neoplasias, aneurismas, diabetes melito, meningioma e doenças inflamatórias^{5,6}.

40.2.2.5. Lesão na região orbital

Na região orbital, o nervo oculomotor já se dividiu: a divisão inferior inerva o reto medial, o reto inferior, o oblíquo inferior e o músculo esfíncter da pupila; já a divisão superior inerva o reto superior e o levantador da pálpebra¹¹. Assim, quando o ramo superior do III par é acometido, há ptose e limitação da elevação; quando o ramo inferior é afetado, o olho fica em exotropia e hipertropia com ou sem envolvimento pupilar². Pode haver, ainda, acometimento dos nervos oftálmico, troclear e abducente, bem como envolvimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo. Por isso, é importante testar a sensibilidade corneana e da pele periorbital e realizar exames de acuidade visual e teste de visão para cores e reflexos pupilares¹⁸. A proptose pode ser um sinal inicial de lesão na região periorbital⁶, sendo que diversas etiologias podem estar relacionadas a lesão nessa região, sendo elas: inflamatórias, infecciosas, traumáticas ou vasculares¹⁸.



Figura 40.1. Paralisia III par. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

40.2.3. Investigação

A investigação deve incluir história clínica detalhada que contenha o início da diplopia, história de trauma recente e pesquisa de comorbidades pertinentes¹⁹. Entre elas, deve-se incluir aquelas que se relacionam à aterosclerose (diabetes, hipertensão, dislipidemia e tabagismo) e história de lesão estrutural em sistema nervoso central^{19,20}.

O exame ocular deve ser completo. Observar o desvio ocular na posição primária do olhar e a presença e a gravidade da ptose. Versões e ducções devem ser testadas, a pupila e os campos visuais devem ser examinados. Deve-se, ainda, verificar se há proptose,

resistência à retropulsão, fraqueza do músculo orbicular e fadiga palpebral com olhar sustentado para cima. Todos os achados devem ser documentados^{19,20}.

O exame neurológico também deve ser completo e cuidadoso¹⁹. A solicitação de exames de imagem é controversa: alguns autores sugerem que todos os pacientes com paralisia aguda de III par devem ser submetidos a exames de imagem e à investigação laboratorial⁴. Outros recomendam solicitação de neuroimagem de acordo com as características clínicas^{21,22,23}.

Pacientes com paralisias não isoladas devem realizar neuroimagem para excluir a possibilidade de massa e aneurisma^{19,24}. Em pacientes com paralisias isoladas agudas de III par, as recomendações de solicitação de neuroimagem variam de acordo com a clínica^{23,24}. As recomendações a seguir se baseiam em estudos controlados, bem desenhados, sem randomização, e em suas respectivas metanálises, ou em estudos observacionais retrospectivos (coortes, caso-controle ou séries temporais múltiplas) e em suas respectivas metanálises^{23,24}. Estas recomendações, portanto, refletem certeza clínica moderada^{23,24}.

- Pupila dilatada e fixa com acometimento total ou parcial da motricidade externa: alto risco de aneurisma. Realizar ressonância magnética e angiografia por ressonância magnética (angio-RM) ou por tomografia computadorizada (angio-TC). Angiografia por cateter pode ser necessária se os exames iniciais forem negativos.
- Disfunção parcial da motricidade intrínseca (anisocoria de mais de 1,0 mm e boa fotorreatividade ou pupilas isocóricas e pouco fotorreativas) ou pupila em midríase fixa sem disfunção externa: risco mínimo de aneurisma. Não requerem imagem para pesquisa específica de aneurisma.
- Motricidade intrínseca preservada e disfunção externa completa: baixo risco de aneurisma. Observar e, se

- não houver melhora, realizar RM e angio-TC/angio-RM.
- Qualquer tipo de paralisia do oculomotor com sinais de hemorragia subaracnóideia, como meningismo, cefaleia intensa e alteração da consciência: realizar TC e considerar a realização de punção lombar. Se houver sinais de hemorragia subaracnóideia na TC, considerar a realização de angiografia por cateter.
 - Casos que não se encaixam nas recomendações supracitadas não possuem evidência científica ou possuem evidências conflitantes no que concerne à necessidade de realizar neuroimagem^{23,24}.

Nos casos em que a pupila não é acometida, é importante considerar os seguintes diagnósticos diferenciais: miastenia grave, doença ocular tireóideia e arterite de células gigantes⁴. A miastenia grave deve ser suspeitada especialmente quando a paresia piora ao longo do dia e a queda palpebral aumenta após olhar sustentado para cima^{19,20}.

Patologias meníngeas devem ser consideradas em pacientes com paralisia bilateral do oculomotor e acometimento de outros pares cranianos. Nesses casos, pode ocorrer captação meníngea na RM com gadolínio. Para investigação etiológica, é necessário prosseguir com punção lombar e exame do líquido, incluindo citologia e cultura. Entre as etiologias a serem consideradas, estão: meningite aguda bacteriana e crônica fúngica, tuberculose, sífilis, sarcoidose, doença de Lyme e meningite carcinomatosa e linfomatosa⁴.

40.2.4. Tratamento

A paresia do III par é um dos estrabismos paréticos de mais complicado manejo, pois acomete múltiplos músculos extraoculares⁴. A maior parte das paralisias adquiridas de oculomotor em adultos se deve à isquemia e se resolve completamente após alguns meses. As demais etiologias não costumam ter resolução espontânea²⁰. De qualquer forma, a conduta

inicial é observar o paciente e aguardar uma possível recuperação da função motora²⁰. Nessa fase de observação, o manejo do paciente é sintomático⁴. Para a diplopia, utilizam-se lentes prismáticas ou oclusão monocular, a toxina botulínica pode ser aplicada no reto lateral para melhorar o desvio horizontal e prevenir a contratura muscular em casos de recuperação mais lenta^{3,4}. Para melhorar a fotofobia, utilizam-se lentes pigmentadas ou miiose farmacológica⁴.

Após o término da recuperação espontânea, deve-se aguardar de seis a 12 meses antes de considerar a realização de cirurgia^{4,5}. O sucesso da cirurgia depende de uma avaliação minuciosa e de um plano cirúrgico apropriado em conjunto a expectativas coerentes do paciente²⁰. Em paciente com paresia parcial do oculomotor, as cirurgias podem restaurar a visão binocular funcional. Para pacientes com paresia total do III par, o que se pode obter é um realinhamento na posição primária do olhar²⁰. No entanto, é importante lembrar que, no caso de ptose completa, muitos especialistas contraindicam o realinhamento⁴, mesmo porque a correção da ptose traz consigo significativo risco de exposição corneana⁴. Pacientes que optem pelo realinhamento devem estar cientes de que, embora esteticamente benéfico, ele pode piorar a diplopia²⁰.

De qualquer forma, caso haja indicação médica e o paciente opte por realizar cirurgia, é importante lembrar do risco de isquemia do segmento anterior. Para diminuir esse risco, os procedimentos devem ser estagiados⁴.

40.3. Nervo troclear

O nervo troclear (IV par) é o nervo mais fino dos pares cranianos e o único que emerge da região dorsal do tronco encefálico. Além disso, tem o mais longo trajeto intracraniano^{5,6,25}. Tais características aumentam sua vulnerabilidade ao trauma, especialmente quando a região occipital é atingida²⁵.

O troclear é responsável pela inervação de apenas um músculo, o oblíquo superior, cuja ação primária é intorsão, mas que também realiza depressão (quando o olho está em adução) e abdução². Assim, quando o olho direito

está olhando para a esquerda (está em adução), o oblíquo superior realiza depressão do olho; quando está olhando para a direita (ou seja, está em abdução), o oblíquo realiza intorsão²⁵.

40.3.1. Anatomia

Os dois núcleos do nervo troclear se localizam na região do mesencéfalo, ao nível dos colículos inferiores, ventrais ao aqueduto de Sylvius e caudais ao complexo nuclear do nervo oculomotor^{5,6}. Partindo de cada um dos núcleos, as fibras do IV par se dirigem posteriormente, passando lateralmente ao aqueduto de Sylvius, para, então, decussarem no véu medular anterior. Logo após, emergem da região posterior do tronco encefálico, logo abaixo dos colículos inferiores^{5,26}. Portanto, cada músculo oblíquo superior é inervado por fibras que partem do núcleo contralateral⁶.

Na região da cisterna da veia cerebral magna, cada um dos nervos abducentes se dirige lateralmente e, logo depois, ventralmente^{5,26}. O IV par percorre seu trajeto abaixo da margem livre da tenda do cerebelo, passando entre a artéria cerebral posterior e a artéria cerebelar superior^{5,27}. Finalmente, o IV par perfura a dura-máter e entra no seio cavernoso⁵.

No seio cavernoso, o IV par se localiza na parede lateral, dirige-se anteriormente inferior ao III par e acima do nervo oftálmico (V1). Ao chegar na região anterior do seio, o troclear se dirige superiormente, cruza sobre o oculomotor e atravessa a fissura orbitária superior sobre o anel de Zinn, para, então, inervar o oblíquo superior^{5,6}.

40.3.2. Lesões

As paralisias de IV par costumam se manifestar como diplopia vertical, sendo a causa mais comum desse tipo de diplopia^{4,25}. Em geral, os pacientes referem piora da diplopia em situações em que realizam infraversão (olhar para baixo), ao descer escadas ou ao ler, por exemplo²⁵. Também referem a sensação de que os objetos parecem inclinados¹⁹.

À inspeção, observa-se hipertropia do olho acometido. A hipertropia piora em posições nas quais o músculo oblíquo superior é

mais demandado, ou seja, no olhar conjugado para o lado contralateral ao olho acometido, ou quando o paciente inclina a cabeça para o lado ipsilateral¹⁴. Muitos indivíduos com diplopia assumem uma posição compensatória; portanto, podem se apresentar com torcicolo ou com a cabeça inclinada para o lado contralateral ao olho acometido⁵.

40.3.2.1. Lesão nuclear e fascicular de IV par

Devido ao curto percurso dos fascículos do IV par no tronco encefálico, a distinção entre lesões nucleares e fasciculares é difícil¹. Em lesões nucleares, a paralisia contralateral de IV par pode vir acompanhada de paralisia ipsilateral de III par¹⁴, mas também de síndrome de Horner (ptose, miose e anidrose) ipsilateral^{6,28}. Na região fascicular, a paralisia contralateral de IV par pode estar acompanhada de síndrome de Horner ipsilateral, ataxia apendicular ipsilateral e diminuição de sensibilidade no hemicorpo e na hemiface contralaterais¹⁴. Geralmente, lesões fasciculares são de etiologia vascular, raramente demielinizantes¹⁴.

40.3.2.2. Lesão no espaço subaracnóideo

O trauma é uma das principais causas de paralisia adquirida de nervo troclear⁷. No entanto, é importante lembrar que traumas leves podem descompensar uma lesão estrutural, como paralisia congênita de IV par ou malformação vascular¹⁴. Em casos de traumatismo cranioencefálico, as forças de contragolpe transmitidas pela margem livre do tentório do cerebelo ao tronco encefálico podem lesar ambos os nervos trocleares^{5,6}. Portanto, paralisias bilaterais de IV par sugerem lesão ao nível do véu medular anterior^{5,6}. Outras causas de lesão no espaço subaracnóideo incluem tumores encefálicos⁶.

40.3.2.3. Lesão no seio cavernoso e na fissura orbitária superior

Em geral, lesões de IV par nessas regiões são acompanhadas de lesões em outros nervos oculomotores e no ramo oftálmico do V par e de dor retro-orbital do lado afetado^{1,11}. Os fa-

tores etiológicos incluem fístulas durais do seio cavernoso, aneurismas de carótida, síndrome de Tolosa-Hunt, herpes zoster e tumores^{14,29}.

40.3.2.4. Lesão na região orbital

Na região orbital, o acometimento de outros pares cranianos acompanhando a paresia de IV par é comum, bem como outros sinais orbitais. Tais sinais incluem proptose, injeção conjuntival e quemose⁶. Etiologias incluem trauma, inflamação e tumores⁶.

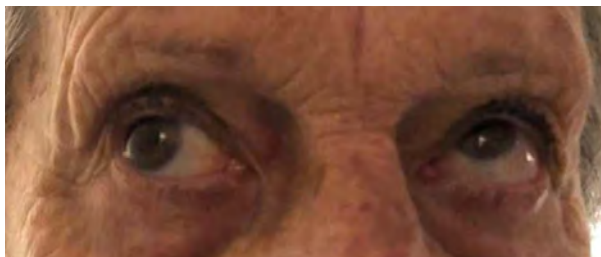


Figura 40.2. Paresia do IV par à esquerda.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

40.3.3. Investigação

Uma paresia de IV par deve ter na sua investigação um exame físico adequado que inclua todos os pares cranianos³. A inspeção é crucial e deve ser realizada com atenção. Inspeccionar²⁵:

- A posição da cabeça, procurando por torcicolo compensatório³. Em cerca 70% dos casos, os pacientes inclinam a cabeça para o lado oposto do olho acometido; no entanto, paradoxalmente, até 3% dos pacientes podem inclinar a cabeça para o lado do olho acometido³⁰.
- A posição dos olhos, utilizando a luz de uma lanterna para observar o reflexo da luz na córnea. No olho fixador, o reflexo estará centrado na pupila, porém estará descentrado no olho desviado^{4,25}. Para estrabismo manifesto, o teste de oclusão também pode ser útil
 - o paciente deve fixar o olhar num estímulo acomodativo à distância, um oclutor opaco deve ser posicionado sobre o olho fixador, e o olho contralateral deve ser inspecionado para observar qualquer movimento^{5,25}. No caso de hipertropia, por exemplo, deve-se observar movimento descendente, o qual é uma tentativa do olho desviado de se fixar⁵. Já para estrabismo latente, o teste de desocclusão pode ser utilizado. No teste, um oclutor translúcido deve ser posicionado sobre um dos olhos para se observar qualquer movimentação que se distancie da fixação²⁵. Após descoberto, o olho volta a fixar²⁵.
 - Se há proptose, ptose ou retração palpebral e anisocoria, que não estão presentes numa paresia isolada de IV par²⁵.
 - Depois da inspeção, as duções devem ser testadas²⁵. O teste dos três passos de Parks também pode auxiliar no diagnóstico. Primeiro, deve-se identificar o olho hipertrópico. Depois, deve-se observar se a hipertropia piora à levoversão ou à dextroversão. Na paralisia de IV par, a hipertropia é pior quando o paciente olha para o lado oposto do olho acometido. O terceiro passo consiste em inclinar a cabeça para a esquerda e para a direita e observar em que posição a hipertropia é pior. Tipicamente, na paralisia de troclear, a hipertropia piora com a cabeça inclinada para o mesmo lado do olho acometido²⁵. No entanto, é importante saber que a sensibilidade do teste de Parks para paresia unilateral de troclear é de 70%, e de apenas 24% se o acometimento for bilateral³¹. O teste duplo com vareta de Maddox pode ser utilizado para mensurar a extorsão^{19,30}.

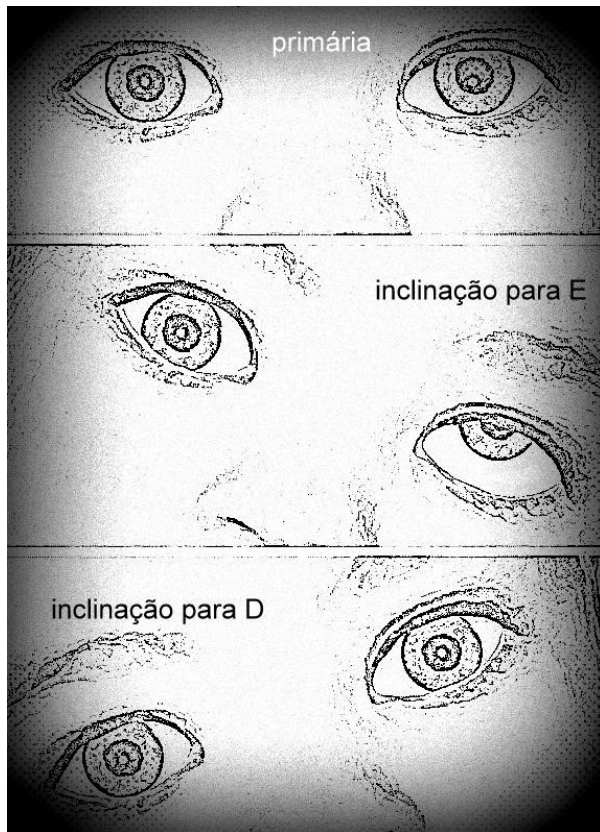


Figura 40.3. Teste de Bielschowsky. Desvio piora ao inclinar para o lado afetado. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Outro fator importante é distinguir entre paresia adquirida e descompensação de paresia congênita³⁰. Para tal, fotografias antigas podem ajudar, mostrando a cabeça inclinada de longa data^{19,30}. Também pode haver assimetria facial por hipoplasia do lado para o qual a cabeça se inclina³⁰. Medir as amplitudes de fusão vertical com uma barra de prismas verticais auxilia a diferenciar a paralisia congênita da adquirida^{12,14}. A paralisia adquirida tem amplitude de fusão vertical de 1 a 3 dioptrias prismáticas. Por outro lado, a paralisia congênita apresenta fusão vertical de mais de 3 dioptrias prismáticas, caracteristicamente, de mais de 6^{19,30}.

Além do exame físico, a investigação voltada para risco aterosclerótico deve ser realizada. Essa investigação deve incluir pressão arterial, perfil lipídico, glicemia de jejum e hemoglobina glicada^{9,25}. Idade maior de 50 anos também é fator de risco importante para etiologia vascular, mesmo na ausência de fatores de risco para aterosclerose^{25,30}. Para pacien-

tes com clínica sugestiva de arterite de células gigantes (cefaleia, claudicação da mandíbula e polimialgia reumática), solicitar velocidade de sedimentação de globulinas, proteína C reativa e plaquetas^{19,30}.

Diagnósticos diferenciais pertinentes incluem: miastenia grave, doença orbitária tireoidiana, síndrome de Tolosa-Hunt, *Skew deviation*, paralisia incompleta do III par e síndrome de Brown^{19,25}.

Finalmente, a solicitação de exame de imagem depende da clínica do paciente¹⁴. De acordo com revisão recente, a RM com contraste está indicada para todos os pacientes com mononeuropatia isolada e aguda, independentemente da idade²⁴. Em outros trabalhos, no entanto, sugerem RM apenas em:

- Pacientes em que a lesão não é isolada;
- Pacientes com menos de 45 anos sem história de TCE significativo;
- Pacientes de 45 a 55 anos sem trauma ou fatores de risco para vasculopatia¹⁹.
- Na suspeita de doença orbital, uma TC de crânio deve ser solicitada¹⁹.

40.3.4. Tratamento

Quando possível, o tratamento de paresias adquiridas deve abordar inicialmente a etiologia subjacente^{24,32}. Quando tratada com sucesso, a maioria dos pacientes se recupera da paresia³². Já para pacientes com paresia congênita descompensada ou com paresia presumidamente microvascular, a recuperação costuma ser espontânea⁵. No entanto, em casos traumáticos e em casos que acometem crianças, a cirurgia para correção de estrabismo pode ser necessária⁵. Em crianças, a cirurgia é necessária devido à posição compensatória exagerada da cabeça em traumatismos devido à diplopia incapacitante⁵.

Para pacientes nos quais a recuperação espontânea é esperada, oclusores oculares podem ser utilizados para aliviar a diplopia temporária. Essa técnica oclui a metade inferior da lente do lado afetado, ou seja, oclui o campo de ação do músculo oblíquo superior⁴.

Quando necessário, o tratamento, tanto clínico quanto cirúrgico, tem como objetivo eliminar a diplopia, o desvio ocular e o torcicolo e fornecer visão binocular única². A utilização de prismas com a base voltada para baixo no olho afetado pode melhorar a diplopia em pacientes com pequenos desvios³³. Contudo, para pacientes com componente torsional (excitotorsão) e para pacientes com estrabismo inconcomitante (desvio maior em uma das direções do olhar), o prisma não traz resultados satisfatórios^{4,33}.

Para os pacientes com paresia, sem resposta satisfatória ao tratamento clínico, com prejuízo nas atividades cotidianas e com medidas estáveis após vários meses, a cirurgia pode ser indicada⁴. A abordagem cirúrgica depende da gravidade e do padrão da fraqueza muscular.

40.4. Nervo abducente

O nervo abducente (VI par) é um nervo exclusivamente motor, responsável pela inervação do músculo reto lateral, que realiza abdução do olho^{2,6}.

40.4.1. Anatomia

Os núcleos do nervo abducente (VI par) se localizam na porção inferior e dorsal da ponte, logo abaixo dos colículos faciais^{2,6,30,34}. O núcleo do VI par é o centro do olhar conjugado horizontal, pois origina neurônios motores que inervam o músculo reto lateral ipsilateral, e interneurônios que se dirigem ao subnúcleo do reto medial contralateral^{30,35}.

Do núcleo do VI par, partem fascículos que se dirigem anteriormente, adjacentes ao lemnisco medial e ao trato piramidal e emergem do sulco bulbopontino^{6,30}. No espaço subaracnóideo, o VI par ascende na cisterna pontina e percorre parte de seu trajeto entre a ponte basal e o clivus³⁶. O nervo, então, entra no seio cavernoso pelo canal de Dorello e, dentro do seio, trafega lateral à artéria carótida interna e medial à primeira divisão do nervo trigêmeo^{30,36}. Depois, adentra a órbita pela fístula orbitária superior¹⁵.

40.4.2. Lesões

Dos nervos responsáveis pela motricidade ocular, o nervo abducente é o mais comumente acometido por paresia³⁷. Paresias de VI par se manifestam na forma de diplopia horizontal, que piora no olhar conjugado para o lado do olho afetado e no olhar à distância⁵. O paciente pode adotar uma postura que ajude a diminuir a diplopia, apresentando-se com a face virada para o lado do músculo reto lateral paralisado⁶.

Na posição primária do olhar, o olho afetado apresenta esotropia e abdução limitada^{4,15}. Em alguns casos, o desvio não é tão evidente, mas a abdução deficiente é perceptível no teste da cobertura alternada ou no teste de Maddox⁴.



Figura 40.4. Paralisia do VI par. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

40.4.2.1. Lesão a nível de tronco encefálico

A apresentação clínica das paresias de VI par a nível de tronco encefálico depende das estruturas que são acometidas.

Lesões nucleares do VI par afetam o olhar conjugado horizontal do lado da lesão. Assim, se há lesão do núcleo direito, a dextroversão será comprometida¹⁵. Em resumo, as paresias isoladas de VI par nunca têm origem nuclear⁵.

Lesões pontinas ventrais que envolvem os fascículos do nervo abducente, o nervo facial e o trato piramidal causam a síndrome de Millard-Gubler⁶. Essa síndrome se caracteriza por paresia ipsilateral do VI par, paresia facial periférica ipsilateral e hemiplegia contralateral^{5,6}.

A síndrome de Raymond, por sua vez, poupa o nervo facial, envolve apenas o VI par e o trato piramidal; portanto, causa paresia ipsilateral do nervo abducente e paresia do hemicorpo contralateral⁶.

Já a síndrome de Foville se caracteriza por paresia do olhar conjugado horizontal para o lado da lesão, paresia ipsilateral do V, VI, VII e VIII pares cranianos e síndrome de Horner ipsilateral⁶.

É relevante destacar que as descrições das síndromes supracitadas variam de acordo com o autor e não correspondem às descrições originais das síndromes³⁸.

40.4.2.2. Lesão na região basilar

A apresentação clínica das lesões nessa região varia de acordo com sua etiologia:

- Tumores cerebelopontinos: podem causar lesão de IV, VI e VIII pares¹⁵.
- Mudanças na pressão intracraniana: podem causar deslocamento inferior do tronco encefálico, estirando o VI par. Causas incluem hipertensão intracraniana, pós-punção lombar e fístulas liquóricas^{4,5,6,39}.
- Síndrome de Gradenigo: caracteriza-se pela tríade otite média supurativa, dor em distribuição trigeminal e paresia de VI par. Ocorre devido à inflamação extradural no ápice petroso, que envolve o gânglio do nervo trigêmeo e o nervo abducente^{5,40}.

40.4.2.3. Lesão no seio cavernoso

Pode afetar apenas o VI par, mas também outros pares cranianos, como o III, o IV e o V. Pode também, assim como as lesões pontinas, cursar com síndrome de Horner^{5,6,15}.

40.4.2.4. Lesão na órbita

Em lesões orbitais, a paresia de VI par pode estar acompanhada de proptose, quemose, edema palpebral e perda visual. No exame clínico, o nervo óptico pode apresentar atrofia ou edema. Pode ocorrer o envolvimento da divisão oftálmica do trigêmeo, do III e do IV pares. Etiologias nessa região incluem trauma, tumores e doenças inflamatórias^{6,24}.

40.4.3. Investigação

No início da avaliação, deve-se determinar se a paresia de VI par é isolada ou não e quais sintomas ou sinais a acompanham. Essas características ajudarão a determinar a localização topográfica da lesão e podem favorecer uma etiologia em detrimento de outra⁴¹. Para lembrar alguns sinais e sintomas localizatórios, retorne às seções de lesão por topografia.

Na anamnese, é relevante questionar:

- Se os sintomas flutuam durante o dia, o que ocorre na miastenia grave^{19,41}.
- Se há história de tumores ou trauma cranioencefálico^{19,41}.
- Se há sintomas sugestivos de arterite de células gigantes, isto é, cefaleia, claudicação da mandíbula e polimialgia reumática^{19,41}.
- Os fatores de risco vascular, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito^{15,19}.
- História de doença tireóidea⁴¹.
- Se há sintomas neurológicos associados⁴¹.
- Em crianças, letargia, alterações comportamentais e infecções de ouvido⁴¹.

O exame deve incluir avaliação oftalmológica e neurológica completas, para verificar, em especial, se há comprometimento de outros pares cranianos, de sistema nervoso periférico e de disco óptico^{5,19}. Em crianças ou pacientes adultos com sintomatologia pertinente, uma avaliação otorrinolaringológica deve ser realizada^{5,41}. A pressão arterial, a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada devem ser verificadas¹⁹.

Diferentemente das paresias de IV par, as paresias de VI par não costumam ter como etiologia paresia congênita descompensada, assim, pacientes jovens devem ser submetidos a investigação agressiva⁵. Em pacientes idosos, etiologias idiopáticas e microvasculares são comuns^{5,15}. Dessa forma, a solicitação de ressonância magnética no início da investigação para pacientes idosos e com paresia isolada de VI par é controversa⁴¹. Cabe ao médico pesar a relação risco-benefício de postergar o

exame de imagem, adotando conduta mais conservadora⁴¹.

Genericamente, a ressonância magnética com contraste participa da avaliação inicial das paresias de VI par, estando indicada para¹⁹:

- Pacientes com menos de 45 anos de idade¹⁹.
- Paralisia de VI par acompanhada de dor ou sinais neurológicos ou oftalmológicos¹⁹.
- Histórico de câncer¹⁹.
- Paralisia de VI par bilateral.
- Papiledema.
- Em pacientes com idade entre 45 e 55 anos, sem fator de risco para doença vascular.
- Exames adicionais devem ser solicitados de acordo com a clínica do paciente, em especial, se a ressonância magnética não revelar alterações⁴¹. Alguns exames que devem ser considerados incluem: velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, plaquetas, sorologia para sífilis e para doença de Lyme e punção lombar^{19,41}.

Diagnósticos diferenciais relevantes incluem: miastenia grave, arterite de células gigantes, orbitopatia tireóidea, miosite idiopática

de músculo reto lateral e medial, síndrome de Duane, espasmo do reflexo para perto e fratura medial de assoalho orbital^{36,41}.

40.4.4. Tratamento

A abordagem terapêutica depende da etiologia da paresia. Em paresias de origem idiopática ou presumidamente microvascular, a recuperação espontânea é esperada dentro de semanas a meses¹⁰. Em pacientes com paresia de etiologia traumática, a recuperação varia de 95% (nas incompletas) a 55% (nas completas)⁴².

Em pacientes em que a recuperação espontânea é esperada, a oclusão monocular ou a correção da diplopia com lentes prismáticas é apropriada⁵. Em crianças, a oclusão deve ser alternada para evitar ambliopia⁵.

A injeção de toxina botulínica no reto medial pode ser utilizada para prevenir contração do reto medial e para facilitar a correção prismática em grandes desvios⁵. A toxina também pode ser utilizada para verificar a função residual ou a recuperação do reto lateral^{5,6}. A injeção de toxina no reto medial o paralisa, equilibrando as forças horizontais que agem sobre o globo ocular, assim, melhorando a esotropia⁶.

A conduta cirúrgica só deve ser considerada de 6 a 12 meses após o seguimento^{4,5}.

Referências

1. LEIGH, R. J.; ZEE, D. S. **The neurology of eye movements**. 4. ed. New York: Oxford University Press, 2006.
2. GRUPO PORTUGUÊS DE NEUROFTALMOLOGIA. **Neuroftalmologia baseada na evidência**. Coordenação Dália Meira. 1. ed. Loures: Ondagrafe, 2014.
3. FOULSHAM, T. Eye movements and their Functions in Everyday Tasks. **Eye**, v. 29, n. 2, p. 196-199, 2015.
4. LIU, G. T.; VOLPE, N. J.; GALETTA, S. L. **Neuro-ophthalmology: diagnosis and management**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
5. BOWLING, B. **Kanski's Clinical Ophthalmology: a systematic approach**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

6. AGARWAL, A.; AGARWAL, A. **Manual of Neuro-ophthalmology**. Ajanta: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009.
7. BICAS, H. E. A. Oculomotricidade e seus Fundamentos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, n. 5, p. 687-700, out. 2003.
8. BRUCE, B. B.; BIOUSSE, V.; NEWMAN, N. J. Third Nerve Palsies. **Seminars in Neurology**, v. 27, n. 3, p. 257-268, 2007.
9. BÜTTNER-ENNEVER, J. A. The extraocular Motor Nuclei: Organization and Functional neuroanatomy. **Progress in Brain Research**, v. 151, p. 95-125, 2006.
10. PARK, H. S. *et al.* Whole Courses of the Oculomotor, Trochlear, and Abducens Nerves, Identified in Sectioned Images and Surface Models. **The Anatomical Record**, v. 298, n. 2, p. 436-443, 2015.
11. YANOVITCH, T.; BUCKLEY, E. Diagnosis and management of third nerve palsy. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 18, n. 5, p. 373-378, 2007.
12. SUTHAR, P. P. *et al.* Top of Basilar Artery Syndrome. **Journal of Clinic and Diagnostic Research**, v. 9, n. 7, p. TJ01, 2015.
13. MILLER, N. R. *et al.* **Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
14. BARTON, J. J. S. Ocular Motor Nerves and Internuclear Causes. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 15, n. 4, p. 168-187, 2009.
15. CAMPBELL, W. W. DeJong: **O exame neurológico**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
16. NEETENS, A.; SELOSSE, P. Oculomotor Anomalies in Sellar and Parasellar Pathology. **Ophthalmologica**, v. 174, n. 2, p. 80-104, 1977.
17. TROBE, J. D.; GLASER, J. S.; POST, J. D. Meningiomas and Aneurysms of the Cavernous Sinus: Neuro-Ophthalmologic Features. **Archives of Ophthalmology**, v. 96, n. 3, p. 457-467, 1978.
18. YEH, S.; FOROOZAN, R. Orbital apex syndrome. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 15, n. 6, p. 490-498, 2004.
19. GERSTENBLITH, A. T.; RABINOWITZ, M. P. **Manual de Doenças Oculares do Wills Eye Hospital: diagnóstico e tratamento no consultório e na emergência**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
20. SADAGOPAN, K. A.; WASSERMAN, B. N. Managing the patient with oculomotor nerve palsy. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 24, n. 5, p. 438-447, 2013.
21. JACOBSON, D. M.; TROBE, J. D. The Emerging Role of Magnetic Resonance Angiography in the Management of Patients with Third Cranial Nerve Palsy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 128, n. 1, p. 94-96, 1999.

22. LEE, S. H. *et al.* Isolated Oculomotor Nerve Palsy: Diagnostic Approach Using the Degree of External and Internal Dysfunction. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 104, n. 2, p. 136-141, 2002.
23. LEE, A. G.; HAYMAN, L. A.; BRAZIS, P. W. The Evaluation of Isolated Third Nerve Palsy revisited: an Update on the Evolving role of Magnetic Resonance, Computed Tomography, and Catheter Angiography. **Survey Ophthalmology**, v. 47, n. 2, p. 137-157, 2002.
24. LEE, A. G.; BRAZIS, P. W. **Clinical Pathways in Neuro-Ophthalmology: An Evidence-Based Approach**. New York: Thieme, 2003.
25. MORILLON, P.; BREMNER, F. Trochlear Nerve Palsy. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 78, n. 3, p. C38-C40, 2017.
26. IACONETTA, G. *et al.* The Trochlear Nerve: Micro Anatomic and Endoscopic Study. **Neurosurgical Review**, v. 36, n. 2, p. 227-238, 2012.
27. FERREIRA, T. *et al.* Imaging the ocular motor nerves. **European Journal of Radiology**, v. 74, n. 2, p. 314-322, 2010.
28. GUY, J. *et al.* Contralateral Trochlear Nerve Paresis and Ipsilateral Horner's Syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 107, n. 1, p. 73-76, 1989.
29. BRAZIS, P. Palsies of the Trochlear Nerve: Diagnosis and Localization—Recent Concepts. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 68, n. 5, p. 501-509, 1993.
30. BRAZIS, P. Isolated Palsies of Cranial Nerves III, IV, and VI. **Seminars in Neurology**, v. 29, n. 1, p. 14-28, 2009.
31. MANCHANDIA, A.; DEMER, J. Sensitivity of the Three-Step Test in Diagnosis of Superior Oblique palsy. **Journal of AAPOS**, v. 18, n. 6, p. 567-571, 2014.
32. PARK, U.C. *et al.* Clinical Features and Natural History of Acquired Third, Fourth, and Sixth Cranial Nerve Palsy. **Eye**, v. 22, p. 691-696, 2008.
33. SHEIK, Z. A. *et al.* Trochlear Nerve Palsy. **MedScape**, [s. l.], 8 out. 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1200187-overview>. Acesso em: 16 mar. 2021.
34. MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014
35. HÖFLING-LIMA, A. L. *et al.* **Manual de condutas em oftalmologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.
36. EHRENHAUS, M. P.; HAJEE, M. E. Abducens Nerve Palsy (Sixth Cranial Nerve Palsy). **MedScape**, [s. l.], 10 out. 2017. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1198383-overview>. Acesso em: 31 jan. 2018.
37. RICHARDS, B. W.; JONES, F. R.; YOUNGE, B. R. Causes and Prognosis in 4278 Cases of Paralysis of the Oculomotor, Trochlear, and Abducens Cranial Nerves. **American Journal of Ophthalmology**, v. 113, n. 5, p. 489-496, 1992.

38. SILVERMAN, I. E. *et al.* The Crossed Paralyzes. The original brain-stem Syndromes of Millard-Gubler, Foville, Weber, and Raymond-Cestan. **Archives of Neurology**, v. 52, n. 6, p. 635-638, 1995.
39. NIEDERMÜLLER, U.; TRINKA, E.; BAUER, G. Abducens Palsy After Lumbar Puncture. **Clinical Neurological and Neurosurgery**, v. 104, n. 1, p. 61-63, 2002.
40. MOTAMED, M.; KALAN, A. Gradenigo's syndrome. **Postgrad Medical Journal**, v. 76, n. 899, p. 559-560, 2000.
41. ELDER, C. *et al.* Isolated Abducens Nerve Palsy: Update on Evaluation and Diagnosis. **Current Neurology and Neuroscience Report**, v. 16, n. 8, p. 69, 2016.
42. HOLMES, J. M. *et al.* Predictors of Non Recovery in Acute Traumatic Sixth Nerve Palsy and paresis. **Ophthalmology**, v. 108, n. 8, p. 1457-1460, 2001.

41. MEDICAÇÕES

Estéfani dos Santos Cunha
Jhanna Correa Fagundes
Carina Graziottin Colossi

41.1. Cloroquina e hidroxicloroquina

41.1.1. Definição

Cloroquina (Nivanique®, Avlocor®) e hidroxicloroquina (Plaquenil, Reuquinol®) são medicamentos antimaláricos à base de quinolona, utilizados na profilaxia e no tratamento da malária e no tratamento de determinados transtornos reumatológicos – especialmente artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Tais drogas são eliminadas do corpo muito lentamente. Por serem melanotrópicas, concentram-se nas estruturas oculares que contém melanina, como epitélio pigmentar da retina (EPR) e coróide. Atualmente, a hidroxicloroquina tem amplo uso em doenças reumatológicas e dermatológicas. Seus efeitos colaterais incluem alterações tanto na córnea quanto na retina.

41.1.2. Epidemiologia

A incidência de retinotoxicidade varia de 0% a 4%. Mavrikakis e Mavrikakis, em estudo prospectivo, com 526 pacientes que usavam a droga por mais de 15 anos, encontrou uma incidência de 0,38%^{1,2}.

41.1.3. Consequências oftalmológicas

41.1.3.1. Retinotoxicidade

O risco de toxicidade retiniana ocorre em função da dose e da duração do tratamento. A dose diária recomendada não deve exceder 5 mg/kg de peso real para hidroxicloroquina e 2,3 mg/kg de peso real para a cloroquina (comparado com 6,5 mg/kg e 3,0 mg/kg de peso ideal nas recomendações antigas). Além disso, o peso utilizado para calcular a dose de tratamento é o peso real e não o ideal. Pacientes usando a dose recomendada evidenciaram risco de retinopatia menor do que 1% nos cinco primeiros anos de uso e menor do que 2% em até 10 anos de tratamento. O risco aumenta de forma dramática para aproximadamente 20%

após 20 anos de uso. A dose recomendada é considerada como tendo um risco aceitável de toxicidade retiniana para pacientes com rastreamento anual³.

Outros fatores de risco para toxicidade retiniana são doença renal, uso de tamoxifeno, doença retiniana e macular prévia. Em menor escala, temos a idade (idosos parecem apresentar maior risco, embora estudos mais recentes não tenham mostrado tal associação), hepatopatia e fatores genéticos. Tais pacientes necessitam abordagem individual em dosagem e tempo de rastreamento³.

41.1.3.2. Retinopatia

A retinopatia por hidroxicloroquina pode ser dividida em estágios:

1. Pré-maculopatia: detectada por alterações campimétricas (estímulo branco) centrais ou pericentrais, e/ou na autofluorescência ou OCT. Em casos em que haja forte dúvida, o ERG multifocal é fundamental.

2. Maculopatia inicial: é caracterizada por ligeira diminuição da acuidade visual (6/9-6/12). O exame do fundo de olho revela discreta lesão macular tipo *bull's eye*, caracterizada por ilha foveolar central de pigmento cercada por uma zona despigmentada de atrofia de EPR, que, por sua vez, é cercada por um anel hiperpigmentado. A lesão pode ser mais óbvia na angiografia fluoresceínica (AF) do que na oftalmoscopia, pois a atrofia do EPR causa o surgimento de defeito “em janela”, semelhante ao observado na distrofia de cones. Esse estágio pode progredir mesmo com a interrupção do medicamento.

3. Maculopatia moderada: caracterizada por redução moderada da acuidade visual (6/18-6/24) e lesão macular óbvia tipo *bull's eye*, indicando que a toxicidade grave determinou degeneração irreversível do epitélio pigmentar da retina^{5,6}.

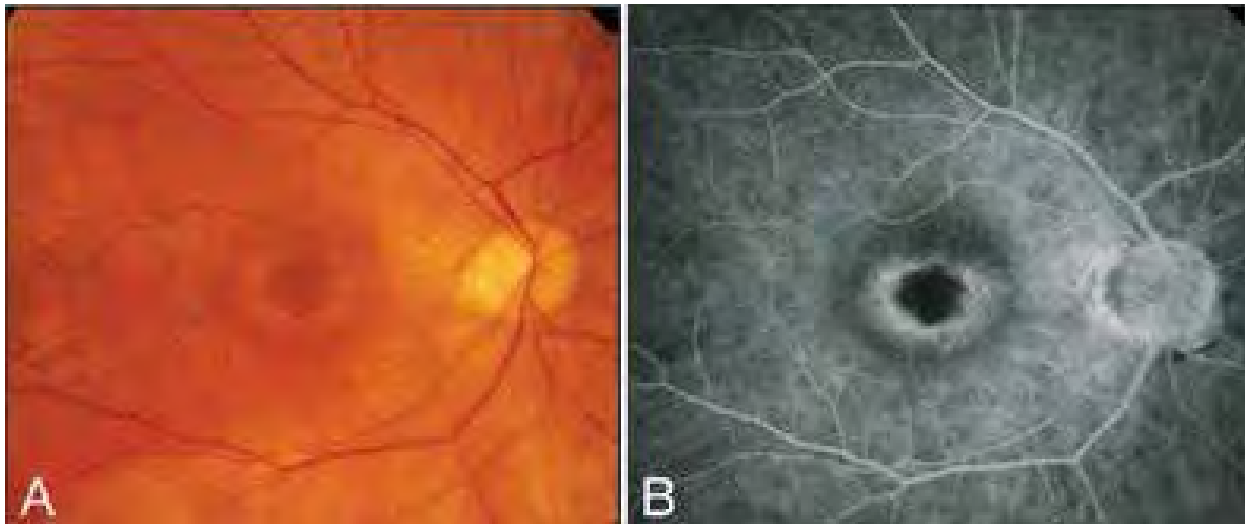


Figura 41.1. *Bull's Eye*. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

4. Maculopatia severa: apresenta redução acentuada da acuidade visual (6/36-6/60), com atrofia disseminada de EPR ao redor da fóvea.

5. Maculopatia em estágio final: é caracterizada por redução severa da acuidade visual e atrofia acentuada do EPR, com a exposição dos vasos sanguíneos maiores da coroide. As arteríolas da retina também podem se atenuar, podendo haver o desenvolvimento de agregação de pigmento na periferia da retina⁶.

41.1.3.3. Alterações corneanas – ceratopatia verticilata

Ceratopatia bilateral ocorre por depósitos epiteliais de sais do antimalárico em forma de espiral. Costuma desenvolver-se em duas a três semanas, iniciando com pequenas opacidades acinzentadas ou marrom-douradas no epitélio da córnea inferior, evoluindo com linhas horizontais em ramificação em um padrão semelhante a “bigodes de gato”, a mais comum, semelhante à linha de Hudson-Stähli. Pode-se também observar um padrão espiralado que se origina de um ponto abaixo da pupila e se propaga para fora, poupando o limbo. Embora os depósitos possam envolver o eixo visual, a visão não é prejudicada. Os pacientes podem referir halos em volta de pontos luminosos.

Diferentemente da retinopatia, a ceratopatia não tem nenhuma relação com a dosagem

ou a duração do tratamento⁶. Esses sinais são menos comuns com hidroxicloroquina do que com cloroquina, e, quando a terapia é interrompida, seu efeito é reversível⁷.

41.1.4. Rastreio da retinopatia

A toxicidade retiniana é muito temida por não ser uma afecção tratável. Entretanto, a visão central pode ser preservada se a lesão for percebida antes que ocorram mudanças no EPR. Visando a melhorar a adesão às recomendações, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) publicou, em 2016, uma diretriz com recomendações revisadas e atualizadas em relação à sua diretriz de 2011.

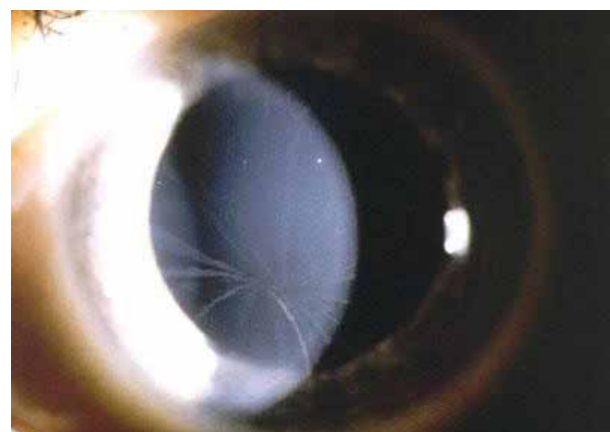


Figura 41.2. Córnea verticilata. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

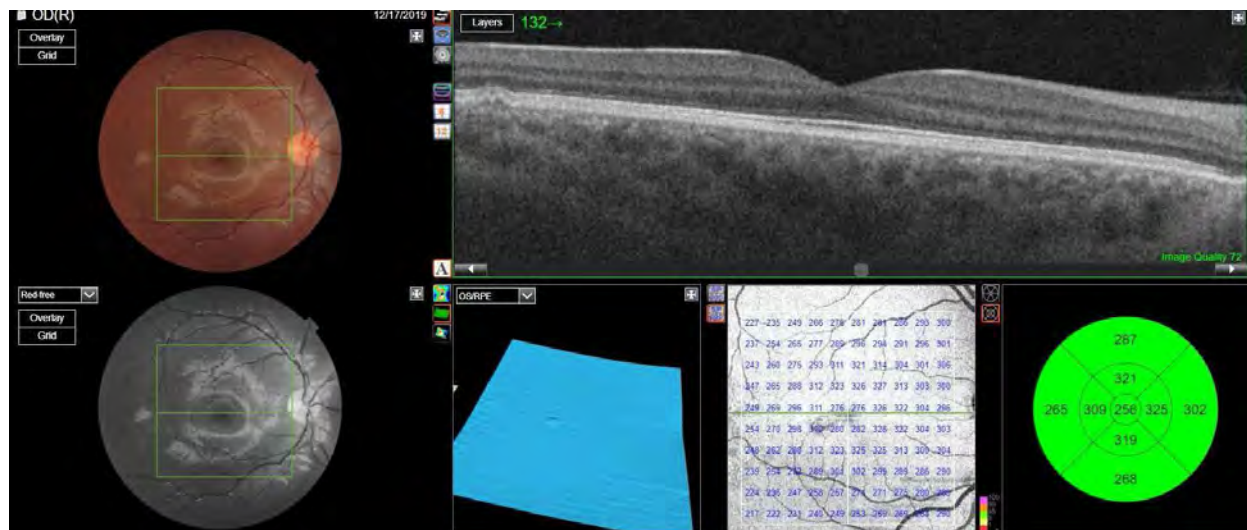


Figura 41.3. OCT, paciente asiático, perdas iniciais mais distantes da mácula. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

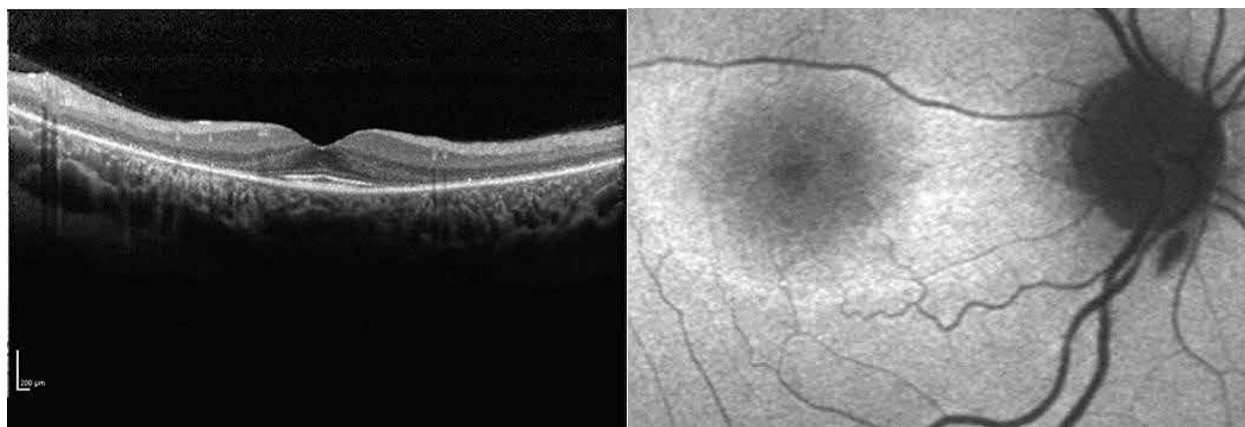


Figura 41.4. OCT (esquerda) e autofluorescência (direita) demonstrando as modificações perimaculares. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

É recomendado um exame oftalmológico inicial no primeiro ano de uso da hidroxiquina ou da cloroquina. A fundoscopia detalhada da mácula é o aspecto mais importante, visando a descartar doenças pré-existentes que possam simular retinotoxicidade no futuro. Campimetria e tomografia de coerência óptica (OCT) são dispensáveis neste momento, a menos que haja suspeita de alteração macular ou outras doenças oculares que possam alterar os resultados de tais exames.

Após cinco anos de exposição à hidroxiquina ou à cloroquina, o rastreamento anual de retinopatia é recomendado. Esse intervalo é possível porque existe baixa probabilidade de toxicidade retiniana no início do tratamento. O início e o intervalo para rastreamento podem ser me-

nores para aqueles com alto risco de retinopatia tóxica: idade superior a 60 anos; doença renal ou hepática; obesidade ou doença concomitante da retina; e dose maior do que 6,5 mg/kg diários de hidroxiquina ou maior do que 3 mg/kg diários de cloroquina. Nas consultas, deve-se sempre perguntar sobre dose atual, mudanças no peso, doenças de aparecimento recente e uso de novas medicações (como tamoxifeno).

Existem testes específicos que devem ser solicitados no rastreamento anual. Recomenda-se que campimetria automatizada e OCT sejam realizados, por serem amplamente disponíveis. O teste de campo visual Humphrey 10-2 branco-branco com gráficos de desvio padrão é o mais indicado. Entretanto, por ser um tes-

te subjetivo, deve-se ter especial atenção à sua confiabilidade e alterações características de retinopatia em questão. Inicialmente, o mais comum é o defeito nasal superior (correspondendo à retinal temporal inferior). Alterações suspeitas devem ser confirmadas com novo exame ou com exames objetivos, como eletrorretinografia multifocal (mfERG), OCT e autofluorescência de fundo (FAF). A tomografia de coerência óptica (OCT) mostra, de forma objetiva, afinamento localizado na camada de fotorreceptores da região parafoveal – forte indicador de toxicidade. O dano inicial pode aparecer como uma interrupção focal das linhas de fotorreceptores do segmento externo. Embora a campimetria seja mais sensível, o OCT é um exame objetivo e muito específico para confirmar os achados de exames subjeti-

vos, a menos que as alterações sejam óbvias e avançadas. Testes adicionais podem ser utilizados também, como o mfERG e FAF (pode evidenciar áreas alteradas antes mesmo das do SD-OCT).

Alguns testes não são mais recomendados para rastreio e não devem ser realizados com tal finalidade, como exame e fotografia do fundo, testes de grade de Amsler, angiografia fluoresceínica (AF), teste de visão colorida, OCT *time domain*, eletrorretinograma de campo cheio e eletro-oculograma.

Se for diagnosticada a retinotoxicidade, a decisão sobre a suspensão da droga deve ser feita em conjunto com o médico prescritor e o paciente, explicando ao paciente os riscos de perda visual.

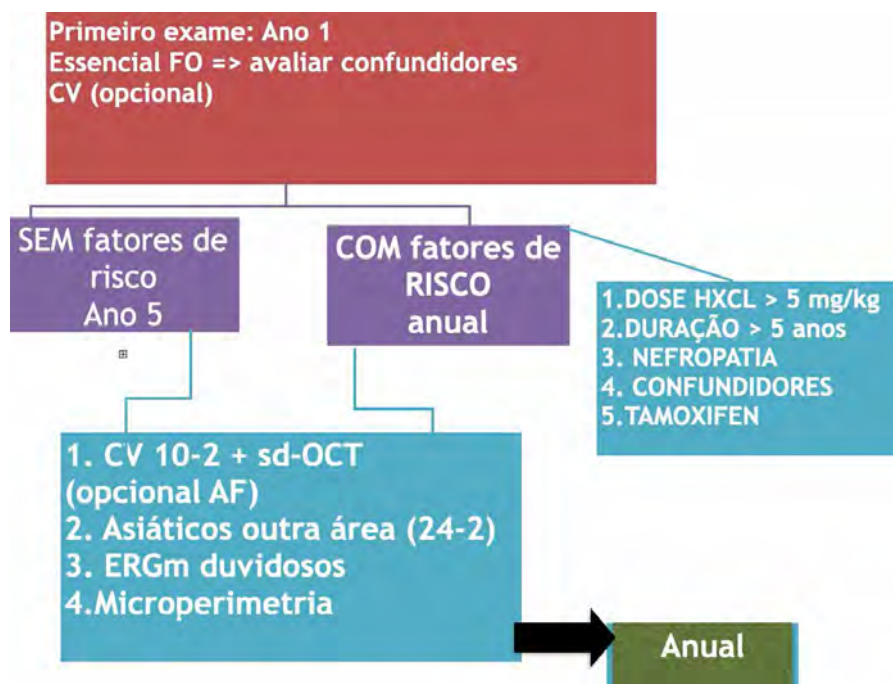


Figura 41.5. Fluxograma com o protocolo de seguimento. **Fonte:** Academia Americana de Oftalmologia.

41.2. Esteroides

41.2.1. Introdução

Os corticosteroides possuem grande valor no tratamento de diversas doenças oftalmológicas e sistêmicas. Entretanto, essa medicação possui inúmeros efeitos colaterais que não podem ser ignorados, sendo os principais o glaucoma secundário e a catarata. Essas complicações dependem diretamente da dose e da

duração do tratamento, não importando a via de administração (tópica ou sistêmica)⁹.

Os esteroides administrados de forma tópica (inalatória, cremes, gotas nasais e colírios) e sistêmica podem causar catarata subcapsular posterior¹⁰. Interações diretas com enzimas podem alterar suas funções; por exemplo, modulação esteroide de Na⁺, K⁺-ATPase pode causar inibição da bomba de sódio-potássio,

afetando a regulação osmótica. Podem induzir alterações de conformação do cristalino, causando agregação e afetar a homeostase intracelular de Ca^{2+} , acarretando ligação proteica. Indiretamente, os esteroides afetam a síntese de DNA/RNA de proteínas e enzimas, levando a alterações metabólicas, e podem comprometer ao cristalino, gerando opacidade subcapsular posterior¹¹.

Relatos de aumento de pressão intraocular (PIO) após tratamento com corticosteroides foram relatados desde 1951⁹. Esta resposta aos esteroides parece ter base genética e seu efeito viria de alterações nos mucopolissacarídeos dos espaços intertrabeculares, interferindo na drenagem do humor aquoso⁹. Estudos recentes têm demonstrado que a resposta ao uso tópico de corticoides é irregular e não obrigatoriamente ligada ao glaucoma, resultado, possivelmente, de uma interação complexa de diversos fatores genéticos e ambientais. A reversão é obtida com a cessação do medicamento¹².

41.2.2. Epidemiologia

A relação entre o uso de esteroides e a catarata foi notada por Black *et al.* em 1960. Em seu estudo de 44 pacientes com artrite reumatoide, eles observaram que 39% dos que estiveram em terapia com esteroides sistêmicos desenvolveram catarata subcapsular posterior¹³.

Quanto a aumento da PIO e glaucoma, a população normal foi dividida em três grupos por Armaly e Baker, dependendo de sua resposta à administração de dexametasona e betametasona. O grupo com alta resposta, 4-6% da população, apresenta PIO acima de 31 mmHg ou aumento de mais de 15 mmHg acima da linha de base; o grupo de resposta média, cerca de um terço da população, tem PIO entre 20-30 mmHg ou aumento de 6-15 mmHg; o grupo restante, que não apresenta resposta, tem PIO de até 20 mmHg e aumento de até 6 mmHg¹⁴.

41.2.3. Consequências oftalmológicas

As opacidades do cristalino são inicialmente subcapsulares posteriores; mais tarde, a

região subcapsular anterior é afetada. A relação entre dosagem sistêmica semanal, duração do tratamento, dose total e formação de catarata não está clara. Acredita-se que pacientes usando menos de 10 mg de prednisolona (ou equivalente) ou tratados por menos de quatro anos podem estar imunes ao efeito. Crianças são mais suscetíveis aos efeitos cataratogênicos dos esteroides sistêmicos. Pacientes que desenvolvem alterações de cristalino devem estar certos de que a dosagem seja mínima, de acordo com o controle da doença subjacente, e, se possível, considerar uma terapia alternativa. Opacidades iniciais podem ou não regredir com a descontinuidade da terapia requerendo intervenção cirúrgica⁶.

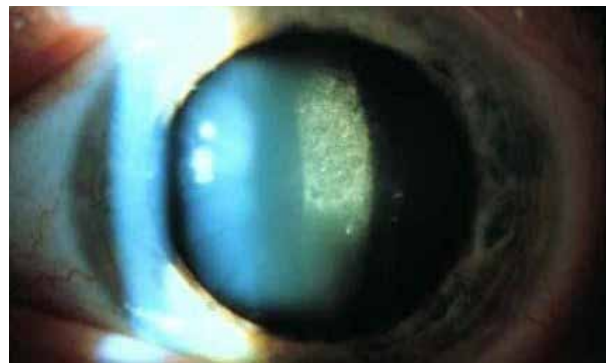


Figura 41.6. Catarata subcapsular posterior causada pelo uso de corticoesteroides. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Glaucoma corticogênico não costuma ter sintomas até aparecerem os defeitos de campo visual. A visão borrada ocorre quando há edema corneano devido à descompensação endotelial causada pelo aumento da PIO, ou quando há presença de catarata subcapsular posterior. No exame, alguns pacientes apresentam disco pálido, normalmente sem escavação característica no início, e defeitos de campo visual não característicos. Midríase e ptose leve eventualmente estão associadas. Alguns pacientes podem apresentar o quadro glaucomatoso tempo após a interrupção dos esteroides, dificultando o diagnóstico etiológico correto. É necessário orientar e manter monitoramento da PIO durante o tratamento¹⁴.

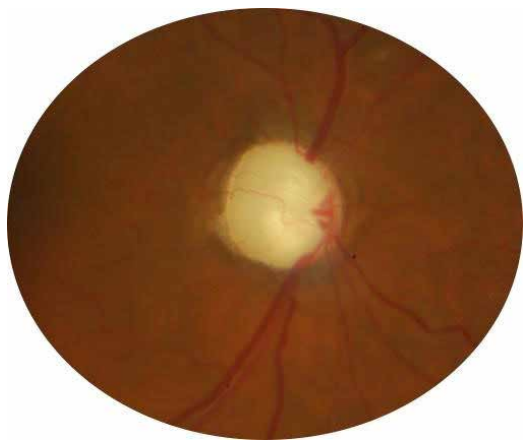


Figura 41.7. Neuropatia glaucomatosa avançada. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

41.3. Amiodarona

Amiodarona é um medicamento antiarrítmico utilizado no tratamento de taquicardia ventricular e fibrilação e na restauração do ritmo sinusal na fibrilação atrial. Efeitos colaterais sistêmicos comuns incluem disfunção da tireoide, toxicidade pulmonar, neuropatia periférica e problemas gastrointestinais.

41.3.1. Consequências oftalmológicas

Praticamente todos os pacientes desenvolvem ceratopatia por amiodarona, a qual se estabelece logo após o início do uso e regride lentamente mediante interrupção da medicação¹⁵. Em geral, quanto maior a dose e maior a duração do tratamento, mais avançados serão os depósitos na córnea. A visão é minimamente afetada em cerca de 5% dos pacientes, sendo raramente um motivo para a descontinuidade da droga⁶.

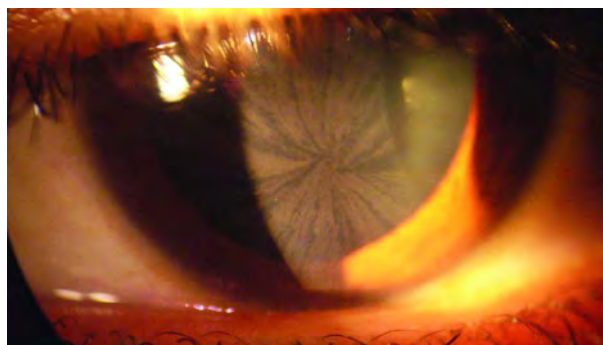


Figura 41.8. Córnea verticilata. Uso de amiodarona. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Outros efeitos tóxicos da amiodarona são depósitos subcapsulares anteriores do cristalino e neuropatia óptica. Essa é uma neuropatia que afeta 1-2% dos pacientes em uso prolongado de amiodarona. A maior probabilidade é que não esteja relacionada à dose. Como muitos desses pacientes são idosos, com aterosclerose e arrítmicos, não se pode excluir que os danos nos nervos ópticos tenham origem em déficits perfusionais. Por isso, é importante o diagnóstico diferencial com neuropatia óptica anterior isquêmica não arterítica. Ocorre baixa de acuidade visual insidiosa ou repentina, uni ou bilateral, após um período de 6-9 meses de uso da droga, sendo cerca de um terço dos pacientes assintomáticos. Na fundoscopia, observa-se edema de disco, que pode persistir após meses de interrupção da medicação. O prognóstico é variável, e a cessação da droga costuma ser acompanhada de melhora da acuidade visual, embora 20% dos casos possam deteriorar com o tempo⁶.

41.4. Clorpromazina

A clorpromazina é um agente antipsicótico “típico” de baixa potência, do tipo fenotiazina, usado para tratar esquizofrenia. Podem ocorrer efeitos adversos na córnea, no cristalino e na retina.

Alguns pacientes em terapia prolongada podem desenvolver depósitos granulares difusos inócuos, discretos, de coloração marrom-amarelada, no endotélio, na membrana de Descemet e no estroma profundo, ocorrendo apenas nas partes expostas de córnea da fissura interpalpebral, assim como no cristalino anterior⁶. A dose habitual diária é de 75-300 mg.

No cristalino, pode haver depósitos de grânulos inócuos na cápsula anterior em 50% dos pacientes com dose cumulativa de 1.000 g. Esses depósitos persistem mesmo após a descontinuação da droga⁶. Pode ocorrer também retinotoxicidade se doses muito mais altas forem utilizadas por período prolongado, caracterizando-se por granulação e agregação não específica de pigmento⁶.

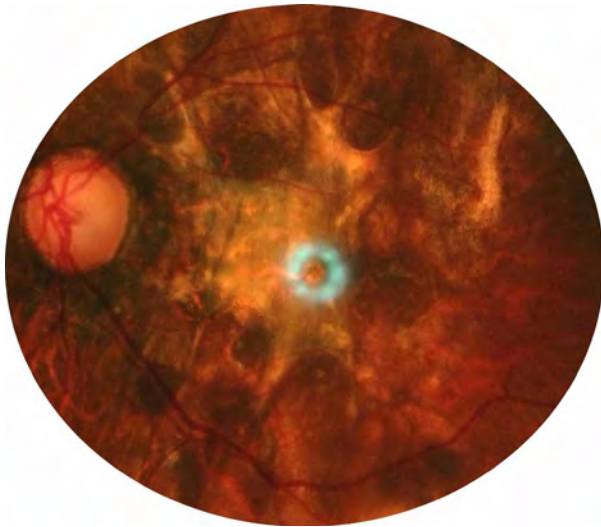


Figura 41.9. Uso crônico e em dose elevada de clorpromazina. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 41.10. Catarata anterior. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Schneider de Araújo.

41.5. Alopurinol

Utilizado no tratamento da hiperuricemia e gota crônica. Aumenta o risco de formação de catarata em pacientes idosos, caso a dose cumulativa exceda 400 mg ou caso a duração do tratamento seja de mais de três anos⁶.

41.6. Rifabutina

A rifabutina é frequentemente administrada a pacientes com AIDS como profilaxia para infecção pelo *Mycobacterium avium* ou em combinação com outros medicamentos para

tratar infecção disseminada. Os pacientes imunocompetentes também podem ser tratados para tuberculose com rifabutina, em combinação com outras drogas¹⁹. O uso concomitante de medicamentos que inibem o metabolismo da rifabutina através da via do citocromo p-450 (claritromicina e fluconazol) aumentam o risco de uveíte. A uveíte anterior aguda normalmente se apresenta unilateralmente e, em geral, está associada a hipópio e vitreíte, podendo ser confundida com endoftalmite. O tratamento envolve a descontinuidade da medicação ou a redução da dose⁶.

41.7. Cidofovir

A retinite por citomegalovírus (CMV) é a infecção oportunista mais comum que afeta os olhos em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Essa infecção ocular ameaçadora da visão ocorre em 20% a 40% dos pacientes com AIDS e requer terapia de manutenção ao longo da vida^{20,21}.

Cidofovir é um análogo de nucleotídeo que é altamente ativo contra o CMV. Os efeitos colaterais oculares da injeção intravítrea de cidofovir incluem uveíte anterior²² e hipotonia^{23,24}. A uveíte anterior aguda com poucas células, porém com acentuados exsudatos fibrinosos, pode se desenvolver após várias infusões intravenosas. Vitreíte é comum, e hipópio pode ocorrer em tratamentos prolongados. O tratamento com esteroides tópicos e midriáticos geralmente é bem-sucedido, evitando a necessidade de interromper a terapia⁶.

41.8. Tioridazina

Mellaril® é outro fármaco antipsicótico da classe das fenotiazinas, usado para tratar esquizofrenia e outras psicoses. A toxicidade da tioridazina é reconhecida desde 1960²⁵. A ingestão de altas doses (tipicamente superiores a 800 mg/dia) por duas semanas ou mais de tratamento pode ser suficiente para causar sintomas como visão embaçada, nictalopia e descoloração visual amarronzada^{6,25,26}. Quando reconhecida nesse estágio, o fundo de olho apresenta alterações características vistas como granulações pigmentares desenvolvidas poste-

riormente ao equador, que se tornam grosseiras com o passar do tempo, evoluindo para áreas geográficas de despigmentação e perda dos coriocapilares²⁶. A angiografia fluoresceínica demonstra perda do epitélio pigmentado e coriocapilares nas áreas de despigmentação²⁷. Uma variante, referida como retinopatia numular, foi descrita em pacientes usando doses crônicas de tioridazina. Contudo, a grande maioria não desenvolve sintomas¹⁰. Se o fármaco for descontinuado imediatamente após o início dos sintomas, o paciente geralmente relata melhora na visão. Entretanto, as alterações pigmentares no fundo de olho frequentemente progridem. Felizmente, com as doses menores utilizadas atualmente, a retinopatia descrita raramente ocorre.



Figura 41.11. Repercussões retinianas. **Fonte:** acervo de Dr. Guilherme Colamarino de Almeida, Serviço de Retina, Hospital CEMA, São Paulo.

41.9. Tamoxifeno

Tamoxifeno é uma substância antiestrogênica utilizada no tratamento de alguns pacientes com carcinoma de mama. Possui poucos efeitos colaterais sistêmicos, sendo incomum encontrar complicações oculares em doses padrão. A dose diária usual é de 20-40 mg⁶.

A retinopatia por tamoxifeno é caracterizada pela presença bilateral de depósitos cristalinos com ou sem edema macular²⁸. Recentemente, com OCT, foram relatadas outras manifestações de retinopatia por tamoxifeno, como cavitações centrais na mácula com ou sem edema macular cistóide típico. A patogênese envolve toxicidade para as células de Müller da retina²⁹. Outro efeito colateral, porém raro, é a neurite óptica, reversível mediante interrupção da terapia⁶ (Figura 42.6).

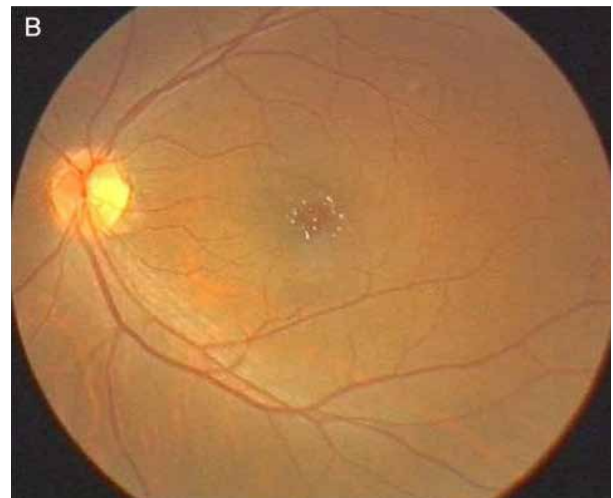


Figura 41.12. Retinopatia por tamoxifeno. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

41.10. Etambutol

Etambutol (Myambutol®, Mynah®) é um antibiótico bacteriostático utilizado no tratamento de espécies de *Mycobacterium*. Atua como um quelante de metal e evita a síntese da parede celular em micobactérias, tendo também uma série de efeitos adversos nas células humanas. Um dos seus efeitos colaterais mais comuns e devastadores é a neuropatia óptica. A toxicidade depende da dose e da duração, sendo sua incidência de até 18% com doses diárias de mais de 35 mg/kg e rara (menos que 1%) com doses diárias de até 15 mg/kg⁶.

Embora o mecanismo exato da neuropatia óptica por etambutol permaneça desconhecido, acredita-se que possa resultar da fosforilação oxidativa interrompida, secundária à diminuição do cobre nas mitocôndrias humanas³⁰ ou à ativação lisossômica inibida devido

à quelação do zinco^{31,32}. Os pacientes tipicamente apresentam borramento visual central e indolor, alterações na visão de cores e exame de campo visão com escotoma central ou periférico. O OCT tem demonstrado ser uma ferramenta útil na detecção de doenças subclínicas, porém ainda são necessárias mais pesquisas para entender seu papel na prevenção³³.

Preferencialmente, na primeira consulta, deve-se realizar acuidade visual, teste de cores e exame de fundo de olho com a pupila dilatada. O seguimento deve ser feito a cada quatro semanas, quando a dose for maior do que 15 mg/kg, e deve incluir, no mínimo, acuidade visual e teste com tela de Amsler. Para doses mais baixas, o seguimento deve ser realizado a cada 3-6 meses⁶. O prognóstico é bom após a interrupção do tratamento, embora a recuperação possa levar até 12 meses. Uma minoria dos pacientes desenvolve redução visual permanente em consequência da atrofia óptica. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em caso de surgimento de sintomas^{6,33}.

41.11. Vigabatrina

Vigabatrina é um inibidor do ácido gama-aminobutírico (GABA), atualmente usado como terapia adjuvante para pacientes com epilepsia com crises de início parcial^{34,35} e como monoterapia para espasmos infantis (síndrome de West)³⁶. Seus efeitos colaterais aparecem como defeitos de campo visual devido a danos em fotorreceptores e células ganglionares.

Defeitos bilaterais e concêntricos em campo visual ocorrem em muitos pacientes em uso de vigabatrina, sendo incomum em dose cumulativa total menor do que 1 kg e muito prevalente em maior do que 3 kg⁶. A incidência de defeitos de campo visual em pacientes tratados com vigabatrina é superior a 30%³⁷. Entretanto, as alterações persistem mesmo com a interrupção do tratamento e não progri-

dem com a continuação da medicação, o que sugere que os defeitos são idiossincráticos e não relacionados à dose.

A oftalmoscopia geralmente se apresenta normal, embora uma pequena porcentagem dos pacientes possa demonstrar uma série de alterações, incluindo atrofia periférica, atrofia nasal (inversa) de disco óptico, estreitamento arteriolar, reflexos maculares anormais e preguçamento superficial. Atualmente, o OCT vem sendo usado para observar e medir a espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFN) de forma fácil e segura. Assim, além do campo de visão, o OCT também pode ser usado como uma ferramenta útil para a investigação da toxicidade retiniana³⁸. Reavaliações são feitas a cada três meses⁶.

41.12. Topiramato

O topiramato é um anticonvulsivante usado para tratamento de convulsões parciais e generalizadas persistentes, assim como para profilaxia de enxaqueca e para tratamento de depressão e dor neuropática³⁹. Tal fármaco é rapidamente absorvido após a ingestão oral e atravessa a barreira hematoencefálica, sendo eliminado do corpo por via urinária com meia-vida de cerca de 21 horas⁴⁰. Seu uso pode causar glaucoma agudo de ângulo fechado, miopia abrupta devido à efusão ciliocoroideana, dor ocular, defeitos de campo visual, blefaroespasma, uveíte, crise oculogírica, esclerite e hemorragia retiniana.

O tratamento dessa condição é principalmente de suporte, juntamente à descontinuação da medicação. Mióticos tópicos e iridectomia periférica não são úteis. Se a pressão intraocular permanecer aumentada, pode ser necessário considerar terapias adicionais, como medicamentos tópicos de redução da pressão intraocular, doses elevadas de esteroides e trabeculectomia⁴¹.

Referências

1. HELMICK, C. G. *et al.* Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States. Part I. **Arthritis & Rheumatology**, v. 58, n. 1, p. 15-25, 2008.
2. MAVRIKAKIS, I.; MAVRIKAKIS, E. The Incidence of Irreversible Retinal Toxicity in Patients Treated with Hydroxychloroquine. **Ophthalmology**, v. 110, n. 7, p. 1321-1326, 2003.
3. MARMOR, M. F. *et al.* Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 revision). **Ophthalmology**, v. 123, n. 6, p. 1386-1394, 2016.
4. COUTURIES, A. *et al.* DHU Vision and Handicap task force retine. Update on Recommendations for Screening for Hydroxychloroquine Retinopathy. **Journal Français d'Ophthalmologie**, v. 40, n. 9, p. 793-800, 2017.
5. MARMOR, M. F. Comparison of Screening Procedures in Hydroxychloroquine Toxicity. **Archives of Ophthalmology**, v. 130, n. 4, p. 461-469, 2012.
6. KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Clinical Ophthalmology: a Systematic Approach**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
7. TEHRANI, R.; OSTROWSKI, R. A. Ocular Toxicity of Hydroxychloroquine. **Seminars in Ophthalmology**, v. 23, n. 3, p. 201-209, 2008.
8. NIKA, M. *et al.* Are Long-Term Chloroquine or Hydroxychloroquine Users Being Checked Regularly for Toxic Maculopathy? **Journal of American Medicine Academy Ophthalmology**, v. 132, n. 10, p. 1199-1208, 2014.
9. DINNING, W. J. Steroids and the Eye--Indications and Complications. **Postgrad Medical Journal**, v. 52, n. 612, p. 634-638, 1976.
10. YANOFF, M.; DUKER, J. S. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
11. JOBLING, A. I.; AUGUSTEYN, R. C. What Causes Steroid cataracts? A review of steroid-Induced Posterior Subcapsular Cataracts. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 85, n. 2, p. 61-75, 2002.
12. MELLO, P. A. A.; JUNIOR, R. S.; ALMEIDA, H. G. Glaucoma. *In*: ALVES, M. R. **Série Oftalmologia Brasileira - Conselho Brasileiro de Oftalmologia**. Volume 9. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2013.
13. BLACK, R. L. *et al.* Posterior Subcapsular Cataracts Induced by Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Journal of American Medicine Academy**, v. 174, p. 150-155, 1960.
14. SHERIF, Z.; PLEYER, U. Corticosteroids in Ophthalmology: Past-Present-Future. **Oftalmologia**, v. 216, n. 5, p. 305-315, 2002.
15. ALNAWAISEH, M. *et al.* Corneal Densitometry as a Novel Technique for Monitoring Amiodarone Therapy. **Ophthalmology**, v. 123, n. 11, p. 2294-2299, 2016.

16. GOWDA, G. S. *et al.* Kerato-lenticular Ocular Deposits and Visual Impairment with Prolonged Chlorpromazine use: A case series. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 25, p. 188-190, 2017.
17. CHANG, Ki Cheol *et al.* The Effect of Amantadine on Corneal Endothelium in Subjects with Parkinson's Disease. **Ophthalmology**, v. 117, n. 6, p. 1214-1219, 2010.
18. LEE, P. Y. *et al.* Amantadine Use as a Risk Factor for Corneal Edema: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. **American Journal of Ophthalmology**, v. 171, p. 122-129, 2016.
19. AREVALO, J. F.; RUSSACK, V.; FREEMAN, W. R. New Ophthalmic Manifestations of Presumed Rifabutin Related Uveitis. **Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina**, v. 28, n. 4, p. 321-324, 1997.
20. HOOVER, D. R. *et al.* Occurrence of Cytomegalovirus Retinitis after Human Immunodeficiency Virus Immunosuppression. **Archives of Ophthalmology**, v. 114, n. 7, p. 821-827, 1996.
21. KUPPERMANN, B. D. *et al.* Correlation between CD4+ counts and Prevalence of Cytomegalovirus Retinitis and Human Immunodeficiency Virus-related Noninfectious Retinal Vasculopathy in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 115, n. 5, p. 575-582, 1993.
22. CHAVEZ-DE-LA PAZ, E. *et al.* Anterior Nongranulomatous Uveitis after Intravitreal HPMPC (cidofovir) for the Treatment of Cytomegalovirus Retinitis. **Ophthalmology**, v. 104, n. 3, p. 539-544, 1997.
23. KIRSCH, L. S. *et al.* Phase I/II Study of Intravitreal Cidofovir for the Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Patients with the Acquired IMMUNODEFICIENCY syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 119, n. 4, p. 466-476, 1995.
24. KIRSCH, L. S. *et al.* Intravitreal Cidofovir (HPMPC) Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. **Ophthalmology**, v. 102, n. 4, p. 533-543, 1995.
25. WEEKLEY, R. D. *et al.* Pigmentary Retinopathy Inpatients Receiving High Doses of a new Phenothiazine. **Archives of Ophthalmology**, v. 64, n. 1, p. 95-106, 1960.
26. DAVIDORF, F. H. Thioridazine Pigmentary Retinopathy. **Archives of Ophthalmology**, v. 90, n. 3, p. 251-255, 1973.
27. MEREDITH, T. A.; AABERG, T. M.; WILLERSON, W. D. Progressive Chorioretinopathy after Receiving Thioridazine. **Archives of Ophthalmology**, v. 96, n. 7, p. 1172-1176, 1978.
28. DRENSER, K. *et al.* Crystalline retinopathies. **Survey of Ophthalmology**, v. 51, n. 6, p. 535-549, 2006.
29. DOSHI, R. R. *et al.* Pseudocystic Foveal Cavitation in Tamoxifen Retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 157, n. 6, p. 1291-1298, 2014.

30. KOZAK, S. F. *et al.* The role of Copper on Ethambutol's Antimicrobial Action and Implications for Ethambutol-induced Optic Neuropathy. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 30, n. 2, p. 83-87, 1998.
31. HUANG, S. P.; CHIEN, J. Y.; TSAI, R. K. Ethambutol Induces Impaired Autophagic Flux and Apoptosis in the Rat Retina. **Disease Models & Mechanisms**, v. 8, n. 8, p. 977-987, 2015.
32. CHUNG, H. *et al.* Ethambutol-induced Toxicity Is mediated by zinc and Lysosomal Membrane Permeabilization in Cultured Retinal Cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 235, n. 2, p. 163-170, 2009.
33. CHAMBERLAIN, P. D. *et al.* Ethambutol Optic Neuropathy. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 28, n. 6, p. 545-551, 2017.
34. WILLMORE, L. J. *et al.* Vigabatrin: 2008 update. **Epilepsia**, v. 50, n. 2, p. 163-173, 2009.
35. WHELESS, J. W.; RAMSAY, R. E.; COLLINS, S. D. Vigabatrin. **Neurotherapeutics**, v. 4, n. 1, p. 163-172, 2007.
36. NOUSIANINEN, R.; KALVIAINEN, R.; MANTYJARVI, M. Contrast and Glare Sensitivity in Epilepsy Patients Treated with Vigabatrin or Carbamazepine Monotherapy Compared with healthy volunteers. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 6, p. 622-625, 2000.
37. GO, C. Y. *et al.* Evidence-based Guideline Update: Medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 78, n. 24, p. 1974-1980, 2012.
38. PENG, Y. *et al.* Reduction of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Vigabatrin-exposed Patients: A meta-analysis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 157, p. 70-75, 2017.
39. BRANDES, J. L. *et al.* Topiramate for Migraine Prevention: a randomized controlled trial. **Journal of American Medicine Academy**, v. 291, n. 8, p. 965-973, 2004.
40. ABTAHI, M. A. *et al.* Topiramate and the Vision: a systematic review. **Clinical Ophthalmology**, v. 6, p. 117-131, 2012.
41. PANDAY, V. A.; RHEE, D. J. Review of Sulfonamide-induced Acute Myopia and Acute Bilateral Angle-closure Glaucoma. **Comprehensive Ophthalmology Update**, v. 8, n. 5, p. 271-276, 2007.

42. CONJUNTIVITE NEONATAL

Carolina Mengue
Maurício Couveiro

42.1. Definição

Conjuntivite neonatal é definida como uma inflamação conjuntival, que acomete o recém-nascido no primeiro mês pós-parto¹⁻⁴. Durante um longo período, a conjuntivite neonatal foi considerada um problema de saúde pública, sendo responsável por taxas alarmantes de cegueira infantil, especialmente no final do século XIX. É considerada de grande importância devido a seu risco de disseminação sistêmica⁵⁻⁷.

A conjuntivite neonatal é mais frequente no recém-nascido prematuro, pelo fato de passarem grande parte do tempo com os olhos fechados, favorecendo a proliferação de agentes⁸. Entre suas possíveis causas, encontram-se infecção bacteriana, infecção viral, resposta tóxica a agentes químicos tópicos e obstrução nasolacrimal congênita^{1,2,9}. Infecções adquiridas durante a passagem pelo canal de parto são as principais relacionadas à sua gênese^{10,11}. Ruptura prolongada da membrana amniótica e asfixia do recém-nascido também estão entre os seus fatores predisponentes^{5,6}.

A conjuntivite neonatal deve ser suspeitada nas seguintes situações frente a um recém-nascido com secreção ocular ou hiperemia conjuntival: aplicação recente de agente químico tópico ocular profilático; sinais e sintomas maternos de doenças sexualmente transmissíveis; história de conjuntivite recente no círculo de contato do recém-nascido; e presença de alterações sistêmicas no recém-nascido, como pneumonite, rinite e otite na infecção por clamídia, e vesículas cutâneas e encefalite na infecção por herpes vírus. São raros os casos de doença sistêmica nos casos de infecção gonocócica, mas pode haver septicemia, artrite e meningite associadas. A investigação dos casos de conjuntivite neonatal deve-se iniciar com os exames pré-natais de doenças sexualmente transmissíveis dos progenitores, visto serem os

organismos adquiridos na passagem do canal de parto a fonte mais comum de infecção².

Diante da presença de conjuntivite neonatal, especialmente de caráter unilateral, deve-se ter como diagnóstico diferencial o glaucoma congênito².



Figura 42.1. Conjuntivite neonatal. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution 2.0 Generic License.

42.2. Epidemiologia

A conjuntivite neonatal é a infecção mais frequente envolvendo recém-nascido, ocorrendo em até 10% dos casos. Clamídia é o agente mais comum em inflamação conjuntival moderada a grave². Diante de infecção por clamídia não tratada durante a gestação, o recém-nascido apresenta 30-40% de chance de desenvolver conjuntivite e 10-20% em desenvolver pneumonia¹.

A incidência da conjuntivite neonatal por *Neisseria gonorrhoeae* vem sendo reduzida após a introdução do método de Credé, em 1881, que consistia na instilação de uma gota de solução aquosa de nitrato de prata 2% em ambos os olhos do recém-nascido. Atualmente, é utilizada a concentração de 1%, a fim de reduzir seus efeitos irritativos^{1,3}.

Estudos apontam para uma incidência tanto de *Chlamydia trachomatis* quanto de *Neisseria gonorrhoeae* de cinco a 50 por 1.000 nascidos vivos em países em desenvolvimento. Já nos países desenvolvidos, uma incidên-

cia de 0,1 a 0,6 para *Neisseria gonorrhoeae* e de cinco a 60 por 1.000 nascidos vivos para *Chlamydia trachomatis*^{3,12}.

42.3. Etiologia da conjuntivite neonatal

42.3.1. Conjuntivite por

Chlamydia trachomatis

A infecção pela *Chlamydia trachomatis* é considerada a principal bactéria relacionada à gênese da conjuntivite neonatal³. É uma bactéria Gram-negativa com 15 sorotipos reconhecidos^{10,13-15}.

O início da apresentação clínica da infecção por clamídia ocorre 5-14 dias após o parto. A sintomatologia inicial inclui secreção aquosa, uni ou bilateral, podendo evoluir para secreção mucopurulenta. Edema palpebral, reação papilar conjuntival e pseudomembranas podem estar presentes. A conjuntivite se apresenta, geralmente, de forma leve e com resolução espontânea. Entretanto, podem ocasionar cicatriz conjuntival e *pannus* corneano periférico com cicatriz corneana¹.

Entre os testes diagnósticos para clamídia, testes de imunoenensaio enzimático apresentam resultados disponíveis em horas, com índices de sensibilidade de quase 90% e especificidade acima de 95%. Além do fato de ser um teste sorológico com resultado imediato, a marcação de anticorpos monoclonais por imunofluorescência direta de esfregaços conjuntivais é de extrema utilidade, visto sua sensibilidade acima de 95% e especificidade de 77-90%. Outras técnicas, como reação em cadeia de polimerase e reação em cadeia de lipase, também podem ser utilizadas¹.

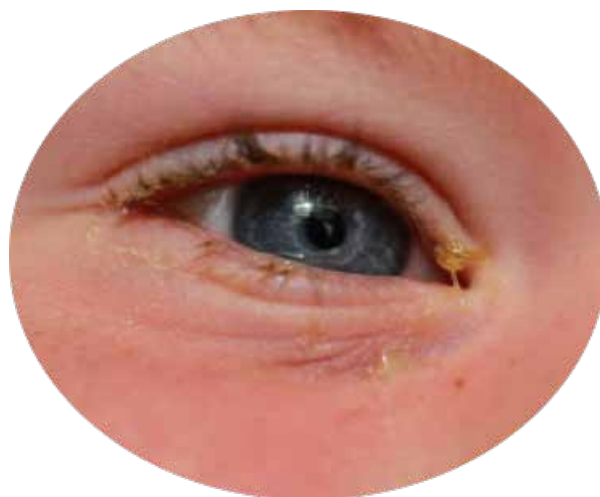


Figura 42.2. Aspecto externo da infecção por *Chlamydia trachomatis*. **Fonte:** acervo de Creative Commons Attribution 2.0 Generic License.

43.3.2. Conjuntivite por

Neisseria gonorrhoeae

A *Neisseria gonorrhoeae* é um diplococo Gram-negativo que pode causar conjuntivite grave.

As manifestações clínicas da conjuntivite gonocócica se iniciam 24-48 horas após o parto, podendo apresentar edema palpebral importante, quemose profunda e grande quantidade de secreção purulenta. Membrana conjuntival pode estar presente. Em casos mais graves, ulceração corneana com perfuração pode ocorrer se a bactéria penetrar no epitélio intacto, sendo indispensável um exame corneano cuidadoso¹. Como há presença de edema palpebral grave, deve-se ter como diagnóstico diferencial a infecção orbital ou pré-septal e a dacriocistite².

A investigação de infecção por *N. gonorrhoeae* é possível a partir da identificação do agente microbiano em esfregaços conjuntivais. Métodos de escolha para cultivo em ágar chocolate ou ágar Thayer-Martin são utilizados². Para a obtenção de terapia efetiva e rápida para casos de conjuntivite gonocócica, métodos de coloração de Gram são essenciais¹.



Figura 42.3. Conjuntivite severa por Gonococo. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

42.3.3. Conjuntivite por outras bactérias

Conjuntivite neonatal ocasionada por bactérias incluem as Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus epidermidis*. As bactérias Gram-negativas envolvidas incluem *Haemophilus sp.*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter sp.* A infecção por *Pseudomonas sp.* é rara, mas apresenta potencial de complicações mais graves, como perfurações e ulcerações corneanas. A infecção ocorre provavelmente por meio do ar, logo após o nascimento. Há possível relação com a presença de ducto nasolacrimal não totalmente canalizado¹.

Na conjuntivite neonatal de etiologia por outras bactérias, o início do quadro clínico ocorre, classicamente, entre dois e cinco dias após o parto. No entanto, pode ocorrer em qualquer momento no período pós-natal. Edema palpebral, quemose e injeção conjuntival com secreção contemplam o quadro clínico¹. As infecções estafilocócicas e secundárias

à obstrução nasolacrimal congênita se apresentam de forma mais branda se comparadas às infecções clamídias e gonocócicas². Coloração Gram e culturas de raspados conjuntivais orientam o diagnóstico da conjuntivite neonatal por outras bactérias¹.

42.3.4. Conjuntivite viral

A conjuntivite neonatal viral é ocasionada pela infecção por vírus herpes simples tipo 1 ou tipo 2. A infecção pelo tipo 1 ocorre devido ao contato com vesículas labiais herpéticas ativas. Já a infecção pelo tipo 2, a forma mais frequente, ocorre provavelmente através da transmissão pelo canal de parto¹.

O quadro clínico da conjuntivite neonatal viral inicia-se entre três e 15 dias após o parto, com a presença de secreção ocular aquosa. Lesões epiteliais dendríticas ou geográficas corneanas podem estar presentes na infecção viral. A presença de vesículas cutâneas palpebrais e perioculares direciona precocemente o agente etiológico à infecção pelo herpes simples². Descolamento de retina, vitreíte, retinite, neurite óptica e catarata podem estar relacionados aos casos de herpes ocular neonatal¹.

Na presença de infecção viral por herpes, células gigantes mononucleares podem estar presentes na coloração de Gram. Também na infecção viral, células epiteliais infectadas podem apresentar inclusões intranucleares eosinofílicas no esfregaço de Papanicolaou^{1,2}.

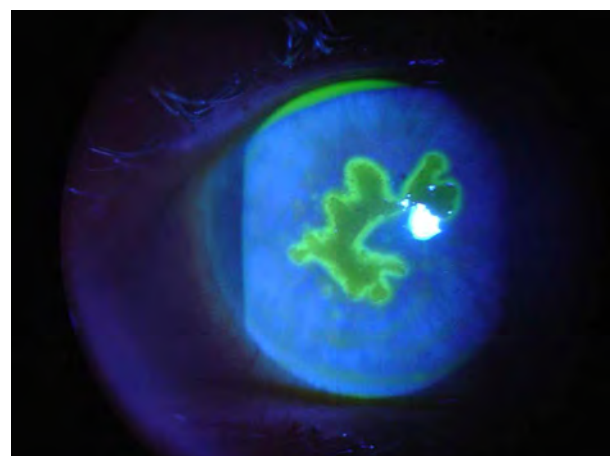


Figura 42.4. Úlcera de córnea herpética. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

42.3.5. Conjuntivite química

A conjuntivite química no recém-nascido é resultado da aplicação de solução aquosa de nitrato de prata como profilaxia de infecções, especialmente contra a *Neisseria gonorrhoeae*. Essa aplicação, denominada “método de Credé”, é considerada ineficaz contra infecções clamidiais e virais^{1,11,16}.

O início do quadro clínico da conjuntivite química ocorre nas primeiras horas de vida, estendendo-se até 24-36 horas após o parto. Um quadro leve e transitório de injeção conjuntival e lacrimejamento acomete em torno de 90% dos recém-nascidos que recebem o método de Credé. No entanto, esses efeitos irritativos vêm sendo diminuídos com a instilação do nitrato de prata 1%¹. A secreção é classicamente aquosa².

42.3.6. Conjuntivite por obstrução nasolacrimal congênita

A conjuntivite por obstrução nasolacrimal congênita está relacionada à dificuldade de drenagem e consequente acúmulo de lágrima, debris epiteliais e bactérias na superfície ocular. Em aproximadamente 20% dos recém-nascidos a termo, os canais lacrimais não estão totalmente pérvios. Já nos prematuros, esse valor é possivelmente maior^{8,9}.

42.4. Prevenção

Diferentes fatores estão associados aos casos de conjuntivite neonatal, como infecções genitais maternas pré e perinatais, exposição do recém-nascido a organismos infecciosos, profilaxia ocular inadequada e trauma ocular durante o parto¹. A sua prevenção se inicia no pré-natal da gestante, com acompanhamento médico adequado e regular. O tratamento de eventuais infecções pré-natais deve ser realizado, diminuindo, assim, a incidência de conjuntivite neonatal^{2,17-19}.

A profilaxia de conjuntivite gonocócica é realizada rotineiramente no nosso meio a partir da aplicação tópica de uma gota em cada olho de solução de nitrato de prata a 1% (método de Credé). Pomadas de eritromicina a 0,5% ou tetraciclina a 1% e iodopovidona a 2,5%

também são utilizadas^{1,2}, sendo eficazes contra a infecção gonocócica. A profilaxia deve ser aplicada em até uma hora após o parto e, diante de confirmação da infecção materna, deve ser realizada dose única de penicilina benzatina intramuscular concomitantemente².

43.5. Tratamento

Diante de casos de conjuntivite neonatal leve, o uso de antibióticos tópicos de amplo aspecto, como cloranfenicol, eritromicina ou ácido fusídico, é oportuno. Por sua alta prevalência, tornam-se, muitas vezes, desnecessárias demais investigações².

Casos moderados a graves de conjuntivite neonatal necessitam investigação com microscopia. Diante da incerteza do diagnóstico e da possibilidade de infecção por clamídia, é adequado, após a coleta das amostras, o seu tratamento empírico². Já nos casos de conjuntivite neonatal grave ou na simples suspeita de infecção, há necessidade de internação hospitalar. Como nos casos moderados, a investigação e o tratamento empírico devem ser realizados. O tratamento sistêmico com ceftriaxona via parenteral deve ser considerado².

Nos casos de infecção por clamídia, o objetivo do tratamento é a erradicação da colonização tanto conjuntival quanto respiratória, não sendo suficiente o uso de antimicrobianos tópicos. O tratamento preconizado é a solução de eritromicina via oral por 14 dias. Uma segunda administração da mesma terapia pode ser recomendada caso haja resposta incompleta ao tratamento. A mãe e seu(s) parceiro(s) sexual(is) também deve(m) ser tratado(s) com eritromicina ou tetraciclina via oral durante sete dias. As lactantes devem receber a eritromicina^{1,17}.

O tratamento da infecção gonocócica inclui terapia sistêmica com cefalosporina de terceira geração (ceftriaxone 25-50 mg/kg) dose única e terapia tópica. O recém-nascido deve ser investigado para sepse, meningite e artrite gonocócica, e o tempo de tratamento deve ser estendido na presença de qualquer um deles. É adequado tratar, concomitantemente, uma possível infecção por clamídia. Lavagem com

solução salina deve ser considerada devido à presença de secreção hiperpurulenta².

Na conjuntivite neonatal de etiologia por outras bactérias, o uso tópico de eritromicina a 0,5% pomada, quatro aplicações diárias, é utilizado como tratamento de infecções por germes Gram-positivos. Já para os Gram-negativos, são utilizados colírios ou pomadas de gentamicina, tobramicina ou fluoroquinolona¹.

A infecção viral pelo herpes simples deve ser considerada uma condição sistêmica, sendo necessário o tratamento com aciclovir via parenteral em alta dose^{1,2}. O uso tópico de aciclo-

vir pomada, em cinco aplicações diárias, ou colírio de trifluorotimidina 1%, a cada duas horas durante dias, faz parte do tratamento. Casos de infecções pelo herpes tipo 2 estão relacionados a uma maior resistência ao tratamento. O tratamento precoce dos casos de encefalite é determinante para diminuir a morbidade e a mortalidade do recém-nascido².

Para os casos de conjuntivite neonatal química, não há tratamento específico, sendo utilizadas apenas lágrimas artificiais².

Referências

1. YANOFF, M. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
2. BOWLING, K. J. **Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
3. PASSOS, A.; AGOSTINI, F. S. Neonatal Conjunctivitis with Emphasis on its Prevention. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 70, n. 1, p. 57-67, 2011.
4. BOGGIANO, R. *et al.* Incidencia de conjuntivitis neonatal en el retén del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. **Salus Militiae**, v. 40, n. 2, p. 65-70, 2016.
5. ENDRISS, D. *et al.* Doenças oculares em neonatos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, n. 1, p. 551-555, 2002.
6. CAMPOS, J. C. Atendimento oftalmológico dos recém-nascidos examinados nas maternidades públicas em Manaus. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 69, n. 4, p. 222-225, 2010.
7. WASELEWSKI, D. *et al.* Importância da avaliação oftalmológica em recém-natos. **Jornal Pediatria**, v. 78, n. 3, p. 209-212, 2002.
8. ENDRISS, D. *et al.* Microbiota conjuntival e resistência a antibióticos em recém-nascidos prematuros internados em unidade de terapia intensiva. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 291-295, 2002.
9. HAAS, J. *et al.* Epidemiology and Diagnosis of Hospital-Acquired Conjunctivitis Among Neonatal Intensive Care Unit patients. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. 7, p. 586-589, 2005.
10. VAZ, F. A. C.; CECCON, M. E. J.; DINIZ, E. M. A. Infecção por *Chlamydia trachomatis* no período neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. Experiência de uma década: 1987-1998. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 4, p. 303-311, 1999.

11. SCHALLER, U.C.; KLAUSS, V. Is Credé's Prophylaxis for Ophthalmia Neonatorum Still Valid? **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 3, p. 262-263, 2001.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
13. MATOS, M. P. Prevalência e Riscos de Infecção Genital Feminina por Chlamydia Trachomatis: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 3, p. 249-254, 2014.
14. GOLDSCHMIDT, P. *et al.* *Chlamydia trachomatis* in the conjunctiva of children living in three rural areas in Mexico. **Revista Panamericana Salude Publica**, v. 22, n. 1, p. 29-34, 2001.
15. DAMASCENO, R. W. F. *et al.* Tracoma: estudo epidemiológico de escolares em Alagoas – Brasil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 355-359, 2009.
16. NAPCHAN, B. M. *et al.* From Suspicion to action: the Chemical Conjunctivitis and Silver Nitrate Connexion Example in Brazilian Hospitals. **Pharmacoepidemiology Drugs and Safety**, v. 14, n. 8, p. 555-559, 2005.
17. SCHELLINI, S. A.; SOUSA, R. L. F. Tracoma: ainda uma importante causa de cegueira. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 71, n. 3, p. 199-204, 2012.
18. BEZZERA, H. L.; SANTOS, G. I. V. Tracoma em pacientes com conjuntivite alérgica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 3, p. 235-239, 2010.
19. NETTO, A. A.; GOEDERT, M. E. Avaliação da aplicabilidade e do custo da profilaxia da oftalmia neonatal em maternidades da grande Florianópolis. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 68, n. 5, p. 264-270, 2009.

43. DESNUTRIÇÃO - HIPOVITAMINOSE A

Carolina Mengue
Maurício Couveiro

43.1. Definição

A desnutrição energético-proteica é considerada um problema de saúde pública devido a sua alta incidência e suas consequências biológicas e sociais. É definida pela deficiência simultânea de proteínas e calorias, independente da sua proporção, resultando em diversas manifestações clínicas¹⁻⁶.

A carência nutricional pode comprometer o desenvolvimento do sistema nervoso central e do sistema visual, podendo ocasionar alterações cerebrais permanentes, sendo diretamente relacionadas ao grau de desnutrição. O desenvolvimento neuropsicomotor da criança pode ser seriamente comprometido¹.

Entre as carências nutricionais, a deficiência de vitamina A é uma das mais frequentes. A sua deficiência clínica engloba a presença de cegueira noturna, manchas de Bitot, xerose e/ou úlceras e cicatrizes corneanas relacionadas à xerofthalmia^{7,8}. É considerada uma manifestação tardia de deficiência grave. Já a deficiência subclínica, a hipovitaminose A, é definida por níveis de retinol sérico inferiores a 0,70 $\mu\text{mol/L}$ ⁷.

43.2. Epidemiologia

A desnutrição acomete principalmente crianças abaixo de cinco anos de idade e está, muitas vezes, associada a infecções. Há relação com baixas condições socioeconômicas e más condições ambientais. Estima-se que as formas graves de desnutrição acometam 24% das crianças menores de cinco anos hospitalizadas no Nordeste do Brasil¹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 250 milhões de crianças apresentam algum grau de deficiência de vitamina A. Essa carência acomete principalmente os pré-escolares, as gestantes e os lactantes^{2,7}. Entre as complicações oftalmológicas mais comuns, encontra-se a cegueira noturna⁹. Na po-

pulação mundial, estima-se que 4,4 milhões de pré-escolares apresentam xerofthalmia².

43.3. Fisiopatologia

O desenvolvimento visual ocorre, principalmente, nos primeiros seis anos de vida, sendo os dois primeiros anos o período considerado com maior plasticidade sensorial. A ingestão adequada de nutrientes está relacionada a bom funcionamento do ciclo visual, integridade de membranas oculares, manutenção e diferenciação epitelial ocular e resistência contra infecções oculares^{1,9,10}.

O termo “vitamina A” engloba um grupo de compostos, que inclui retinol, retinaldeído e ácido retinoico. Os carotenoides, precursores alimentares do retinol, também podem ser incluídos¹¹. Assim, a vitamina A está presente na dieta na forma de origem animal (vitamina A pré-formada – ésteres de retinil) e de origem vegetal (provitamina A – carotenoides). Em relação a valores fisiológicos, o retinol é mais absorvido do que os carotenoides, chegando a valores de absorção de 70-90% contra 20-50% dos carotenoides. Com um aumento da ingestão, a eficiência na absorção do retinol permanece elevada (60-80%), tendo queda acentuada na absorção dos carotenoides (inferior a 10%)¹².

O retinol absorvido pode ser estocado no tecido hepático (cerca de 90%), na medula óssea, no tecido adiposo e no baço. A circulação do retinol do fígado para os tecidos periféricos ocorre a partir da ligação com uma proteína carreadora específica, a RBP¹². Na retina, a oxidação reversível da vitamina A produz retinaldeído, componente essencial da rodopsina, pigmento visual encontrado nos bastonetes¹³. Na deficiência de vitamina A, os bastonetes, sensíveis à luz de baixa intensidade, são os mais afetados se comparados aos cones visuais¹⁴.

A deficiência de vitamina A está relacionada à ceratinização dos epitélios de revestimento dos tratos gastrointestinal, respiratório,

genitourinário e ocular. Devido à ceratinização dos epitélios gastrointestinal e respiratório, podemos encontrar quebra da resistência à colonização e à penetração de microrganismos. Redução do transporte de imunoglobulinas secretoras também pode ocorrer, resultando no comprometimento do sistema imune. A partir desse fato, compreendemos a relação estreita da deficiência de vitamina A com a presença de infecções respiratórias e diarreia⁷.

Diminuição na ingestão de vitamina A, alterações na absorção, aumento da demanda metabólica ou alcoolismo podem ocasionar as manifestações oculares típicas da síndrome xeroftálmica¹².

44.4. Achados clínicos e diagnóstico

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina A compreendem, basicamente, as alterações oculares⁷. Entre elas, os principais sítios de acometimento são retina, conjuntiva e córnea¹².

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a xeroftalmia pode ser classificada das seguintes formas^{2,15}:

XN: cegueira noturna;

X1: xerose conjuntival (X1A) com manchas de Bitot (X1B);

X2: xerose corneana;

X3: ulceração corneana em menos de um terço (X3A) ou em mais de um terço (X3B);

XS: cicatriz corneana;

XF: fundo xeroftálmico.

O comprometimento retiniano inclui cegueira noturna e *fundus xeroftalmicus*¹². A cegueira noturna, denominada “nictalopia”, ocorre quando a adaptação secundária ao escuro, realizada pelos bastonetes, não é completa em 30 minutos. A adaptação primária ao escuro, função dos cones, completa-se em poucos minutos¹⁴. A retinopatia, encontrada nos casos mais avançados, caracteriza-se pela presença de pontos amarelados periféricos retinianos¹⁵.

A xerose conjuntival ocorre por metaplasia ceratinizante do epitélio conjuntival e consequente instabilidade do filme lacrimal. A superfície conjuntival perde o brilho e a trans-

parência, tornando-se espessa e endurecida. As manchas de Bitot são lesões assintomáticas e se encontram especialmente nas áreas de xerose conjuntival mais intensa. São depósitos de material espumoso ou caseoso, formados a partir do acúmulo de células epiteliais descamadas, fosfolipídeos das glândulas tarsais e bacilos saprófitas (*Corynebacterium xerosis*). Apresentam-se de forma ovalada ou triangular, concêntrica ou dispersa, na conjuntiva bulbar interpalpebral. Geralmente, situam-se próximas à região limbar, de localização temporal ou nasal. Na maioria dos casos, são facilmente removíveis da superfície conjuntival¹².

A xerose corneal ocorre devido ao rompimento precoce do filme lacrimal, deixando a córnea com aspecto áspero, seco, enrugado e sem brilho. O epitélio corneano ceratinizado, principalmente em sua porção inferior, apresenta grande vulnerabilidade à erosão. Dessa forma, há destruição do epitélio corneano e consequente exposição da camada de Bowman. A partir desse estágio de lesão, com a presença de erosão corneal, há formação de opacidades corneanas como sequelas cicatriciais¹². Úlceras de córnea podem ocorrer, sendo geralmente únicas e bem delimitadas. Ceratomalácia é caracterizada por *melting* corneano estéril com necrose liquefeita, podendo evoluir para perfuração¹⁵.

Alterações corneanas decorrentes da hipovitaminose A podem preceder o acometimento da retina e conjuntiva, especialmente em crianças muito jovens, desnutridas e em condição clínica crítica^{1,12}.



Figura 43.1. Mancha de Bitot – aspecto clínico e localizações (esquema) da deficiência de vitamina A. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela e de Creative Commons Attribution 2.0 Generic License.

Pacientes desnutridos tendem a apresentar maior prevalência de baixa acuidade visual, se comparados a indivíduos eutróficos. Essa baixa acuidade visual está relacionada tanto a erros refracionais quanto a ambliopia estrábica. Em relação aos erros de refração, nota-se maior incidência de astigmatismo nas crianças que apresentaram desnutrição. Acredita-se que a incidência de uma dioptria ou mais de astigmatismo seja de apenas 8% em crianças eutróficas de três anos de idade. Já entre as que apresentaram desnutrição, esse número se eleva para 22%¹.

O diagnóstico de deficiência de vitamina A tem sido realizado a partir de ingestão deficiente de vitamina A, lesões oculares, concentrações séricas inferiores a 20 µg/dl (0,70 µmol/L) ou concentrações hepáticas diminuídas⁷. Valores de retinol sérico inferiores a 10 µg/dl (0,35 µmol/l) são considerados deficientes. Apesar de representar maior fidedignidade no diagnóstico da hipovitaminose A, os sinais e os sintomas clínico-oculares não são específicos¹².

O diagnóstico de cegueira noturna pode ser realizado baseado na história do responsável ou a partir da adaptometria, um método mais objetivo para estimar a curva de adaptação à obscuridade. A xerose conjuntival pode ser

avaliada por meio de corantes vitais. A citologia de impressão conjuntival pode ser utilizada para análise histológica, avaliando a presença ou a ausência de células caliciformes. Acredita-se que a ceratinização corneana ocorra anteriormente à perda das células caliciformes¹².

43.5. Prevenção

Estratégias empregadas para a prevenção da hipovitaminose A incluem o incentivo ao consumo de alimentos ricos em vitamina A e provitamina A, a administração periódica de megadoses de vitamina A e a adição de vitamina A em alimentos de maior consumo da população^{4,16-19}. O aleitamento materno, mesmo de mães desnutridas, é uma importante forma de prevenção da xeroftalmia⁶.

43.6. Tratamento

A síndrome clínica da deficiência de vitamina A deve ser tratada como emergência médica, especialmente se houver comprometimento corneano^{15,16,20}. A terapia sistêmica inclui vitamina A via oral (200.000 UI de base de óleo) ou via intramuscular (100.000 UI de base aquosa). Suplementos vitamínicos e fontes dietéticas de vitamina A podem ser utilizados. A terapia local consiste em lubrificantes, ácido retinoico tópico e manejo da perfuração¹⁵.

Referências

1. DANTAS, A. P.; BRANDT, C. T.; LEAL, D. N. B. Manifestações oculares em pacientes que tiveram desnutrição nos primeiros seis meses de vida. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 68, n. 6, p. 753-756, 2005.
2. SAUNDERS, C. *et al.* A investigação da cegueira noturna no grupo materno-infantil: uma revisão histórica. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 1, p. 95-105, 2007.
3. RONCADA, M. J. *et al.* Investigação sobre a prevalência de xeroftalmia, através de inquérito realizado junto a oftalmologistas brasileiros. **Revista Saúde Pública**, v. 12, n. 1, p. 151-156, 1978.
4. AMBRÓSIO, C. L. B.; CAMPOS, F. A. C. S.; FARO, Z. P. Carotenoides como alternativa contra a hipovitaminose. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 2, p. 233-243, 2006.
5. RAMALHO, R. A.; FLORES, H.; SAUNDERS, C. Hipovitaminose A no Brasil: um problema de saúde pública. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 12, n. 2, p. 117-122, 2002.

6. SOUZA, W. A.; VILAS BOAS, O. M. G. C. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 12, n. 3, p. 173-179, 2002.
7. GERALDO, R. R. C. *et al.* Distribuição da hipovitaminose A no Brasil nas últimas quatro décadas: ingestão alimentar, sinais clínicos e dados bioquímicos. **Revista de Nutrição**, v. 16, n. 4, p. 443-460, 2003.
8. RONCADA, M. J. *et al.* Hipovitaminose A em comunidades do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 15, n. 1, p. 338-349, 1981.
9. BRETÓN, J. O.; GÓMEZ, M. C. C.; TRALLERO, J. A. Frinoderma secundario a déficit de vitamina A en un paciente con derivación biliopancreática. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n. 2, p. 421-424, 2011.
10. RUIZ-MARTÍN, M. M.; BOTO-DE-LOS-BUEIS, A.; ROMERO-MARTÍN, R. Afectación ocular severa bilateral por déficit de vitamina A. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, v. 80, n. 11, p. 633-636, 2005.
11. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Nutrition. Vitamins. *In: Pediatric Nutrition Handbook*. 5. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics Press. 2004. p. 339-365.
12. DINIZ, A. S.; SANTOS, L. M. P. Hipovitaminose A e xeroftalmia. **Jornal Pediatria**, v. 76, n. 3, p. 311-322, 2000.
13. HARRISON, E. H. Mechanisms of Digestion and Absorption of Dietary Vitamin A. **Annual Review of Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 87-103, 2005.
14. BEITUNE, P. *et al.* **Hipovitaminose A**: Cofator clínico deletério para o homem. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 36, n. 1, p. 5-15, 2003.
15. BOWLING, K. J. **Oftalmologia Clínica**: uma abordagem sistemática. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
16. HUMPHREY, J.; RICE, A. L. Vitamin A Supplementation of Young Infants. **Lancet**, v. 356, n. 1, p. 422-424, 2002.
17. KASSAYE, T. *et al.* Prevalence of Vitamin A Deficiency in Children aged 6–9 Years in Wukro, northern Ethiopia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 5, p. 415-422, 2001.
18. LÓPEZ-RODRÍGUEZ, N. *et al.* Ceguera nocturna y xeroftalmía tras cirugía de obesidad mórbida. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, v. 82, n. 1, p. 133-136, 2007.
19. GONÇALVES-CARVALHO C. M. R. *et al.* Prevalência de Hipovitaminose A em Crianças da Periferia do Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 11, n. 1, p. 85-96, 1995.
20. MARTINS, E. M. *et al.* Deficiência de vitamina A: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 62, n. 6, p. 755-757, 1999.

44. PREMATURIDADE

Carolina Mengue
Maurício Couveiro

44.1. Definição

Recém-nascido prematuro é todo recém-nascido de idade gestacional superior a 20 semanas e inferior a 37 semanas ao nascer, independente do seu peso ao nascimento^{1,2}. O recém-nascido prematuro pode ser classificado em prematuro tardio ou em prematuro extremo. Essa classificação ocorre devido às diferentes manifestações clínicas e aos diferentes desfechos após o nascimento. Prematuros tardios são os recém-nascidos com idade gestacional de 34 semanas a 36 semanas e seis dias. Já os recém-nascidos denominados “prematuros extremos” são aqueles com idade gestacional inferior a 28 semanas¹.

Além da classificação em relação ao tempo de gestação, os recém-nascidos prematuros podem ser classificados de acordo com o peso ao nascer. São considerados de baixo peso os recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 2.500 g; muito baixo peso inferior a 1.500 g; e de extremo baixo peso inferior a 1.000 g¹.

Outra classificação é possível relacionando a idade gestacional ao peso ao nascimento. O prematuro adequado para a idade gestacional é considerado aquele com o peso ao nascer entre os percentis 10 e 90 das curvas de crescimento intrauterino; pequeno para a idade gestacional, aquele com o peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a sua idade gestacional; e grande para a idade gestacional, aquele com o peso ao nascer acima do percentil 90 para a sua idade gestacional¹.

44.2. Epidemiologia

Segundo o Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC), a prevalência de recém-nascidos prematuros para os anos de 2000 a 2010 foi de 6-7%. No entanto, estudos considerados de alta confiabilidade evidenciaram percentuais entre 10-12% para a mesma década^{1,3}. As regiões Sudeste e Sul foram as que apresentaram maiores taxas de prematuri-

dade. Já a partir do ano de 2011, a prevalência observada no Brasil, incluindo as estimativas do SINASC, foi de 9,8%¹.

Baixa condição socioeconômica, pré-natal ausente, gestante menor de 16 anos, infecções perinatais, doenças maternas não infecciosas, uso de drogas, multiparidade e gestação múltipla estão entre os possíveis fatores relacionados à prematuridade^{1,2}.

Esses recém-nascidos merecem atenção especial devido ao fato de apresentarem menor tempo para crescimento e menor tempo de maturação gestacional. Após a alta hospitalar, necessitam de acompanhamento ambulatorial rigoroso com atenção especial para o seu crescimento e o seu desenvolvimento. Podem apresentar dificuldades no controle da regulação térmica, maior perda de água por via transepidermica, maior probabilidade de desenvolver hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, além de retardo na absorção do líquido alveolar. O recém-nascido prematuro apresenta maior probabilidade de desenvolver raquitismo da prematuridade, doença óssea secundária ao baixo conteúdo mineral, hemorragia intracraniana e síndrome do desconforto respiratório por deficiência de surfactante intra-alveolar. Displasia broncopulmonar por imaturidade pulmonar, por fatores inflamatórios e infecciosos e pelo uso de oxigênio e ventilação mecânica também pode ser encontrada¹.

A triagem neonatal visual deve ser realizada em todos os recém-nascidos por meio do teste do olhinho (reflexo vermelho). A sua realização de rotina é capaz de identificar diversas alterações oculares consideradas tratáveis. Globalmente, catarata, retinopatia da prematuridade e glaucoma são consideradas as alterações oculares principais na gênese da cegueira infantil tratável. Já no Brasil, essas alterações se restringem à retinopatia da prematuridade e ao glaucoma¹.

O prematuro apresenta as funções visuais, motoras e cognitivas prejudicadas se comparadas às das demais crianças, principalmente devido à imaturidade do sistema nervoso central^{4,5}. As principais alterações oftalmológicas relacionadas à prematuridade incluem a retinopatia da prematuridade, o estrabismo, os erros refracionais e a ambliopia⁶⁻⁸.

44.4. Consequências oftalmológicas da prematuridade

44.4.1. Retinopatia da prematuridade

44.4.1.1. Definição

Retinopatia da prematuridade (ROP) é definida como uma retinopatia proliferativa multifatorial que afeta prematuros com baixo peso ao nascer. Mesmo diante dos atuais avanços no diagnóstico e no tratamento, a ROP continua sendo uma importante causa de deficiência visual infantil⁹. Outros fatores de risco associados à prematuridade incluem infecção sistêmica, transfusões sanguíneas, hemorragia intracraniana e baixo ganho de peso.

44.4.1.2. Epidemiologia

A prevalência de ROP teve aumento marcante, no mundo todo, a partir da década de 1990. Essa tendência se deve à melhora na qualidade dos serviços neonatais e ao aumento da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros¹⁰. Cerca de 65% dos prematuros < 1.250 g e 80% dos < 1.000 g desenvolvem algum grau de ROP.

Estudos realizados nos Estados Unidos evidenciam cerca de 1.500 crianças nascidas ao ano com perda visual de etiologia da ROP, e 500 crianças com deficiência visual grave⁹. No Brasil, estima-se que 16.000 recém-nascidos sejam acometidos pela ROP ao ano, dos quais 10% podem evoluir para a cegueira caso não sejam tratados¹⁰.

44.4.1.3. Fisiopatologia

O desenvolvimento normal vascular retiniano se inicia apenas no quarto mês de gestação, com os complexos vasculares do disco óptico crescendo em direção à ora serrata. A retina nasal é completamente vascularizada

apenas após 36 semanas de idade gestacional, e a temporal, aproximadamente um mês pós-parto¹¹.

A gênese fundamental para o desenvolvimento da ROP é a vascularização incompleta retiniana no momento do nascimento, apresentando retina vascular patológica. A localização da interrupção da formação vascular está relacionada à idade gestacional do recém-nascido⁹.

O desenvolvimento inicial da ROP está provavelmente relacionado ao retardo da vascularização retiniana devido à hiperóxia, hipóxia e hipotensão que ocorrem nas primeiras horas ou nos primeiros dias de vida. A hiperóxia leva à inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), diminuindo a formação de novos vasos e obliterando os já existentes. A exposição do recém-nascido ao ar ambiente, sem a suplementação de oxigênio, leva à hipóxia da retina periférica, com consequente aumento na produção de VEGF e posterior neovascularização anômala, com vasos dilatados e tortuosos^{11,12}. Esses vasos tortuosos são mais permeáveis e sujeitos à ocorrência de hemorragia, edema e proliferação extrarretiniana, elevando o risco de descolamento de retina.

44.4.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

O pico de incidência de ROP com necessidade de intervenção terapêutica ocorre em torno de 36 a 37 semanas de idade gestacional corrigida. Portanto, a avaliação por oftalmologista infantil deve iniciar antes desse período. Segundo o ensaio clínico *Early Treatment for ROP (ETROP)*²², as recomendações de triagem da ROP incluem recém-nascidos com idade gestacional de 32 semanas ou menos, peso ao nascer de 1.500 g ou menos e/ou presença de doença grave em prematuro. A primeira avaliação deve ser realizada quatro a sete semanas pós-parto, com reavaliações a cada uma ou três semanas, dependendo da gravidade da doença¹¹.

Os achados clínicos da ROP são obtidos de acordo com a Classificação Internacional da ROP, que divide a doença de acordo com sua localização anatômica (zonas) e de acordo com sua gravidade (estágios)^{11,12}.

As zonas são concêntricas no disco óptico e são descritas a seguir:

- Zona I: delimitada por um círculo imaginário, cujo centro é o disco óptico, com raio duas vezes maior que a distância do disco até a fóvea.
- Zona II: estende-se concentricamente da margem da zona I até a ora serrata nasal, com o seu raio a partir do centro do disco. Sua margem temporal coincide com o equador.
- Zona III: retina temporal residual.

A classificação de acordo com a gravidade ocorre em cinco estágios, descritos a seguir^{9,11}:

Estágio 1: presença da linha de demarcação, uma linha branca, plana e fina na junção da retina vascular com a avascular. Nota-se mais proeminente na periferia temporal.

Estágio 2: a linha de demarcação se transforma em uma estrutura elevada branca ou rosada de tecido espessado, denominada crista. Pequenos tufos neovasculares podem ser visualizados posteriormente à crista.

Estágio 3: vascularização sobre a crista, denominada proliferação fibrovascular extrarretiniana. Pode ser estendida até o vítreo subjacente, causando hemorragia vítrea. Dependendo da extensão da vascularização vítrea, o estágio 3 pode ser classificado em leve, moderado e grave.

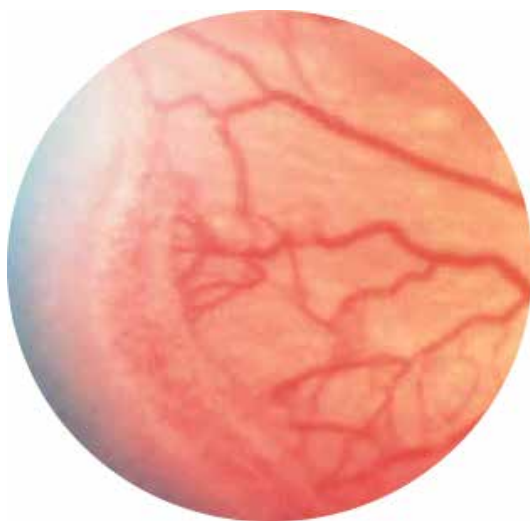


Figura 44.1. ROP. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Estágio 4: devido à tração exercida pelo progressivo crescimento da proliferação fibrovascular extrarretiniana, ocorre o descolamento parcial da retina. Geralmente, é de forma côncava. O estágio 4A é caracterizado por não acometer a fóvea. Havendo seu acometimento, denomina-se estágio 4B.

Estágio 5: ocorre quando há o descolamento total da retina, ocorrendo em forma de funil.

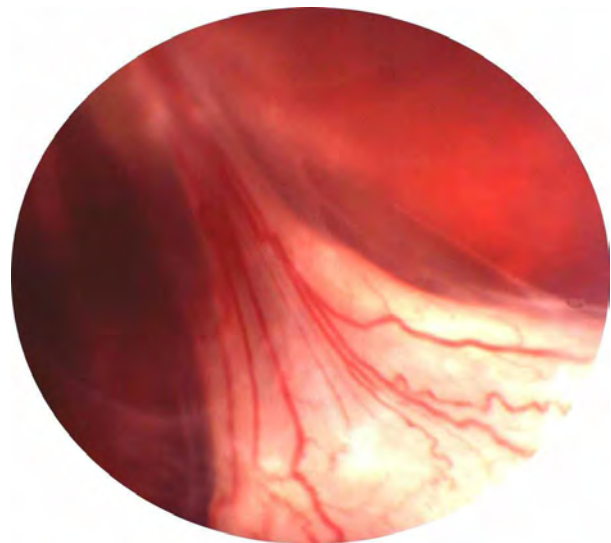


Figura 44.2. ROP com descolamento. **Fonte:** acervo de Dr. João Borges Fortes Filho.

A doença *plus* é definida por dilatação acentuada e tortuosidade vascular com envolvimento de no mínimo dois quadrantes do polo posterior. Pode ocorrer turvação vítrea e falha na dilatação pupilar. A doença agressiva posterior (*rush*) é definida por má delimitação da retinopatia e proeminência da doença *plus*. Apresenta potencial de progredir para o estágio 5 em dias se não tratada.

A graduação apropriada da ROP deve conter o estágio da doença, a sua zona mais posterior acometida e a presença ou não de atividade vascular (doença *plus*). Aproximadamente 20% dos casos de ROP desenvolvem complicações cicatriciais, que dependem da graduação da doença no momento do tratamento. Possíveis achados incluem fibrose vitreoretiniana e tecido fibrovascular retrolental¹¹.

Como em muitos casos o pico de incidência de ROP com indicação de tratamento

ocorre após a alta, todos prematuros com risco devem ter acompanhamento com oftalmologista infantil com experiência em ROP até que ocorra resolução da retinopatia ou até que a retina vascular esteja madura.

44.4.1.5. Tratamento

Aproximadamente 10% dos recém-nascidos rastreados necessitam de alguma intervenção¹¹. O objetivo do tratamento é minimizar as alterações visuais, através da prevenção do descolamento de retina e cicatrizes. O ETROP tentou determinar o momento mais adequado de intervenção na ROP, com a divisão em duas categorias de doença pré-limiar^{9,11}:

- Tipo 1 (alto risco): recomendação de tratamento em 72 horas, com ablação a *laser* da retina periférica avascular.
 - Qualquer estágio ROP na zona I com doença *plus*
 - Estágio 3 na zona I
 - Estágio 2 ou 3 na zona II acompanhado de doença *plus*
- Tipo 2 (baixo risco): recomendação de observação a cada uma ou duas semanas.

A maioria dos recém-nascidos classificados como ROP estágios 1 e 2 terão resolução espontânea. Por outro lado, apenas 32% das retinopatias tipo 1 se resolvem espontaneamente, indicando necessidade de tratamento mais agressivo. A fotocoagulação a *laser* da retina periférica avascular tem sido considerada a primeira escolha de tratamento. O uso da crioterapia se restringe, basicamente, aos casos de baixa visualização do fundo e ausência de disponibilidade do *laser*. Agentes anti-VEGF intravítreos, como o bevacizumabe, podem ser utilizados. A vitrectomia via *pars plana* pode ser realizada nos casos descolamento de retina tracional^{9,11}.

Pacientes com retinopatia significativa apresentam risco aumentado de erros refrativos, estrabismo, ambliopia, descolamento de retina tardio e glaucoma.

44.4.2. Erros refrativos

Recém-nascidos prematuros apresentam maior probabilidade de desenvolver erros refrativos, especialmente miopia e astigmatismo. Há possível relação com o lento desenvolvimento do segmento anterior ocular do prematuro, apresentando microcórnea e, consequentemente, córnea e cristalino com maior poder refrativo. Já as crianças nascidas a termo tendem à leve hipermetropia^{6,13}.

45.4.3. Estrabismo

O estrabismo é uma afecção ocular que pode ocasionar desde um prejuízo funcional até o não desenvolvimento adequado da visão. É caracterizado por qualquer desvio do alinhamento binocular, trazendo consequências significativas à vida dos pacientes acometidos^{11,14-16}. Estima-se a prevalência em 1 a 5% da população¹⁷. Podem-se encontrar desvios convergentes ou divergentes e microtropias. Nos prematuros, estudos mundiais apontam maior prevalência dos desvios convergentes⁷.

44.4.4. Ambliopia

A ambliopia se caracteriza pela redução da acuidade visual por falta de estímulo visual na fase crítica do desenvolvimento. A visão do olho não fixador é bloqueada para evitar a diplopia. É considerada pela diferença, na melhor acuidade visual corrigida, de duas linhas ou mais de Snellen, sem lesão orgânica¹¹. Estima-se prevalência de 0,77 a 4% das crianças. O diagnóstico e a abordagem precoces, especialmente na infância, são de grande importância para o adequado desenvolvimento visual¹⁸⁻²¹.

A ambliopia pode ter origem em¹¹:

- Estrabismo: causada por interação anômala binocular diante de supressão contínua do olho desviado.
- Anisometropia: causada por diferença das alterações refrativas dos olhos.
- Privação de estímulo: causada por opacidade de meios, como catarata, ou por ptose.

- Ametropia bilateral: causada por erros refracionais altamente simétricos, normalmente hipermetropia.
- Ambliopia meridional: causada por astigmatismo não corrigido além da primeira infância, resultando em borramento visual em um meridiano.

O tratamento pode ser realizado com a terapia oclusiva, na qual o olho normal é oclu-

ído para estimular o uso do olho ambliópe. O tempo de oclusão depende da idade do paciente e da intensidade da ambliopia. Além da oclusão, pode-se valer da penalização, na qual a visão do olho normal é borrada com atropina. Independente da terapia utilizada, o período sensível, em que a visão do olho ambliópe pode ser melhorada, vai até 7 a 8 anos, na ambliopia estrábica, e até a adolescência, na ambliopia anisométrica¹¹.

Referências

1. BURNS, D. A. R. *et al.* **Tratado de Pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4. ed. São Paulo: Manole, 2017.
2. SOUSA, D. S. *et al.* Morbidade em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, v. 17, n. 1, p. 149-157, 2017.
3. MATIJASEVICH, A. *et al.* Estimativas corrigidas da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil, 2000 a 2011. **Epidemiologia Ser Saúde**, v. 22, n. 4, p. 557-564, 2013.
4. O'CONNOR, A. R. *et al.* Visual Function in low Birthweight Children. **British Journal of Ophthalmology**, v. 88, n. 1, p. 1149-1153, 2004.
5. LARSSON, E.; MARTIN, L.; HOLMSTROM, G. Peripheral and Central Visual Fields in 11-year-Old Children who had been Born Prematurely and at Term. **Journal of Pediatrics Ophthalmology Strabismus**, v. 41, n. 1, p. 39-45, 2004.
6. GRAZIANO, R. M.; LEONE, C. R. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 95-100, 2005.
7. LORENA, S. H. T.; BRITO, J. M. S. Estudo retrospectivo de crianças pré-termo no Ambulatório de Especialidades Jardim Peri-Peri. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 360-364, 2009.
8. REPKA, M. X. Ophthalmological problems of the premature infant. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 8, n. 1, p. 249-257, 2002.
9. YANOFF, M. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
10. SHINSATO, R. N. *et al.* Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 1, p. 60-65, 2010.
11. BOWLING, K. J. **Oftalmologia Clínica**: uma abordagem sistemática. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

12. TOMÉ, V. A. V. *et al.* Study of retinopathy of prematurity in a university hospital. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 74, n. 4, p. 279-282, 2011.
13. SCHALIJ-DELFO, N. E. *et al.* Long term follow-up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 1, p. 963-967, 2000.
14. BICAS, H. E. A.; SOUZA-DIAS, C. R.; ALMEIDA, H. C. **Estrabismo**. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; Guanabara Koogan, 2013.
15. ROCHA, M. N. A. M. *et al.* Clinical Forms and risk Factors Associated with Strabismus in Visual Binocularity. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 1, p. 34-39, 2016.
16. SHIMAUTI, A.T. *et al.* Estrabismo: detecção em uma amostra populacional e fatores demográficos associados. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 75, n. 2, p. 92-96, 2012.
17. GRIEPENTROG, G. J.; MOHNEY, B. G. Strabismus in Childhood Eyelid Ptosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 158, n. 1, p. 208-210, 2014.
18. SILVA, C. M. F. *et al.* Desempenho escolar: interferência da acuidade visual. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 168-171, 2013.
19. HOLMES, J. M. *et al.* Pediatric Eye Disease Investigator Group. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. **Archives of Ophthalmology**, v. 129, n. 1, p. 1451-1457, 2002.
20. OYSTRECK, D. T.; LYONS, C. J. Comitant Strabismus: Perspectives, Present and Future. **Saudi Journal of Ophthalmology**, v. 26, n. 1, p. 265-270, 2012.
21. WASILEWSKI, D. *et al.* Importância da avaliação oftalmológica em recém-natos. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 3, p. 209-212, 2002.
22. GOOD, W. V., on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 102, p. 233-250, 2004.

45. ATEROSCLEROSE

Amanda Thum Welter
Gabriel Dotta Abech
Lucia Campos Pellanda
Manuel Augusto Pereira Vilela

45.1. Definição

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias¹. Em geral, as lesões iniciais, denominadas “estrias gordurosas”, formam-se ainda na infância e se caracterizam por acúmulo de colesterol em macrófagos².

A formação da placa aterosclerótica se inicia com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores, como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção dessas no espaço subendotelial. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma³.

A doença aterosclerótica pode ter apresentações clínicas distintas, dependendo do leito circulatório acometido. Manifestações oftalmológicas advêm mais comumente do acometimento das artérias carótidas. Na circulação carotídea, os sintomas são tipicamente disfasia, hemiparesia contralateral ou cegueira monocular transitória (amaurose fugaz)⁴. A embolia é a causa mais comum de oclusões arteriais da retina, e as placas carotídeas são geralmente a fonte desse êmbolo (50 a 75% dos casos relacionados ao comprometimento da carótida ipsilateral)⁵.



Figura 45.1. Aterosclerose disseminada.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

45.2. Epidemiologia

Doença aterosclerótica carotídea grave é encontrada em 2-5% das mulheres europeias e 2-8% dos homens europeus com mais de 60 anos. Consiste na principal causa de doença vascular pelo mundo. No entanto, a prevalência é muito maior em grupos de alto risco, de acordo com o estudo de Framingham, que apontou os principais fatores de risco associados à doença⁶. Declínio na probabilidade de morte associado à aterosclerose tem sido observado nos países desenvolvidos. Nos demais, esses números têm sido variados. No Brasil, o número de fatores de risco abaixo dos 50 anos é maior em homens, invertendo-se a tendência após os 60 anos. Esses fatores aumentam

com a idade e em classes socioeconômicas mais elevadas. Nessa amostra⁶, mais de um terço da população analisada necessitaria de imediato manejo.

45.3. Consequências oftalmológicas

45.3.1. Doença oclusiva arterial retiniana

Acredita-se que embolia e trombose relacionadas à aterosclerose sejam responsáveis pela maioria dos casos de oclusão retiniana⁵. A origem dos êmbolos é mais comumente proveniente de placa ateromatosa carotídea⁸. Os êmbolos podem ser constituídos por colesterol (placas de Hollenhorst), plaquetas e cálcio, sendo a primeira a forma mais comum^{5,8-10}. As obstruções arteriais da retina são divididas em obstruções centrais da retina e de ramos¹⁰. A obstrução central da retina ocorre quando o bloqueio é dentro da cabeça do nervo óptico propriamente dito; assim, o local da obstrução não é visto em oftalmoscopia¹⁰. Já a obstrução do ramo da artéria central da retina ocorre quando o bloqueio é distal à lâmina crivosa do nervo óptico, e geralmente os êmbolos são visualizados durante a oftalmoscopia¹⁰. Nos dois tipos de obstrução, os pacientes devem ser submetidos à avaliação clínica sistêmica^{5,11}, uma vez que a associação desses eventos a doença sistêmica acontece em mais de 90% dos casos⁵.

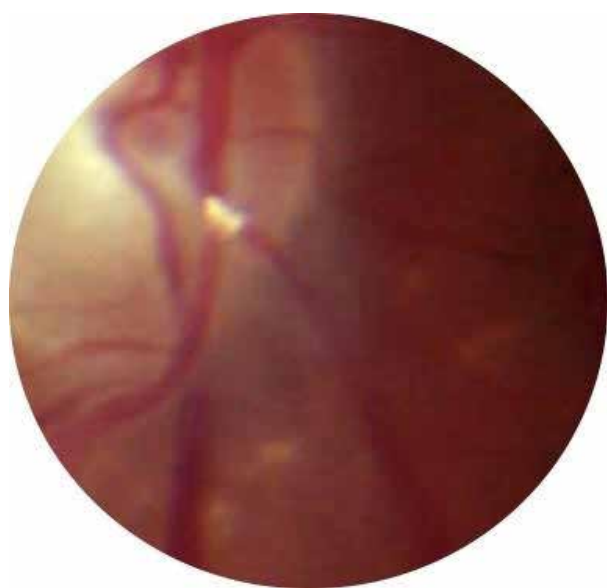


Figura 45.2. Placa ateromatosa. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

45.3.1.1. Obstrução da artéria central da retina

A obstrução da artéria central da retina (OACR) é um evento raro¹⁰. A sua incidência é de 8,5 por 100 mil pessoas, acometendo mais frequentemente homens com cerca de 60 anos e portadores de doença sistêmica como aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica⁸. Os dois olhos são afetados na mesma proporção^{10,12}. A aterosclerose é o evento estimulador na maioria dos casos, causando êmbolos provenientes da lâmina crivosa ou próximo dela^{8,10}.

Em relação às manifestações oculares, o principal sintoma é perda visual abrupta e indolor^{10,11}. Dor não é comum e sugere síndrome ocular isquêmica associada¹⁰. Em alguns casos, pode haver amaurose fugaz precedendo quadro de perda visual abrupta¹⁰. A acuidade visual do paciente vai estar bastante reduzida, e o exame clínico revela, na maioria das vezes, acuidade visual de 20/800 ou pior^{10,11}.

No início do quadro, geralmente dos primeiros minutos até as primeiras horas, a fundoscopia nessa afecção pode estar normal. Eventualmente, o fluxo sanguíneo diminuído pode resultar em palidez retiniana do território vascularizado pela artéria afetada. A mancha vermelho-cereja é típica. Como existem outras desordens que podem cursar com mancha vermelho-cereja, é importante que se faça o diagnóstico diferencial^{5,10,11} (Figura 45.4).

O diagnóstico da obstrução da artéria central da retina pode ser realizado na presença de palidez retiniana juntamente a quadro de perda visual abrupta e indolor. A angiografia com fluoresceína pode auxiliar também no diagnóstico^{10,11}. O tratamento se baseia no objetivo de aumentar a oxigenação da retina e deve ser instituído nas primeiras duas horas. Consiste em manobras para aumentar o fluxo sanguíneo arterial retiniano, reverter a obstrução arterial e prevenir o dano retiniano por hipóxia^{5,10,11}. A maioria das obstruções da artéria central da retina resulta em perda severa e permanente da visão, tendo prognóstico ruim^{8,10,13}.

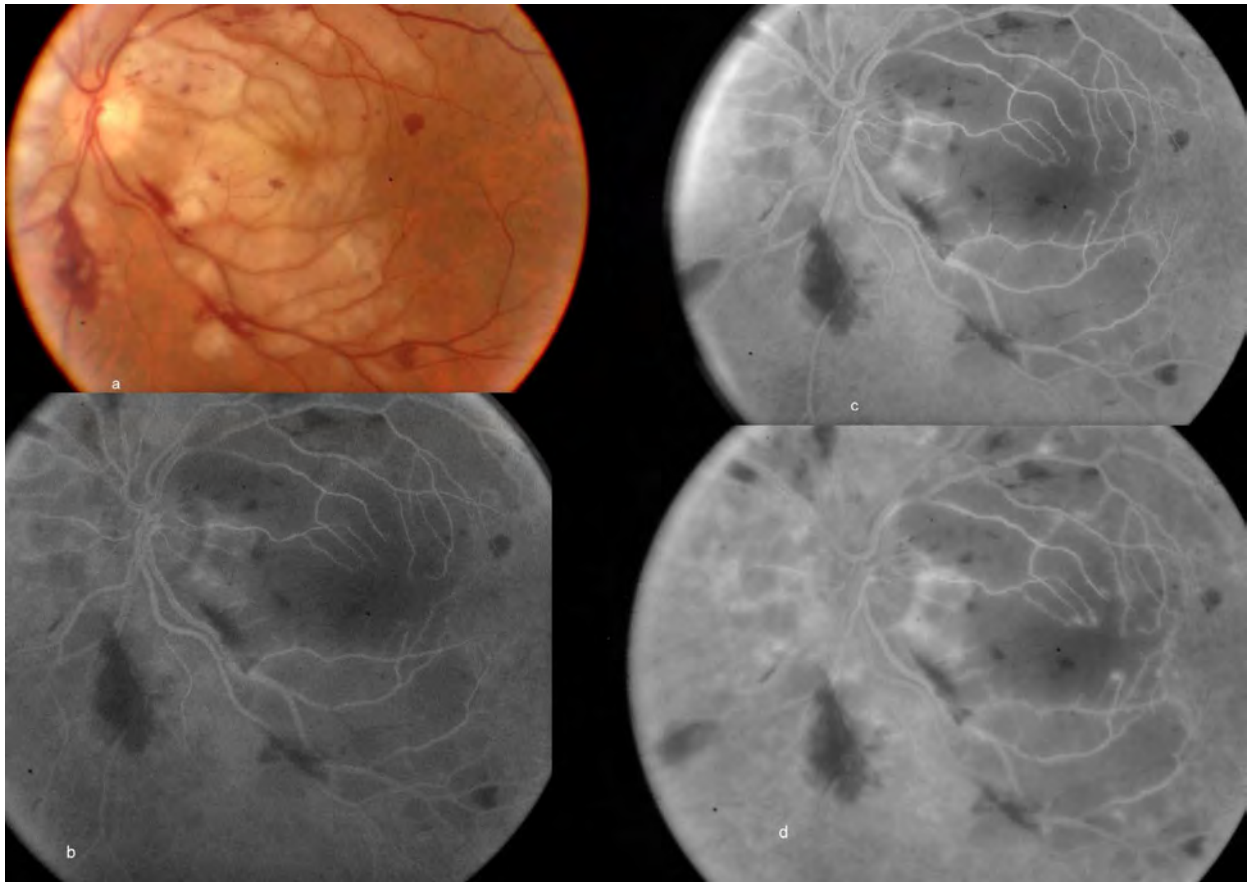


Figura 45.3. Mancha vermelho-cereja, oclusão de artéria central. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

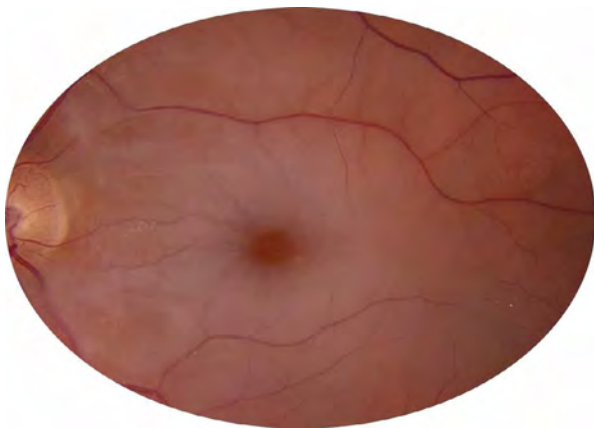


Figura 45.4. OACR, mancha vermelho-cereja. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

45.3.1.2. Obstrução de ramo da artéria central da retina

A obstrução de ramo da artéria central da retina é um evento raro. Geralmente acomete pacientes acima de 60 anos e é mais evidente em pacientes do sexo masculino. Em relação à lateralidade, o olho direito é o mais comunem-

te envolvido – cerca de 60% dos casos –, o que provavelmente acontece devido à maior chance de os êmbolos fluírem pela artéria carótida direita¹⁰.

Em relação às manifestações oculares, de forma semelhante à obstrução da artéria central da retina, a perda súbita e indolor da visão no campo visual correspondente ao território da artéria obstruída é a primeira manifestação ocular^{10,11}. A obstrução de ramo da artéria central pode, muitas vezes, passar despercebida se a visão central for poupada¹¹. Os pacientes conseguem definir o tempo e a extensão da perda visual. Na fase aguda, a acuidade visual pode estar mantida em até 50% dos pacientes¹⁰.

Na fundoscopia, a palidez da retina correspondente a áreas de isquemia é o achado mais comum. Os êmbolos retinianos são vistos em mais de dois terços das obstruções de ramos da artéria central da retina, ao contrário da obstrução da artéria central da retina. Na maioria dos casos, a retina afetada parece nor-

mal (Figura 45.5)^{10,11}. O diagnóstico, em geral, é feito clinicamente, não necessitando de testes auxiliares. A angiografia com fluoresceína e a

campimetria visual podem ser úteis em alguns casos^{10,11}. Não existe nenhum tratamento comprovado para a obstrução de ramo arterial^{10,11}.

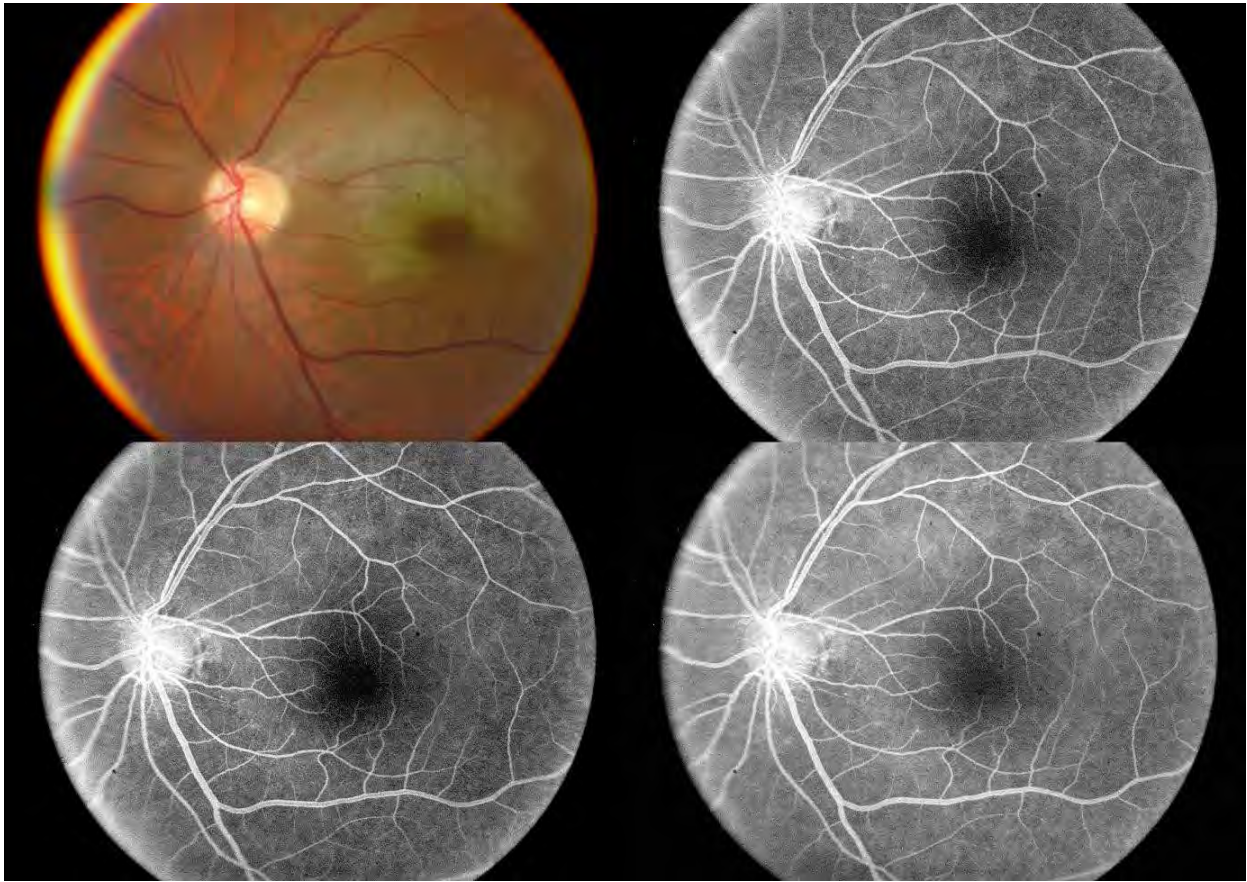


Figura 45.5. Composição retino-angiográfica, permitindo localizar a zona e o ramo obstruído.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

45.3.3. Síndrome ocular isquêmica

A síndrome ocular isquêmica acomete mais homens (2:1) com idade superior a 65 anos^{10,14}. Unilateral em 80% dos casos, caracteriza-se por um grupo de sinais e sintomas resultante da hipoperfusão ocular crônica devido à estenose carotídea grave (> 90%)^{11,14}. A causa mais comum dessa síndrome é a aterosclerose¹⁰⁻¹⁵. A sua fisiopatologia está relacionada à condição de diminuição do fluxo arterial de forma crônica. O período e a extensão da perfusão necessários para desenvolver essa síndrome ainda não são conhecidos^{10,11,14,15}.

Em relação às manifestações oculares, a perda de visão está presente em mais de 90% dos pacientes¹⁰. Essa perda é caracterizada por ser gradual, ocorrendo entre semanas e meses¹⁰. Além disso, pode ocorrer dor imprecisa sobre o olho ou a sobrancelha em até 40% dos

pacientes¹⁰. No exame de fundo de olho, podem ser visualizados dilatação venosa, estreitamento arteriolar, hemorragias profundas redondas e em chama, edema de disco, manchas algodinosas, mancha vermelho-cereja e pulsações espontâneas das artérias retinianas. No exame do segmento anterior, edema corneano e *flare* podem estar presentes. Com frequência, observa-se a neovascularização da íris (Figura 45.6)^{10,11,14}.

O diagnóstico pode ser realizado a partir de anamnese e exame clínico. Em alguns casos, angiografia com fluoresceína pode auxiliar na confirmação do diagnóstico. Além disso, outros métodos complementares, como eletrorretinografia, *doppler* colorido e arteriografia das carótidas, são usados na avaliação^{10,11,14}.

O manejo ocular mais importante dessa patologia é o tratamento das complicações, es-

pecialmente no segmento posterior, pois estão associadas a risco maior de perda de visão¹⁴. Como tratamento definitivo, pode-se realizar a endarterectomia ou colocação de *stent* para reduzir o risco de AVC. Essa cirurgia tende a ter maior benefício quando realizada antes do início de isquemia ocular grave¹¹.

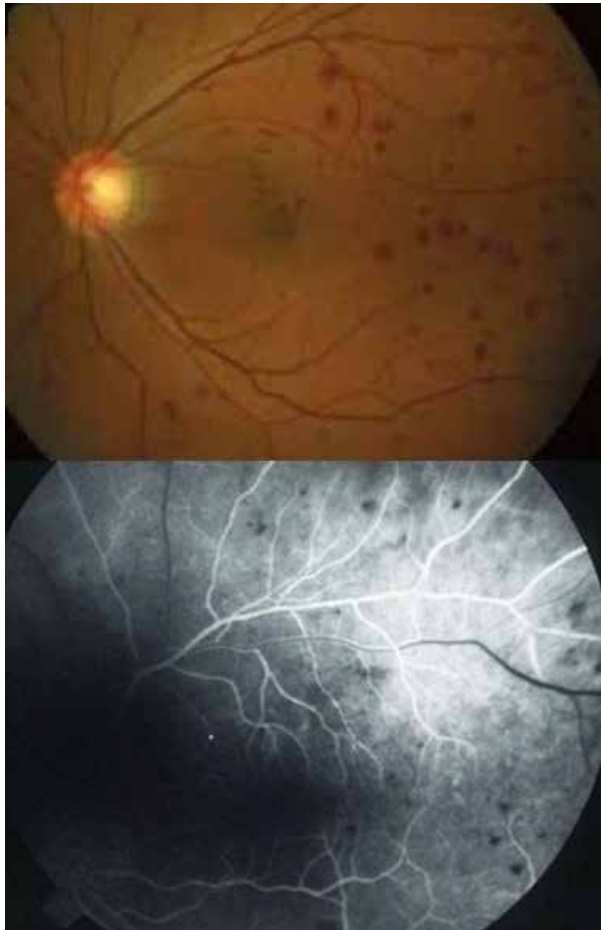


Figura 45.6. Síndrome isquêmica ocular.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

45.4. Fatores de risco

Os principais fatores de risco que promovem o desenvolvimento de aterosclerose são: níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), tabagismo, diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, história familiar de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica. Outras condições associadas que podem aumentar o risco de doença aterosclerótica incluem níveis baixos da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a) e de proteína C-reativa (PCR) e inatividade física. Alguns fatores de risco emergentes, como o ácido úrico elevado, estresse, distúrbios psicossociais e distúrbios do sono, também parecem contribuir¹⁶.

45.5. Prevenção

A principal prevenção é a modificação de hábitos de vida, com adoção de alimentação saudável, atividade física regular e controle de fatores de risco, mantendo ou restaurando a perfusão das artérias afetadas. No entanto, o progresso na compreensão da patogênese da aterosclerose deve resultar em abordagens mais diretas. Até o momento, as intervenções firmemente estabelecidas incluem cessação do tabagismo, redução do LDL-colesterol com dieta ou fármacos e controle da pressão arterial. Os dados disponíveis também apoiam com veemência a intervenção voltada a hiperglicemia, hipertrigliceridemia, obesidade e sedentarismo¹⁶⁻²².

Referências

1. ROSS, R. Atherosclerosis – an Inflammatory Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115-126, 1999.
2. BERENSON, G. S. *et al.* Atherosclerosis of the Aorta and Coronary Arteries and Cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and Studied at Necropsy (The Bogalusa Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v. 70, n. 9, p. 851-858, 1992.
3. HANSSON, G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 16, p. 1685-1695, 2005.

4. FURIE, K. L. *et al.* Guidelines for the Prevention of stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 227, 2001.
5. NEHEMY, M.; PASSOS, E. **Oftalmologia na Prática Clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2015.
6. GROTTA, J. C. Clinical Practice: Carotid Stenosis. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 12, p. 1143-1150, 2013.
7. THAPAR, A. *et al.* Diagnostic and Management of Carotid Atherosclerosis. **British Medical Journal**, v. 346, n. 1, p. f1485, 2013.
8. FREITAS, L. G. A. *et al.* Oclusão de ramo arterial retiniano bilateral. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 72, n. 4, p. 271-273, 2013.
9. ABUJAMRA, S. *et al.* **Retina e Vítreo: clínica e cirurgia**. São Paulo: Roca, 2000.
10. YANOFF, M. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
11. BOWLING, K. J. **Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
12. RUMELT, S.; DORENBOIM, Y.; REHANY, U. Aggressive Systematic Treatment for Central Retinal Artery Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, v. 128, n. 6, p. 733-738, 1999. *Erratum in: American Journal of Ophthalmology*, v. 130, n. 6, p. 908, 2000
13. RUMELT, S.; BROWN, G. C. Update on treatment of retinal arterial occlusions. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 14, n. 3, p. 139-141, 2003.
14. TERELAK-BORYS, B.; SKONIECZNA, K.; GRABSKA-LIBEREK, I. Ocular Ischemic Syndrome – a Systematic Review. **Medical Science Monitor**, v. 18, n. 8, p. 138-144, 2012.
15. NETO, T. L. G.; HALFELD, R.; TAKAHASHI, W. Síndrome ocular isquêmica: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 61, n. 2, p. 238-241, 1998.
16. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (ed.). **Goldman-Cecil Medicina**. 25. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
17. BROTT, T. G. *et al.* ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive summary. **Circulation**, v. 124, n. 4, p. 489-532, 2011
18. BROTT, T. G. *et al.* Stenting Versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-artery Stenosis. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 11, 2010.
19. GURM, H. S. *et al.* Long-term Results of Carotid Stenting Versus Endarterectomy in high-risk patients. **New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 1572-1579, 2008.
20. BRAUNWALD, E. **Tratado de doenças cardiovasculares**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

21. SALAS, M. I. *et al.* Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região Sudeste do Brasil: II - dislipidemias. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. 75-84, 1996.
22. SCHUH S. D. *et al.* Ocular signs Related to Overweight and Arterial Hypertension in Children: a Systematic Review. **Open Ophthalmology Journal**, v. 11, n. 1, p. 273-285, 2017.

46. DOENÇA DE BEHÇET

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Fernando Longhi Bordin
Manuel Augusto Pereira Vilela

46.1. Introdução

A doença de Behçet é uma vasculite sistêmica rara, de etiologia desconhecida e de grande morbimortalidade. Atinge principalmente homens jovens e se caracteriza clinicamente por episódios recorrentes e autolimitados de úlceras orais, genitais e inflamação ocular (tríade clássica). A frequência e a duração das manifestações são variáveis. Atualmente, não existe ferramenta diagnóstica única ou teste laboratorial específico. O tratamento se baseia no uso de drogas para aliviar sintomas e evitar progressão da doença¹.

46.2. Epidemiologia

Embora possa acometer indivíduos de todas as idades, surge principalmente entre a segunda e a quarta década de vida. Atinge em especial o sexo masculino, tanto em frequência (57%) quanto em gravidade. Quanto mais precoce o início da doença, mais severas tendem a ser as manifestações clínicas².

A incidência mundial varia de 0,1/1.000 a 420/100.000, com especial presença em países asiáticos, em cerca de 30-40° para norte do Equador, do Mediterrâneo ao Japão, por isso também é conhecida como “Doença da Rota da Seda”. No Japão e na Coreia, destaca-se o acometimento do sexo feminino. A Turquia apresenta a maior concentração de casos (varia de 80-420/100.000). Países do Ocidente apresentam incidência de 0,12 a 0,64/100.000. O Reino Unido e a América do Norte, por exemplo, apresentam apenas 1-2/100.000 habitantes²⁻⁴.

O padrão de hereditariedade não segue as regras mendelianas. Tem se observado im-

portante associação com antígenos leucocitários humanos (HLA) classe I (principalmente HLA B51).

46.3. Fisiopatologia

Várias hipóteses tentam explicar a fisiopatologia da doença de Behçet. Acredita-se que estímulos ambientais sejam o gatilho em indivíduos predispostos, sugerindo a participação de fatores genéticos e ambientais.

46.4. Clínica

Caracteriza-se por episódios recorrentes de exacerbação e remissão, frequentemente com sequelas. A tríade clássica se caracteriza por úlceras orais, genitais e uveíte, embora diversas outras manifestações clínicas possam estar presentes. Crianças tendem a apresentar aftas perianais e artralgia.

46.4.1. Úlceras orais

Observadas em todos os pacientes, as úlceras tendem a ser a primeira manifestação da doença. Costumam acometer as mucosas gengival e bucal, a língua, os lábios, a faringe, as tonsilas e os palatos mole e duro. Pode levar anos até o aparecimento de outros sinais ou sintomas. As lesões têm característica disciforme e borda eritematosa, cobertas por uma pseudomembrana cinza-amarelada ou uma base central amarelo fibrinosa, que evolui para uma úlcera dolorosa. Costumam desaparecer sozinhas e deixar leve cicatriz. Úlceras pequenas (1 cm) melhoram em 4-14 dias, enquanto úlceras maiores (> 1 cm) são mais dolorosas e melhoram em 2-6 semanas.



Figura 46.1. Afta oral em caso de Behçet.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

46.4.2. Úlceras genitais

Observadas em 57-93% dos pacientes. São dolorosas e de aspecto semelhante às úlceras orais, embora mais profundas e maiores. Deixam cicatrizes hipo ou hiperpigmentadas, que ajudam no diagnóstico retrospectivo. No sexo masculino, localizam-se no escroto, sendo lesões penianas menos frequentes. No sexo feminino, afetam a mucosa vulvar, vaginal e cervical. Raramente lesões vaginais profundas podem formar fístula com a bexiga.

46.5. Manifestações oftalmológicas

Manifestações oftalmológicas surgem em cerca de 55% (intervalo entre 44 a 93%) dos pacientes. Costumam surgir na quarta década de vida e são indicadores de mau prognóstico. Após 10 anos de doença, aproximadamente 40% dos acometidos ficam cegos⁵.

A uveíte anterior acomete em média 40% dos pacientes. Caracteriza-se por inflamação não granulomatosa da íris e do corpo ciliar, com frequente formação de hipópio móvel. Os

pacientes referem a sensação de borramento visual, que surge subitamente e passa ao decorrer de algumas semanas. Com a recorrência dos ataques, a duração dos sintomas tende a se prolongar (Figura 46.2)^{5,6}.

A uveíte posterior acomete em média 38% dos pacientes. Caracterizada por inflamação do tecido retiniano e coroídeo, leva ao borramento visual permanente. Parece ocorrer em uma fase mais avançada da doença, com pico entre 4 e 6 anos após o início da doença, para, então, diminuir em intensidade^{5,6}.

A vasculite retiniana acomete em média 23% dos pacientes. Caracterizada por hemorragias e exsudatos retinianos que podem acometer qualquer parte da retina, tais achados costumam seguir o trajeto dos vasos retinianos em um padrão de coriorretinite similar ao encontrado em doenças virais ou tuberculose. Nesse estágio, a acuidade visual pode cair em cerca de 90% em uma única crise, sendo a terapia anti-inflamatória capaz de promover uma marcada recuperação. Infelizmente, a tendência ao longo do curso da doença é de repetidos ataques com perda progressiva da visão, levando à cegueira. A angiografia retiniana tem papel importante no diagnóstico e no acompanhamento da doença. Na fase final da doença de Behçet, é encontrada atrofia óptica e retiniana na fundoscopia (Figuras 46.2, 46.3, 46.4, 46.5, 46.6)^{3,5,6}.

Diversas outras complicações oftalmológicas potencialmente ameaçadoras da visão incluem edema macular, elevação da pressão intraocular e catarata⁴. Segundo algumas séries, a catarata chega a ser encontrada em 77% dos pacientes com diagnóstico estabelecido e pode ser consequência tanto do processo inflamatório intrínseco à doença quanto do tratamento com corticosteroides⁴.

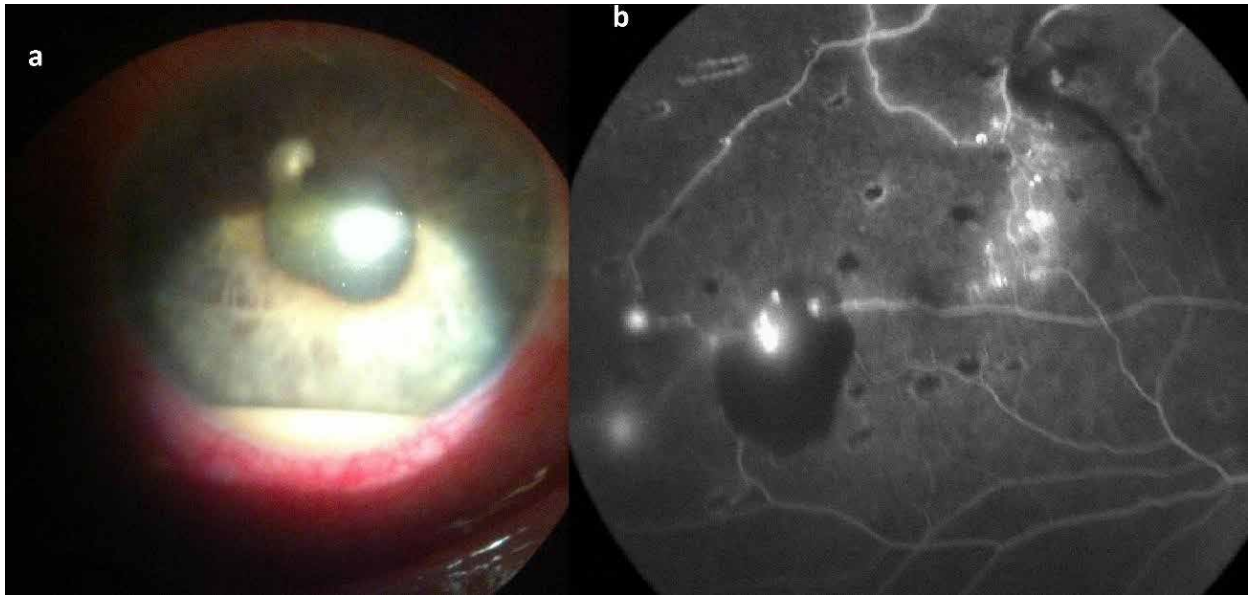


Figura 46.2. Em (a), uveíte anterior com hipópio. Em (b), angiografia mostrando vasculite e isquemia retiniana severa, já com formação neovascular. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 46.3. Vasculite retiniana. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 46.5. Edema de disco óptico, Behçet. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 46.4. Oclusão vascular caso de Behçet. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

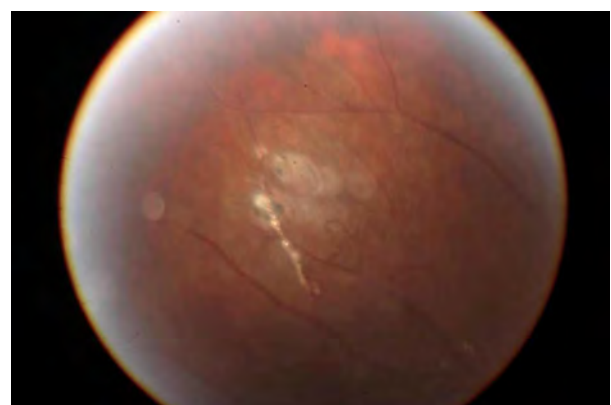


Figura 46.6. Vasculite, Behçet. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

46.6. Demais manifestações

Manifestações dermatológicas afetam 38-99% dos pacientes. Incluem lesões pápulo-pustulosas e lesões acneiformes. Podem afetar a face, os membros, as nádegas e o tronco. São caracterizadas por trombozes e vasculites. Eritema nodoso ocorre em 15-78% dos pacientes, não tendo características ulcerativas. O prognóstico das lesões cutâneas é bom.

Manifestações neurológicas ocorrem em 5-10% dos pacientes, principalmente em homens, cerca de cinco anos após o início da doença. Afetam primariamente o sistema nervoso central, caracterizando-se, em 80% dos casos, por lesões parenquimatosas. Associam-se a trombozes venosas, vasculites arteriais e meningite asséptica. Cefaleia é o sintoma mais comum (70%). Associadas a mau prognóstico.



Figura 46.7. Tomografia mostrando trombose do seio sigmóide esquerdo. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Manifestações cardiovasculares ocorrem em 7-49% dos pacientes, mais frequentemente em homens. Podem afetar os vasos sanguíneos de diferentes tamanhos e ocorrem 3-16 anos depois do início da doença. Caracterizam-se por episódios de tromboflebite superficial, trombose, formação de aneurismas e lesões coronarianas. O prognóstico é usualmente desfavorável. Manifestações osteoarticulares ocorrem em 45-60% dos pacientes e incluem

artralgia, mono ou poliartrite caracteristicamente não deformante, afetando joelhos, tornozelos, cotovelo e punhos.

Manifestações gastrointestinais ocorrem em 3-26% dos pacientes. Inflamação mucosa e ulceração no trato gastrointestinal são mais frequentes na região ileocecal. Sintomas clínicos incluem anorexia, vômitos, dispepsia, diarreia, melena, dor abdominal e, menos frequentemente, perfuração. O prognóstico é usualmente desfavorável.

46.7. Demais manifestações clínicas

Quadro 46.1. Prevalência dos achados clínicos na doença de Behçet

Úlceras orais	98%
Úlceras genitais	74%
Pseudofoliculite	53%
Eritema nodoso	32%
Úlceras cutâneas	4%
Artralgia	35%
Artrite	23%
Espondilite anquilosante	2%
Manifestações neurológicas periféricas	5%
Manifestações neurológicas centrais	12%
Trombose arterial	3%
Trombose venosa de grandes vasos	7%
Flebite	9%
Diarreia crônica	4%
Hematoquesia	2%
Epididimite	7%
Manifestações cardíacas	2%
Manifestações pleurais	2%

Fonte: Ando *et al.*⁵

46.8. Diagnóstico

Não existem exames laboratoriais específicos ou biomarcadores séricos para identificar e quantificar a gravidade da doença de Behçet. É, portanto, um diagnóstico de exclusão. Cerca de 60% dos acometidos têm positividade para o antígeno HLA-B51 (não sendo patognomô-

nico). Marcadores inflamatórios, como VHS e PCR, podem estar alterados⁷.

Estudo multicêntrico (ICBD) publicado em 2013 definiu os atuais critérios para o diagnóstico da doença de Behçet com base em um escore totalmente clínico. Sua sensibilidade pode chegar a 95,5% e sua especificidade, a 90,6%, números superiores aos métodos anteriormente utilizados³.

Para o cálculo do escore, são utilizados os sinais e sintomas listados no Quadro 46.2. Escore > 3 faz o diagnóstico de doença de Behçet.

Quadro 46.2. Escores da Doença de Behçet

Sinal/Sintoma	Pontuação
Lesões oculares	2
Úlceras genitais	2
Úlceras em cavidade oral	2
Lesões cutâneas	1
Manifestações neurológicas	1
Manifestações vasculares	1
Teste de patergia positivo*	1

* O teste de patergia consiste no achado de lesão cutânea hiper-reativa, manifestando-se como pápula ou pústula em até 48h após um pequeno trauma como uma picada de agulha. O teste é pouco específico e costuma estar positivo também no pioderma gangrenoso e outras dermatites neutrófilas como a síndrome de Sweet⁸.

Fonte: Ando *et al*⁵.

Referências

1. TAN, S. Y.; POOLE, P. S. Hulusi Behçet (1889-1948): Passion for Dermatology. **Singapore Medical Journal**, v. 57, n. 7, p. 408-409, 2016.
2. SUZUKI, K.; SUZUKI, N. Behcet's Disease. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 4, n. 1, p. 10-20, 2004.
3. DAVATCHI, F. *et al*. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the Sensitivity and Specificity of the New Criteria International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 3, p. 338-347, 2014.

O estudo ICBD incluiu o teste de patergia entre os critérios diagnósticos após a análise principal, pois nem todos os centros colaboradores utilizavam o teste rotineiramente. Assim, o resultado do teste de patergia não é essencial para o diagnóstico. Seu uso aumenta a sensibilidade dos critérios ICBD de 95,6% para 98,5%³.

47.9. Tratamento

Não há opção curativa. O tratamento objetiva aliviar sintomas e controlar a progressão e a severidade da doença. O manejo inclui anti-inflamatórios sistêmicos e imunomoduladores, isolados ou em associação (no caso de doença refratária), não havendo protocolo único. Os tratamentos direcionados às IL-17, 21 e TGF- β constituem terapêutico promissor. A Liga Europeia Contra o Reumatismo (European League Against Rheumatism - EULAR) propôs protocolos de tratamento, indicando que pacientes com acometimento ocular devem utilizar esquemas que incluem azatioprina e corticoesteroides sistêmicos, associados ou não a infliximab ou ciclosporina A. Não há evidências que indiquem benefício no uso de anticoagulantes, antiplaquetários e/ou antifibrinolíticos.

4. KHAIRALLAH, K. *et al.* Epidemiology of Behçet Disease. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 20, n. 5, p. 324-335, 2012.
5. ANDO, K. *et al.* Clinical aspects of Behçet's Disease—Epidemiological Features and Visual Prognosis. **Nippon Ganka Gakkai Zasshi**, v. 101, n. 10, p. 814-818, 1997.
6. NAKAE, K. *et al.* Results of a National Epidemiological Survey of Patients with Behçet's Disease (Second report): Relationship Between Clinical Epidemiological Results and HLA-B51. Behçet's Disease Research Committee, Japanese Ministry of Health and Welfare, **Collected Papers 1992**, p. 70-82, 1993.
7. CHAJEK-SHAUL, T. *et al.* HLA-B51 may Serve as an Immunogenetic Marker for a Subgroup of Patients with Behçet's Syndrome. **American Journal of Medicine**, v. 83, n. 4, p. 666-672, 1987.
8. KUTLUBAY, Z.; TÜZÜN, Y.; WOLF, R. The Pathergy Test as a Diagnostic Tool. **Skinmed**, v. 15, n. 2, p. 97-104, 2017.

47. CLAMÍDIA

Carolina Mengue
Paulo Renato P. Behar

47.1. Definição

A *Chlamydia trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória, dependente das células hospedeiras. A espécie apresenta dois biótipos¹⁻³:

- Agentes de conjuntivite de inclusão-tracoma (CIT):
 - Sorotipos A, B, Ba e C: causam tracoma.
 - Sorotipos D, E, F, G, H, I, J, K: causam doença genital, ocular e de outros sistemas.
- Agentes do linfogranuloma venéreo (LVG):
 - Sorotipos L1, L2 e L3.

O organismo é considerado o principal agente envolvido na conjuntivite folicular crônica, sendo responsável por três síndromes clínicas: conjuntivite de inclusão do adulto, tracoma e conjuntivite neonatal⁴.

47.2. Epidemiologia

Estima-se que 10 a 20% da população mundial seja infectada pela *Chlamydia trachomatis* em algum momento de sua vida. Apesar de ser encontrada em ambos os sexos, as mulheres são as mais acometidas, especialmente entre os 15 e 25 anos de idade².

47.3. Consequências oftalmológicas da *Chlamydia trachomatis*

47.3.1. Conjuntivite de inclusão do adulto

47.3.1.1. Definição

Considerada uma infecção oculogenital, a conjuntivite de inclusão do adulto é resultante da infecção pelos sorotipos D e K da *Chlamydia trachomatis*².

47.3.1.2. Epidemiologia

Em países ocidentais, a conjuntivite por clamídia acomete 5 a 20% dos jovens adultos sexualmente ativos². Estima-se acometer um a cada 300 indivíduos portadores da infecção genital por clamídia⁴.

47.3.1.3. Fisiopatologia

A transmissão ocorre, geralmente, por meio de secreções genitais por autoinoculação. A transmissão olho a olho é possível, mas ocorre apenas em 10% dos casos. O período de incubação da bactéria é de aproximadamente sete dias².

48.3.1.4. Achados clínicos e diagnóstico

Os achados clínicos incluem hiperemia conjuntival uni ou bilateral, lacrimejamento, secreções aquosas ou mucopurulentas, foliculos grandes e linfadenopatia pré-auricular dolorosa. A córnea pode estar acometida devido a desenvolvimento de ceratite ponteadada, pequenos infiltrados marginais ou centrais, infiltrados subepiteliais, edema limbar e *pannus* limbar superior. Mesmo sendo de início subagudo e de curso autolimitado, a conjuntivite pode tornar-se crônica se não tratada, persistindo por meses. Nesses casos, a presença de papilas se torna mais proeminente do que a de foliculos^{2,4}.



Figura 47.1. Infecção externa. Clamídia.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

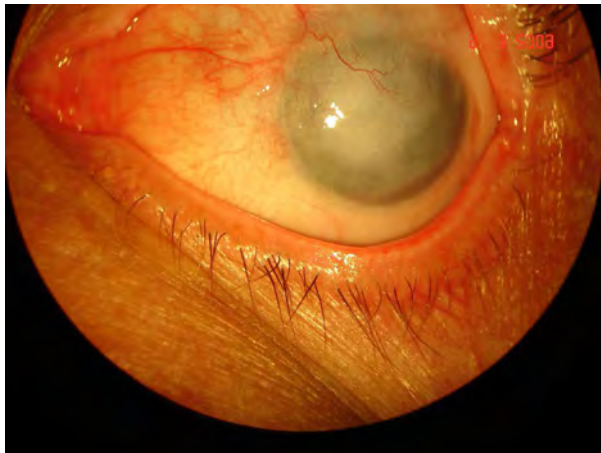


Figura 47.2. Efeitos crônicos da Clamídia.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Associados aos achados clínicos oculares, frequentemente há presença de sintomas de infecção do trato urogenital⁴. A infecção no sexo masculino gera uretrite, geralmente assintomática, sendo a causa mais comum da infecção de origem não gonocócica. Também pode estar relacionado à gênese de epididimite e à síndrome de Reiter. Já no sexo feminino, a infecção urogenital causa uretrite, geralmente sintomática, com disúria e secreções. Pode estar relacionada à doença inflamatória pélvica e à síndrome de Fitz-Hugh-Curtis².

O quadro clínico e os achados laboratoriais norteiam o diagnóstico. Inclusões basofílicas de corpos intracitoplasmáticos são visualizadas na coloração por Giemsa de raspados conjuntivais. A imunofluorescência direta também é adequada para auxílio no diagnóstico. A cultura celular de McCoy apresenta elevada especificidade. Titulações de imunoglobulina G (IgG) sérica para clamídia podem ser solicitadas^{2,4}.

47.3.1.5. Prevenção

Os principais fatores de risco associados à infecção por *Chlamydia* incluem múltiplos parceiros sexuais, doenças sexualmente transmissíveis prévias, não utilização de preservativos, uso de drogas lícitas e ilícitas e condições socioeconômicas desfavoráveis¹. Os cuidados em relação aos fatores de risco da infecção por

clamídia também devem ser seguidos com vistas à sua prevenção.

Abstinência sexual até uma semana após o término do tratamento é necessária para a diminuição do risco de transmissão da infecção². Em vistas à prevenção da sua reinfeção, todos os parceiros sexuais devem receber o tratamento. Outras doenças sexualmente transmissíveis, como gonorreia e sífilis, devem ser investigadas⁴.

47.3.1.6. Tratamento

O tratamento deve ser realizado com antibioticoterapia de forma sistêmica. Diante da suspeita clínica, mesmo com resultados laboratoriais incompletos ou negativos, o tratamento empírico pode ser realizado².

O tratamento de escolha, normalmente, é com azitromicina 1 g, repetida após sete dias. Diferentes diretrizes apontam para o uso de dose única; outras, para a necessidade de segunda ou terceira dose em até 30% dos casos. A terapia com doxiciclina 100 mg, duas vezes por dia durante 10 dias, também pode ser utilizada. As tetraciclina devem ser evitadas em crianças menores de 12 anos de idade, lactantes e gestantes. Alternativas a essas drogas incluem eritromicina, amoxicilina e ciprofloxacina. A terapia tópica de modo isolado é considerada ineficaz, sendo utilizada apenas para o alívio do quadro clínico ocular. Podem-se utilizar pomadas de eritromicina ou tetraciclina².

A sintomatologia e a presença dos folículos e infiltrados corneanos podem persistir por semanas, mesmo diante do tratamento. Esse fato está relacionado à prolongada resposta de hipersensibilidade ao antígeno da clamídia².

47.3.2. Tracoma

47.3.2.1. Definição

O tracoma é considerado a principal causa de cegueira irreversível evitável em todo o mundo. É uma inflamação crônica da conjuntiva e da córnea, causada pela infecção, principalmente, dos sorotipos A, B, Ba e C da *Chlamydia trachomatis*. Os sorotipos relacionados à conjuntivite com inclusão em adultos também podem estar relacionados^{2,5-8}.

47.3.2.2. Epidemiologia

A doença é considerada endêmica em várias regiões do Brasil, especialmente em áreas rurais e em comunidades indígenas. A inflamação ativa acomete, principalmente, crianças em idade pré-escolar e escolar⁵. O tracoma ativo afeta aproximadamente 150 milhões de pessoas mundialmente, com cerca de 10 milhões de indivíduos desenvolvendo triquíase secundária. Estimam-se seis milhões de pessoas com cegueira relacionada às sequelas da doença⁴, e 80 milhões de crianças com tracoma inflamatório com potencial causa de deficiência visual grave⁹.

47.3.2.3. Fisiopatologia

O organismo apresenta período de incubação de 5 a 10 dias e apresenta como importante vetor a mosca. A transmissão ocorre, também, de forma direta, por meio de secreções oculares ou nasais^{2,10,11}. A infecção recorrente da *Chlamydia trachomatis* estimula reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV) crônica, mediada por células na presença intermitente do seu antígeno. O contato anterior com o agente gera imunidade parcial de curto prazo. A sua morbidade se deve aos ciclos de reinfecções nas comunidades².

47.3.2.4. Achados clínicos e diagnóstico

Os achados clínicos incluem conjuntivite mucopurulenta leve, autolimitada e sem sequelas permanentes. No entanto, as infecções recorrentes resultam em inflamação crônica e geram escoriações e cicatrizes corneanas, conjuntivais e palpebrais⁴.

O sistema de Classificação do Tracoma pela Organização Mundial da Saúde ocorre da seguinte forma^{2,3}:

- TF: inflamação tracomatosa folicular com cinco ou mais folículos (> 0,5 mm) na placa tarsal superior;
- TI: inflamação tracomatosa intensa com acometimento difuso da conjuntiva tarsal (50% ou mais dos vasos profundos tarsais normais) e presença de papilas;

- TS: cicatriz tracomatosa conjuntival com bandas tarsais brancas fibrosas visíveis;
- TT: triquíase tracomatosa, com pelo menos um cílio em contato com o globo ocular;
- CO: opacidade corneana com borramento de pelo menos parte da margem pupilar.

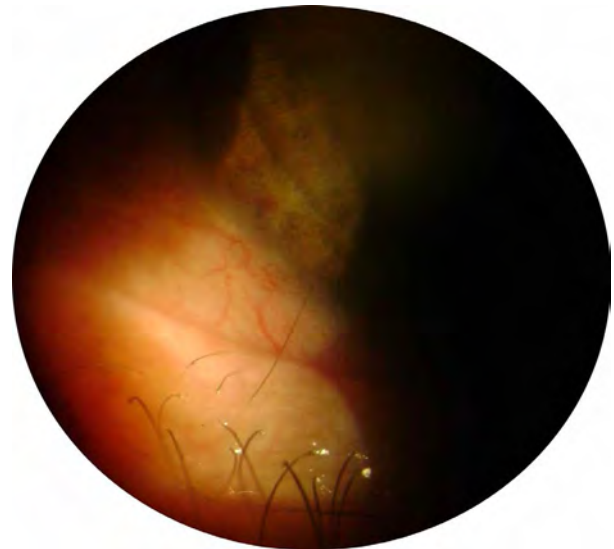


Figura 47.3. Inversão direção cílios. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

O tracoma pode ser classificado em tracoma ativo e tracoma cicatricial. O tracoma ativo ocorre comumente em crianças pré-escolares, podendo apresentar conjuntivite mista (folicular e papilar) e secreção mucopurulenta. Nos pacientes menores de 2 anos de idade, há o predomínio de papilas. Ceratite epitelial superior e formação de *pannus* também são possíveis². O tracoma cicatricial ocorre comumente em indivíduos na meia-idade, acometendo principalmente o tarso superior. Podem ocorrer cicatrizes conjuntivais lineares ou em estrela nos casos leves, ou maiores cicatrizes confluentes (linha de Arlt) nos casos graves. As fossas de Herbert são pequenas depressões após resolução dos folículos límbicos superiores. Triquíase, distiquíase, vascularização corneana, entrópio cicatricial e opacificação corneana grave podem ocorrer. A destruição de células caliciformes e de pequenos ductos da glândula lacrimal podem gerar sintomas de olho seco².

O seu diagnóstico é realizado, em grande parte dos casos, a partir das manifestações clínicas, dispensando maiores investigações. Técnicas de imunoensaio enzimático com varreta graduada podem ser utilizadas².

47.3.2.5. Prevenção

A doença está relacionada a baixas condições socioeconômicas, grande concentração populacional, saneamento básico deficiente, baixos níveis educacionais e má higiene^{3,12-17}.

A OMS tem como meta de combater à doença a estratégia “SAFE”, que envolve medidas simples para a higiene pessoal e a melhoria das condições de vida (S = *surgery*, A = *antibiotics*, F = *face cleanliness*, E = *environmental improvement*)^{11,12}.

O seu objetivo é reduzir a transmissão, a distribuição e a ocorrência da doença na popu-

lação. A limpeza da face é considerada fundamental na prevenção e no tratamento. Melhora do saneamento básico, com acesso adequado à água, controle dos vetores e educação em saúde são essenciais¹⁸⁻²⁰.

47.3.2.6. Tratamento

Os antibióticos devem ser utilizados nos portadores da doença e em todos os seus familiares. A terapia com azitromicina (20 mg/kg até 1 g) em dose única é considerada o tratamento de escolha. No entanto, um tratamento anual por vezes é necessário para combater a infecção nas comunidades. Eritromicina 500 mg, duas vezes por dia durante 14 dias, ou doxiciclina 100 mg, duas vezes por dia durante 10 dias, são alternativas. A cirurgia tem como objetivo melhorar o entrópico e a triquíase, permitindo o fechamento completo da pálpebra².

Referências

1. MATOS, M. P. *et al.* Prevalência e Riscos de Infecção Genital Feminina por Chlamydia Trachomatis: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 3, p. 249-254, 2014.
2. KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Clinical Ophthalmology: a Systematic Approach**. 7. ed. Edinburgh, New York: Elsevier Saunders, 2011.
3. DAMASCENO, R. W. F. *et al.* Tracoma: estudo epidemiológico de escolares em Alagoas – Brasil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 355-359, 2009.
4. DUKER, S.; YANOFF, M. **Ophthalmology**. 4. ed. Philadelphia USA: Elsevier, 2014.
5. CANINEO, P. A. *et al.* Inquérito epidemiológico de tracoma em escolares no município de Embu das Artes – SP. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 75, n. 4, p. 264-266, 2012.
6. WRIGHT, H. R.; TURNER, A.; TAYLOR, H. R. Trachoma. **Lancet**, v. 371, n. 9628, p. 1945-1954, 2008.
7. MARIOTTI, S. P. *et al.* Trachoma: Global Magnitude of a Preventable Cause of Blindness. **British Journal of Ophthalmology**, v. 93, n. 5, p. 563-568, 2009.
8. LOPES, M. F. C. *et al.* Prevalência de tracoma entre escolares brasileiros. **Revista Saúde Pública**, v. 47, n. 3, p. 451-459, 2013.
9. LUCENA, A. R.; VELASCO, A. A.; CAVALCANTI, R. Estudo epidemiológico do tracoma em comunidade da Chapada do Araripe - Pernambuco – Brasil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 2, p. 197-200, 2004.

10. REILLY, L. A. *et al.* Preliminary evidence that synanthropic flies contribute to the transmission of trachoma causing *Chlamydia trachomatis* in Latin America. **Saúde Pública**, v. 23, n. 7, p. 1682-1688, 2007.
11. SILVA, E. J. *et al.* Prevalência de Tracoma em crianças em idade escolar no município de Turmalina, MG. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 3, p. 181-184, 2016.
12. SCHELLINI, S. A.; SOUZA, S. A. Tracoma: ainda uma importante causa de cegueira. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 71, n. 3, p. 199-204, 2016.
13. GOLDSHMIDT, P. *et al.* *Chlamydia trachomatis* in the conjunctiva of children living in three rural areas in Mexico. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 22, n. 1, p. 29-34, 2016.
14. D'AMARAL, R. K. K. *et al.* Fatores associados ao tracoma em área hipoendêmica da Região Sudeste, Brasil. **Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1701-1708, 2005.
15. LANSINGH, V. C.; CARTER, M. J. Trachoma surveys 2000-2005: results, recent advances in methodology, and factors affecting the determination of prevalence. **Survey Ophthalmology**, v. 52, n. 5, p. 535-546, 2005.
16. MENEGHIM, R. L. F. S.; PADOVANI, C. R. O tracoma em escolares do município de Botucatu, São Paulo, Brasil: detecção e promoção de saúde em uma doença negligenciada. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 5, p. 360-364, 2016.
17. BEZZERA, H. L.; SANTOS, G. I. V. Tracoma em pacientes com conjuntivite alérgica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 3, p. 235-359, 2016.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância do tracoma e sua eliminação como causa de cegueira**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2016.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de controle do tracoma**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
21. PASSOS, A.; AGOSTINI, F. S. Neonatal conjunctivitis with emphasis on its prevention. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 70, n. 1, p. 57-67, 2011.

48. DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

Hugo Diehl de Souza
Paulo Renato Petersen Behar
Manuel Augusto Pereira Vilela

48.1. Definição

A doença da arranhadura do gato (DAG), também conhecida como bartonelose ou, ainda, angiomatose bacilar, é uma doença de repercussão sistêmica causada pelos bacilos Gram-negativos intracelulares *Bartonella spp.* O principal patógeno é o bacilo *Bartonella henselae* (previamente denominado *Rochalimaea henselae*), o qual encontra nos gatos domésticos seu principal reservatório. A DAG é transmitida entre os animais por meio da pulga do gato, mas os humanos parecem ser infectados apenas por meio de arranhaduras e mordeduras ou lambidas de felinos infectados sobre mucosas ou feridas, mas também de furões e porquinhos-da-índia¹. Outros patógenos envolvidos são o *B. quintana* e o *B. bacilliformis*, sendo esse último agente da doença de Carrión.

A doença normalmente é autolimitada, manifestando-se como linfadenopatia e sintomas sistêmicos dias a semanas após arranhadura por gato doméstico. Os gatos e outros são hospedeiros assintomáticos, o que pode dificultar a associação dos sintomas ao episódio do arranhão². Tal associação fica mais evidente quando uma ou mais pápulas eritematosas surgem no sítio da inoculação, o que ocorre em 25-60% dos casos⁴.

48.2. Epidemiologia

O gato doméstico e o *B. henselae* estão mundialmente presentes. As taxas de infecção aumentam no outono e no inverno, possivelmente por se tratar da época de procriação dos gatos. Crianças e jovens adultos são os mais afetados¹, particularmente aqueles cujas famílias possuem gatos de estimação. Climas úmidos e quentes estão associados a maiores taxas de humanos positivos para o anticorpo contra o *B. henselae*, e as taxas de gatos infectados

são proporcionais às de gatos infestados por pulgas⁹.

A prevalência da DAG é muito variável, sendo que estudos baseados na sorologia positiva para a doença obtiveram prevalências entre 1,5% (Reino Unido) e 77,5% (Peru)¹⁴.

48.3. Patogenia

O *B. henselae* tem afinidade pela linhagem eritrocitária e por células endoteliais, gerando resposta inflamatória e vasoproliferativa. Franca necrose local pode ocorrer na pele e nos linfonodos afetados, com migração de células imunes que originam granuloma^{3,10}.

48.4. Manifestações clínicas frequentes

Podem não surgir manifestações sistêmicas, mas quando ocorrem usualmente incluem febre e mal-estar que acompanham a linfadenopatia. De acordo com a série de 1.200 pacientes de Carithers⁶, esse padrão, conhecido como DAG típica, estaria presente em 95% dos pacientes, mas se admite que esse estudo possa ter superestimado tal frequência devido às restrições diagnósticas da década de 1980. A literatura carece de séries mais atuais para averiguar essa prevalência⁷. Em 85% dos pacientes, apenas um linfonodo é afetado, mais comumente axilares e epitrocleares (46%) e da cabeça e do pescoço (26%)⁶. Cerca 10% dos linfonodos afetados supuram, necessitando drenagem⁸. O acometimento cutâneo se apresenta como pequenas lesões eritematosas menores que um centímetro, podendo surgir pápulas passíveis de ulceração¹⁵.

Ocasionalmente há complicações, com apresentação de esplenomegalia, abscesso esplênico, hepatite granulomatosa, encefalopatia, radiculopatia, mielite transversa, glomerulonefrite, pneumonia, púrpura trombocitopênica e osteomielite. Olhos são afetados em 5-10% dos casos, e as repercussões surgem apenas após os

sintomas sistêmicos^{3,5,7}. O envolvimento hepático e esplênico se manifesta como angiomatose bacilar, cursando com sintomas inespecíficos como vômito, náusea, febre, além de alterações laboratoriais das transaminases e fosfatase alcalina.

Pacientes portadores de HIV podem desenvolver infecção crônica, sobretudo quando apresentam $CD4 < 100$ células/mm³, quando se deve inclusive orientar o paciente a restringir contato com gatos. Nesses pacientes, a DAG pode ainda se apresentar na forma de angiomatose bacilar, com manifestações cutâneas surgindo como lesões verrucosas e eritematosas, cujo trauma desencadeia abundante sangramento. Os imunocomprometidos apresentam esporadicamente bacteremia, a qual se manifesta por febre de diversos padrões (contínua, recorrente ou em episódio breve)¹⁵.

48.5. Consequências oftalmológicas

Mesmo que os olhos geralmente não sejam afetados, ainda são o órgão não linfático mais acometido na DAG, sendo a síndrome oculoglandular de Parinaud (SOGP) a manifestação oftalmológica mais comum (cerca de 5% dos pacientes sintomáticos)⁶. A SOGP se caracteriza classicamente por sintomas de vermelhidão ocular unilateral, sensação de corpo estranho e epífora, bem como pelos achados de conjuntivite granulomatosa unilateral e linfadenopatia^{3,10}. Pode-se notar, por vezes, úlceras na conjuntiva, as quais podem originar secreção purulenta.



Figura 48.1. Conjuntivite oculoglandular de Parinaud. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Neurorretinite é a forma de apresentação oftalmológica da DAG mais nociva para a visão: edema de disco óptico é acompanhado por um exsudato macular que confere à retina uma aparência de estrela. A mácula em estrela está presente em 43% dos casos, podendo surgir semanas após o início da neurorretinite e perdurar meses após o seu fim^{5,13}. Neurorretinite tem incidência incerta, mas parece acometer entre 1-2% dos casos de DAG sistêmica¹⁰. Estudos relatam que até dois terços dos pacientes com neurorretinite apresentam cicatriz sorológica para *B. henselae*, sugerindo que o bacilo seja sua maior etiologia¹¹. É possível, mas não usual, a concomitância de SOGP e neurorretinite.

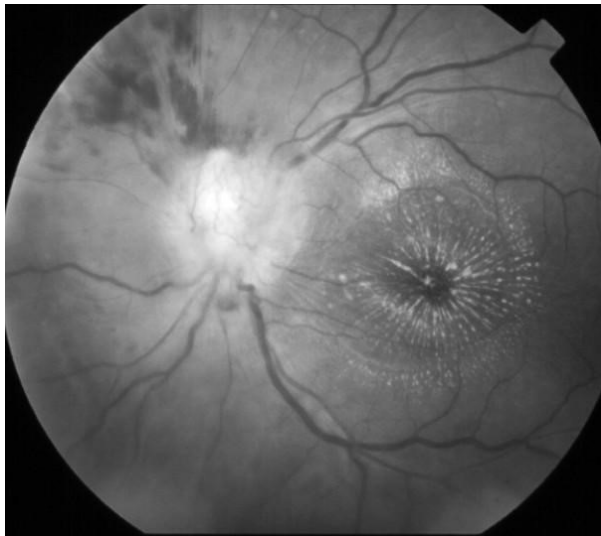


Figura 48.2. Imagem de neurorretinite e estrela macular. Arranhadura de gato. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

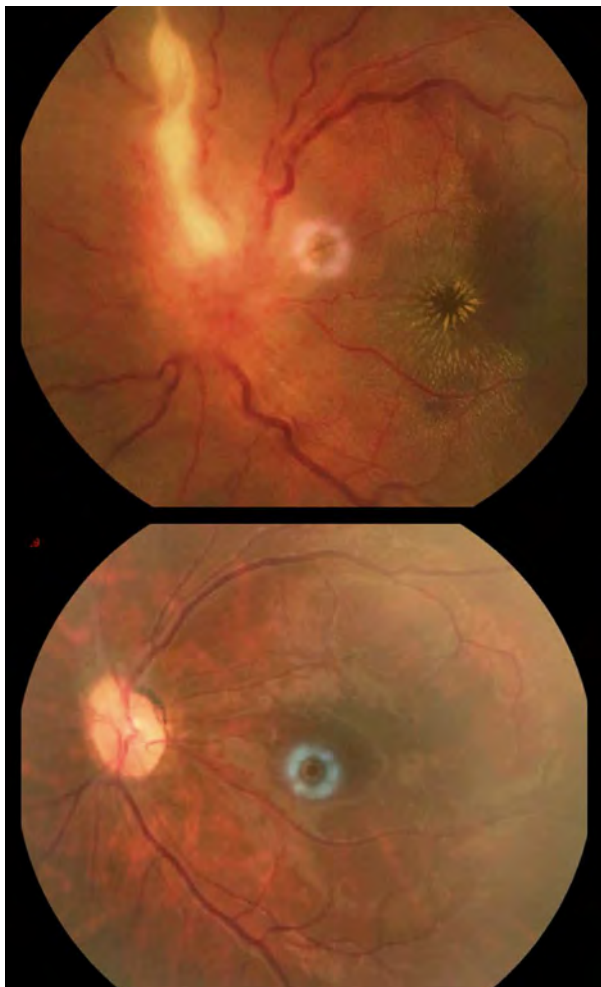


Figura 48.3. Imagens coloridas de neurorretinite (edema de disco exuberante) e estrela macular. Arranhadura de gato. Fase aguda (superior) e pós-tratamento. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

Lesões focais na retina podem ocorrer, acometendo sobretudo artérias, as quais sofrem oclusões secundárias. Nesses casos, proliferação capilar pode surgir, contribuindo para perda progressiva da visão³. Pacientes com DAG podem referir, ainda, baixa sensibilidade para contrastes, anormalidade na visualização de cores e perda visual unilateral (20/80). Inflamação no corpo vítreo e no segmento anterior pode também ser observada^{3,10}.

48.6. Diagnóstico

O diagnóstico é facilitado quando a história clínica reúne linfadenopatia após exposição traumática a gatos e neurorretinite com mácula em estrela. Na prática oftalmológica, achado único de neurorretinite sem outras manifestações é capaz de atrapalhar o diagnóstico, o qual pode ser reforçado por teste intradérmico com o antígeno do *B. henselae* ou por sorologia para anticorpos.

A sorologia para anticorpos anti *B. henselae* apresenta sensibilidade de 62% e especificidade de 100%³, tendo tomado o lugar do teste cutâneo – que, por sua vez, é pouco padronizado. Pode-se tentar obter cultura do patógeno a partir do linfonodo afetado, mas deve-se aguardar sete dias pela positividade, e o insucesso é frequente¹⁴. Quando se opta por biópsia de pele, a coloração de prata de Warthin-Starry é a de escolha.

48.7. Diagnóstico diferencial

Frente à suspeita de DAG, é essencial investigar outras etiologias que causem quadros semelhantes de SOGP e neurorretinite. Conjuntivite granulomatosa unilateral pode indicar também tularemia, tuberculose, sífilis, esporotricose e infecção aguda por *Chlamydia trachomatis*¹¹. Ao se observar edema de disco óptico associado a mácula em estrela, deve-se considerar hipertensão maligna, diabetes melito, sarcoidose, sífilis, tuberculose, toxoplasmose, doença de Lyme e leptospirose¹⁰.

48.8. Tratamento

Nos imunocomprometidos ou em pacientes que desenvolverem grande linfadenopa-

tia com sintomas sistêmicos, azitromicina oral pode ser recomendada^{3,14}. Para angiomatose bacilar, osteomielite e bacteremia, indica-se curso prolongado de antibiótico com três meses de duração. A escolha recai sobre eritromicina 500 mg via oral (VO) ou intravenosa (IV) quatro vezes ao dia, ou doxiciclina 100 mg VO ou IV duas vezes ao dia. Alternativas seriam azitromicina (500 mg VO uma vez ao dia) ou claritromicina (500 mg VO duas vezes ao dia). Nos casos de maior gravidade, pode-se associar à doxiciclina uma dose de rifampicina 300 mg VO ou IV a cada 12 horas, expandindo-se o tratamento para quatro meses.

Quando houver acometimento oftalmológico, a droga de escolha é a doxiciclina ou a

ciprofloxacina, graças à ótima penetração ocular. Entretanto, em pacientes na faixa dos 8 aos 12 anos, prefere-se a eritromicina, com a finalidade de evitar a coloração dos dentes¹⁰. Já para imunossupressos, a escolha recai sobre a doxiciclina com esquema prolongado: a droga deve ser ministrada por três a quatro meses, suspendendo-se apenas com CD4 > 200 células/mm³ por um período superior a seis meses¹⁵.

Orienta-se seguimento a cada duas a três semanas, sobretudo para portadores de HIV, pois a resposta ao tratamento é variável. Atentar para possível grave reação de Jarisch-Herxheimer nos primeiros dois dias de tratamento.

Referências

1. WINDSOR, J. J. Cat-scratch Disease: Epidemiology, Aetiology and Treatment. **British Journal Of Biomedicine Science**, v. 58, p. 101-110, 2001.
2. CHOMEL, B. B. Cat-scratch Disease. **Scientific And Technical Review Of The Office International Des Epizooties**, v. 19, n. 1, p. 136-150, 2000.
3. WANG, R. C. Doença de Whipple e da Arranhadura do Gato. *In*: YANOFF, M.; DUKER, J. S. **Oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
4. MASSEI, F. *et al.* Widening of the Clinical Spectrum of Bartonella Henselae infection as Recognized Through Serodiagnostics. **European Journal Of Pediatrics**, v. 159, n. 6, p. 416-419, 2000.
5. BOWLING, B. **Kanski Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
6. CARITHERS, H. A. Cat-scratch Disease: An Overview Based on a Study of 1,200 Patients. **American Journal Of Diseases Of Children**, v. 139, n. 11, p. 1124-1133, 1985.
7. FLORIN, T. A.; ZAOUTIS, T. E.; ZAOUTIS, L. B. Beyond Cat Scratch Disease: Widening Spectrum of Bartonella henselae Infection. **Pediatrics**, v. 121, n. 5, p. 1413-1425, 2008.
8. MASSEI, F. *et al.* The Expanded Spectrum of Bartonellosis in Children. **Infectious Disease Clinics Of North America**, v. 19, n. 3, p. 691-711, 2005.
9. DALTON, M. J. Use of Bartonella Antigens for Serologic Diagnosis of Cat-scratch Disease at a National Referral Center. **Archives Of Internal Medicine**, v. 155, n. 15, p. 1670-1676, 1995.
10. CUNNINGHAM, E.; KOEHLER, J. E. Ocular Bartonellosis. **American Journal Of Ophthalmology**, Chicago, v. 130, n. 3, p. 340-349, 2000.

11. JONES, D. B. Cat-scratch disease. *In*: PEPOSE, J. S.; HOLLAND, G. N.; WILHELMUS, K. R. **Ocular infection and immunity**. St Louis: Mosby Year Book, 1996. p. 1389-1397.
12. SUHLER, E. B.; LAUER, A. K.; ROSENBAUM, J. T. Prevalence of Serologic Evidence of cat Scratch Disease in Patients with Neuroretinitis. **Ophthalmology**, v. 107, n. 5, p. 871-876, 2000.
13. SOLLEY, W. *et al.* Cat Scratch Disease: Posterior Segment Manifestations. **Ophthalmology**, v. 106, n. 8, p. 1546-1553, 1999.
14. HAGIWARA, M. K.; DRUMMOND, M. R.; VELHO, P. E. N. F. **Doença da arranhadura do gato (DAG)**. Conselho Regional de Medicina Veterinária do estado de São Paulo, 2015. Disponível em: http://www.crmvsp.gov.br/arquivo_zoonoses/DOENCA_DA_ARRANHADURA_DO_GATO_SERIE_ZOONOSES.pdf. Acesso em: 4 nov. 2019.
15. KOUBA, D.; SPACEK, L. A. **Bacillary Angiomatosis**. Johns Hopkins HIV Guide. Johns Hopkins Medicine, 2013. Disponível em: www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_HIV_Guide/545018/all/Bacillary_angiomatosis. Acesso em: 4 nov. 2019.
16. ORELLANA-RIOS, J. *et al.* Not cat-scratch disease: Bartonella henselae neuroretinitis associated with non-feline pet mammals. **IDCases**, v. 22, p. e00978, 2020.

49. EFEITOS DO CONSUMO DE TABACO

Roberta Kern Menna Barreto
Carlos Eduardo Veloso do Amaral
Carla Putz

49.1. Definição

Na atualidade, o principal método de consumo do tabaco é o cigarro, que responde por mais de 90% do total consumido mundialmente. Outros métodos de consumo menos frequentes são o uso de charutos, cachimbos e o hábito de mascar fumo³.

O tabagismo é definido como uma doença de dependência de nicotina. Contudo, mais de 4.000 substâncias presentes no cigarro contribuem para os aspectos sensoriais do tabagismo³⁻⁶. O cigarro é fator causal de dezenas de doenças, sendo algumas fatais. Os efeitos deletérios incidem principalmente sobre os sistemas cardiovascular e pulmonar e aumentam enormemente o risco de uma variedade de neoplasias^{1,2,7}.

49.2. Epidemiologia

O tabagismo é a maior causa evitável de mortalidade e de morbidade no mundo ocidental^{3,4,8}. Felizmente, a prevalência de fumantes no mundo diminuiu substancialmente nos últimos 40 anos e segue em queda, ainda que menos acelerada nos últimos anos. Contudo, tal decréscimo não é uniforme entre os países, e, em muitas nações com baixos índices de desenvolvimento, essa taxa tem apresentado considerável elevação^{2,9}.

O Brasil segue a tendência de queda do tabagismo. A prevalência do tabagismo entre homens – que era de aproximadamente 50% na década de 1970 – caiu para 21,6% no ano de 2008. Entre as mulheres, 13,1% faziam uso de tabaco em 2008 (17,6% da população geral)¹. No ano de 2016, a OMS estima que a prevalência de tabagismo em maiores de 15 anos foi de 11% no Brasil. Alta taxação tributária dos derivados do tabaco, regulamentação contra a publicidade e forte campanha de alerta a seus malefícios tiveram papel primordial nessa queda⁹.

Infelizmente, observa-se, no Brasil, tendência de alta no consumo de tabaco entre as mulheres, e, em algumas regiões urbanas, a prevalência em ambos os sexos se igualou. É necessário frisar que o tabagismo costuma ser iniciado na adolescência, por vulnerabilidades próprias dessa faixa etária, devendo, assim, para ações de prevenção, ser considerada uma doença pediátrica¹.

49.3. Consequências oftalmológicas

O fumo se associa a várias doenças oftalmológicas, sendo as mais importantes a catarata, a degeneração macular relacionada à idade e a ambliopia álcool-tabaco. Outras doenças que também têm sido associadas em maior ou menor grau são olho seco, oftalmopatia de Graves, uveíte, neuropatia óptica anterior e atrofia óptica hereditária de Leber. Em filhos de gestantes fumantes, há associação a estrabismo e retinopatia da prematuridade. Ainda controversos no que se refere à sua relação com o tabagismo, podemos citar glaucoma e retinopatia diabética.

49.3.1. Catarata

A catarata é geralmente bilateral⁸, embora também possa afetar somente um dos olhos, e normalmente se desenvolve ao longo de meses a anos¹².

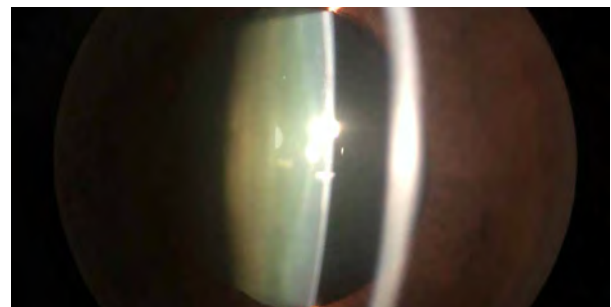


Figura 49.1. Catarata. Aspecto do corte óptico.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.



Figura 49.2. Cena do Lago Negro (Gramado/RS) vista por uma pessoa com visão normal (à esquerda) e com catarata (à direita). **Fonte:** acervo de Dra. Carla Putz.

A idade é a causa mais comum^{10,13,14}, mas muitos outros fatores podem estar envolvidos, como radiação ultravioleta pela exposição ao sol^{13,14}, trauma, toxinas, medicamentos (como corticoide), doenças sistêmicas (como diabetes), fumo e herança genética^{10,13,14}. A catarata é a maior causa de cegueira no mundo^{6,8,13,14,15} (aproximadamente 40%¹⁶ a 51%¹⁰), sendo, entretanto, reversível com cirurgia^{8,15,16,17}.

Ela pode ser percebida ao se observar o cristalino na lâmpada de fenda com dilatação da pupila. Na falta desse aparelho, pode-se grosseiramente verificar o reflexo vermelho, ao dirigir a luz do oftalmoscópio em direção à pupila e observar a luz refletida pelo fundo do olho, que pode estar diminuído em casos de catarata^{2,8}. À medida em que a catarata amadurece, o reflexo vai estar cada vez mais diminuído, até que ele vai estar ausente, e a pupila, branca⁸.

As mitocôndrias são as organelas responsáveis pela respiração celular. As reações metabólicas que nelas ocorrem geram radicais livres, que são neutralizados, ao menos alguma parte, pelos antioxidantes, que ajudam a tamponar o ambiente redox. A glutathione, que é um tripeptídeo formado por glutamato, cisteína e glicina, é vital para o funcionamento celular normal¹¹. Ela está presente normalmente em grande quantidade no cristalino^{11,16}, que é rico em proteínas. Outros antioxidantes são ascorbato, vitamina E e retinol – o precursor da vitamina A. Vitamina E e retinol são lipossolúveis; portanto, podem inibir as reações em cadeia que se formam nas membranas lipídicas sob ataque dos radicais livres¹¹. O estresse oxidativo é o desequilíbrio entre a formação das

moléculas reativas oxidantes e esse sistema de neutralização^{11,16,18}, o que pode levar a doenças como a catarata^{6,11}.

O cristalino contém proteínas hidrossolúveis, que são chamadas de cristalinas^{11,16}. Essas proteínas são responsáveis por 90% da estrutura. Para o cristalino permanecer transparente, as proteínas têm de ser organizadas de forma regular e mantidas unidas. Quando a distância entre as fibras for maior do que metade do comprimento de onda da luz que deveria passar por elas, ou quando essas fibras perderem o seu arranjo regular, o resultado será perda da transparência do cristalino. As duas situações podem ser causadas pelo estresse oxidativo¹¹. O cristalino possui várias enzimas que o protegem contra o estresse oxidativo, como glutathione peroxidase, catalase e superóxido dismutase. Ácido ascórbico, vitamina E e carotenoides também estão presentes no cristalino^{11,13,19}. O conteúdo de glutathione normalmente está bastante reduzido na catarata senil¹¹.

Vários dos componentes do cigarro levam a estresse oxidativo^{6,15,18,20}, e o tabagismo é fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento e a progressão de catarata^{4,6,8,13,15-17,20-26} nuclear^{6-8,3-15,19-26}, subcapsular posterior^{13,15,21,22} e cortical^{15,20}. O risco de catarata aumenta conforme o número de cigarros fumados^{20,21}. Fumantes de cachimbo²² e de charutos²⁰ têm maior risco de catarata nuclear do que os de cigarro. A suplementação com minerais, polivitamínicos e antioxidantes poderia, na teoria, prevenir, ou pelo menos adiar, o início da catarata^{8,10,15,19}, mas seu papel ainda não está bem estabelecido^{10,11,13,14}.

49.3.2. Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

A DMRI é a principal causa de cegueira em pessoas com idade superior a 50 anos em países desenvolvidos^{11,16,27-13} e a principal causa de cegueira irreversível^{10,31,32}. Atinge entre 10% e 35% dos indivíduos acima de 50 anos no mundo ocidental³³. Estima-se que o número de pessoas no mundo acometidas por DMRI atinja 196 milhões em 2020 e 288 milhões em 2040³⁴.

Os principais fatores de risco são a idade e a predisposição genética^{12-14,16,28,29,31,32,35}. Também importantes são o tabagismo^{4,6,7,13,14,16,24-32,36} e a raça branca^{13,16,27,32,35}. Outros fatores de risco descritos (mas controversos)²⁸ incluem sexo (sendo as mulheres mais suscetíveis)³², doenças cardiovasculares^{6,13,14,16,32}, hipertensão, obesidade, dieta rica em lipídios^{12,31} e luz solar^{14,29,32}.

O tabagismo aumenta a chance de desenvolver a doença em duas^{23,26-29,31} ou três vezes^{14,30} e acelera o processo degenerativo da DMRI³. O risco está relacionado ao número de cigarros fumados^{26,28,37}. Ex-fumantes voltam a ter o risco igual ao de não fumantes após 20 anos¹⁰. Fumantes passivos também têm risco aumentado²⁷. O estresse oxidativo na retina e no epitélio pigmentar retiniano (EPR) parece estar envolvido na patogênese da doença^{11,38}.

Inicialmente, há a formação das drusas, que consistem em depósitos de material anormal (debris) entre as células do EPR e sua membrana basal, a membrana de Bruch^{2,3,10,13,27,29,32,33}, ou na própria membrana de Bruch³³. Na oftalmoscopia, aparecem como excrescências amarelas sobre a mácula^{2,27,29}. São chamadas de drusas e geralmente estão presentes nos dois olhos²⁷. Algumas e pequenas drusas duras não são consideradas como DMRI, frequentes em pessoas com mais de 50 anos, fazendo parte do processo de envelhecimento^{27,35}.

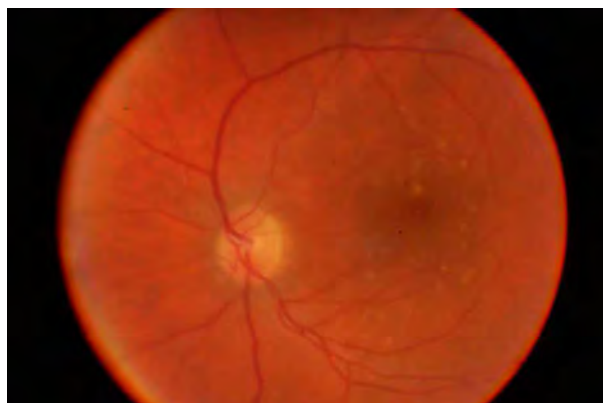


Figura 49.3. Drusas maculares. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

O excesso de drusas leva a dano no EPR²⁷, com hiperpigmentação focal ou atrofia^{29,31}. Esse dano ao EPR, junto a uma resposta inflamatória crônica aberrante, pode causar amplas áreas de atrofia, ou levar à expressão de citocinas angiogênicas como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou a ambas²⁷.

A DMRI precoce é caracterizada pela presença de menos de 20 drusas de tamanho médio ou anormalidades retinianas. A fase intermediária apresenta ao menos uma drusa grande, numerosas de tamanho médio ou atrofia retiniana que não se estende até o centro da mácula^{16,27}. A fase avançada pode ter duas apresentações: atrófica ou seca, mais comum^{2,3,8,31,32} (80-90% dos casos)^{13,16,31-33,37}; ou úmida ou neovascular, também referida como exsudativa, menos comum, mas mais grave, levando a perda visual mais profunda^{2,3,8,31} e sendo responsável por 80%^{27,32} a 90%^{16,32,33} dos casos de cegueira legal causados pela DMRI^{16,27,32}.

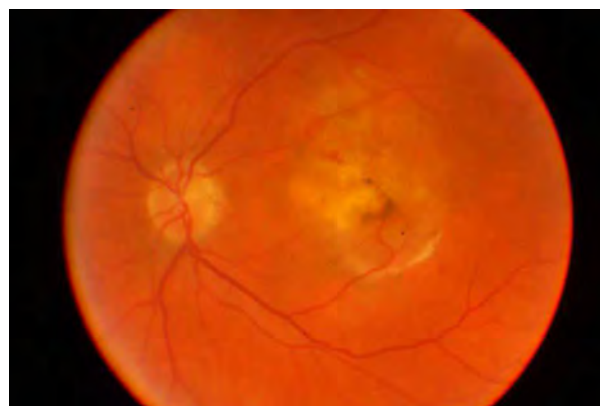


Figura 49.4. DMRI fase neovascular. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

Na DMRI seca, a atrofia do EPR pode progredir em áreas bem delimitadas, dentro das quais podem ser visíveis os vasos coroídeos (atrofia geográfica)^{29,31,32}. Ela se estende até o centro da mácula^{13,27}. Ocorre atrofia progressiva dos fotorreceptores, do epitélio retiniano e do coriocapilar^{31,32}. O sintoma clínico mais proeminente é a piora progressiva da visão ao longo dos anos^{27,31}, com escotoma central.



Figura 49.5. Cena da janela do Castelinho do Caracol (Canela/RS) vista por uma pessoa com visão normal (à esquerda) e com DMRI seca (à direita). **Fonte:** acervo de Dra. Carla Putz.

A DMRI exsudativa é causada pela proliferação de uma membrana neovascular corioideia (MNVC) que cresce através de defeitos da membrana de Brush^{3,14,31,33} e se estende até o espaço abaixo do EPR ou até o espaço subretiniano¹⁶. Esses neovasos são fenestrados e permitem que os componentes sanguíneos extravasem. Essa saída de sangue e soro pode causar a separação da membrana de Bruchs, EPR e retina um do outro e resultar em acúmulo de líquido intrarretiniano ou hemorragias. Como consequência, há espessamento da retina e formação de espaços císticos. Essas manifestações patológicas fazem com que os fotorreceptores fiquem desalinhados e, eventualmente, alterações degenerativas aconteçam com perda celular e eventual fibrose. O resultado é uma cicatriz que frequentemente possui forma circular e que é chamada de degeneração macular disciforme²⁹.

Na oftalmoscopia, uma parte das MNVC não pode ser visualizada, já que estão localizadas abaixo da retina². Quando visíveis, aparecem como lesão cinza esverdeada ou amarelo-rosa levemente elevada³¹.

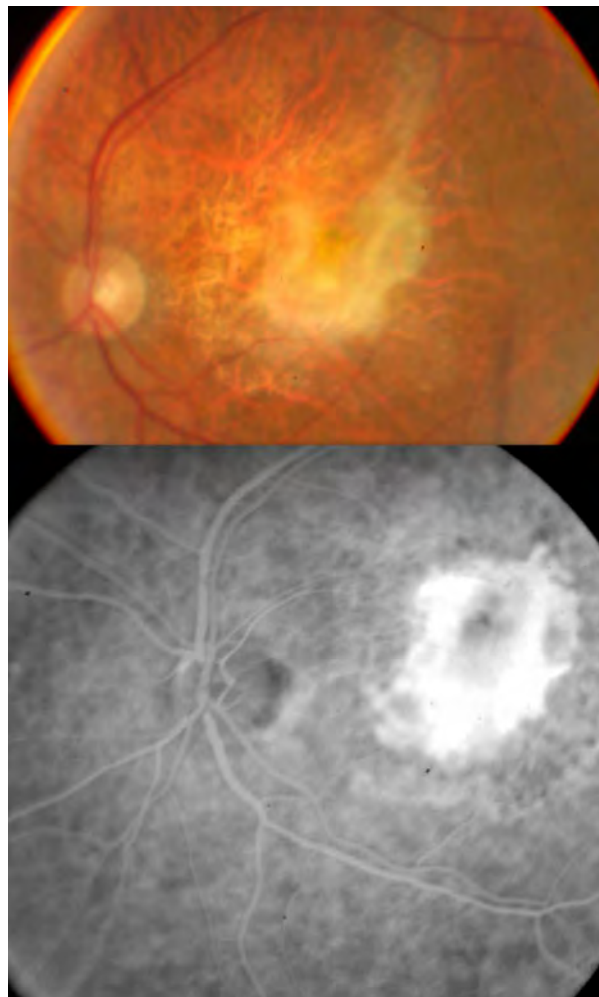


Figura 49.6. DMRI exsudativa. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

Clinicamente, há metamorfopsia (distorções visuais) e borramento da visão central³¹. A perda visual é mais rápida, ao longo de dias a semanas, como resultado da hemorragia subretiniana ou do acúmulo de líquidos pela neovascularização da coroide²⁷.



Figura 49.7. Cena vista por uma pessoa com visão normal (à esquerda) e com DMRI exsudativa (à direita). **Fonte:** acervo de Dra. Carla Putz.

A suplementação com antioxidantes parece não prevenir o surgimento da DMRI^{8,14,33}, mas é comprovadamente capaz de reduzir o risco relativo de progressão^{2,3,8,12-14,16,28,29,31-33,39} em 25%^{29,38}, principalmente para DMRI neovascular²⁸. Ela consiste na ingestão de beta caroteno, vitaminas C e E e zinco^{2,3,8,12,13,16,19,28,31-33,39} (junto a cobre para prevenir a anemia)^{13,29}. O beta caroteno deve ser evitado em fumantes, pois aumenta o risco de câncer de pulmão nesse grupo^{12,16,27,28,32}. Nesses casos, ele pode ser substituído por uma combinação de luteína e zeoxantina^{16,28,32}. A suplementação é recomendada na DMRI intermediária ou na fase avançada, quando o outro olho apresenta DMRI precoce ou intermediária^{19,27}.

Não há tratamento que faça regredir a DMRI atrófica⁸. Para a DMRI exsudativa, a principal e mais efetiva linha de tratamento para a doença estabelecida, atualmente, tem sido a terapia anti-VEGF intravítrea^{27,28,31}.

49.3.3. Óptica alcoólico-tabagista ou ambliopia álcool-tabaco

Essa patologia, que está classicamente associada ao uso de tabaco e álcool^{11,40}, é parte de uma entidade causada por deficiência nutricional e normalmente ocorre em indivíduos com dieta deficiente e com consumo pesado de álcool e/ou fumo¹⁰. Geralmente, o abuso de álcool e o de fumo estão associados, mas pode acontecer com o uso isolado⁴¹. O tabaco pode prejudicar a absorção de vitamina B12⁴². O estado geral do paciente, em especial o estado da parede vascular, assim como a deficiência ou a carência específica do complexo B⁴³, principalmente a cianocobalamina (B12) e tiamina (B1), mas também a riboflavina (B2), niacina (B3) e piridoxina (B6)³¹, é muito importante⁴³. A função mitocondrial parece estar afetada^{16,31,40}, havendo defeito na fosforilação oxidativa¹⁶.

É mais frequente nos fumantes de cachimbo; nesses pacientes, haveria incapacidade

de se desintoxicar do cianureto (que está contido no tabaco), transformando-o em tiocianato^{42,43}. Essa neuropatia nutricional se apresenta como uma neuropatia óptica retrobulbar crônica. Há desmielinização com atrofia axonal e fibrose com gliose secundária no feixe papilomacular e degeneração com vacuolização das células ganglionares da retina⁴³. Na fundoscopia, a papila tanto pode parecer normal no início quanto pode haver palidez papilar, principalmente temporal, mais adiante^{11,12,19,40}.



Figura 49.8. Neuropatia associada a fumo/álcool. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

A perda de acuidade visual é lenta e progressiva^{11,19,40}, bilateral^{3,11,12,19,31,40,41}, variando entre 20/50 e 20/200¹², acentua-se na penumbra⁴³, e o padrão típico é escotoma central (quando há dano nas células ganglionares retinianas maculares ou nas fibras do feixe papilomacular no nervo óptico) ou escotoma a partir da mancha cega, que progride centralmente até o ponto de fixação, gerando um defeito cecocentral⁴⁰. A dor está ausente^{11,16,31,40,41,44}, e a visão de cores está afetada^{16,19,31,41,44}.



Figura 49.9. Cena vista por uma pessoa com escotoma ceco-central (à esquerda) e com escotoma central (à direita). **Fonte:** acervo de Dra. Carla Putz.

Dieta adequada mais suplementos de tiamina, ácido fólico e vitamina B12 podem ser efetivos mesmo que o consumo de álcool e tabaco se mantenha^{10,19}. A melhora geralmente inicia em um a dois meses, embora, em alguns casos, não ocorra alteração significativa antes de um ano. A visão pode ou não voltar ao normal, dependendo do estágio da doença quando o tratamento for iniciado¹⁰. O distúrbio na visão de cores é permanente⁴¹.

49.3.4. Olho seco

A lágrima apresenta três camadas, cada uma com sua função: mucosa (formada pelas células globosas conjuntivais), aquosa (secretada pelas glândulas lacrimais) e lipídica (formada pelas glândulas de Meibômio)^{10,31}. A camada lipídica da lágrima minimiza a evaporação da camada aquosa^{25,31,45}, mantendo a espessura da camada lacrimal, e age como um surfactante, permitindo que o filme lacrimal se espalhe pela superfície da córnea. A camada aquosa oxigena o epitélio corneano, tem atividade antibacteriana e limpa os debris corneanos. A camada mucosa converte o epitélio corneano de uma superfície hidrofóbica para uma hidrofílica, permitindo que o filme lacrimal permaneça em contato com a superfície da córnea³¹.

A síndrome do olho seco ocorre quando o volume ou a qualidade da lágrima estão inadequados³¹. O fumo causa instabilidade no filme lacrimal. O tempo de ruptura (medido pelo tempo que demora para o filme lacrimal corado com fluoresceína se romper na super-

fície da córnea – menos de 10 segundos indica instabilidade do filme lacrimal)¹² diminui^{5,7,45} e causa ceratite punctata⁷. A sensibilidade corneana está diminuída^{7,25}.

A diminuição do tempo de ruptura pode ocorrer devido à peroxidação lipídica da camada externa do filme lacrimal. Esse dano à camada lipídica da lágrima faz com que ela não se espalhe adequadamente sobre a superfície corneana, impedindo a lubrificação adequada^{7,45}. Além disso, a fumaça entra em contato direto com a superfície ocular, podendo causar irritação devido aos irritantes tóxicos do cigarro^{6,7,45} (tanto nos próprios fumantes quanto nos fumantes passivos)⁶ e danos na camada epitelial da superfície da córnea e da conjuntiva^{5,6,25}.

Pacientes com síndrome do olho seco normalmente se queixam de ardência, sensação de corpo estranho, queimação, prurido ou até mesmo secura. Os colírios lubrificantes produzem alívio temporário dos sintomas, mas normalmente necessitam de aplicação frequente⁷.

49.3.5. Neuropatia óptica anterior

A neuropatia óptica isquêmica anterior é uma doença caracterizada por perda aguda e não dolorosa da visão^{6,12,31,55}, geralmente monocular¹², devido a diminuição da perfusão¹⁰ ou trombose³¹ ao nível das artérias ciliares posteriores^{6,31,55} curtas, resultando em infarto parcial ou total da cabeça do nervo óptico^{10,31,56}.

A vasoconstrição das artérias ciliares posteriores pode resultar em neuropatia óptica anterior aguda⁶. A nicotina, um dos principais componentes do cigarro, estimula os receptores vasculares α -adrenérgicos, levando a vasoconstrição. Há, também, aumento da concentração de monóxido de carbono no sangue, o que diminui a capacidade da hemoglobina carrear o oxigênio⁶. Além disso, o cigarro causa aumento da viscosidade sanguínea, elevando o risco de trombose, já que as concentrações de leucócitos e eritrócitos estão mais elevadas nesses indivíduos, além das plaquetas estarem ativadas⁶. O fumo, portanto, parece ser um fator de risco para desenvolver a patologia^{6,25,55,56}. Os fumantes desenvolvem a doença em média sete anos antes dos não fumantes⁵⁵.

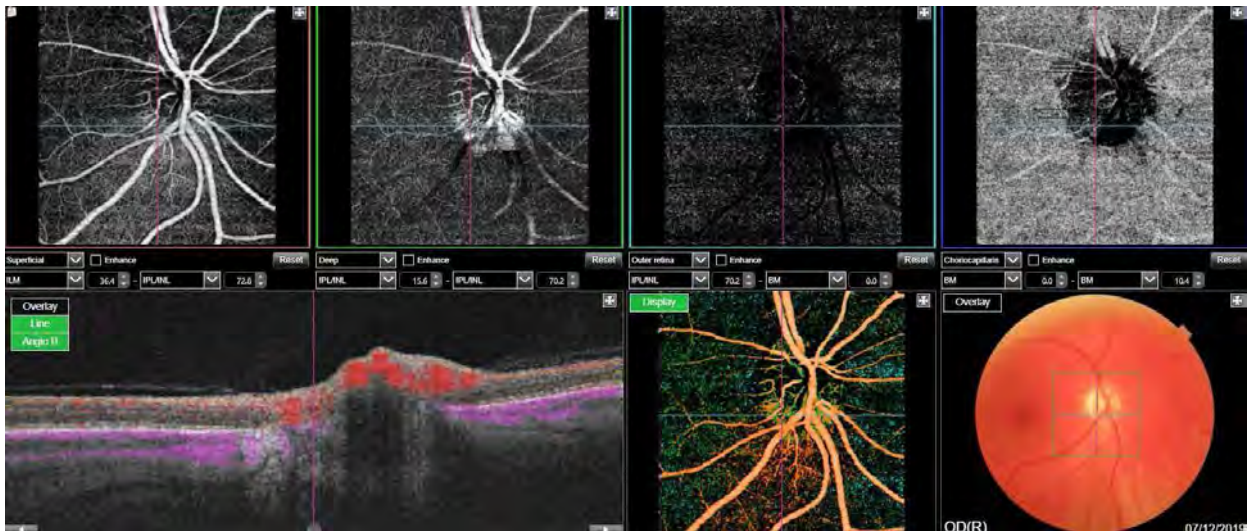


Figura 49.10. Imagem colorida, OCT e OCTA de caso com neuropatia óptica anterior isquêmica.
Fonte: acervo de Dr. Manuel Pereira Augusto Vilela.

49.3.6. Neuropatia óptica de Leber

A neuropatia óptica hereditária de Leber é uma degeneração rara das células ganglionares, sendo que o feixe papilo-macular está particularmente afetado^{31,57}, o que leva à atrofia óptica^{10,31}. A condição é causada por mutações pontuais no DNA mitocondrial, que é herdado da mãe^{10,31,57,58,59,60}.

A apresentação é normalmente em homens, na segunda ou na terceira década de vida^{12,59,60}, com perda da visão central subaguda ou aguda, severa, não dolorosa, em que um olho é inicialmente afetado, mas, após semanas a meses, o outro também é^{10,31}. A visão de cores^{6,31} e a resposta pupilar também estão afeta-

das³¹. Há tortuosidade dos vasos retinianos e edema das fibras nervosas^{6,10}, e o leve edema papilar é seguido por atrofia óptica¹².

O fumo pode estar relacionado à severidade da doença; os níveis aumentados de cianocobalamina e cianeto no sangue desses pacientes falam a favor dessa hipótese⁶. Ele aumenta a penetrância^{57,59}, pois diminui o número de cópias de DNA mitocondrial nos pacientes com essa neuropatia óptica, reduzindo ainda mais a sua (já limitada) eficiência para lidar com a função respiratória insuficiente. Além disso, também afeta diretamente a função mitocondrial, principalmente nas células mutantes⁵⁷.

Referências

1. AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical trial of High-dose Supplementation with Vitamins C and E, beta Carotene, and Zinc for Age-related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS report no. 8. **Archives of Ophthalmology**, v. 119, n. 10, p. 1417-1436, 2001.
2. ALFARO, V. *et al.* **Age-related macular degeneration**. 2. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
3. ALTINORS, D. *et al.* Smoking Associated with Damage to the Lipid Layer of The Ocular surface. **American Journal of Ophthalmology**, v. 141, n. 6, p. 1016-1021, 2006.
4. AMARAL-FERNANDES, M. S. *et al.* Mutations for Leber hereditary optic neuropathy in patients with alcohol and tobacco optic neuropathy. **Molecular Vision**, v. 17, p. 3175-3179, 2011.

5. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **2018-2019 BCSC basic and clinical science course**. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2018.
6. BAGHERI, N.; WAJDA, B. N. **The Wills Eye manual: office and emergency room. Diagnosis and treatment of eye disease**. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.
7. BARTALENA, L. *et al.* More on Smoking Habits and Graves' Ophthalmopathy. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 12, n. 10, p. 733-737, 1989.
8. BERTELSEN, J. B.; HEGEDÜS, L. Cigarette Smoking and the Thyroid. **Thyroid**, v. 4, n. 3, p. 327-331, 1994.
9. BORETSKY, A. *et al.* Nicotine Accelerates Diabetes- Induced Retinal Changes. **Current Eye Research**, v. 40, n. 4, p. 368-377, 2015.
10. BOWLING, B. **Kanski's Clinical ophthalmology: a systematic approach**. 8. ed. London: Elsevier, 2016.
11. CAI, X. *et al.* The Association of Smoking and Risk of Diabetic Retinopathy in Patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Endocrine**, v. 62, n. 2, p. 299-306, 2018.
12. CAWOOD, T. J. *et al.* Smoking and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A novel Explanation of the Biological Link. **Journal of Clinical Endocrinol Metabolism**, v. 92, n. 1, p. 59-64, 2007.
13. CHIOTOROIU, S. M. *et al.* Tobacco-alcohol Optic Neuropathy – Clinical Challenges in Diagnosis. **Journal of Medicine and Life**, v. 7, n. 4, p. 472-476, 2014.
14. CHIOTOROIU, S. *et al.* The importance of alcohol abuse and smoking in the evolution of glaucoma disease. **Journal of Medicine and Life**, v. 6, n. 2, p. 226-229, 2013.
15. CHUNG, S. M.; GAY, C. A.; MCCRARY, J. A. Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy. The Impact of Tobacco Use. **Ophthalmology**, v. 101, n. 4, p. 779-782, 1994.
16. COOPER, D. S. Tobacco and Graves' disease. Smoking gun or smoke and mirrors? **JAMA**, v. 269, n. 4, p. 518-519, 1993.
17. CUMMING, R. G.; MITCHELL, P. Alcohol, Smoking, and Cataracts: the Blue Mountains Eye Study. **Archives of Ophthalmology**, v. 115, p. 10, p. 1296-1303, 1997.
18. DENNISTON, A. K. O.; MURRAY, P. I. **Oxford Handbook of Ophthalmology**. Oxford: Oxford University Press, 2018.
19. FERNANDES, M. *et al.* Smoking During Pregnancy and Vision Difficulties in Children: a Systematic Review. **Archives of Ophthalmology**, v. 93, n. 3, p. 213-223, 2015.
20. FINEMAN, M. S. *et al.* **Color Atlas and Synopsis of Clinical Ophthalmology - Wills Eye Institute: Retina**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

21. GIORDANO, L. *et al.* Cigarette Toxicity Triggers Leber's Hereditary Optic Neuropathy by Affecting mtDNA Copy Number, Oxidative Phosphorylation and ROS Detoxification Pathways. **Cell Death Disease**, v. 6, n. 12, 2015.
22. GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A. I. **Goldman-Cecil Medicine**. 25. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
23. HAKIM, R. B.; TIELSCH, J. M. Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy. A risk Factor for Childhood Strabismus. **Archives of Ophthalmology**, v. 110, n. 10, p. 1459-1462, 1992.
24. HALLIWELL, B. B.; POULSEN, H. E. **Cigarette Smoke And Oxidative Stress**. Berlin: Springer-Verlag, 2006.
25. ION, R.; BERNAL, A. L. Smoking and Preterm Birth. **Reproductive Sciences**, v. 22, n. 8, p. 918-926, 2015.
26. JACOBSON, D. M.; VIERKANT, R. A.; BELONGIA, E. A. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. A case-control Study of Potential Risk Factors. **Archives of Ophthalmology**, v. 115, n. 11, p. 1403-1407, 1997.
27. JAGER, R. D.; MIELER, W. F.; MILLER, J. W. Age-related Macular Degeneration. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p. 2606-2617, 2008.
28. JAMESON, J. L. *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 20. ed. New York: McGraw Hill Education, 2018.
29. KHANNA, R. C.; RAO, G. N.; MARMAMULA, S. **Innovative Approaches in the Delivery of Primary and Secondary Eye Care**. Cham: Springer, 2019.
30. KIRKMAN, M. A. *et al.* Gene- Environment Interactions in Leber Hereditary Optic Neuropathy. **Brain**, v. 132, n. 9, p. 2317-2326, 2009.
31. KLEIN, B. E. *et al.* Cigarette Smoking and Lens Opacities: the Beaver Dam Eye Study. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 9, n. 1, p. 27-30, 1993.
32. KLEIN, R. *et al.* The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. **American Journal of Ophthalmology**, v. 137, n. 3, p. 486-495, 2004.
33. KORKIAMÄKI, P. *et al.* Prevalence of the Primary LHON Mutations in Northern Finland Associated with Bilateral Optic Atrophy and tobacco-alcohol Amblyopia. **Archives of Ophthalmology**, v. 91, n. 7, p. 630-634, 2013.
34. KRASSAS, G. E.; WIERSINGA, W. Smoking and Autoimmune Thyroid Disease: the plot thickens. **European Journal of Endocrinology**, v. 154, n. 6, p. 777-780, 2006.
35. KRISHNAIAH, S. *et al.* Smoking and its Association with Cataract: Results of the Andhra Pradesh eye disease Study from India. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 46, n. 1, p. 58-65, 2005.
36. LAW, S. M. *et al.* Cigarette smoking and glaucoma in the United States population. **Eye (London)**, v. 32, n. 4, p. 716-725, 2018.

37. LEE, K. *et al.* Cigarette Smoke Extract Causes Injury in Primary Retinal Ganglion Cells via Apoptosis and Autophagy. **Current Eye Research**, v. 41, n. 10, p. 1367-1372, 2016.
38. LIN, P. *et al.* Cigarette smoking as a Risk Factor for Uveitis. **Ophthalmology**, v. 117, n. 3, p. 585-590, 2010.
39. MATSUMOTO, Y. *et al.* Alterations of the Tear Film and Ocular Surface Health in chronic smokers. **Eye (London)**, v. 22, n. 7, p. 961-968, 2008.
40. MAUGERI, G. *et al.* Nicotine Promotes Blood Retinal Barrier Damage in a Model of Human Diabetic Macular Edema. **Toxicology In Vitro**, v. 44, p. 182-189, 2017.
41. MILLER, N. R.; SUBRAMANIAN, P. S.; PATEL, V. R. **Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology: The essentials**. 3. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.
42. MOSS, S. E.; KLEIN, R.; KLEIN, B. E. Cigarette Smoking and ten-year Progression of Diabetic Retinopathy. **Ophthalmology**, v. 103, n. 9, p. 1438-1442, 1996.
43. PAPADAKIS, M. A.; MCPHEE, S. J.; RABOW, M. W. **2019 Current Medical Diagnosis & Treatment**. 58. ed. New York: McGraw- Hill, 2019.
44. PÉREZ-DE-ARCELUS, M. *et al.* Smoking and incidence of glaucoma: The SUN Cohort. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 1, p. e5761, 2017.
45. PONSONBY, A. L. *et al.* The Association Between Maternal Smoking in Pregnancy, Other Early Life Characteristics and Childhood Vision: the Twins Eye Study in Tasmania. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 14, n. 6, p. 351-359, 2007.
46. PUTZ, C. **Oftalmologia: Ciências Básicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2017.
47. RÄISÄNEN, S. *et al.* Smoking Cessation in the First Trimester Reduces Most Obstetric Risks, but not the Risks of major Congenital Anomalies and Admission to Neonatal Care: a Population-Based Cohort Study of 1,164,953 Singleton Pregnancies in Finland. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 68, n. 2, p. 159-164, 2014.
48. RATNAPRIYA, R.; CHEW, E. Y. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. **Clinical Genetics**, v. 84, n. 2, p. 160-166, 2013.
49. REGENSBURG, N. I. *et al.* Effect of Smoking on Orbital fat and Muscle Volume in Graves' orbitopathy. **Thyroid**, v. 21, n. 2, p. 177-181, 2011.
50. RIORDAN-EVA, P.; AUGSBURGER, J. J. **Vaughan & Asbury's General Ophthalmology**. 19. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
51. ROESEL, M. *et al.* Smoking Complicates the Course of Non-Infectious Uveitis. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 249, n. 6, p. 903-907, 2011.
52. SATICI, A. *et al.* The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. **Archives of Ophthalmology Scandinavia**, v. 81, n. 6, p. 583-587, 2003.

53. SAVINO, P. J.; DANESH-MEYER, H. V. **Color atlas and synopsis of clinical ophthalmology - Wills Eye Institute: Neuro- ophthalmology**. 2. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2012.
54. SCHACHAT, A. P. *et al.* **Ryan's Retina**. 6. ed. London: Elsevier, 2018.
55. SCHUMAN, J. *et al.* **Rapid diagnosis in ophthalmology: Lens and Glaucoma**. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.
56. SILVA, L. C. C. **Pneumologia: Princípios e Prática**. Porto Alegre: Artmed, 2012.
57. SIMÓN, L. *et al.* Smoke-Free Legislation in Spain and Prematurity. **Pediatrics**, v. 139, n. 6, 2017.
58. SMITH, W. *et al.* Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled Findings From Three Continents. **Ophthalmology**, v. 108, n. 4, p. 697-704, 2001.
59. SOLBERG, Y.; ROSNER, M.; BELKIN, M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. **Survey of Ophthalmology**, v. 42, n. 6, p. 535-547, 1998.
60. SOMLAI, J.; KOVÁCS, T. **Neuro-ophthalmology**. Cham: Springer, 2016.
61. TASMAN, W.; JAEGER, E. A. **Duane's Ophthalmology 2012 Edition**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
62. THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS. **Age-related macular degeneration: Guidelines for management**. London: The Royal College of Ophthalmologists, 2013.
63. THOMAS, J. *et al.* The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. **Australian Medical Journal**, v. 5, n. 4, p. 221-226, 2012.
64. TYRBERG, M. *et al.* Overweight, Hyperglycemia and Tobacco use are Modifiable Risk Factors for Onset of Retinopathy 9 and 17years after the Diagnosis of Diabetes - A Retrospective Observational nation-wide Cohort study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 133, p. 21-29, 2017.
65. VILELA, M. A. P. *et al.* **Nervo óptico**. Rio de Janeiro: Cultura Médica & Guanabara Koogan, 2013.
66. VILELA, M. A. P.; PUTZ, C.; DANTAS, A. M. **Retina clínica: texto & atlas**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2016.
67. WAGIJO, M. A.; SHEIKH, A.; DUIJTS, L. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 22, p. 3-10, 2017.
68. WEINTRAUB, J. M. *et al.* Smoking Cessation and Risk of Cataract Extraction Among US women and men. **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 1, p. 72-79, 2002.

69. WONG, W. L. *et al.* Global Prevalence of age-related Macular Degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a Systematic Review and meta-analysis. **Lancet Global Health**, v. 2, n. 2, p. 106-116, 2014.
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies**. Geneva: World Health Organization, 2017.
71. XING, L. *et al.* Smoking was Associated with Poor Response to intravenous steroids therapy in Graves' Ophthalmopathy. **British Journal of Ophthalmology**, v. 99, n. 12, p. 1686-1691, 2015.
72. YANG, Y. *et al.* Maternal smoking during pregnancy and the risk of strabismus in offspring: a meta-analysis. **Archives of Ophthalmology**, v. 97, n. 4, p. 353-363, 2018.
73. YING, G. S. **Age related macular degeneration: The Recent Advances in Basic Research and Clinical Care**. Rijeka, Croatia: InTech Open, 2011.
74. YOON, J. S. *et al.* Cigarette Smoke Extract-Induced Adipogenesis in Graves' Orbital Fibroblasts is Inhibited by Quercetin via Reduction in Oxidative Stress. **Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 2, p. 145-156, 2013.
75. ZHANG, X. *et al.* Smoking and visual impairment among older adults with age-related eye diseases. **Preventive Chronic Disease**, v. 8, n. 4, p. A84, 2011.

50. EFEITOS DO CONSUMO DE ÁLCOOL

Carlos Eduardo Veloso do Amaral
 Roberta Menna Barreto
 Manuel Augusto Pereira Vilela

50.1. Definição

O álcool (etanol) é uma substância psicoativa de uso secular disseminada pelo mundo, segundo a OMS⁵. Após ingerido, uma parcela é prontamente metabolizada pelo metabolismo de primeira passagem; o restante é rapidamente absorvido, distribui-se por toda a água do corpo e exerce efeitos em diversos sistemas¹.

O uso de álcool acarreta problemas sociais, médicos, psicológicos e comportamentais. Diversos termos tentam abarcar todas essas desordens, possivelmente o mais utilizado, “alcoólismo”, segundo o Conselho Nacional de Alcoolismo e Dependência de Drogas da Sociedade Norte-Americana de Medicina Ativa, é definido como uma doença primária crônica com fatores genéticos psicossociais e ambientais, frequentemente progressiva e fatal, caracterizada, entre outras coisas, pela dificuldade em controlar o consumo de bebida alcoólica².

A quantificação por doses consumidas, embora simplista, tem sido bastante aceita no intuito de separar as pessoas de acordo com o risco à saúde acarretado pelo consumo de álcool. Segundo essa definição, homens com idade inferior a 65 anos são bebedores de risco quando ingerem mais de 14 doses por semana ou quatro por dia. Para mulheres, o limiar é mais baixo, de sete doses por semana ou três ao dia. Uma dose é equivalente a 12 g de álcool, aproximadamente 350 ml de cerveja, 150 ml de vinho ou 45 ml de destilado².

As definições de abuso e dependência de álcool, anteriormente distintas e presentes no DSM-IV e ainda muito presentes na literatura, foram fundidas em um só conceito no DSM-V – transtornos relacionados ao uso de álcool –, que é graduado em leve, moderado e grave. Para essa graduação, não é levada em consideração a quantidade de bebida ingerida, mas sim a intensidade do prejuízo que a bebida causa na

vida do paciente^{3,4}. Porém, nenhuma das definições mostradas anteriormente ou qualquer outra pode predizer o risco de lesão em órgãos específicos causadas pelo consumo de álcool. Há relação causal entre o álcool e mais de 200 doenças⁵.

50.2. Epidemiologia

Segundo a OMS, em 2010, o consumo global *per capita* de álcool foi de 6,2 litros por pessoa maior de 15 anos. Considerando que essa mesma fonte estimou que 61,7% da população não havia ingerido bebida alcoólica no referido ano, é possível inferir que os 38,3% da população mundial que fez uso de álcool no ano de 2010 consumiu em média 16,2 litros de álcool por ano ou 35,24 g de álcool por dia, o equivalente a três doses⁵.

Os números de consumo e a percentagem de abstinentes variam enormemente entre regiões do mundo. De maneira consistente, as mulheres usam menos álcool que os homens. Há mais mulheres abstinentes, e, quando bebem, o fazem em menor quantidade⁵. No Brasil, ainda segundo a OMS, o consumo de álcool é de 16,6 l em média ao ano quando considerados somente os homens maiores de 15 anos, e 8,9 l para as mulheres, sendo que o uso de cerveja responde por 60% do total de álcool ingerido⁵.

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013, o consumo abusivo de álcool, definido como cinco doses ou mais em uma única ocasião, no intervalo dos últimos 30 dias, teve prevalência de 13,7%, sendo de 21% quando considerados somente os homens⁶.

50.3. Consequências oftalmológicas do consumo de álcool

50.3.1. Síndrome alcoólica fetal (SAF)

50.3.1.1. Definição

É uma síndrome causada pela exposição fetal ao álcool. Embora a abstinência alcoólica

deva ser recomendada a toda gestante, a literatura sugere que o desenvolvimento de SAF está relacionado ao consumo de mais de oito doses ao dia durante o período gestacional⁷. O fenótipo da SAF é típico, com atraso no crescimento e facie própria da síndrome, contando com dismorfias nasais, filtro nasolabial longo e liso, lábio superior muito fino, fendas palpebrais curtas e hipoplasia maxilar. Microcefalia, deficiência mental e defeitos cardíacos fazem parte dessa síndrome⁷.

50.3.1.2. Epidemiologia

Estima-se que 30% a 50% dos filhos de mães que fizeram uso pesado de álcool na gestação possam sofrer alguma alteração clínica⁷.

Estudo de 2018, feito em quatro regiões distintas dos Estados Unidos da América, encontrou prevalência variando de 1,1% a 5,0%. No Brasil, a literatura mostra prevalência de aproximadamente 1,2%⁸. A síndrome entre crianças residentes de orfanatos brasileiros encontrou prevalência alarmante de 50%⁹. Esse valor supera em mais de 25 vezes a maior prevalência já encontrada em estudos realizados entre a população geral, de 1,95%⁸.

50.3.1.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia da SAF não é completamente conhecida. É aceita a hipótese de que o álcool possa competir com a síntese de ácido retinoico, o qual é necessário para o correto padrão anteroposterior durante o desenvolvimento fetal¹⁰.

50.3.1.4. Achados oftalmológicos

As alterações oculares podem ocorrer em todas as partes do sistema ocular, do nervo óptico às estruturas faciais perioculares¹¹.

Alguns achados perioculares são típicos da síndrome, como fissuras palpebrais encurtadas no sentido horizontal, telecantus (distância aumentada entre pontos mediais de ambos os olhos), presença de prega epicântica e blefaroptose (pálpebra superior posicionada abaixo de sua localização normal)¹¹. O estrabismo está presente em aproximadamente 40% das crianças com diagnóstico de SAF¹¹.

O espectro de possibilidades é extenso em relação à presença de anormalidades do globo ocular. Microftalmia ou buftalmia (globo ocular aumentado) podem estar presentes em variados graus. Defeitos em córnea, íris e vítreo também estão associados à síndrome. A SAF pode acometer, ainda, retina e nervo óptico, sendo hipoplasia de nervo óptico e tortuosidade dos vasos retinianos as anormalidades mais frequentes. Ademais, a incidência e a gravidade dos erros de refração são aumentadas nas crianças com diagnóstico de SAF¹¹.

A literatura é bastante divergente em relação à frequência e à intensidade da perda visual causada pela SAF, contudo, a associação é indubitável¹¹.



Figura 50.1. Imagens de hipoplasia de discos ópticos hipoplásicos. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

50.3.1.5. Tratamento e prevenção

Não existe tratamento específico para SFA. A prevenção é a abstinência alcoólica durante a gestação.

50.3.2. Neuropatia óptica nutricional e tóxica (NONT)

Engloba um grupo de doenças definidas por distúrbios visuais decorrentes de dano ao nervo óptico, causado por toxinas ou deficiências nutricionais. A forma mais comum de NONT é relacionada ao uso crônico de álcool feito por consumidores pesados de tabaco (também conhecida por ambliopia álcool-tabaco). Diversas outras substâncias, entretanto, podem induzir a síndrome, como metanol, disulfiram, quinolonas halogenadas (amebicidas), antibióticos como isoniazida e cloranfenicol, entre outras¹². O tópico já foi abordado noutro capítulo.



Figura 50.2. Neuropatia óptica associada ao alcoolismo. Papilografia e angiografia. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 50.3. Atrofia do disco óptico. Alcoolismo crônico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

51.3.2.5. Tratamento

Como tratamento, deve-se buscar mudança de hábitos da vida do paciente. Isso inclui suporte nutricional, assim como abstenção de álcool e tabaco¹⁵.

Referências

1. RANG, H. *et al.* **Rang & Dale's Pharmacology**. London: Churchill Livingstone, 2016.
2. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. **Goldman-Cecil Medicine**. 25. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4. ed. Arlington: American Psychiatric Association, 1994.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5. ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health**. Geneva: World Health Organization, 2014.
6. GARCIA, L.; FREITAS, L. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 227-237, 2015.

7. LOPEZ, F.; CAMPOS JUNIOR, D. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Tratado de Pediatria**. Barueri: Manole, 2010.
8. LANGE, S. *et al.* Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 10, p. 948-956, 2017.
9. STRÖMLAND, K. *et al.* Fetal Alcohol Spectrum Disorders Among Children in a Brazilian orphanage. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 103, n. 3, p. 178-185, 2014.
10. KOT-LEIBOVICH, H.; FAINSOD, A. Ethanol Induces Embryonic Malformations by Competing for Retinaldehyde Dehydrogenase Activity During Vertebrate Gastrulation. **Disease Models & Mechanisms**, v. 2, n. 5-6, p. 295-305, 2009.
11. STROMLAND, K. Ophthalmic Involvement In The Fetal Alcohol Syndrome: Clinical And Animal Model Studies. **Alcohol and Alcoholism**, v. 37, n. 1, p. 2-8, 2002.
12. CHIOTOROIU, S. *et al.* Tobacco-Alcohol Optic Neuropathy – clinical Challenges in Diagnosis. **Journal of Medicine and Life**, v. 7, n. 4, p. 472-476, 2014.
13. GLASER, J. S. Nutritional and toxic optic neuropathies. **Neuro-ophthalmology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
14. SHARMA, R.; SHARMA, P. Toxic optic Neuropathy. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 59, n. 2, p. 137, 2011.
15. BOWLING, B.; KANSKI, J. **Kanski's Clinical Ophthalmology**. Edinburgh: Elsevier, 2015.
16. CLUGSTON, R.; BLANER, W. The Adverse Effects of Alcohol on Vitamin A Metabolism. **Nutrients**, v. 4, n. 12, p. 356-371, 2012.
17. CHYLACK, L. T. *et al.* The Lens Opacities Classification System III (LOCS III). for the Longitudinal Study of Cataract Study Group. **Archives of Ophthalmology**, v. 111, n. 6, p. 831-836, 1993.
18. KLEN, B. E. K. *et al.* Older-onset Diabetes and Lens Opacities: the Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 2, n. 1, p. 49-55, 1995.
19. KINI, M. M. *et al.* Prevalence of Senile Cataract, Diabetic Retinopathy, Senile Macular Degeneration, and open-angle Glaucoma in the Framingham eye study. **American Journal of Ophthalmology**, v. 85, n. 1, p. 28-34, 1978.
20. ANIL, N.; VEMON, S. A. An Overview of the Eye in Diabetes. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 96, n. 6, p. 266-272, 2003.
21. RITTER, L. L. *et al.* Alcohol use and lens opacities in the Beaver Dam Eye Study. **Archives of Ophthalmology**, v. 111, n. 1, p. 113-117, 1993.
23. CUMMING, R. G.; MITCHELL, P. Alcohol, smoking, and cataracts: the Blue Mountains Eye Study. **Archives of Ophthalmology**, v. 115, n. 10, p. 1296-1303, 1997.

51. METÁSTASES OCULARES DE TUMORES SISTÊMICOS

Hugo Diehl de Souza
Manuel Augusto Pereira Vilela

51.1. Definição

Metástases oculares constituem o tipo de tumor intraocular mais comum. Entretanto, na maioria dos pacientes, dados sobre a existência da metástase, assim como muitos dos dados epidemiológicos, são obtidos de autópsias: especula-se que os sintomas visuais sejam inicialmente escassos, ou deixados de lado, em função do comprometimento sistêmico ter maior magnitude¹.

A neoplasia primária costuma já ser conhecida, ou ao menos ter dado sinais de sua presença, quando se diagnostica a metástase ocular, a qual indica mau prognóstico na evolução do paciente oncológico². Contudo, há tipos de câncer cuja descoberta, com frequência, é feita pelo oftalmologista, como o de pulmão, que pode apresentar-se primeiramente como metástase ocular em até 50% dos casos¹.

Embora a coróide seja o maior alvo, outros locais como a órbita também podem ser afetados. Em 80% dos casos, a implantação é única e unilateral. Acarreta possibilidade de degradação da visão, mas o tratamento adequado apresenta grande potencial para preservá-la², provendo qualidade de vida a pacientes que muitas vezes se encontram em fase terminal.

51.2. Epidemiologia

Cerca de 10% dos pacientes com doença metastática apresentam comprometimento ocular⁴, ainda que muitos não tenham o diagnóstico firmado. Estima-se, a partir disso, que entre 1% e 2,5% de todos os indivíduos tenham metástase intraocular ao morrer, e que 10%

desses casos tenham sido detectados antes do óbito².

Os sítios primários mais comuns são mamas (47%), pulmões (21%) e trato gastrointestinal (4%)⁵. As metástases frequentemente são únicas e unilaterais, sendo que o câncer de mama é mais comumente associado a lesões bilaterais ou múltiplas¹².

51.3. Fisiopatogenia

O implante neoplásico ocorre normalmente por via hematogênica. Isso justifica o surgimento da maioria deles na úvea (a túnica vascular do olho), sobretudo na região posterior, onde há maior proeminência do aporte sanguíneo¹.

A coróide aloja mais de 90% das metástases intraoculares, sendo que, destas, 40% são próximas ao polo posterior⁷. Os outros componentes uveais, que são a íris e o corpo ciliar, são menos afetados: abrigam 9% e 2% das metástases uveais, respectivamente⁵. Já a metástase de retina, além de rara, tem o diagnóstico dificultado por mimetizar outras doenças¹.

51.4. Manifestações clínicas

As metástases coroidais costumam se apresentar inicialmente como lesões planas e arredondadas², de tonalidades esbranquiçada a amarelada ou com manchas em aspecto de pele de leopardo, associadas a fluído sob a retina³. Quando a região acometida é a íris ou o corpo ciliar, por vezes, pode-se observar nódulos pálidos, rosados ou marrons¹³. O envolvimento do disco óptico pode causar edema infiltrativo. Já as raras metástases retinianas quase sempre são unilaterais e unifocais³.

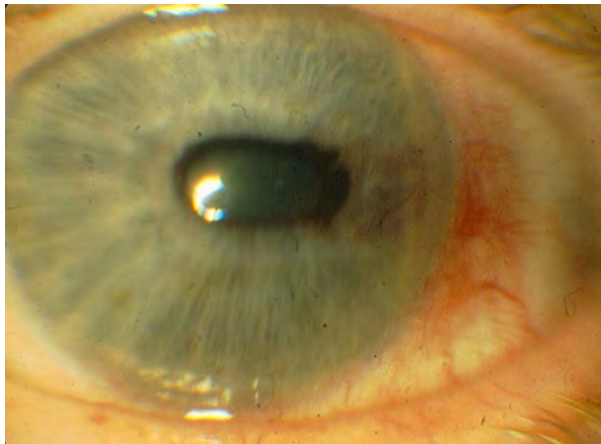


Figura 51.1. Metástase CA mama para íris. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

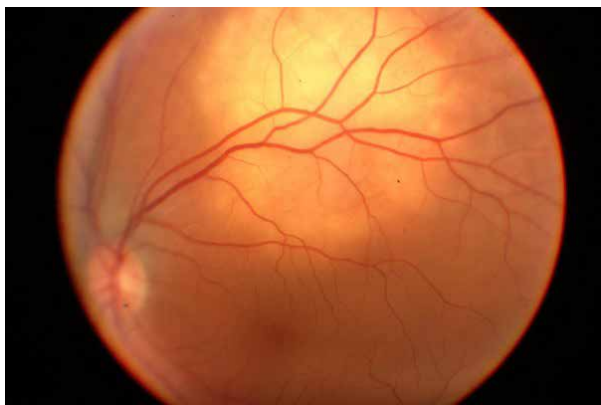


Figura 51.2. MTS coroide isolada, achado casual, sítio primário renal. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 51.3. MTS justa nervo óptico. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 51.4. MTS de CA pulmonar. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

Quando as metástases coroidais apresentam sintomas, os mais comuns são visão borrada e déficit visual, seja pelo comprometimento da retina ou por seu deslocamento secundário à exsudação. Fotopsia, metamorfopsia e moscas volantes também são observados³. Todavia, é comum que só manifestem sintomas quando houver envolvimento da mácula¹.

A sintomatologia ao diagnóstico de pacientes com metástase coroidal inclui visão borrada ou perda visual em 55,2%, alterações de campo visual em 15,6%, fotopsia em 13,5%, metamorfopsia em 11,5%, dor nos olhos em 11,5% e moscas volantes em 11,5%. Cerca de 13% podem ser assintomáticos¹², mas cabe lembrar que muitos indivíduos permanecem sem diagnóstico firmado até sua morte, o que deve subestimar a real incidência.

51.5. Diagnóstico

A angiografia fluoresceínica costuma evidenciar as metástases de carcinomas a partir de um padrão de hipofluorescência inicial com hiperfluorescência tardia. Na metástase coroidal, costuma haver poucos vasos calibrosos, enquanto na retiniana, há vascularização proeminente. Na fase tardia, numerosas manchas hiperfluorescentes podem indicar a presença de microcistos no epitélio pigmentar da retina. Já a angiografia com indocianina verde pode demonstrar pequenas metástases que passam despercebidas na angiografia fluoresceínica^{2,3}.

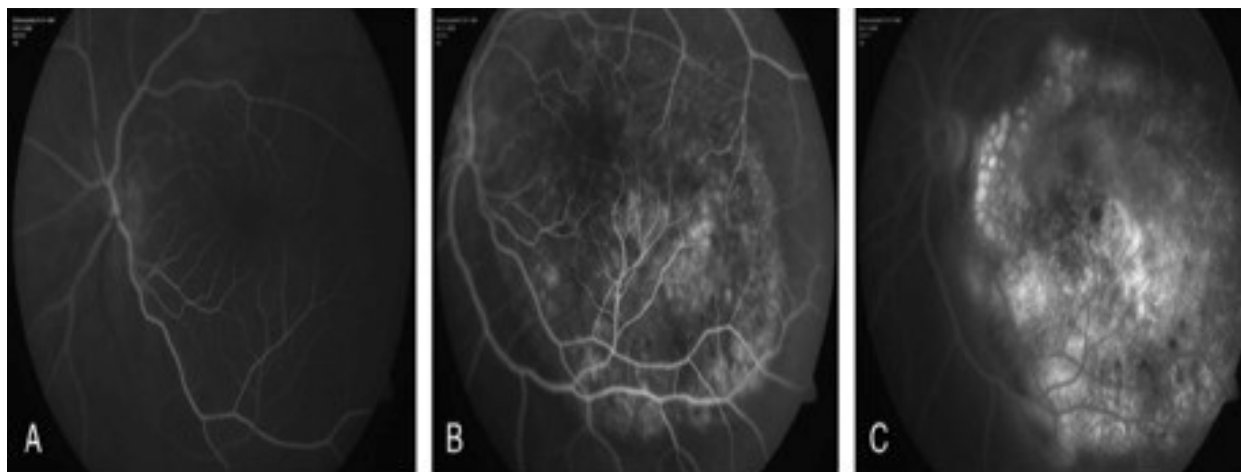


Figura 51.5. Angiografia fluoresceínica de MTS coróide. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

A autofluorescência de regiões cujo epitélio pigmentar da retina sofreu alterações pela metástase apresenta pontilhado hiper e hipofluorescente. Podem surgir também aglomerados hiperfluorescentes de lipofuscina. Nessa situação, é importante lembrar de outros tumores que cursam com a mesma condição, como o melanoma ocular e o hemangioma¹⁴.

Ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) podem evidenciar massas intraoculares, mas têm pouca utilidade no diagnóstico diferencial². Metástases coroidais são isointensas quando a RM é ponderada em T1, e hipointensas quando em T2. A TC tem baixa definição nesses casos³.

A ultrassonografia ocular tipo B figura dentre os exames úteis. O carcinoma metastático de coróide tem formato plaçoide (pequena espessura anteroposterior) com superfície ondulada, e possui alta refletividade acústica superficial com conteúdo mostrando média ou hiporrefletividade¹. A sua ecogenicidade é maior que a de melanomas uveais, mas não chega a alcançar aquela dos hemangiomas¹⁵. Já quando a metástase atinge a retina, a ecogenicidade é média a alta, e se observa espessamento da estrutura. Além de função diagnóstica, o ultrassom tem grande importância na avaliação da resposta ao tratamento, medindo variações na espessura e detectando eventuais extensões extraorbitárias da placa tumoral metastática³.

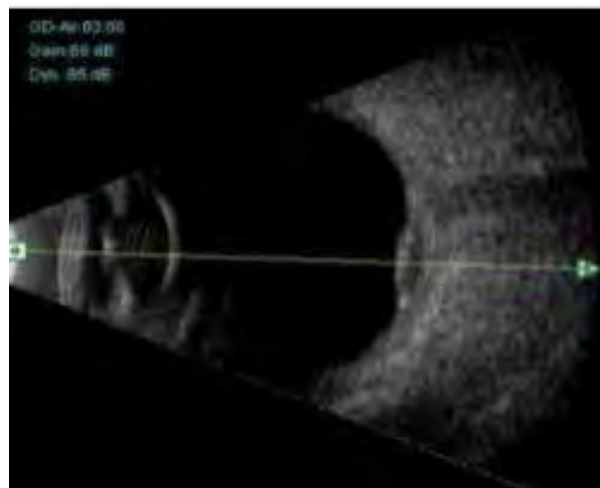


Figura 51.6. Ultrassonografia de MTS coróide. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

A biópsia intraocular por aspiração com agulha fina mostra maior utilidade naqueles pacientes em que metástase uveal é uma forte hipótese diagnóstica, a despeito de não haver história progressiva de câncer ou detecção de um sítio tumoral primário após rastreio. A abordagem é punção límbica nas lesões de íris, e transescleral nas lesões posteriores^{2,3}. A biópsia pode definir o foco primário, auxiliando na escolha terapêutica. Todavia, o risco de hemorragia e perda visual, além da necessidade de citopatologista experimentado, tem limitado o método¹.

Não existe recomendação para o rastreio de metástases intraoculares assintomáticas em pacientes com câncer metastático, uma vez que

estudos obtiveram baixas taxas de detecção dessas lesões¹.

51.6. Diagnóstico diferencial

Melanomas coroidais costumam ser pigmentados, com vasos visíveis e formato de cogumelo. São hipocogênicos em relação às metástases de coróide. Já os hemangiomas se apresentam hipercogênicos, são rosados e de limites mal definidos. Esclerite posterior cursa com uma região rosada de edema, com dor e sinais inflamatórios³. Outros diagnósticos diferenciais de metástases coroidais incluem nevo melanocítico amelanótico, osteoma coroidiano, linfoma ocular, astrocitoma de retina, síndrome uveomeningoencefálica e tuberculoma².

51.7. Tratamento

A escolha do tratamento depende do tipo, do tamanho, do local do tumor primário e da metástase, bem como do estado geral do paciente. O objetivo almejado é a estabilização ou a recuperação visual, provendo qualidade à sobrevida do paciente.

A radioterapia é o principal tratamento empregado em metástases oculares. Neoplasias de pulmão e de mama são radiosensíveis, e vale lembrar que esses são os sítios que mais frequentemente causam metástase intraocular. A modalidade *external beam* é mais utilizada para grandes tumores, enquanto tumores menores podem ser efetivamente tratados por braquiterapia, uma irradiação com placa radioativa que é suturada sobre a esclera e removida após alguns dias. A regressão da metástase costuma ser rápida^{2,3}.

Quimioterapia ou terapia hormonal são utilizadas quando há outras metástases extraoculares ou quando a visão não é seriamente comprometida. Quando é diagnosticada me-

tástase ocular já na vigência de quimioterapia, pode haver indicação de mudança do regime quimioterápico ou associação de radioterapia. É comum que metástases de carcinomas de mama expressem receptores para estrogênio ou progesterona, possibilitando terapia sistêmica com tamoxifeno e inibidores de aromatase¹¹.

51.8. Prognóstico

Sem tratamento, a progressão das metástases intraoculares costuma ser rápida. Elas crescem mais rápido do que as neoplasias malignas primárias do olho. Metástases coroidais cursam com descolamento de retina e fluido móvel. Na afecção da íris, pode ocorrer glaucoma secundário por aglomerados de células tumorais. Fatores que avaliam a possibilidade de preservação da visão são o número, o tamanho e o local da metástase, bem como sua responsividade ao tratamento escolhido². Nas metástases coroidais, a regressão tumoral chega a 94% com o tratamento local, e a visão é conservada em 75% dos casos, com uma recorrência de 12%. Mesmo com tratamento de lesão unilateral, o olho contralateral acaba sendo também afetado em até 20% das vezes^{3,12}.

O prognóstico geral de pacientes com metástase intraocular é comprometido. O tempo de sobrevida depende essencialmente das características do tumor primário. Por exemplo, pacientes com câncer primário pulmonar apresentam menor sobrevida do que aqueles com câncer de mama, e pacientes com outras metástases não oculares também apresentam expectativa de vida mais curta¹². Para metástases coroidais, relata-se sobrevida média de seis meses após sua detecção. Para metástases na retina e no vítreo, o prognóstico é particularmente sombrio.

Referências

1. COHEN, V. M. L. Ocular metastases. *Eye*, v. 27, n. 2, p. 137-141, 2012.
2. YANOFF, M.; DUKER, J. S. *Oftalmologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

3. KONSTANTINIDIS, L.; DAMATO, B. Intraocular Metastases – A Review. **Asia-Pacific Journal Of Ophthalmology**, v. 6, n. 2, p. 208-214, 2017.
4. ELIASSI-RAD, B.; ALBERT, D. M.; GREEN, W. R. Frequency of Ocular Metastases in Patients dying of cancer in eye bank populations. **British Journal Of Ophthalmology**, v. 80, n. 2, p. 125-128, 1996.
5. SHIELDS, C. L. *et al.* Survey of 520 Eyes with Uveal Metastases. **Ophthalmology**, v. 104, n. 8, p. 1265-1276, 1997.
6. RYAN, S. **Retina**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
7. FREEDMAN, M. I. Metastatic Tumors to the Eye and Orbit: patient survival and clinical characteristics. **Archives of Ophthalmology**, v. 105, n. 9, p. 1215-1219, 1987.
8. NELSON, C. C.; HERTZBERG, B. S.; KLINTWORTH, G. K. A Histopathologic Study of 716 Unselected Eyes in Patients with Cancer at the Time of Death. **American Journal of Ophthalmology**, v. 95, n. 6, p. 788-793, 1983.
9. PARKER, S. L. *et al.* Cancer statistics, 1997. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 47, n. 1, p. 5-27, 1997.
10. ONVERS, M.; ZOGRAFOS, L. Choroidal Metastasis and Rhegmatogenous Retinal detachment. **Retina**, v. 4, n. 11, p. 426-429, 1991.
11. MANQUEZ, M. E. *et al.* Management of choroidal metastases from breast carcinomas using aromatase inhibitors. **Current Opinion In Ophthalmology**, v. 17, n. 3, p. 251-256, 2006.
12. KONSTANTINIDIS, L. *et al.* Management of Patients with uveal Metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. **British Journal Of Ophthalmology**, v. 98, n. 1, p. 92-98, 2013.
13. SHIELDS, C. L. *et al.* Iris Metastasis From Systemic Cancer in 104 Patients. **Cornea**, v. 34, n. 1, p. 42-48, 2015.
14. NATESH, S.; CHIN, K. J.; FINGER, P. T. Choroidal Metastases Fundus Autofluorescence Imaging: Correlation to Clinical, OCT, and Fluorescein Angiographic Findings. **Ophthalmic Surgery, Lasers, And Imaging**, v. 41, n. 4, p. 406-412, 2010.
15. SHAMMAS, H. J. **Atlas of Ophthalmic Ultrasonography and Biometry**. St. Louis: Mosby, 1984.
16. DEMIRCI, H.; CULLEN, A.; SUNDSTROM, J. M. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography Of Choroidal Metastasis. **Retina**, v. 34, n. 7, p. 1354-1359, 2014.
17. GHODASRA, D. H.; DEMIRCI, H. Photodynamic Therapy for Choroidal Metastasis. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 161, p. 104-109, 2016.

52. MIASTENIA GRAVE

Hugo Diehl de Souza
Fabiola Adélia Perin
Manuel Augusto Pereira Vilela

52.1. Definição

Miastenia grave (MG) é uma doença neuromuscular autoimune, na qual anticorpos específicos para o receptor de acetilcolina se ligam à membrana pós-sináptica da junção neuromuscular. Com isso, induzem fraqueza da musculatura esquelética, a qual costuma se agravar ao longo do dia, pois a amplitude do potencial de ação obtido nas sinapses afetadas reduz com a mobilização muscular repetitiva¹. Outros componentes também já tiveram seu papel documentado na patogenia da doença, como a MusK (*muscle-specific kinase*) e a LRP4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*), sendo alvo de autoanticorpos¹⁸.

A fraqueza é marcadamente indolor, simétrica e proximal e frequentemente afeta a musculatura extrínseca da órbita ocular. Contudo, o acometimento oftalmológico apresenta assimetrias². A literatura costuma classificar a doença em subtipos, com manifestações e prognósticos distintos. O pior prognóstico está relacionado aos casos em que a musculatura da respiração e da deglutição estão comprometidas. A potencial generalização da doença se associa à sua instalação em idade mais tardia e à diplopia nos primeiros seis meses de doença¹⁹.

52.2. Epidemiologia

A miastenia grave (MG) tem incidência de cerca de 1 por 100.000 indivíduos, e prevalência de 15 a 25 por 100.000². Verifica-se crescimento na prevalência com incidência estável, associado à baixa mortalidade (menor que um em 1.000.000), que podem refletir os avanços no diagnóstico e no tratamento da doença. O pico de incidência é na terceira década de vida, quando há preponderância de pacientes femininas, com segundo pico menor na população idosa masculina³. Em 15 a 30% dos casos, coexiste outra doença autoimune, principalmente

naqueles pacientes em que a doença surge precocemente. As principais são tireoidite (especialmente na MG ocular), lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide^{2,3}.

52.3. Fisiopatologia

A MG é o distúrbio de transmissão neuromuscular² mais comum. Danos à membrana pós-sináptica e aos receptores de acetilcolina (ACh) resultam em efeitos deletérios sobre a transmissão nervosa, e a força muscular esquelética cai com a repetição de movimentos. Geralmente, tal processo se dá via anticorpos IgG específicos para o receptor de ACh, embora se reconheça que, em alguns pacientes, possa não haver anticorpos detectáveis¹.

Há ao menos três formas pelas quais os anticorpos danificam as sinapses. Primeiramente, a simples ligação aos receptores de ACh já causa seu bloqueio e impossibilita a ativação pelo neurotransmissor. Além disso, um só anticorpo pode se ligar a dois receptores distintos, e tal ligação provoca maior internalização e destruição de receptores. O terceiro meio é a ativação do sistema complemento pelos autoanticorpos, que resulta na degradação local dos receptores⁴. Esse mecanismo acarreta maior produção de ACh pelo nervo e de receptores pelo miócito. Entretanto, tais modificações não são o bastante para vencer o potencial de membrana, e a doença cursa com fraqueza.

O timo é classicamente relacionado à miastenia grave. Muitos pacientes apresentam hiperplasia tímica, e 10% deles têm timoma, razão pela qual está indicada tomografia de tórax ou ressonância magnética em todo indivíduo diagnosticado com MG². Além disso, sabe-se que o epitélio tímico possui receptores de ACh e que os linfócitos presentes no timo podem produzir espontaneamente anticorpos contra receptores de ACh quando cultivados em laboratório, embora se admita que não são

eles os maiores responsáveis pela produção de autoanticorpos na MG⁵. A origem dos autoanticorpos na MG ainda é incerta, e algumas teorias buscam elucidá-la. Foi proposto que o timo desses pacientes apresenta algum antígeno intrínseco que desencadeia a ativação dos linfócitos ali situados. Outras vertentes assumem que o gatilho pode ser uma reação cruzada com antígenos virais ou bacterianos, ou, ainda, que vírus possam ser responsáveis por mudanças na estrutura da placa motora, ocasionando imunogenicidade²⁰.

52.4. Consequências oftalmológicas

Sintomas oftalmológicos se fazem presentes em algum momento da vida de 90% dos pacientes com MG e constituem o achado de apresentação em 60%¹¹. Porém, a verdade é que somente 15% dos pacientes mantêm a doença restrita aos músculos extrínsecos da órbita e elevadores das pálpebras, ocasião na qual classificamos a doença como miastenia ocular⁸.

Na maioria dos casos, os sintomas oftalmológicos evoluem para miastenia generalizada. Admite-se que o prognóstico seja mais favorável se não surgirem sintomas sistêmicos em até dois anos após o estabelecimento dos

oftalmológicos. Nesse caso, 90% dos pacientes permanecem somente com doença focal⁹. Sabe-se, também, que cerca de metade dos pacientes com miastenia ocular possui níveis indetectáveis de anticorpos contra o receptor de ACh muscular e que a maioria apresenta níveis baixos, o que se relaciona a menor índice de evolução para doença sistêmica⁶. Timoma também é incomum na apresentação ocular, mas, quando presente, está mais associado a posterior generalização¹⁰.

Manifestações oftalmológicas da MG decorrem do acometimento dos músculos extrínsecos da órbita e do elevador da pálpebra. Problemas na musculatura extrínseca cursam com oftalmoplegia e consequentes estrabismo e diplopia. Já quando o elevador da pálpebra é afetado, a ptose palpebral é regra. Tais manifestações têm graus muito variáveis, desde pequeno desvio do eixo da órbita com ptose unilateral até oclusão bilateral das órbitas com diplopia incapacitante¹. Dois terços dos pacientes têm tanto ptose quanto diplopia¹¹. A fraqueza tende a melhorar com o repouso e a piorar com fatores estressantes, como infecção, menstruação e ansiedade.



Figura 52.1. Ptose palpebral OD. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.



Figura 52.2. Ptose bilateral. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

A diplopia costuma ser vertical e, quando estável, pode ser melhorada com injeção de toxina botulínica ou cirurgia. A ptose da MG se caracteriza por ser insidiosa, bilateral e assimétrica, com piora ao longo do dia e ao olhar demoradamente para cima. O sinal de Cogan consiste em uma breve oscilação da pálpebra afetada quando o paciente que olhava inferiormente por cerca de 20 segundos torna a olhar para frente e indica MG. Nistagmo pode estar

presente nos olhares mais periféricos, mas não é um achado frequente¹¹.

A fraqueza do músculo orbicular dos olhos também pode causar prejuízos ao paciente com MG. É verificada pela facilidade que o examinador tem em abrir as pálpebras do paciente mesmo com o fechamento forçado, ou pela presença de lagofthalmia¹². O sinal do esconde-esconde se caracteriza por abertura gradual da pálpebra após fechamento delicado da órbita¹³.



Figura 52.3. MG com ptose bilateral. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela.

52.5. Diagnóstico

O diagnóstico da MG ocular se dá com os mesmos métodos da MG generalizada⁶.

1. Teste do gelo: resfria-se a pálpebra com ptose por dois minutos, posicionando-se uma compressa com gelo sobre ela. Mede-se novamente a abertura palpebral após o proce-

dimento, sendo que aumento de pelo menos 2 mm é indicativo de MG. Fotografias podem ajudar na comparação. O frio reduz a atuação colinesterásica, e a junção neuromuscular desempenha melhor sua atividade. Esse teste é simples, seguro, possui sensibilidade de 75% e alta especificidade^{11,12}. Com cinco minutos de resfriamento, pode-se observar também melhora na oftalmoparesia.

2. Teste do sono: o paciente deve dormir em um quarto escuro e silencioso por trinta minutos, e uma comparação entre a abertura palpebral e o alinhamento da órbita pré e pós-teste é realizada por fotografia e medição direta. Embora não seja muito utilizado, estudos chegam a demonstrar sensibilidade maior que o teste farmacológico do edrofônio¹⁴. O teste do repouso é semelhante, mas abreviado, consistindo em cinco minutos com os olhos suavemente fechados. Espera-se que o repouso também melhore a ptose, e há dúvidas sobre esse não ser o verdadeiro responsável pela resposta no teste do gelo¹².

3. Testes eletrofisiológicos: a eletromiografia pode medir potenciais de ação evocados por estimulação repetitiva. Uma redução de cerca de 10% na amplitude dos potenciais deve ser observada nos pacientes com MG na quarta ou na quinta repetição, enquanto, em indivíduos normais, a amplitude se mantém estável. Esse teste costuma ser positivo na MG sistêmica, mas é normal em mais da metade dos pacientes com MG ocular¹².

4. Testes de anticorpos: o principal anticorpo procurado é aquele com afinidade pelos receptores de ACh, detectado em 90% dos pacientes com MG sistêmica, mas somente em pouco mais de 50% daqueles com MG ocular. Dentre os pacientes em que o anticorpo se mostrar indetectável, 50% serão positivos para o anticorpo anti-MuSK (*muscle specific kinase*). Ambos os anticorpos são muito específicos, servindo de confirmação diagnóstica caso detectados^{1,11}.

5. Testes de resposta farmacológica: edrofônio, um anticolinesterásico de ação rápida, pode ser administrado via intravenosa, resultando em melhora momentânea dos sin-

tomas miastênicos. Entretanto, o risco de reações colinérgicas graves, como bradicardia e síncope, limita seu uso, que deve ser feito sob circunstância cautelosa e apenas se testes menos invasivos não estabelecerem o diagnóstico. É necessário ter acesso a atropina e aparato para ressuscitação para contornar eventuais adversidades. Logo antes do teste, recomenda-se administrar atropina 0,3 mg para reduzir os parefeitos muscarínicos. A dose de 2 mg de edrofônio é administrada por acesso venoso. Aguarda-se 30 a 60 segundos e, na ausência de melhora nítida (que já confirma o teste) ou efeito adverso (que interrompe o teste), administra-se mais 6 a 8 mg da droga. Melhora nos sintomas sugere MG, com sensibilidade de 85% na MG ocular e 95% na sistêmica. O efeito dura cinco minutos^{1,11}. Um teste farmacológico alternativo é dose única de 1,5 mg de neostigmina subcutânea ou intramuscular, um anticolinesterásico de ação mais duradoura. O pico de ação é em 30 minutos, com duração do efeito por 15 minutos¹².

6. Biópsia muscular: não é realizada de rotina, mas o microscópio eletrônico pode demonstrar anticorpos na sinapse neuromuscular¹¹.

7. Rastreamento de condições associadas: rastreamento de timoma e teste da função tireoidiana não fazem parte da avaliação diagnóstica, mas devem ser realizados assim que se confirmar a hipótese de MG. No rastreamento de timoma, admite-se que a tomografia computadorizada de mediastino seja superior à ressonância magnética. A determinação da função tireoidiana visa a buscar doenças autoimunes concomitantes¹¹.

52.6. Diagnóstico diferencial

Miastenia ocular pode assemelhar-se a qualquer distúrbio da movimentação ocular que poupe a pupila. Lesões que causem oftalmoparesia e ptose podem estar localizadas no tronco cerebral, no trajeto dos nervos cranianos motores da órbita ou na própria musculatura extrínseca. A grande variedade de exames diagnósticos auxilia na exclusão de outras hipóteses que mimetizam miastenia grave ocular ou sistêmica¹².

Síndrome miastênica de Lambert-Eaton costuma ter dificuldade de marcha como sintoma de apresentação. Ao contrário da MG, o acometimento ocular é infrequente¹. Ocorre também hiporreflexia e disfunção autonômica¹⁵. Caracteristicamente, apresenta anticorpos para os canais de cálcio dependentes de voltagem¹¹. Síndrome de Miller Fischer, por sua vez, também costuma apresentar-se com oftalmoplegia que se instala rapidamente, bem como ataxia de marcha e arreflexia. É considerada uma variante da síndrome de Guillain-Barré¹⁶. Os anticorpos anti-GQ1b são um bom marcador¹.

Miopatia mitocondrial e distrofia oculofaríngea têm clínica muito semelhante à da MG, mas a fraqueza tipicamente não flutuante e a biópsia muscular podem fazer o diagnóstico diferencial¹. Botulismo tem sinais neuromusculares e autonômicos, com fraqueza generalizada, náuseas, vômitos e boca seca. A história pode revelar exposição à toxina, que pode também ser detectada laboratorialmente¹².

O diagnóstico diferencial inclui, ainda, oftalmopatia por doença de tireoide, tumores e aneurismas intracranianos, miastenia induzida por drogas, distrofias musculares, dentre outros¹².

52.7. Tratamento

O tratamento visa a evitar crises miastênicas, melhorar a ptose e a diplopia, evitar progressão da MG ocular para sistêmica e, eventualmente, obter remissão dos sintomas¹².

“Anticolinesterásicos” é a denominação dada à classe de fármacos usados no combate aos sintomas da MG. Dentre eles, a piridostigmina é a droga de escolha em todos os subtipos de MG, e sua dose deve ser ajustada balanceando o efeito sobre a fraqueza e os para-efeitos sobre o trato gastrointestinal¹. Doses orais de 30 a 60 mg, quatro ou cinco vezes por dia, costumam ser o bastante para controlar os sintomas da MG nos pacientes com doença branda a moderada, não sendo necessária terapia adicional. Em crianças, a dose preconizada

é de 7 mg/kg/dia⁶. Neostigmina é outro anti-colinesterásico utilizado, mas, na maioria dos pacientes, é menos efetivo que piridostigmina².

Terapia imunossupressiva é adotada nos pacientes que não alcançam melhora funcional satisfatória com os anticolinesterásicos. A escolha costuma ser prednisona ministrada em dias alternados, em doses progressivas até alcançar 1 a 1,5 mg/kg. Com a remissão da doença, torna-se a reduzir a dose em 5 mg por semana, até a recidiva dos sintomas. A dose é, então, lentamente aumentada, a fim de estabelecer a dose mínima eficaz. A prednisolona pode ser igualmente empregada^{1,6}.

Um terço dos pacientes requer tratamento a longo prazo. Nos pacientes que necessitam imunossupressão crônica, ou nos quais não se consegue reduzir a níveis desejados o uso de corticoides, a associação de prednisona com azatioprina 2,5 mg/kg/dia confere maior tolerância e menos recaídas do que monoterapia com prednisona^{6,17}. Posteriormente, pode-se chegar a uma dose de manutenção de 1 mg/kg/dia.

Micofenolato mofetil 1 g/dia pode ser utilizado em associação à prednisona quando houver intolerância ou resposta insatisfatória à azatioprina^{1,6}. Há, contudo, controvérsias quanto a seu emprego⁶. Ciclosporina, metotrexato e tacrolimos são outros fármacos que podem ser associados à prednisona como alternativa à azatioprina em terapias imunossupressoras prolongadas^{1,6}.

A timectomia, na ausência de timoma, é alvo de discussão na literatura. Parece melhorar o prognóstico da doença e até induzir remissão na vigência de indicação adequada. Aceita-se, na atualidade, que o sucesso do tratamento cirúrgico seria otimizado na presença de três dos seguintes critérios: MG generalizada; presença do anticorpo anti-AChR; possibilidade de hiperplasia tímica; paciente entre 8 e 60 anos; e tempo menor que dois anos transcorrido desde o diagnóstico. O avanço tecnológico tem contribuído para a eficácia da técnica cirúrgica, possibilitando cirurgias menos invasivas²¹.

52.8. Prognóstico

Os avanços na terapia da MG têm conferido melhorias na qualidade de vida dos pacientes, muitos dos quais adquirem remissão

dos sintomas e expectativa de vida normal. O prognóstico se torna reservado naqueles com timoma invasivo.

Referências

1. VINCENT, A.; EVOLI, A. Distúrbios da Transmissão neuromuscular. *In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina Interna*. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2012. p. 2734-2749.
2. GILHUS, N. E. Myasthenia Gravis. **New England Journal Of Medicine**, v. 375, n. 26, p. 2570-2581, 2016.
3. PEKMEZOVIĆ, T. *et al.* Epidemiology of Myasthenia Gravis. **Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo**, v. 134, n. 9, p. 453-456, 2006.
5. SCADDING, G. K. *et al.* Acetylcholine Receptor Antibody Synthesis by Thymic Lymphocytes: correlation with thymic histology. **Neurology**, v. 31, n. 8, p. 935-943, 1981.
6. KERTY, E. *et al.* EFNS/ENS Guidelines for the Treatment of Ocular Myasthenia. **European Journal Of Neurology**, v. 21, n. 5, p. 687-693, 2014.
7. EVOLI, A. *et al.* Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 77, n. 1, p. 31-35, 1988.
8. BEVER, C. T. *et al.* Prognosis of ocular myasthenia. **Annals Of Neurology**, v. 14, n. 5, p. 516-519, 1983.
9. HAINES, S. R.; THURTELL, M. J. Treatment of Ocular Myasthenia Gravis. **Current Treatment Options In Neurology**, v. 14, n. 1, p. 103-112, 2011.
10. SOMMER, N. *et al.* Ocular Myasthenia Gravis: Response to long-term Immunosuppressive treatment. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 156-162, 1997.
11. BOWLING, B. **Kanski Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
12. ELROD, R; WEINBERG, D. Ocular Myasthenia gravis. **Ophthalmology Clinics Of North America**, v. 17, n. 3, p. 275-309, 2004.
13. OSHER, R. H. Orbicularis Fatigue. **Archives Of Ophthalmology**, v. 97, n. 4, p. 677-679, 1979.
14. ODEL, J. G.; WINTERKORN, J. M.; BEHRENS, M. M. The sleep test for myasthenia gravis: a safe alternative to Tensilon. **Journal Of Clinical Neuro-ophthalmology**, v. 11, n. 4, p. 288-292, 1991.
15. BURNS, T. M. *et al.* Oculobulbar Involvement is Typical with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. **Annals Of Neurology**, v. 53, n. 2, p. 270-273, 2003.

16. BERLIT, P.; RAKICKY, J. The Miller Fisher Syndrome: review of the literature. **Journal Of Clinical Neuro-ophthalmology**, v. 12, n. 1, p. 57-63, 1992.
17. PALACE, J.; NEWSOM-DAVIS, J.; LECKY, B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. **Neurology**, v. 50, n. 6, p. 1778-1783, 1968.
18. MUKHARESH, L.; KAMINSKI, H. J. A Neurologist's Perspective on Understanding Myasthenia Gravis. **Thoracic Surgery Clinics**, v. 29, n. 2, p. 133-141, 2019.
19. WANG, L.; ZHANG, Y.; HE, M. Clinical Predictors for the Prognosis of Myasthenia gravis. **BMC Neurology**, v. 17, n. 1, p. 77-79, 2017.
20. CARVALHO, A. S. R. *et al.* Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais. **Neurociências**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 138-144, 2005.
21. AGUIAR, W. W. S.; NICOLA, B. Cirurgia da Miastenia Gravis. *In*: CAMARGO, J. J. P.; PINTO FILHO, D. R. **Cirurgia Torácica Contemporânea**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2019. p. 604-608.

53. SARCOIDOSE

Rafael da Rosa Wassler
 Vinícius Collet Strzykalski
 Pedro Kern Menna Barreto
 Fabíola Adélia Perin
 Manuel Augusto Pereira Vilela

53.1. Definição

Doença inflamatória sistêmica crônica de causa desconhecida, descrita pela primeira vez por Sir Jonathan Hutchinson, em 1878, como um distúrbio dermatológico^{1,3}. A sarcoidose é caracterizada pela formação de granulomas não caseosos, e sabe-se que seu mecanismo fisiopatológico é resultante de um processo imunológico complexo, mediado pela resposta celular Th1 e Th17.

O distúrbio é multissistêmico e compromete vários órgãos, incluindo pulmão, linfonodos, pele, coração, fígado, músculos e olhos^{4,6,9,1,4,5,6,7,8}. Afeta tipicamente adultos jovens e se apresenta inicialmente com um ou mais dos seguintes distúrbios: adenopatia hilar bilateral; opacidades reticulares pulmonares; e lesões oculares, cutâneas e/ou articulares^{1,4,5,6,7,8}.

Os olhos e os anexos oculares são afetados de maneira variada, sendo descritas incidências entre 25% e 83% dos pacientes com sarcoidose¹². Na sua ocorrência, a uveíte granulomatosa bilateral é a apresentação mais comum^{5,12}, podendo ocorrer sem envolvimento sistêmico aparente.

53.2. Epidemiologia

Distribuição global, com grandes variações em sua expressão. A variabilidade de prevalência e fenótipo pode estar relacionada a diferenças nos procedimentos de vigilância, critérios diagnósticos, fatores genéticos e posicionais^{1,3,4}. Todos os grupos étnicos podem ser afetados, embora ocorra com maior frequência em indivíduos do Norte da Europa e na raça negra^{10,11}. Os afro-americanos com sarcoidose comprovada por biópsia têm maior probabilidade de desenvolver comprometimento ocular, em taxas de 40 por 100.000/ano, em comparação com os caucasianos. A raça tam-

bém pode influenciar a idade de início da uveíte. Os negros tendem a desenvolver uveíte na faixa etária de 35 a 44 anos, enquanto os brancos são mais propensos na faixa etária de 43 a 52 anos^{1,3,7}.

Em pacientes jovens, é mais comum o envolvimento de linfonodos extratorácicos, enquanto em pacientes idosos, o envolvimento extratorácico de órgãos não linfáticos e a hipercalemia são mais frequentes. Embora 70% das lesões oculares se manifestem antes dos 40 anos, ocorre distribuição bimodal em pacientes com idade de 20 a 40 anos e 50 a 60 anos^{1,3,7,14}. Raramente afeta crianças, e a maioria desses casos tem início entre 8 e 15 anos^{3,16}. As mulheres, de todos os grupos raciais e étnicos, são consistentemente mais afetadas do que os homens^{1,4,5,12}. Pode envolver qualquer órgão, sendo os pulmões os mais atingidos (90% dos casos). A prevalência de acometimento ocular reportado na literatura varia de 13% a 79%. A maioria dos casos é bilateral e aproximadamente 90% são crônicos.

53.3. Diagnóstico

O diagnóstico é realizado mediante avaliação detalhada do conjunto de informações clínicas, imunológicas, histológicas, citológicas e exclusão de outras causas de doença granulomatosa^{10,57}.

O envolvimento cutâneo, visto em aproximadamente 25% dos pacientes, usualmente oferece um ponto de partida para o diagnóstico. Uma gama variada de manifestações pode ser encontrada, tal como sarcoidose papular, lesões nodulares, crostas, lúpus pérmio e eritema nodoso.

Não existe teste específico para sarcoidose¹². Entretanto, sabe-se que o padrão-ouro para diagnóstico é a biópsia tecidual^{3,12}. Para

a realização da biópsia, são obtidas, mais comumente, amostras de pulmões, linfonodos, pele, tecidos orbitais, conjuntiva ou glândulas lacrimais^{5,12}. Devido ao grande número de manifestações sistêmicas e oculares e à variabilidade quanto aos critérios diagnósticos, foram propostos e recentemente revisados (2019), pela IWOS, os resultados laboratoriais e de

imagem com o intuito de auxiliar e amparar o diagnóstico de sarcoidose ocular (Quadros 53.1 e 53.2)^{9,56,58-61}.

Em conformidade com esses critérios, o diagnóstico da doença ocular pode alternar desde possível a definitivo, após excluídas outras causas – entre elas tuberculose, sífilis, toxoplasmose e linfoma.

Quadro 53.1. Critérios Oculares Diagnósticos

1. Excluir outras causas de uveíte granulomatosa
2. Precipitados ceráticos granulomatosos e/ou nódulos de íris (margem = Koeppe), ou estroma (Busacca)
3. Nódulos na malha trabecular e/ou sinéquias anteriores periféricas com formato de tenda
4. Múltiplas lesões corio-retinianas periféricas (ativas e atróficas)
5. Periflebite segmentar e/ou nodular ("pingos de cera") e/ou macroaneurisma em olho inflamado
6. Nódulo(s)/granuloma(s) no disco óptico e/ou nódulo isolado de coróide
7. Bilateralidade

Fonte: IWOS^{59,60}.

Quadro 53.2. Investigação sistêmica

1. Linfadenopatia hilar bilateral no RX e/ou Tomografia de Tórax
2. Teste Tuberculínico (PPD) ou IGRA negativos
3. Níveis elevados da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)
4. Níveis elevados da Lisozima sérica
5. Relação CD4/CD8 elevada (>3.5) no lavado broncoalveolar
6. Acúmulo anormal de Gallium-67 na cintilografia ou na imagem tomográfica de emissão positrônica 18F- fluorodeoxiglicose
7. Linfopenia
8. Mudanças no parênquima pulmonar consistentes com Sarcoidose determinadas por pneumologistas ou radiologistas

Fonte: IWOS^{59,60}.

Quadro 53.3. Critérios diagnósticos de sarcoidose ocular

Critérios diagnósticos	
Sarcoidose ocular definitiva	Confirmação por biópsia e uveíte compatível
Sarcoidose ocular presumida	Biópsia não realizada, adenopatia hilar bilateral + 2 sinais intraoculares
Sarcoidose ocular provável	Biópsia não realizada, ausência de adenopatia hilar bilateral, 3 sinais intraoculares + 2 testes investigacionais positivos

Fonte: IWOS^{59,60}.

Avaliações laboratoriais simples incluem exames da enzima conversora de angiotensina (ECA) e lisozima. Acredita-se que o nível sérico de ECA reflita a atividade dos granulomas e que se apresente aumentado em 60% a 80% dos pacientes com sarcoidose em atividade; porém, é de menor valor em casos de doença isolada e menos ativa nos indivíduos que estão fazendo uso de medicamentos inibidores⁶¹. Muitas doenças (como tuberculose, hepatite, doença renal crônica e diabetes) podem apresentar níveis elevados de ECA. A atividade da doença também pode ser refletida pela lisozima que, junto

à ECA, eleva a sensibilidade e a especificidade. Exames laboratoriais negativos não excluem doença¹².

A tomografia computadorizada (TC) é mais sensível em relação ao RX para detectar discretas alterações pulmonares causadas pela sarcoidose, pois permite melhor avaliação do parênquima pulmonar. A realização de TC é especialmente indicada quando o RX é negativo e a patologia é fortemente suspeita¹², pois a tuberculose, devido às alterações pulmonares que causa, é uma das principais doenças no diagnóstico diferencial²².

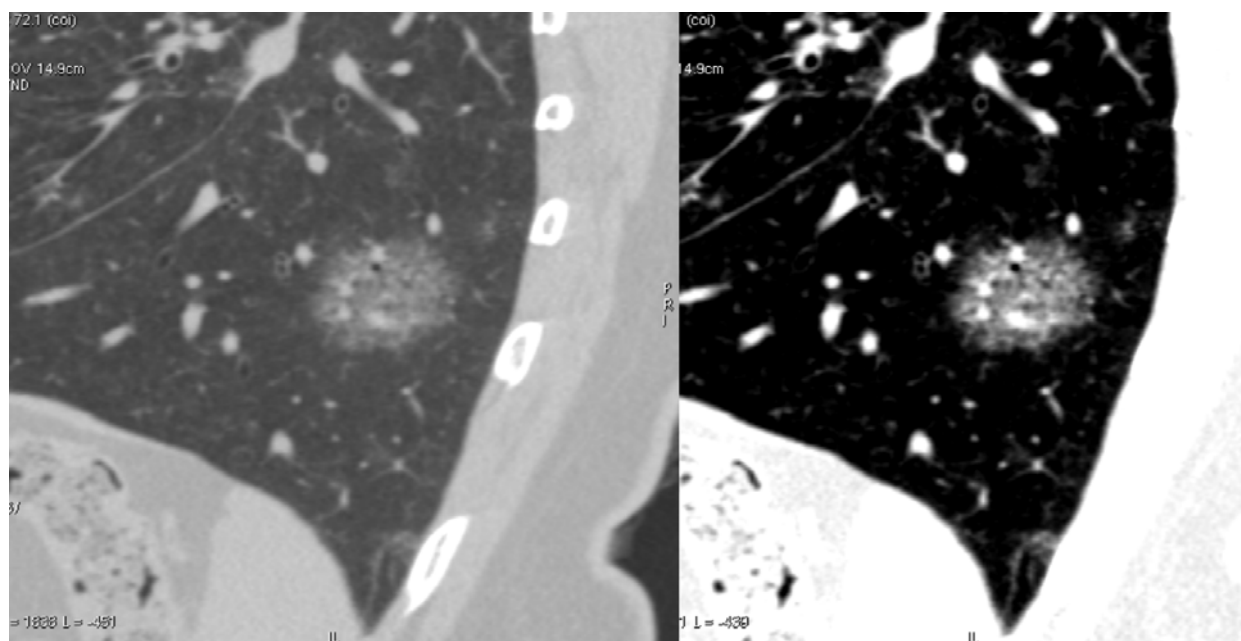


Figura 53.1. TC pulmonar. Sarcoidose. **Fonte:** acervo de Dr. Bruno Hochhegger.

Quando os pacientes apresentam folículos proeminentes ou nódulos conjuntivais, identificados em exame minucioso, a biópsia conjuntival é um procedimento simples e valioso. A biópsia conjuntival aleatória, nos indivíduos sem lesões conjuntivais visíveis, é controversa.

53.3. Consequências oftalmológicas

A sarcoidose ocular pode constituir a manifestação inicial ou única da doença. Todas

as estruturas do globo ocular e seus anexos podem ser afetados; porém, a uveíte granulomatosa bilateral é descrita como a marca da doença^{3,5,9,12}. Órbitas e anexos são comprometidos em 8 a 27% dos casos e ocorrem independentemente da doença intraocular. Os sintomas oculares podem ser identificados em 10 a 60% dos casos^{12,20,21}. As manifestações mais habituais estão relacionadas a seguir e listadas no Quadro 53.4^{1,6,12,22}.

Quadro 53.4. Manifestações oftalmológicas

Estrutura ocular	Manifestação oftalmológica
Pálpebras	Granuloma nas pálpebras, madarose (perda de cílios), poliose (clareamento de cílios), entrópico, triquíase, lagofalmo (se associado a paralisia facial)
Conjuntiva	Nódulos conjuntivais ou granulomas, conjuntivite, simbléfaro, cicatrização conjuntival
Episclera/esclera	Episclerite, esclerite
Córnea	Ceratite ulcerativa periférica, ceratite intersticial, ceratopatia por exposição, ceratopatia em banda
Malha trabecular e ângulo da câmara anterior	Granuloma trabecular, sinéquia palpebral, hipertensão ocular, glaucoma
Íris	Uveíte anterior (irite), nódulo na íris/granuloma, sinéquia posterior, anormalidade pupilar
Lente	Catarata
<i>Pars plana</i> /vítreo	Uveíte intermediária
Retina	Retinite, vasculite retinal, edema macular
Coroide	Coroidite, granuloma
Nervo óptico	Papilite, papiledema (aumento de pressão intracraniana devido ao neurosarcoide), granuloma, neuropatia óptica (compressiva ou infiltrativa), atrofia óptica
Glândula lacrimal	Granuloma, ceratoconjuntivite seca (olho seco)
Sistema de drenagem nasolacrimal	Obstrução de ducto nasolacrimal
Músculos extra-oculares e tecidos orbitais	Granuloma, estrabismo, proptose, compressão de nervo óptico
Lesão intracraniana envolvendo caminho visual	Diminuição da visão, defeitos no campo visual, resposta pupilar anormal, movimento ocular anormal

Fonte: Ohno⁷; Patel¹².

Manifestações clínicas típicas em pacientes com inflamação aguda da câmara anterior podem incluir vermelhidão, diminuição da visão, dor ocular e fotofobia^{3,12,22}. Nos casos com inflamação moderada e grave, podem se formar sinéquias posteriores (adesão da íris à cápsula anterior do cristalino) tornando a pupila irregular. Os nódulos da íris geralmente estão associados à inflamação moderada ou grave. No

entanto, a uveíte sarcoide leve também pode ser de início insidioso, e os pacientes podem não apresentar sintomatologia. Nesse caso, a descoberta diagnóstica só é realizada na triagem ou no exame ocular de rotina. Vale ressaltar que a identificação precoce da patologia é de suma importância para prevenir potenciais sequelas da inflamação crônica.

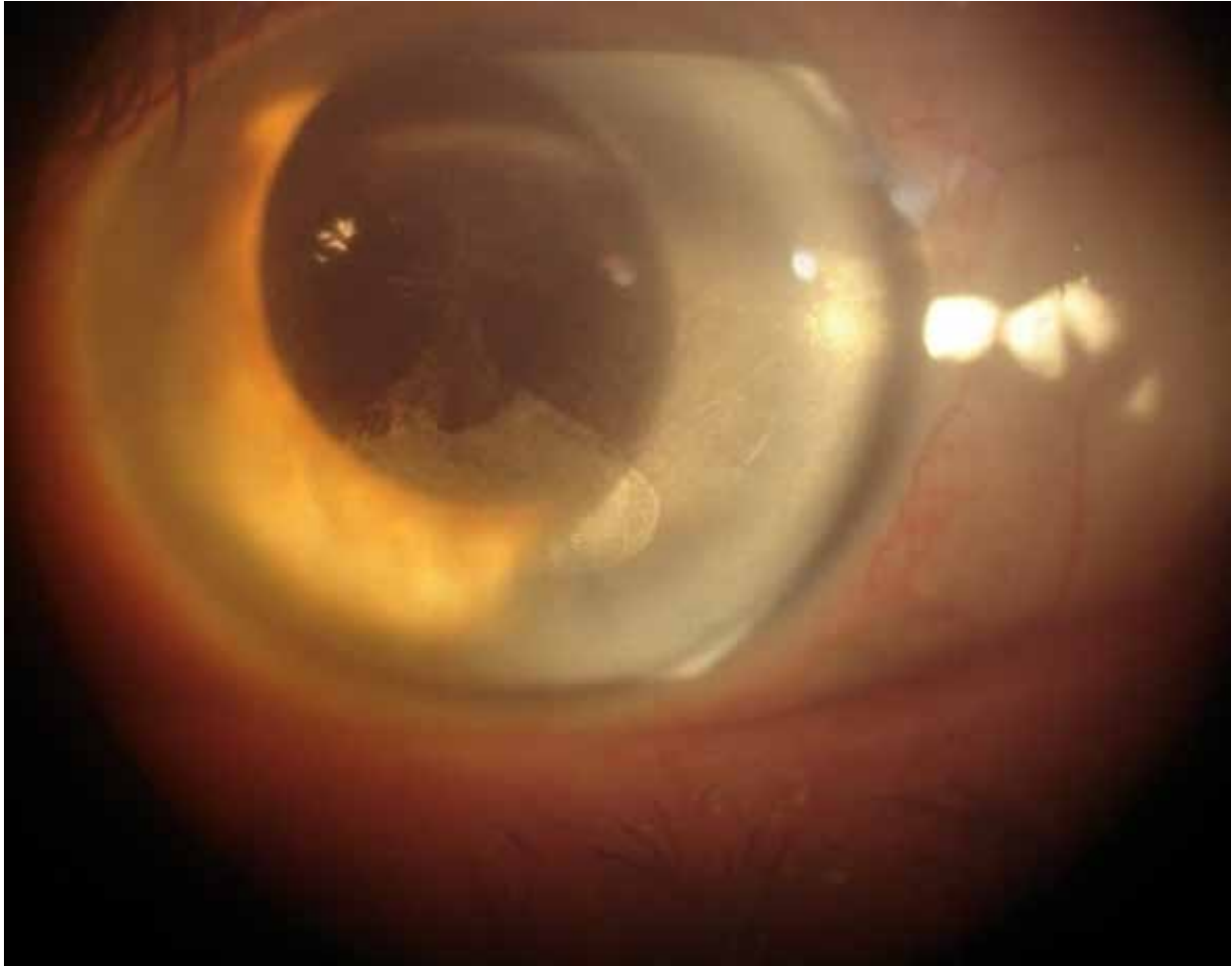


Figura 53.2. Flare e fibrina em câmara anterior. Uveíte sarcoidose. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Vilela.

A uveíte intermediária também é uma apresentação comum da sarcoidose ocular. Os pacientes podem se queixar de *floaters* (manchas na visão, moscas volantes), com ou sem visão embaçada^{3,22}. A opacidade vítrea e o edema macular cistoide são os principais fatores causais da diminuição da visão em pacientes com uveíte intermediária. Exsudatos na *pars plana*, acúmulo de glóbulos brancos e detritos vítreos na superfície da retina podem ser caracterizados como bancos de neve e bolas de neve (também denominadas de “cordão de pérolas”) durante o exame (Figura 53.3). A neovascularização do disco óptico e da retina periférica podem comprometer, podendo levar à hemorragia vítrea.^{3,25}



Figura 53.3. Bolas de neve. Sarcoidose. **Fonte:** acervo de Dr. Manuel Pereira Vilela.

O envolvimento posterior geralmente é bilateral, porém pode ser amplamente assimétrico. Os granulomas coroidais podem ser uni ou multifocais, oscilando de tamanho, desde pequenos (nódulos tipo Dalen-Fuchs ou manchas sarcoides) a grandes (simulando tumores

coroidais)^{26,27}. A neovascularização da coróide pode estar presente²⁸. A periflebite é característica. Nas formas graves, há exsudatos retinianos perivasculares amarelo-esbranquiçados, dispersos ao longo das veias da retina descritos como “gotas de cera de vela”¹².



Figura 53.4. Gotas de cera de vela. Sarcoidose.

Fonte: acervo de Dr. Manuel Pereira Vilela.



Figura 53.5. Vasculite na sarcoidose. Fonte: acervo de Dr. Manuel Pereira Vilela.

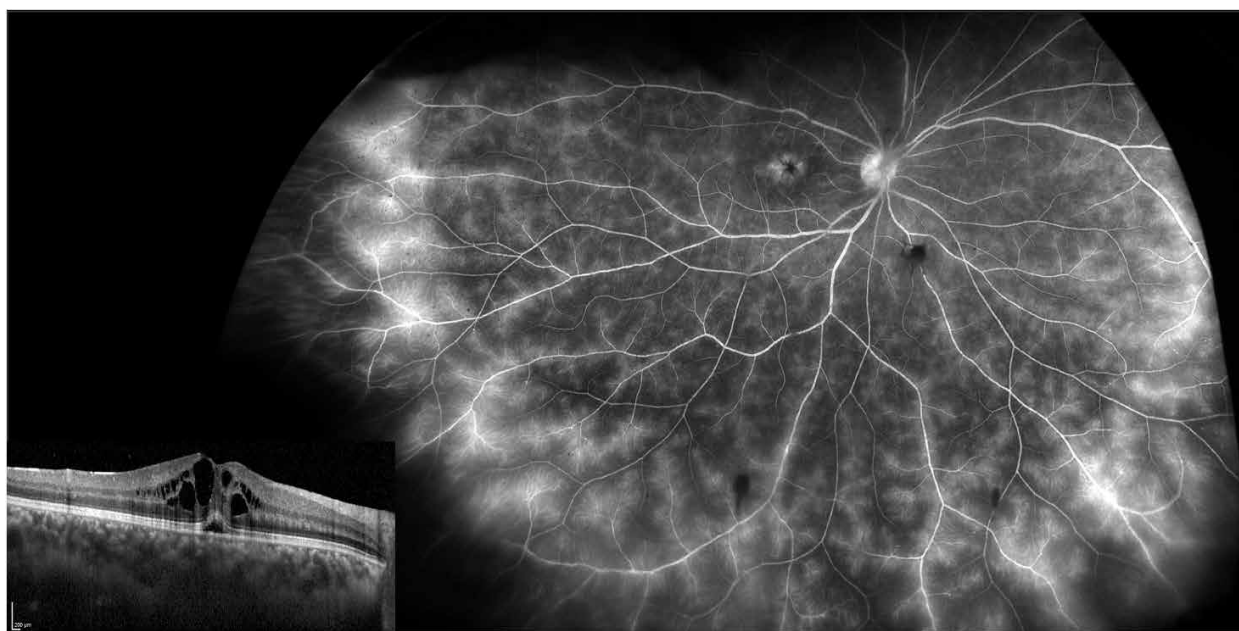


Figura 53.6. OCT (esquerda) com edema macular cistoide, e angiografia de *wide-angle* mostrando os escapes na uveíte intermediária. Fonte: acervo de Dr. Maurizio Battaglia Parodi, Universidade Vita-Salute, Milão, Itália.

A neurossarcoidose pode causar sintomas inespecíficos e variáveis, reproduzindo muitas outras condições. Os sintomas estão associados à localização da formação do granuloma

e às sequelas inflamatórias relacionadas^{29,30}. A neuropatia craniana é a manifestação mais frequente da neurossarcoidose. Os nervos mais frequentemente afetados são os nervos ópticos

e faciais³¹. O envolvimento do nervo óptico pode ser visível como granulomas ou nódulos do nervo óptico, edema do disco óptico ou atrofia óptica. Achado prevalente é a infiltração da glândula lacrimal. O envolvimento foi identificado e confirmado em 42-63% dos estudos histopatológicos de biópsias orbitárias^{21,49}. O comprometimento da glândula lacrimal pode ser sintomático ou assintomático. Tanto as glândulas lacrimais principais quanto as aces-

sórias podem estar comprometidas nesses casos, podendo causar olho seco.

53.4. Tratamento

A terapia basicamente é feita com o uso de corticosteroides, incluindo tópico, regional e sistêmico. O emprego dos esteroides deve se dar por um período suficientemente longo até o desaparecimento da uveíte. Imunossupressores e agentes biológicos podem ser alternativas (Quadros 53.5 a 53.8).

Quadro 53.5. Manejo da uveíte anterior (UA) na Sarcoidose

1. Necessidade de tratar: presença de células na câmara anterior, precipitados ceráticos recentes, nódulos de íris ou ângulo, sinéquias posteriores recentes e aumento da pressão intra-ocular (não causado pelo uso de corticosteroide)
2. UA SEVERA (> ou = 3+ células, precipitados recentes, nódulos irianos): corticoide tópico (prednisolona 1% ou similar) 10x/dia - no mínimo
3. UA MODERADA (< 3+ células): corticoide 6x dia
4. Opções de segunda linha na forma SEVERA: dexametasona subconjuntival, triancinolona peri-ocular e corticosteroide sistêmico.
5. Opções de segunda linha na forma MODERADA: corticoide tópico mais frequente, dexametasona subconjuntival, triancinolona peri-ocular e corticosteroide sistêmico
6. UA INATIVA não requer tratamento
7. Gotas midriáticas são usadas nas formas ATIVAS

Fonte: IWOS⁷².

Quadro 53.6. Manejo da uveíte intermediária (UI) na Sarcoidose

1. Tratar se detectar: opacidades vítreas difusas, bolas de neve no vítreo, banco de neve retina periférica e edema macular
2. Primeira linha para UI uni ou bilateral aguda: corticoide local (peri-ocular, intravítreo, implante) e sistêmico
3. UI uni ou bilateral aguda (segunda linha): além do corticoide conforme item 2, associar drogas imunossupressores não biológicas

Fonte: IWOS⁷².

Quadro 53.7. Manejo da uveíte posterior (UP)

1. Necessário tratar: edema macular, granulomas e/ou nódulos no nervo óptico, periflebite, lesões agudas coriorretinianas periféricas e nódulos de coroide
2. UP, uni ou bilateral, primeira linha: corticosteróides sistêmicos, drogas imunossupressoras não biológicas, corticosteroides locais (peri-ocular, intra-vítreo e implantes)
3. Segunda-linha terapêutica, UP uni ou bilateral: incluir drogas biológicas

Fonte: IWOS⁷².

Quadro 53.8. Drogas e recomendações

1. Prednisona/Prednisolona dose sistêmica: 0.5-1.0 mg/kg/dia, máximo 80 mg/dia
2. Duração dose inicial prednisona/prednisolona: 2-4 semanas
3. Duração total do tratamento acima: 3-6 meses
4. Imunossupressores: metotrexato, azatioprina, micofenolato e ciclosporina
5. Pulsoterapia endovenosa com corticoide pode ser considerada
6. Drogas biológicas (Adalimumab) podem ser necessárias.

Fonte: IWOS⁷².

Referências

1. MATSOU, A.; TSAOUSIS, K. T. Management of Chronic Ocular Sarcoidosis: Challenges and Solutions. **Clinical Ophthalmology**, v. 12, p. 519-532, 2018.
2. YOUNG JR., R. C.; RACHAL, R. E.; COWAN JR., C. L. Sarcoidosis--the Beginning: Historical Highlights of Personalities and their Accomplishments During the Early Years. **Journal of the National Medical Association**, v. 76, n. 9, p. 887-896, 1984.
3. PASADHIKA, S.; ROSENBAUM, J. T. Ocular Sarcoidosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, n. 4, p. 669-683, 2015.
4. TAKAYAMA, K. *et al.* Age-related Differences in the Clinical Features of Ocular Sarcoidosis. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0202585, 2018.
5. COUTINHO, I. *et al.* Sarcoidose ocular: a nossa realidade nos últimos seis anos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 2, p. 103-108, 2016.
6. KAMATH, Y. S.; ABBAGANI, S. A study of ocular sarcoidosis using International Workshop for Ocular Sarcoidosis Criteria in a south Indian population. **Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 4, n. 3, p. 309-312, 2018.
7. OHNO S.; KITAICHI, N.; KITAMURA, M. Sarcoidosis. *In: ZIERHUT, M. et al. Intraocular Inflammation*. Londres: Springer, 2016. p. 863-872.
8. SILVA, L. C. C. D. *et al.* Sarcoidosis in the South of Brazil: a study of 92 patients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 5, p. 398-406, 2005.
9. PAPADIA, M.; HERBORT, C. P.; MOCHIZUKI, M. Diagnosis of Ocular Sarcoidosis. **Ocul Immunology and Inflammation**, v. 18, n. 6, p. 432-441, 2010.
10. VALEYRE, D. *et al.* Sarcoidosis. **Lancet**, v. 383, n. 9923, p. 1155-1167, 2014.
11. BROOS, C. E. *et al.* Granuloma Formation in Pulmonary Sarcoidosis. **Frontiers in Immunology**, v. 4, p. 437, 2013.
12. PATEL, S. Ocular sarcoidosis. **International Ophthalmology Clinics**, v. 55, n. 3, p. 15-24, 2015.

13. BABU, K. Sarcoidosis in Tuberculosis-Endemic Regions: India. **Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection**, v. 3, n. 1, p. 53, 2013.
14. GROEN, F.; ROTHOVA, A. Ocular Involvement in Sarcoidosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 38, n. 4, p. 514-522, 2017.
15. GOTO, H. *et al.* Epidemiological Survey of Intraocular Inflammation in Japan. **Japanese Journal of Ophthalmology**, v. 51, n. 1, p. 41-44, 2007.
16. HOOVER, D. L.; KHAN, J. A.; GIANGIACOMO, J. Pediatric Ocular Sarcoidosis. **Survey of Ophthalmology**, v. 30, n. 4, p. 215-228, 1986.
17. JAMILLOUX, Y. *et al.* Sarcoidosis and uveitis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 8, p. 840-849, 2014.
18. ROTHOVA, A. Ocular Involvement in Sarcoidosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 1, p. 110-116, 2000.
19. DANA, M. R. *et al.* Prognosticators for Visual Outcome in Sarcoid Uveitis. **Ophthalmology**, v. 103, n. 11, p. 1846-1853, 1996.
20. SILTZBACH, L. E. *et al.* Course and Prognosis of Sarcoidosis Around the World. **American Journal of Medicine**, v. 57, n. 6, p. 847-852, 1974.
21. DEMIRCI, H.; CHRISTIANSON, M. D. Orbital and Adnexal Involvement in Sarcoidosis: Analysis of Clinical Features and Systemic Disease in 30 cases. **American Journal of Ophthalmology**, v. 151, n. 6, p. 1074-1080 e1, 2011.
22. YANG, S. J.; SALEK, S.; ROSENBAUM, J. T. Ocular Sarcoidosis: New Diagnostic Modalities and Treatment. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 23, n. 5, p. 458-467, 2017.
23. UYAMA, M. Uveitis in Sarcoidosis. **International Ophthalmology Clinics**, v. 42, n. 1, p. 143-150, 2002.
24. ZAIDI, A. A. *et al.* Hypopyon in Patients with Uveitis. **Ophthalmology**, v. 117, n. 2, p. 366-372, 2010.
25. SPALTON, D. J.; SANDERS, M. D. Fundus Changes in Histologically Confirmed sarcoidosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 65, n. 5, p. 348-358, 1981.
26. LETOCHA, C. E.; SHIELDS, J. A.; GOLDBERG, R. E. Retinal Changes in Sarcoidosis. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 10, n. 2, p. 184-192, 1975.
27. GOULD, H.; KAUFMAN, H. E. Sarcoid of the Fundus. **Archives of Ophthalmology**, v. 65, p. 453-456, 1961.
28. HOOGSTEDDE, H. A.; COPPER, A. C. A Case of Macular Subretinal Neovascularization in chronic uveitis probably caused by sarcoidosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 66, n. 8, p. 530-535, 1982.

29. DELANEY, P. Neurologic Manifestations in Sarcoidosis: Review of the Literature, with a report of 23 cases. **Annals of Internal Medicine**, v. 87, n. 3, p. 336-345, 1977.
30. BRASWELL, R. A.; KLINE, L. B. Neuro-ophthalmologic Manifestations of Sarcoidosis. **International Ophthalmology Clinics**, v. 47, n. 4, p. 67-77, ix, 2007.
31. PHILLIPS, Y. L.; EGGENBERGER, E. R. Neuro-ophthalmic Sarcoidosis. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 21, n. 6, p. 423-429, 2010.
32. ZHANG, J. *et al.* Visual Hallucinations (Charles Bonnet Syndrome) Associated with Neurosarcoidosis. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 20, n. 4, p. 369-371, 2013.
33. YAOSAKA, M. *et al.* Unilateral periorbital oedema due to sarcoid infiltration of the eyelid: an unusual presentation of sarcoidosis with facial nerve palsy and parotid gland enlargement. **British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 1, p. 200-202, 2007.
34. SOUZA FILHO, J. P. *et al.* Eyelid Swelling as the Only Manifestation of Ocular sarcoidosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 13, n. 5, p. 399-402, 2005.
35. HALL, J. G.; COHEN, K. L. Sarcoidosis of the Eyelid Skin. **American Journal of Ophthalmology**, v. 119, n. 1, p. 100-101, 1995.
36. KIM, Y. J.; KIM, Y. D. A Case of Scar Sarcoidosis of the Eyelid. **Korean Journal of Ophthalmology**, v. 20, n. 4, p. 238-240, 2006.
37. HEGAB, S. M.; AL-MUTAWA, S. A.; SHERIFF, S. M. Sarcoidosis presenting as multilobular limbal corneal nodules. **Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, v. 35, n. 6, p. 323-326, 1998.
38. DITHMAR, S. *et al.* Conjunctival Deposits as an Initial Manifestation of Sarcoidosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 128, n. 3, p. 361-362, 1999.
39. MANRIQUE LIPA, R. K. *et al.* Sarcoidosis presenting as acute bulbar follicular conjunctivitis. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 93, n. 5, p. 363-365, set. 2010.
40. PAPADAKI, T. G. *et al.* Conjunctival non-caseating Granulomas in a Human Immunodeficiency virus (HIV) Positive Patient Attributed to Sarcoidosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 14, n. 5, p. 309-311, 2006.
41. GEGGEL, H. S.; MENSHER, J. H. Cicatricial Conjunctivitis in Sarcoidosis: Recognition and treatment. **Annals of Ophthalmology**, v. 21, n. 3, p. 92-94, 1989.
42. FLACH, A. Symblepharon in sarcoidosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 85, n. 2, p. 210-214, 1978.
43. SCHILGEN, G. *et al.* Bilateral Large Conjunctival Tumours as Primary Manifestation of sarcoidosis--successful Treatment with steroid-depot-injections. **Klin Monbl Augenheilkd**, v. 223, n. 4, p. 326-329, 2006.
44. DURSUN, D.; AKOVA, Y. A.; BILEZIKCI, B. Scleritis Associated with Sarcoidosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 12, n. 2, p. 143-148, 2004.

45. BABU, K.; KINI, R.; MEHTA, R. Scleral Nodule and Bilateral Disc Edema as a Presenting Manifestation of Systemic Sarcoidosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 18, n. 3, p. 158-161, jun. 2010.
46. LIM, K. S. *et al.* Wegener's Granulomatosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 87, n. 4, p. 500, 2003.
47. DODDS, E. M. *et al.* Posterior Scleritis with Annular ciliochoroidal Detachment. **American Journal of Ophthalmology**, v. 120, n. 5, p. 677-679, 1995.
48. CRICK, R. P.; HOYLE, C.; SMELLIE, H. The Eyes in Sarcoidosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 45, n. 7, p. 461-481, 1961.
49. MAVRIKAKIS, I.; ROOTMAN, J. Diverse Clinical Presentations of Orbital Sarcoid. **American Journal of Ophthalmology**, v. 144, n. 5, p. 769-775, 2007.
50. CHAPMAN, K. L. *et al.* Lacrimal Bypass Surgery in Patients with Sarcoidosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 127, n. 4, p. 443-446, 1999.
51. KAY, D. J.; SAFFRA, N.; HAR-EL, G. Isolated Sarcoidosis of the Lacrimal sac Without systemic manifestations. **American Journal of Otolaryngology**, v. 23, n. 1, p. 53-55, 2002.
52. PRABHAKARAN, V. C. *et al.* Orbital and adnexal sarcoidosis. **Archives of Ophthalmology**, v. 125, n. 12, p. 1657-1662, 2007.
53. KIM, D. S. *et al.* Vision Loss After Central Retinal Artery Occlusion Secondary to Orbital Sarcoid Mass. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 32, n. 2, p. e37-e40, 2016.
54. BAUGHMAN, R. P.; LOWER, E. E.; KAUFMAN, A. H. Ocular Sarcoidosis. **Seminars in Respiratory Critical Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 452-462, 2010.
55. SHIMIZU, A. *et al.* Characteristics of Uveitic Glaucoma and Evaluation of its Surgical Treatment. **Clinical Ophthalmology**, v. 8, p. 2383-2389, 2014.
56. GIL, J. M. B. C. Q. **Sarcoidose ocular**. 2011. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.
57. HEINLE, R.; CHANG, C. Diagnostic Criteria for Sarcoidosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 383-387, 2014.
58. HERBORT, C. P. *et al.* International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 17, n. 3, p. 160-169, 2009.
59. TAKASE, H. *et al.* Validation of international criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis proposed by the first international workshop on ocular sarcoidosis. **Japanese Journal of Ophthalmology**, v. 54, n. 6, p. 529-536, 2010.
60. MOCHIZUKI, M.; SMITH, J.R.; TAKASE, H.; *et al.* Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 103, n. 10, p. 1418-1422, 2019.

61. LIEBERMAN, J. Enzymes in Sarcoidosis. Angiotensin-converting-enzyme (ACE). **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 745-755, 1989.
62. NICHOLS, C. W. *et al.* Conjunctival Biopsy as an aid in the Evaluation of the Patient with suspected sarcoidosis. **Ophthalmology**, v. 87, n. 4, p. 287-291, 1980.
63. JONES, N. P.; TSIERKEZOU, L.; PATTON, N. Lymphopenia as a Predictor of Sarcoidosis in Patients with Uveitis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 100, n. 10, p. 1393-1396, 2016.
64. INVERNIZZI, A. *et al.* Choroidal Granulomas Visualized by Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. **Retina**, v. 35, n. 3, p. 525-531, 2015.
65. ROSE-NUSSBAUMER, J. *et al.* Aqueous Cell Differentiation in Anterior Uveitis Using Fourier-domain optical coherence tomography. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 56, n. 3, p. 1430-1436, 2015.
66. TAKASE, H.; MOCHIZUKI, M. The role of Imaging in the Diagnosis and Management of Ocular Sarcoidosis. **International Ophthalmology Clinics**, v. 52, n. 4, p. 113-120, 2012.
67. DEV, S.; MCCALLUM, R. M.; JAFFE, G. J. Methotrexate Treatment for Sarcoid-Associated Panuveitis. **Ophthalmology**, v. 106, n. 1, p. 111-118, 1999.
68. BAUGHMAN, R. P. *et al.* Management of Ocular Sarcoidosis. **Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease**, v. 29, n. 1, p. 26-33, 2012.
69. TAKAYAMA, K. *et al.* Evaluation of Microincision Vitrectomy Surgery Using wide-Viewing System for Complications with Ocular Sarcoidosis. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 7, p. e559, 2015.
70. KHURANA, R. N.; PORCO, T. C. Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Persistent Uveitic Cystoid Macular Edema. **Retina**, v. 35, n. 8, p. 1640-1646, 2015.
71. JAFFE, G. J. *et al.* Fluocinolone Acetonide Implant (Retisert) for Noninfectious Posterior Uveitis: thirty-four-week Results of a Multicenter Randomized Clinical Study. **Ophthalmology**, v. 113, n. 6, p. 1020-1027, 2006.
72. TAKASE, H.; ACHARYA, N. R.; BABU, K. *et al.* Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 15, set. 2020.

54. GRANULOMATOSE DE WEGENER

Roberta Kern Menna Barreto
Tauana Castelani dos Santos

54.1. Definição

Doença caracterizada por vasculite granulomatosa associada ao autoanticorpo citoplasmático antineutrófilo. Pode ter início repentino com progressão rápida ou insidiosa. Afeta as vias aéreas superior e inferior e é acompanhada por glomerulonefrite. Ademais, pode haver, concomitantemente, vasculite disseminada envolvendo pequenas artérias e veias. O comprometimento ocular se dá em mais de 50% dos pacientes^{3,10}.

Alguns sinais e sintomas de baixa sensibilidade e especificidade também acompanham a doença, quais sejam, fadiga, febre, perda de peso, artralgias, rinossinusite, tosse, dispneia, púrpura e disfunção neurológica. Contudo, febre, anorexia, perda de peso e mal-estar normalmente são os sintomas iniciais da doença. Os primeiros sinais e sintomas da doença podem aparecer em semanas a meses antes de haver evidência de envolvimento de órgão específico^{5,6,7,8}.

54.2. Epidemiologia

Doença pouco prevalente. Afeta três pessoas a cada 100.000, mais na população branca e idosa. Acomete homens e mulheres em igual prevalência. A doença normalmente inicia por volta dos 40 anos. Contudo, há uma taxa significativa de afetados antes dos 19 anos (15% dos pacientes). Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos são encontrados em 90% dos pacientes com a doença ativa^{3,5}.

54.2. Manifestações oftalmológicas

54.2.1. Ceratite ulcerativa periférica

Consequência frequente em pacientes com granulomatose de Wegener (GW)¹⁰. A ceratite ulcerativa periférica é caracterizada por afinamento periférico decorrente de acúmulo de complexos imunes na periferia corneana, resultando em oclusão dos capilares episclerais e conjuntivais. Isso acaba por gerar libe-

ração de citocinas e recrutamento de células pró-inflamatórias¹.

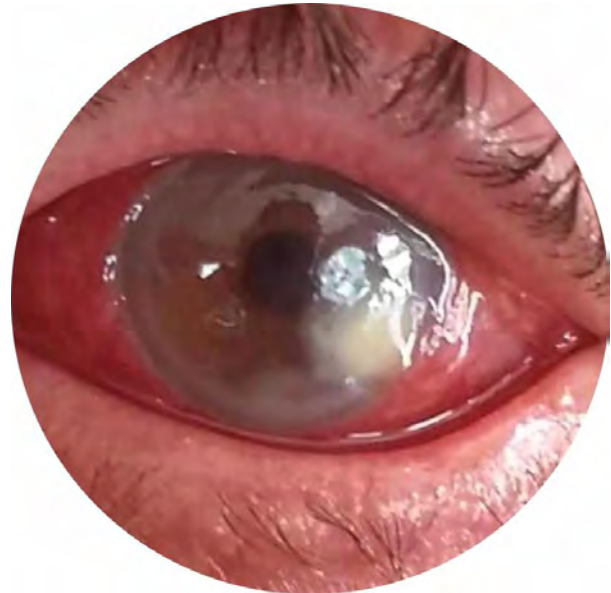


Figura 54.1. Escleroceratite associada à granulomatose. **Fonte:** acervo de Dra. Carina Graziottin Colossi.

Gera opacificação periférica da córnea devido à infiltração de leucócitos. Pode progredir para perfuração, que pode ser abordada com adesivos tissulares e colocação de lente de contato terapêutica. Sintomas frequentemente associados são dor, fotofobia, sensação de corpo estranho e diminuição da acuidade visual. Deve-se sempre excluir causas infecciosas secundárias^{1,2}. O tratamento da doença de base é imprescindível².

54.2.2. Esclerite necrotizante granulomatosa

Frequentemente presente em pacientes com GW, é uma situação inflamatória grave dos vasos esclerais, episclerais e conjuntivais (vasos esclerais são grandes e profundos, que não desaparecem com uso de fenilefrina tópica)¹. A esclerite necrotizante é a forma mais grave de esclerite e tem início gradual com dor e hiperemia ocular localizadas. No exame ocu-

lar, nota-se, mais comumente no limbo, superfície irregular com pequenos vasos permeáveis, podendo haver fluxo diminuído ou ausente nos vasos episclerais remanescentes. Manchas acinzentadas ao lado dos capilares são evidências do extravasamento plasmático das arcadas limbares⁴.



Figura 54.2. Esclerite necrotisante. **Fonte:** acervo de Dr. Maurizio Battaglia Parodi, Universidade Vita-Salute, Milão, Itália.

55.2.3. Vasculite retiniana oclusiva

Geralmente envolve arteríolas e vênulas de pequeno calibre⁴, causando inflamação dos vasos afetados, com possível necrose e obstrução. Pode ser responsável pela oclusão de artéria retiniana, que causa amaurose fugaz e indolor. Além disso, pode predispor à hemorragia vítrea, devido à retinopatia proliferativa causada pela vasculite. Sintomas associados à

hemorragia vítrea são embaçamento visual e diminuição da acuidade visual^{4,10}.

55.3.4. Outros

A episclerite se caracteriza por inflamação apenas da camada mais superficial da esclera, a episclera. O diagnóstico pode ser facilitado pelo uso de fenilefrina tópica (10%), em que os vasos que forem episclerais e conjuntivais clareiam após alguns minutos da instilação. Sendo assim, normalmente o acometimento é benigno, agudo e autolimitado, tendo os sintomas de desconforto ocular, hiperemia e lacrimejamento^{4,10}.

A obstrução nasolacrimal (dacriostenose) é o bloqueio parcial ou total do canal nasolacrimal pelo processo inflamatório decorrente da doença base. O principal sintoma é lacrimejamento excessivo^{1,9,11}. Pode-se ter infecção do saco lacrimal (dacriocistite). Normalmente é secundária à obstrução nasolacrimal. Pode ter ocorrência aguda ou crônica, e os patógenos responsáveis normalmente são estafilococos ou estreptococos^{1,10}.

Proptose, nesses casos, é causada por lesões retro-orbitárias inflamatórias e edematosas^{9,11}. A apresentação pode ser muito similar à do pseudotumor orbitário idiopático, contudo, o acometimento geralmente é bilateral na granulomatose de Wegener³.

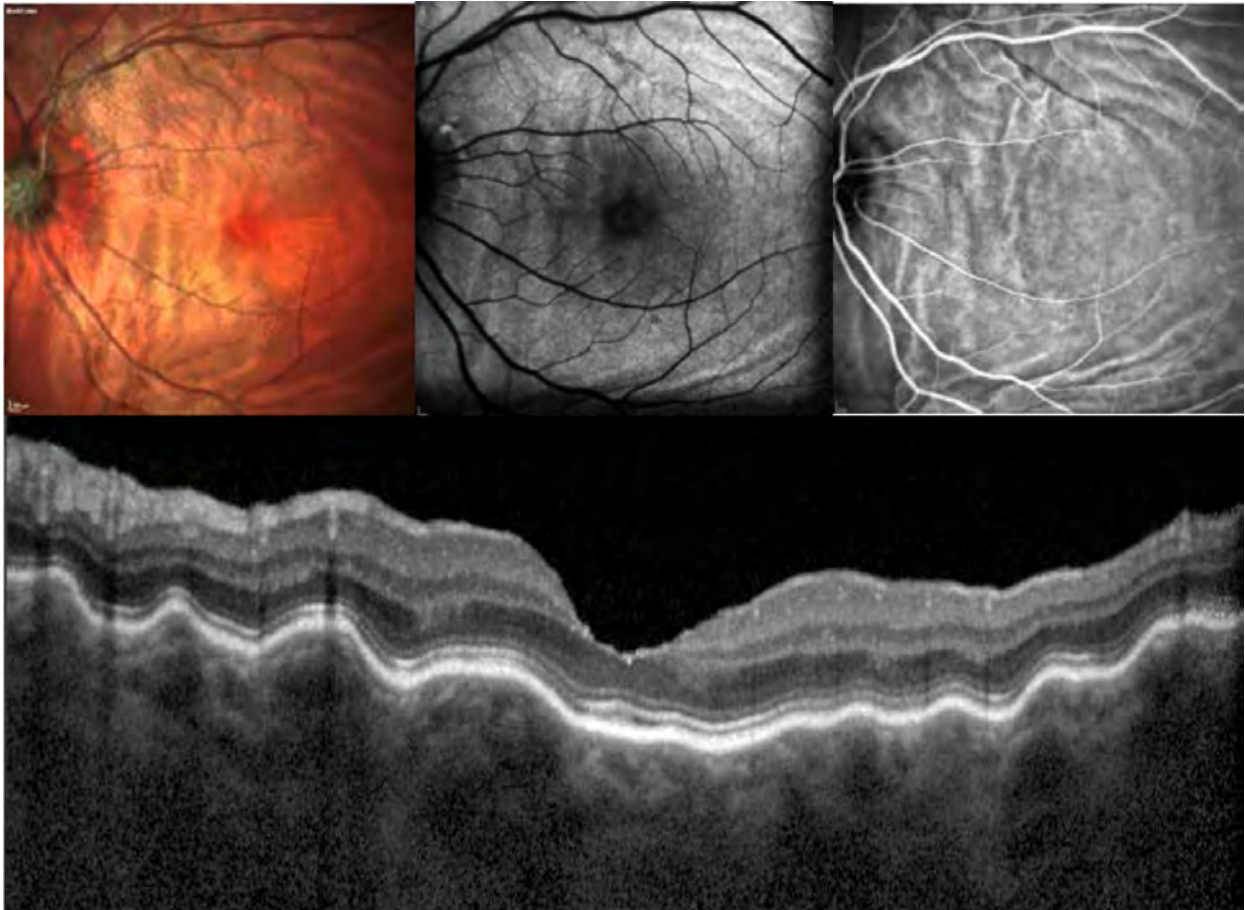


Figura 54.3. Esclerite posterior. Imagens colorida, com autofluorescência, angiográfica e tomográfica. **Fonte:** acervo de Dr. Maurizio Battaglia Parodi, Universidade Vita-Salute, Milão, Itália.

Referências

1. BOWLING, B. **Kanski Oftalmologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. SPALTON, D. **Atlas de Oftalmologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
3. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
4. URBANO, A. P. *et al.* Episclerite e esclerite. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, n. 5, p. 591-598, 2002.
5. FALK, R. J. *et al.* Clinical Course of anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Glomerulonephritis and Systemic Vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. **Annals of Internal Medicine**, v. 113, n. 9, p. 656-663, 1990.
6. JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. Small-vessel Vasculitis. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 21, p. 1512-1523, 1997.
7. HOFFMAN, G. S. *et al.* Wegener Granulomatosis: an Analysis of 158 patients. **Annals of Internal Medicine**, v. 116, n. 6, p. 488-498, 1992.

8. JAYNE, D. The Diagnosis of Vasculitis. **Best Pract Research and Clinical Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 445-453, 2009.
9. SCHMIDT, J.; PULIDO, J. S.; MATTESON, E. L. Ocular Manifestations of Systemic Disease: Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 22, n. 6, p. 489-495, 2011.
10. HARPER, S. L. *et al.* Wegener's Granulomatosis: the Relationship Between Ocular and Systemic Disease. **Journal of Rheumatology**, v. 28, n. 5, p. 1025-1032, 2001.
11. FECHNER, F. P.; FAQUIN, W. C.; PILCH, B. Z. Wegener's Granulomatosis of the Orbit: a Clinicopathological study of 15 patients. **Laryngoscope**, v. 112, n. 11, p. 1945-1950, 2002.

Organizadores

**CARLOS EDUARDO
VELOSO DO AMARAL**

Médico, UFCSPA

**MANUEL AUGUSTO
PEREIRA VILELA**

Professor Titular de Oftalmologia, UFCSPA
Coordenador do Curso de Pós-
Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo
Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

Colaboradores

ADRIANA FERNANDES URGELL

Médica, UFCSPA

AMANDA THUM WELTER

Acadêmica de Medicina, UFCSPA

BRENDA RIGATTI

Médica, UFCSPA

BRUNO SCHNEIDER DE ARAÚJO

Preceptor Responsável, Setor de
Transplantes de Córnea, Curso de Pós-
Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo
Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

CARINA GRAZIOTTIN COLOSSI

Preceptora Responsável, Setor de Córnea
e Doenças Externas, Curso de Pós-
Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo
Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS
Mestre em Oftalmologia, UNIFESP, SP

**CARLA BASTOS DA
COSTA ALMEIDA**

Acadêmica de Medicina, UFCSPA

CARLA PUTZ

Preceptora, Oftalmologia Geral, Curso
de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof.
Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS
Mestre em Farmacologia, UFCSPA

CAROLINA MENGUE

Fellow, Serviço de Retina, Curso de Pós-
Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo
Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS
Mestranda, Programa de Pós-Graduação
em Cardiologia, Instituto de Cardiologia,
Fundação Universitária de Cardiologia do RS

CAROLINE PELLICOLI BRUN

Hematologista e Hemoterapeuta, Santa
Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Mestre em Ciências Pneumológicas, UFRGS
Doutoranda no Programa de Pós-
Graduação em Patologia, UFCSPA

CRISTIANE VALLE TOVO

Professora Adjunta de Gastroenterologia
e do Programa de Pós-Graduação
em Hepatologia, UFCSPA

**DIOGO BOLSSON DE
MORAES ROCHA**

Médico, UFCSPA

ELISA PACHECO ESTIMA CORREA

Médica, UFCSPA

ESTÉFANI DOS SANTOS CUNHA

Fellow, Serviço de Plástica Ocular,
Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto, SP

FABIO BONDAR

Preceptor, Setor de Córnea e Doenças Externas, Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS
Ex-Fellow, Serviço de Córnea, Faculdade de Medicina, USP, SP

FABÍOLA ADÉLIA PERIN

Cirurgiã Torácica e do Grupo de Transplantes de Pulmão, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Membro-Titular, Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica
Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA

FERNANDA BALBINOT

Médica, UFCSPA

FERNANDO LONGHI BORDIN

Preceptor, Setor de Retina, Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

GABRIEL BONDAR

Médico, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

GABRIEL DOTTA ABECH

Acadêmico de Medicina, UFCSPA

GABRIELA RANGEL BRANDÃO

Acadêmica de Medicina, UFCSPA

HUGO DIEHL DE SOUZA

Médico, UFCSPA

JHANNA CORREA FAGUNDES

Preceptora, Setor de Catarata, Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

JOSÉ CARLOS DE ARAÚJO HAERTEL

Professor Assistente de Cardiologia, UFCSPA
Serviço de Ecocardiografia, Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia do RS

LENARA GOLBERT

Professora Adjunta de Endocrinologia, UFCSPA

LEONARDO PEREZ ZENI

Preceptor, Oftalmologia Geral, Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS
Mestre em Hepatologia, HCPA-UFRGS

LUCIA CAMPOS PELLANDA

Reitora e Professora Adjunta de Saúde Coletiva, UFCSPA

LUÍZA ALMEIDA SANDRIN

Médica, UFCSPA

MARIA ANGELICA TOSI FERREIRA

Médica, UFCSPA

MARIA LÚCIA LEMOS LOPES

Professora Assistente de Reumatologia, UFCSPA

MARLISE DE CASTRO RIBEIRO

Professora Adjunta de Neurologia, UFCSPA

MARNE DE FREITAS GOMES

Professor Assistente de Cardiologia, UFCSPA
Diretor, Fundação Universitária de Cardiologia e Instituto de Cardiologia, RS

MAURICIO OBAL COLVEIRO

Professor Adjunto de Pediatria, UFCSPA
Coordenador, Programa de Residência Médica em Neonatologia, Hospital Santa Clara, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

MÉRCIO ANTÔNIO DI DOMENICO

Preceptor Responsável, Setor de Uveítes, Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

PAULO RENATO PETERSEN BEHAR

Professor Adjunto de Infectologia, UFCSPA

PEDRO KERN MENNA BARRETO

Médico, UFCSPA

RAFAEL DA ROSA WASSLER
Acadêmico de Medicina, UFCSPA

**RAFAEL FABIANO
MACHADO DA ROSA**
Professor Adjunto de Genética
Médica, UFCSPA

RICARDO AMIN
Preceptor, Setores de Retina e
Neuro-Oftalmologia, Curso de Pós-
Graduação em Oftalmologia Prof. Ivo
Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

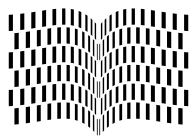
RICARDO MORSCHBACHER
Professor Adjunto de Oftalmologia, UFCSPA
Coordenador, Curso de Pós-Graduação
em Oftalmologia, Hospital Banco
de Olhos de Porto Alegre, RS

ROBERTA KERN MENNA BARRETO
Acadêmica de Medicina, UFRGS

RODRIGO PEREIRA DUQUIA
Professor Adjunto de Dermatologia, UFCSPA

TAUANA CASTELANI DOS SANTOS
Preceptora, Setor de Ultrassonografia, Curso
de Pós-Graduação em Oftalmologia Prof.
Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre, RS

VINICIUS COLLET STRZYKALSKI
Acadêmico de Medicina, UFCSPA



Editora da
UFCSPA

ufcspa.edu.br/editora