

# Estado atual das complicações oculares do VIH/SIDA

João Nobre Cardoso<sup>1</sup>, Belmira Beltrán<sup>2</sup>, Nuno Campos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Responsabilidade de Oftalmologia – Hospital Garcia de Orta E.P.E.

Instituto de Higiene e Medicina Tropical – Universidade Nova de Lisboa  
Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina – Universidade do Algarve

<sup>2</sup>Centro de Responsabilidade de Oftalmologia – Hospital Garcia de Orta E.P.E.  
Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina – Universidade do Algarve

<sup>3</sup>Centro de Responsabilidade de Oftalmologia – Hospital Garcia de Orta E.P.E.  
Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina – Universidade do Algarve

## RESUMO

Nos últimos 25 anos, o uso da Terapêutica Antirretroviral Combinada (TARc) veio mudar radicalmente os desafios do tratamento das complicações oftalmológicas dos doentes com VIH/SIDA. A infeção pelo VIH continua a ser uma epidemia global, com mais de 35 milhões de pessoas VIH+ e uma pessoa a ser infetada a cada 13 segundos. Apesar de mais raras no que no início da epidemia de SIDA, as complicações oftalmológicas continuam a ser comuns e a causar morbilidade significativa, sobretudo nos casos de diagnóstico tardio ou mau controlo da doença. Nesta revisão bibliográfica, procedemos à revisão da literatura relevante dos últimos 5 anos, com especial ênfase no desafio atual do diagnóstico e tratamento da retinite a CMV e da sífilis ocular, variações geográficas das complicações oftalmológicas, assim como a microvasculopatia retiniana e disfunção neuro-retiniana associadas à infeção pelo VIH e responsáveis por alterações estruturais e da função visual, mesmo em doentes sem retinite infecciosa.

## Palavras-chave

VIH/SIDA, retinite a CMV, toxoplasmose ocular, sífilis ocular, microvasculopatia, disfunção neurorretiniana.

## ABSTRACT

In the last 25 years, the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) changed drastically the challenges posed by the ocular complications of HIV/AIDS. HIV infection continues to be a global epidemic, currently with more than 35 million people HIV+ worldwide, with a person being infected every 13 seconds. Even though much less frequent than in the beginning of the AIDS epidemic, ocular complications of HIV/AIDS continue to be common and to cause significant ocular morbidity, mainly in the cases of late diagnosis or inadequate disease control. In this review, we revise the relevant literature from the past 5 years, with special attention for the actual challenges of diagnosis and treatment of CMV retinitis and ocular syphilis, geographic variations of ocular disease and the retinal microvasculopathy and neuroretinal disorder due to HIV infection and associated with structural alterations and visual dysfunction, even in patients without infectious retinitis.

**Key-words**

HIV/AIDS, cytomegalovirus retinitis, ocular toxoplasmosis, ocular syphilis, microvasculopathy, neuroretinal disorder.

**INTRODUÇÃO**

Estima-se que aproximadamente 35 milhões de pessoas vivam atualmente com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) tipo I e tipo II<sup>1</sup>. Trinta e três anos após o relato dos primeiros cinco casos de síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA)<sup>2</sup> e do relato, menos de um ano depois, da primeira série de manifestações oftalmológicas em doentes com SIDA<sup>3</sup>, o curso e manifestações clínicas da doença mudaram radicalmente a partir de 1996, com o uso de terapias antirretrovirais combinadas de alta potência (TARc). Em particular, a incidência de retinite a citomegalovírus (CMV) diminuiu de forma abrupta, apesar de outras infeções oculares oportunistas, como a sífilis ocular, não parecerem ter sido afetadas de forma tão significativa<sup>4</sup>. No entanto, as complicações oftalmológicas do VIH/SIDA continuam a ser comuns, sobretudo em doentes gravemente imunocomprometidos, podendo afetar qualquer tecido do olho, desde as pálpebras até ao nervo ótico (Quadro 1)<sup>5</sup>.

Nesta revisão, concentramo-nos na literatura mais relevante dos últimos cinco anos sobre as complicações oculares do VIH/SIDA na era da TARc, com particular ênfase nas variações geográficas destas complicações, na retinite a CMV, outras complicações infecciosas como a sífilis ocular e nas complicações microvasculares retinianas responsáveis por alterações da função visual de doentes VIH+ sem retinite infecciosa.

**RETINITE A CMV, PERSPETIVAS HISTÓRICAS**

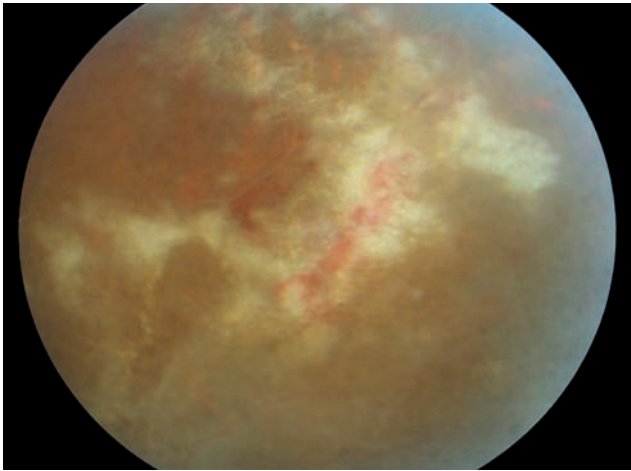
De todas as manifestações oftalmológicas do VIH, as retinopatias infecciosas são as mais devastadoras. Destas, a retinite a CMV é a mais comum, com estudos epidemiológicos na era pré-TARc a indicar uma incidência em doentes com linfócitos T CD4+ < 50 células/μl da ordem de 0,20 pessoas/ano e que cerca de 30% de todos os doentes com SIDA desenvolviam retinite a CMV<sup>6</sup>. No pico da epidemia de SIDA a retinite a CMV chegou a ser a infeção retiniana mais frequente vista por oftalmologistas americanos em zonas urbanas<sup>7</sup>. Os outros agentes infecciosos, são responsáveis, cada um, por menos de 1% das complicações oculares em doentes com infeção pelo VIH, mesmo na era da TARc<sup>8</sup>.

**Quadro 1 | Manifestações oculares da infeção pelo VIH (adaptado de Scott M. Whitcup, 2010)<sup>1</sup>.**

Manifestações Oculares da infeção pelo VIH	
Pálpebras	Queratite sífilítica
Molluscum contagiosum	Tuberculose
Sarcoma de Kaposi	Gonorreia
Herpes Zóster Oftálmico	Catarata
Vesículas cutâneas do Vírus	Nervo ótico
Herpes Simplex	Neuropatia ótica
Síndrome de Stevens-Johnson	Retina e coróide
Conjuntival e Esclera	Microvasculopatia (exsudados algodonosos e hemorragias retinianas)
Olho seco/ Queratoconjuntivite Sicca (>5% dos doentes)	Retinite a CMV (>5% dos doentes)
Sarcoma de Kaposi	Necrose retiniana aguda
Microvasculopatia	Necrose progressiva da retina externa
Conjuntivite a microsporídia	Sífilis
Conjuntivite herpética	Toxoplasmose
Esclerite	Coroidopatia a pneumocistis
Córnea e cristalino	Criptococose
Olho seco/ Queratoconjuntivite Sicca (>5% dos doentes)	Infeção por micobactérias
Queratite ulcerativa	Linfoma intra-ocular
Queratite a Herpes Simplex	Candidíase
Herpes Zóster Oftálmico	Histoplasmose
Microsporidiose	

1. Whitcup SM. 11 - Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Whitcup RB, editor. Uveitis (Fourth Edition) [Internet]. Edinburgh: Mosby; 2010

A retinite a CMV ocorre apenas nos doentes VIH+ com imunossupressão mais grave, normalmente com níveis de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/μl. Até ao aparecimento da TARc, os doentes tinham uma esperança de vida muito reduzida aquando do diagnóstico de retinite a CMV, pelo que era uma manifestação tardia da história natural da infeção pelo VIH. Ainda que outros órgãos pudessem ser afetados pelo CMV em doentes com SIDA, causando colite, esofagite, encefalite e pneumonite, o olho era o órgão mais afetado – 80% dos doentes com SIDA e infeção pelo CMV apresentavam envolvimento ocular<sup>9</sup>. A primo-infeção pelo CMV é muito comum na população



**Fig. 1 |** Doente do sexo feminino, 34 anos, VIH + com mau controlo da doença (linfócitos CD4+ 24 células/ $\mu$ l) observada para rastreio oftalmológico antes de iniciar TARc. Na fundoscopia é visível lesão branca granular com poucas hemorragias, acompanhada de múltiplas lesões satélites causadas pelo avanço da infecção para a retina normal. Esta apresentação, mais indolente, contrasta com a “*pizza pie retinopathy*” ou “*cottage cheese and tomato ketchup retinopathy*” caracterizada por necrose retiniana perivascular, confluyente e com muitas hemorragias, que se desenvolve sobretudo no polo posterior.

geral e causa habitualmente uma síndrome mononucleosica. Cerca de 50% dos homens heterossexuais e 95% dos homens homossexuais apresentam evidência de infecção prévia pelo CMV. Com a exceção de alguns casos muito raros, a infecção da retina pelo CMV ocorre somente em indivíduos imunocomprometidos ou em crianças com infecção congénita pelo CMV.

Nos últimos 30 anos publicaram-se centenas de artigos originais e artigos de revisão sobre a retinite a CMV; a epidemia de SIDA permitiu compreender bem as características clínicas e a história natural desta doença. Apesar de poder existir alguma variação no aspeto clínico das lesões retinianas da infecção pelo CMV, lesão branca perivascular com várias hemorragias retinianas (“*pizza pie retinopathy*”) ou lesão granular com poucas hemorragias e zonas de atrofia retinianas, todas as lesões apresentam bordos granulares com múltiplas lesões satélites causadas pelo avanço da infecção para a retina normal (Figura 1). A ausência de reação inflamatória exuberante em doentes gravemente imunocomprometidos contrasta com a de outras infeções intraoculares como a retinocoroidite por *Toxoplasma gondii* em doentes imunocompetentes. A maioria das evidências sugere que o CMV atinge o olho através da corrente sanguínea; as alterações ao nível das células vasculares endoteliais

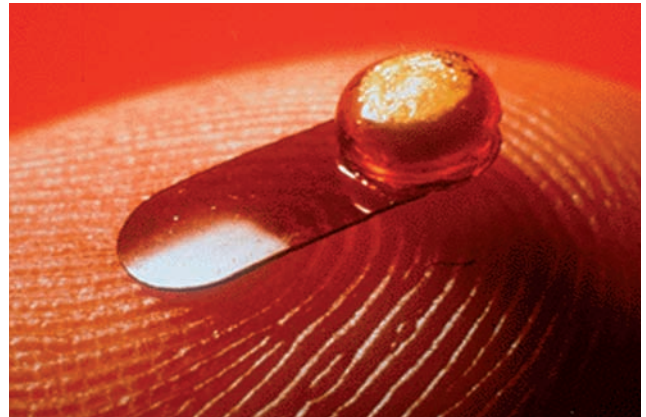
provocadas pela infecção pelo VIH parecem ter um papel fundamental na patogénese da doença<sup>10</sup>. Contrariamente a outras retinopatias infecciosas que são normalmente multifocais, a retinite a CMV inicia-se, na maioria dos casos, por uma única lesão retiniana. A infecção dissemina-se depois de uma forma centrífuga a partir de essa lesão; lesões novas são relativamente raras. O CMV fica alojado na periferia da lesão e, sem reconstituição imunitária ou terapêutica anti-CMV, espalha-se para a retina adjacente. Estudos mostram que sem tratamento e com imunodeficiência mantida o bordo da lesão avança a uma taxa mediana de 24  $\mu$ m/dia<sup>11</sup>. O resultado final é necrose retiniana e destruição das áreas infetadas. À medida que as lesões alargam, aumenta a área de perda de campo visual e quando o nervo ótico ou a fóvea são afetados, há diminuição ou perda total da acuidade visual. Se não tratada, a retinite a CMV progride e causa quase sempre cegueira nas fases mais avançadas.

A principal causa de perda da acuidade visual na retinite a CMV é a necrose da fóvea ou nervo ótico. A segunda causa de perda da acuidade visual (na era pré-TARc) era o descolamento de retina regmatogénico (DRR) que ocorria à taxa muito elevada de 0,33 olhos/ano<sup>12</sup>. Apesar da cirurgia do DRR, a recuperação visual era dificultada pelos problemas refrativos do óleo de silicone e aparecimento de cataratas. Na era pré-TARc, mesmo com o tratamento anti-CMV, o tempo mediano para progressão da retinite (definida como aumento da lesão existente ou desenvolvimento de novas lesões) era de 2 meses para doentes tratados com ganciclovir ou foscarnet endovenoso, 2 a 4 meses com cidofovir endovenoso e 7 meses com um implante de libertação prolongada de ganciclovir intra-vítreo<sup>9</sup>.

O tratamento da retinite a CMV com ganciclovir é usado desde 1984. Mostrou ser um antivírico eficaz no seu tratamento e ainda é considerado o tratamento *gold-standard* nos protocolos terapêuticos atuais<sup>9</sup>. Desenvolvido em 1983 pelo laboratório Syntex (Palo Alto, Califórnia, EUA) como um fármaco para o tratamento de infeções pelos vírus do grupo herpes, revelou ser eficaz no tratamento de infeções pelo CMV, que até essa altura eram consideradas intratáveis. O ganciclovir demonstrou ser tão eficaz no tratamento da retinite a CMV, que um ensaio controlado por placebo não foi realizado por se considerar que violava padrões éticos. Sem esse estudo, a FDA rejeitou a primeira aplicação para a sua comercialização. Como o avanço da epidemia de SIDA e de retinite a CMV, a companhia farmacêutica decidiu distribuir o fármaco gratuitamente para ser usado em guidelines de uso compassivo<sup>13</sup>. Finalmente, em 1989, foi aprovado pelo FDA; seguiram-se as aprovações de três outros fármacos para o tratamento da retinite a CMV: foscarnet (AstraZeneca LP, Wilmington, Delaware, EUA,

aprovado em 1996), cidofovir (Gilead Sciences, Foster City, California, EUA, aprovado em 1996) e o fomivirsen (Novartis Ophthalmics, Bulach, Suíça, aprovado em 1998). Com o aparecimento da TARc e a redução da retinite a CMV a produção e comercialização de fomivirsen foi suspensa em 2004. A administração do ganciclovir, foscarnet e cidofovir é endovenosa (EV). Em 2001 foi comercializado um pró-fármaco – valganciclovir (Roche Farmacêutica, Basel, Suíça) – disponível para administração per os e que demonstrou atingir níveis sanguíneos comparáveis ao ganciclovir EV. No entanto, todos estes fármacos apenas inativam o CMV e não o eliminam do olho, razão pela qual devem ser mantidos indefinidamente enquanto existir imunossupressão. O tratamento anti-CMV deve ser administrado inicialmente com doses elevadas (fase de indução) durante duas a três semanas e, depois, com doses mais baixas para evitar a recorrência da doença (fase de manutenção ou profilaxia secundária)<sup>9</sup>. Na era da TARc e devido à reconstituição imunitária, a incidência de retinite a CMV diminuiu drasticamente e é extremamente rara em doentes que cumprem a terapêutica. No entanto, doentes com retinite a CMV devem manter o tratamento anti-CMV durante pelo menos três meses após os níveis de linfócitos T CD4+ terem começado a aumentar acima das 100 células/ $\mu$ l, para evitar progressão apesar da TARc. Se as lesões de retinite a CMV estiverem muito próximas da fóvea, pode ser necessária terapêutica mais agressiva e prolongada, por exemplo, com o uso de injeções intra-vitreas de ganciclovir ou foscarnet. Após a reconstituição imunitária, o tratamento deve ser suspenso, pois o sistema imunitário consegue controlar a doença<sup>14</sup>.

Tanto o ganciclovir (dose 2 mg/0,05 ml) como o foscarnet (dose 2,4 mg/0,05 ml) podem também ser administrados como injeções intra-vitreas, atingindo concentrações elevadas que são eficazes na inativação do vírus. Contudo, são necessárias injeções repetidas que são pouco práticas para o tratamento crónico. Por essa razão, foi desenvolvido um implante de ganciclovir aprovado em 1996 (Vitrasert®; Bausch & Lomb, San Dimas, California, EUA) (Figura 2) colocado através da pars plana e que liberta doses elevadas do fármaco para o humor vítreo (cerca de 1 $\mu$ g/hora) durante aproximadamente 8 meses, atingindo doses intra-oculares cerca de 5 vezes mais elevadas do que a administração endovenosa (EV)<sup>15</sup>. O tratamento com implantes de ganciclovir está associado a progressão mais lenta em comparação com ganciclovir EV<sup>9</sup>. No entanto, o tratamento intra-vítreo não atinge outros órgãos potencialmente afetados pelo CMV, nem protege o olho adelfo que ainda não apresenta infecção. Assim, o tratamento intra-vítreo é muitas vezes usado em combinação com o tratamento EV ou



**Fig. 2 |** Implante de libertação prolongada de ganciclovir (Vitrasert®), imagem cortesia de pSIVIDA.

oral, sobretudo antes do aparecimento da TARc, quando os doentes se mantinham gravemente imunodeprimidos e com necessidade de tratamento anti-CMV a longo prazo.

Vários estudos demonstraram que a retinite a CMV, na era pré-TARc, tinha um prognóstico visual muito reservado<sup>9</sup>. Apesar do tratamento com fármacos anti-CMV, a taxa de perda de acuidade visual para menos de 20/50 ou pior era de 0,94 a 0,98 olhos/ano. O risco de cegueira (20/200 ou inferior) era de 0,47 a 0,49 olhos/ano. Após o diagnóstico de retinite a CMV, ocorria cegueira bilateral 21 meses depois (valor mediano)<sup>12</sup>. A baixa da função visão podia ser provocada por vários mecanismos: necrose retiniana periférica (com escotoma absoluto), necrose da retina com envolvimento macular, edema da mácula devido a infecção retiniana para-macular, nevrite ótica (com perda de visão mesmo com muito pouca retinite ativa) ou devido a descolamento de retina regmatogénico (DRR) por trações vítreas na retina atrofica. Aproximadamente 20% dos doentes com retinite ativa desenvolviam DRR, 50% dos quais com DRR no segundo olho se também tivesse retinite<sup>16</sup>.

## RETINITE A CMV, PERSPETIVAS ATUAIS

O aparecimento da TARc nos anos 90 veio mudar radicalmente o prognóstico visual da retinite a CMV. No entanto, se por um lado a taxa de novos casos de retinite a CMV diminuiu de 80-90% com o início do uso da TARc<sup>9</sup>, a retinite a CMV continuou a ser a infecção ocular oportunista mais comum nos doentes infetados pelo VIH, nomeadamente devido ao diagnóstico tardio da infeção pelo VIH e a problemas no cumprimento da TARc, intolerância ou ineficácia da terapêutica<sup>17</sup>. Recentemente, investigadores do *Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS*



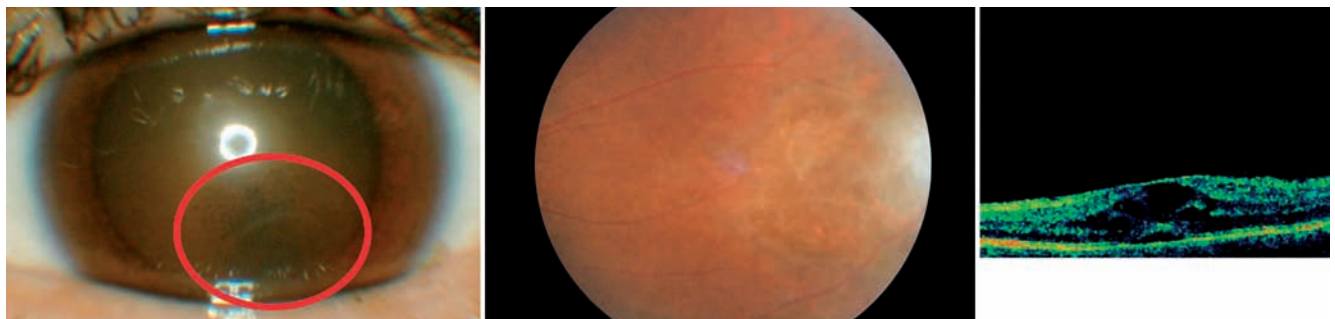
(LSOCA), um estudo prospetivo observacional multicêntrico, inteiramente realizado na era pós-TARc com doentes recrutados desde setembro de 1998, avaliaram 1600 doentes VIH+ sem retinite a CMV no início do seguimento e encontraram uma incidência acumulada de 1,2% aos 4 anos e 4,2% aos 10 anos (0,36/100 pessoas-ano, no total), abaixo das estimativas iniciais na era TARc. Contudo, a incidência em indivíduos VIH+ com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 50 células/ $\mu$ l foi de 3,89/100 pessoas-ano, cerca de 100 vezes superior à incidência no total da amostra<sup>17</sup>. Apesar da infeção pelo CMV ser muito prevalente em indivíduos VIH, a incidência de retinite a CMV é muito variável e parece ser afetada por fatores como o estado geral, disponibilidade de cuidados de saúde e adesão à TARc<sup>18,19</sup>. Dados recentes, também sugerem que variações genéticas na sinalização pela IL-10 parecem influenciar o risco de desenvolvimento de retinite a CMV<sup>20</sup>.

As características clínicas da retinite a CMV na era pós-TARc são semelhantes ao período pré-TARc<sup>21</sup>, apesar de parecer existir uma redução na gravidade da doença em doentes com falência da TARc quando comparados com doentes TARc naïve<sup>22</sup>. O efeito da TARc no curso da doença também foi documentado, com menor incidência de progressão<sup>19</sup>, menor envolvimento do olho adelfo e menor incidência de descolamento de retina<sup>23</sup>. Contudo, a retinite permanece um fator de risco para a morte na era pós-TARc mesmo após ajuste para outros fatores<sup>18</sup>, o que torna fundamental a sua prevenção. Um grande estudo das complicações oculares do VIH mostrou que a retinite a CMV na era pós-TARc é responsável por apenas 40% das baixas da acuidade visual para níveis iguais ou inferiores a 20/200. As cataratas, cuja patogénese ainda permanece desconhecida, são responsáveis por 25% dessa baixa<sup>24</sup>.

Com a reconstituição imunitária e o melhor controlo da infeção, a taxa de descolamento de retina baixou 8 vezes, ainda que a incidência de DRR em doentes com retinite a CMV, mesmo com boa imunidade, seja de 160/10 000

pessoas-ano, o que é mais de 100 vezes superior à taxa da população em geral (1/10 000 pessoas-ano)<sup>25</sup>. Na era da TARc, o risco de cegueira em doentes com retinite a CMV nunca iguala o da população em geral, razão pela qual é fundamental vigilância oftalmológica apertada.

A uveíte de reconstituição imunitária (URI) foi um novo problema oftalmológico que surgiu após a introdução da TARc, podendo provocar cegueira em doentes cujo estado geral melhorou. Sabe-se que a URI é causada por uma resposta aos antigénios do CMV; em doentes com retinite a CMV unilateral, a URI apenas ocorre nesse olho. O mesmo fenómeno também foi descrito associado a outros agentes, como a toxoplasmose e a tuberculose<sup>8</sup>. A URI faz parte da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunitária que pode ocorrer em vários órgãos com infeções oportunistas; no entanto, a URI após retinite a CMV é a sua manifestação mais frequente<sup>26</sup>. A URI caracteriza-se pelo aparecimento de inflamação intraocular ou de complicações da inflamação como edema macular, membrana epirretiniana, neovascularização do disco e retina, sinequias posteriores e catarata várias semanas após o início da TARc – pode, em casos raros, aparecer vários meses depois<sup>27</sup>. Estima-se que a incidência de URI seja entre 0,1 a 0,8/doentes por ano e os seus principais fatores de risco incluem lesões grandes de retinite a CMV e uso prévio de cidofovir (por este também estar associado a inflamação intra-ocular)<sup>28</sup>. Muitos doentes com retinite a CMV nunca desenvolvem IRU após a toma TARc o que parece indicar que existem fatores imunológicos ainda não identificados. O curso da doença é variável, mas caracteriza-se pelo aparecimento de uveíte anterior com vitrite transitórias, poucas semanas após o início da TARc e que podem passar despercebidas. Após esta fase inicial, alguns doentes desenvolvem complicações da inflamação como edema macular, membrana epirretiniana, neovascularização do disco e retina, sinequias posteriores e catarata. O edema macular, em particular, pode persistir e causar baixa importante da acuidade visual (Figura 3). Apesar de



**Fig. 3 |** Doente do sexo feminino de 44 anos, com URI quatro meses após o início da TARc. A: uveíte anterior com precipitados endoteliais. B: fundo ocular com retinite a CMV tratada. C: edema macula cistoide que causou baixa significativa da AV (20/100).

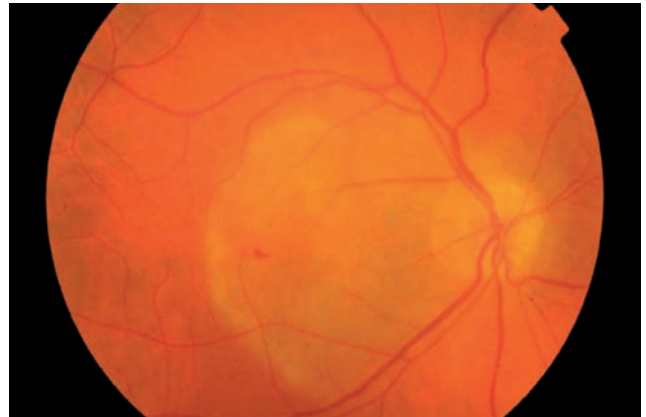
serem a principal causa de URI, as lesões da retinite a CMV estão normalmente inativas nestes doentes. O tratamento do edema macular da URI deve ser feito com corticoterapia intra-ocular (triamcinolona), sendo, por vezes, necessárias várias injeções. A utilização de doses elevadas e repetidas não está associada a recorrência da retinite a CMV, ainda que exista o risco teórico da reativação, pelo que alguns autores sugerem o uso simultâneo de terapêutica anti-CMV e corticoides para tratar a URI (29). Para prevenir o desenvolvimento de URI, a retinite a CMV deve ser tratada de forma agressiva e a TARc retardada por duas semanas. O atraso no início da TARc por mais de duas semanas é controverso<sup>9</sup>.

## OUTRAS INFEÇÕES OCULARES OPORTUNISTAS

A prevalência estimada das outras complicações infecciosas oculares da SIDA é de menos de 1% para cada um dos agentes patogénicos<sup>30</sup>. Estas infeções incluem a queratite infecciosa (0,6%), o molusco contagioso (0,6%), a coroidite a *Cryptococcus* (0,4%), a retinite herpética necrotizante (0,4%), a retinite a *Toxoplasma* (0,3%), o herpes zoster oftálmico (0,1%), a coroidite a *Pneumocystis* (0,1%) e a uveíte sífilítica (0,1%). Esta última tem sido objeto de artigos recentes, pois a sua incidência não se alterou de forma significativa com a TARc.

## SÍFILIS OCULAR EM DOENTES VIH+

Contrariamente ao que aconteceu com outras infeções oculares oportunistas, o uso da TARc não parece ter influenciado as características epidemiológicas e clínicas da sífilis ocular da mesma forma que influenciou a retinite a CMV. A sífilis ocular continua a ser uma doença comum nesta população, independentemente dos níveis de linfócitos T CD4+ e do grau de imunodeficiência. Parece estar a assistir-se a um aumento da incidência de sífilis, quer sistémica, quer ocular, particularmente em homens homossexuais VIH+ (31). A co-infeção pelo VIH e pelo *treponema pallidum* é comum e a uveíte sífilítica é um preditor forte para a infeção pelo VIH. Estudos recentes demonstraram que o diagnóstico de sífilis ocular leva ao diagnóstico de infeção pelo VIH em 35-50% dos casos<sup>32,33</sup>. Num destes estudos, os autores encontraram uma correlação significativa entre níveis de linfócitos T CD4+ menores que 200 células/ $\mu$ l e uveíte posterior ( $p=0,002$ )<sup>33</sup>. Três dos 101 doentes incluídos nesta meta-análise tinham serologia não-treponémica negativa, reforçando a importância dos testes treponémicos



**Fig. 4 |** Aspeto na apresentação de um caso de acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy (reproduzido de artigo em acesso livre<sup>1</sup>).

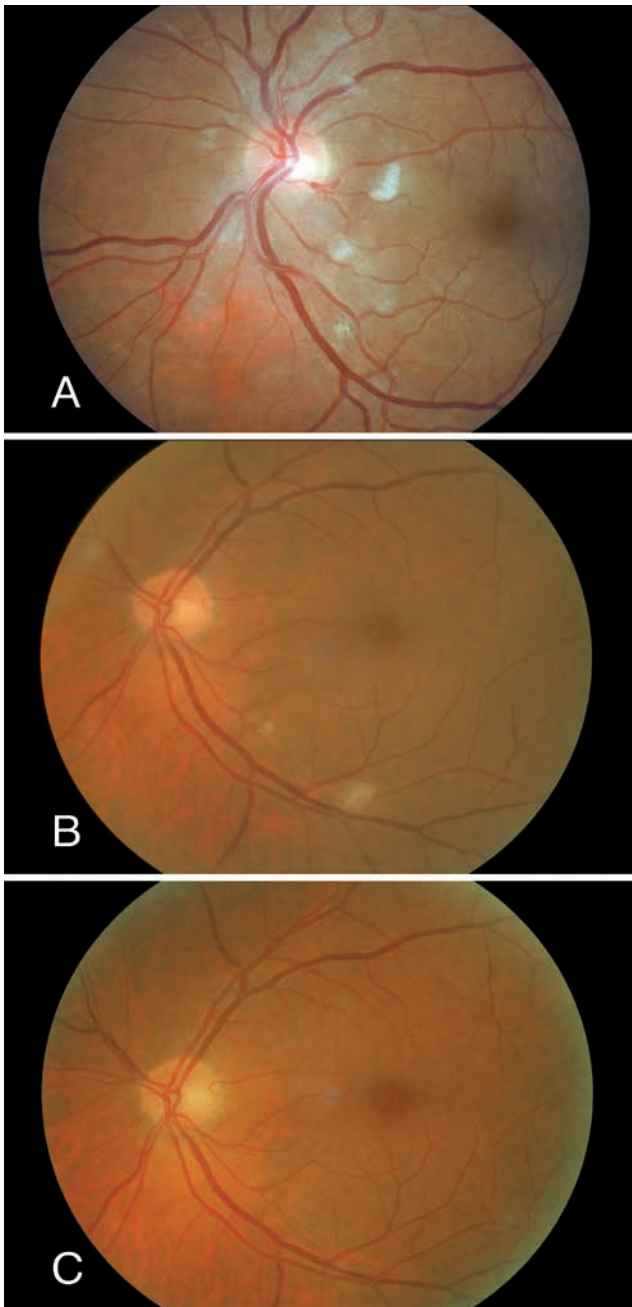
1. Chen J, Lee L. Posterior placoid chorioretinitis: An unusual ocular manifestation of syphilis. Clin Ophthalmol Auckland NZ. 2008 Sep;2(3):669-73.

no contexto da infeção pelo VIH. Alguns autores também sugeriram que a sífilis ocular em doentes VIH+ parece estar associado a uma apresentação típica com lesões sub-retinianas, amarelas e placoides denominada de *acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy* (Figura 4)<sup>34</sup>, apesar de esta apresentação também poder ocorrer em indivíduos VIH-<sup>35</sup>.

A punção lombar é fundamental nos indivíduos com sífilis ocular, devido ao risco de associação com neuro-sífilis. A interpretação da avaliação do líquido cefalorraquidiano pode ser difícil, sobretudo no contexto da co-infeção pelo VIH. Uma pequena série de casos parece indicar que a terapêutica com TARc diminui a probabilidade de existirem evidências de neuro-sífilis no líquido cefalorraquidiano de doentes VIH+ com uveíte sífilítica e nevrite ótica<sup>36</sup>.

Doença microvascular, disfunção neuroretiniana e alterações oculares associadas

Antes da introdução da TARc existiam evidências de microvasculopatia retiniana em cerca de metade dos indivíduos VIH+, sendo a principal alteração retiniana nestes doentes. À manifestação clínica desta doença chamou-se retinopatia do VIH e caracteriza-se pela existência de múltiplos exsudados algodonosos dispersos pela retina (Figura 5). Outras alterações como hemorragia intra-retiniana, microaneurismas e isquémia retiniana também podem estar presentes. Com a exceção da isquémia retiniana (muito rara) estas alterações são transitórias e não afetam a acuidade visual<sup>37</sup>. Estudos de autópsia, realizados no início da epidemia de SIDA com microscopia eletrónica, revelaram a existência de estreitamento do lúmen dos capilares retinianos, perda de pericitos e espessamento da lâmina basal,



**Fig. 5 |** A retinopatia do VIH caracteriza-se pela presença de múltiplos exsudados algodonosos dispersos pela retina, com graus variáveis de gravidade (imagem A e B). A imagem C representa a retinografia do mesmo doente da imagem B, após o início da TARc e a característica regressão da retinopatia do VIH.

alterações que estavam presentes em praticamente todos os doentes que morriam com SIDA<sup>38</sup>. No entanto, apesar de muito prevalente, nem todos os doentes gravemente imunocomprometidos apresentam retinopatia do VIH no fundo

ocular. Assim, é importante diferenciar entre as alterações microvasculares (visíveis na histologia e presente em praticamente todos os doentes VIH+ com infecção avançada) e a retinopatia do VIH (manifestação retiniana de isquemia focal). As alterações microvasculares, que se assemelham às alterações da retinopatia diabética, não são suficientes para provocar retinopatia do VIH, visto que nem todos os doentes com microvasculopatia apresentam exsudados algodonosos. No entanto, quer a microvasculopatia, quer a retinopatia do VIH parecem estar associados à imunodeficiência, pois alguns estudos de prevalência mostraram que a microvasculopatia e retinopatia do VIH aumentavam com o avanço da infecção e diminuição da imunidade associada<sup>12</sup>. Para existir retinopatia do VIH são necessários fatores adicionais que causem isquemia. Mesmo com muitos estudos realizados, estes fatores e a causa da microvasculopatia em si continuam desconhecidos<sup>8</sup>. Existem várias hipóteses que poderiam explicar a microvasculopatia, incluindo lesão direta do endotélio vascular pelo VIH, lesão devido a deposição de complexos imunes e anomalias hemorrágicas<sup>12,39</sup>. Apesar de controverso, a presença de exsudados algodonosos é um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de retinite a CMV, o que sugere que a microvasculopatia pode ter um papel importante na patogénese da infecção, por exemplo, ao facilitar a passagem de linfócitos infectados pelo CMV através da parede dos capilares<sup>37</sup>.

Embora a microvasculopatia não cause baixa da acuidade visual (exceto em casos muito raros com formação de exsudados algodonosos e isquemia macular) pensa-se que provoque adelgaçamento da retina e perda de axónios das células ganglionares da retina e do nervo óptico, problema que foi denominado de “disfunção neurorretiniana” (DNR) e cuja fisiopatologia não está totalmente esclarecida. Alguns estudos sugerem, por exemplo, que fatores genéticos do hospedeiro e alguns haplogrupos mitocondriais estejam associados a um risco aumentado de desenvolver disfunção neurorretiniana<sup>40,41</sup>. A perda axonal da DNR foi comprovada por vários estudos recentes que demonstraram existir diminuição da camada de fibras nervosas retiniana em doentes VIH+ sem retinite quando comparado com doentes VIH-, através da utilização de diversas tecnologias<sup>42-46</sup>. A lesão retiniana também foi comprovada através de testes eletrofisiológicos (eletrorretinografia multifocal) que mostraram alterações em doentes sem retinopatia aparente<sup>47</sup>.

A disfunção neurorretiniana e a microvasculopatia são apontadas como causa da prevalência aumentada de algumas alterações visuais (sensibilidade ao contraste<sup>48-53</sup>, visão cromática<sup>49-51,53,54</sup> e campos visuais<sup>46,50,52,55-59</sup>) existentes em doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa quando comparados com a população geral. A avaliação de algumas destas



alterações na função ocular, como por exemplo a sensibilidade ao contraste, comprovou ser um bom indicador de mortalidade em doentes VIH+. Um estudo de Holland e colaboradores, demonstrou que a sensibilidade ao contraste anormal (abaixo do percentil 2,5) estava associada a risco aumentado de mortalidade (risco relativo 2,0 com intervalo de confiança a 95% de 1,7-2,3  $p < 0,0001$ ), mesmo após ajuste para fatores de confusão. Os autores sugeriram que a sensibilidade ao contraste é um bom marcador da microvasculopatia/DNR e que parece apresentar relação com a microvasculopatia em outros órgãos e aumento da mortalidade<sup>60</sup>.

Ainda não foi encontrada uma base estrutural consensual para as alterações encontradas na função visual de doentes VIH+. Um estudo recente, encontrou uma associação significativa entre pior sensibilidade ao contraste e pior visão cromática com diminuição da espessura da camada de fibra nervosas temporal quando avaliada pela tomografia de coerência ótica (OCT) de *spectral domain*<sup>53</sup> (SD-OCT). Os autores sugerem que os axónios de menor calibre que compõem o feixe maculo-papilar são mais suscetíveis à toxicidade mitocondrial, mediada pela infeção pelo VIH ou pela TARc. Alterações na estrutura da retina também foram encontradas em crianças sem antecedentes oftalmológicos e com infeção congénita pelo VIH, que apresentavam espessamento foveolar no OCT e alterações no eletroretinograma multifocal quando comparados com controlos VIH-<sup>61</sup>, o que indica que estas alterações aparecem precocemente na doença. A avaliação pelo SD-OCT também permitiu comprovar que o adelgaçamento das camadas internas da retina, encontrado em áreas com história de exsudados algodono-sos, se mantém, em alguns casos, 16 anos após resolução dos sinais isquémicos<sup>62</sup>.

## VARIAÇÃO GEOGRÁFICA DAS COMPLICAÇÕES OCULARES DO VIH/SIDA

Nos últimos 25 anos, poucos dos estudos sobre as complicações oculares do VIH/SIDA foram realizados em países em vias de desenvolvimento, onde a prevalência de infeção pelo VIH é muitas vezes superior à existente na Europa ou nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Apesar da existência de poucos dados epidemiológicos, as evidências parecem sugerir que a prevalência e distribuição de complicações oculares do VIH/SIDA em África ou na Ásia são muito diferentes das existentes nos países economicamente mais desenvolvidos<sup>4</sup>.

A retinite a CMV é muito mais frequente na Europa e nos Estados Unidos do que em África<sup>9</sup>. Alguma desta variação deve-se ao diagnóstico em fases terminais da doença

e ao acesso dificultado à TARc, com morte prematura dos doentes VIH+ residentes em África por infeções oportunistas como a tuberculose, sem tempo para desenvolver a retinite a CMV. No entanto, o início tardio da TARc não parece ser o único fator. Um estudo que comparou uma amostra de doentes sul-africanos com uma amostra de doentes indianos que iam iniciar TARc, encontrou um *odds ratio* ajustado de 11,32 para infeções retinianas oportunistas nos doentes indianos quando comparados com os doentes africanos, mesmo após ajuste para os fatores de confusão<sup>63</sup>. Os autores sugeriram a existência de fatores genéticos, quer virais, quer do hospedeiro, para explicar esta diferença. À medida que aumenta a sobrevida dos doentes VIH+ nos países africanos, espera-se que a retinite a CMV se torne um problema cada vez mais importante e para o qual são necessárias medidas urgentes<sup>64</sup>.

Estudos do início dos anos 90 pareciam indicar que as complicações que afetam o segmento anterior como o herpes zoster oftálmico e o molusco contagioso eram mais frequentes na África subsaariana do que na Europa e na América do Norte<sup>65</sup>. Trabalhos mais recentes mostraram que a prevalência destas doenças em África é menor do que inicialmente se pensava, ou então, que existem variações importantes de país para país no continente africano<sup>66</sup>. Em contrapartida, a prevalência de neoplasias pavimentosas da superfície ocular está a aumentar nos países africanos subsaarianos, especialmente em mulheres novas VIH+<sup>67</sup>. Todos os doentes com estas neoplasias devem ser avaliados quanto ao estadió serológico da infeção pelo VIH.

## CONCLUSÃO

Depois de um período em que se publicaram milhares de artigos sobre as complicações oculares do VIH/SIDA, o interesse por este tema parece ter-se esmorecido, principalmente devido à perceção de que a infeção pelo VIH já não é um problema. A população infetada pelo VIH não para de crescer e a sobrevida destes indivíduos irá aumentar nos próximos anos, pelo que estudos que avaliem as complicações oftalmológicas do VIH/SIDA, sobretudo na era pós-TARc são fundamentais. A retinite a CMV mantém-se um problema importante e preditor forte para a morte em doentes VIH+. Avanços recentes na imagiologia ocular irão permitir esclarecer melhor as alterações anatómicas encontradas na microvasculopatia/disfunção neuro-retiniana e suas associações com as alterações da função visual. Existem também evidências de que os doentes VIH+ sofram um envelhecimento precoce e o olho pode ser um bom modelo para investigação nesta área.



## BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS; 2013.
2. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 Jun 5;30(21):250-2.
3. Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1982 Apr;93(4):393-402.
4. Butler NJ, Thorne JE. Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Nov;23(6):517-22.
5. Whitcup SM. 11 - Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Whitcup RBNM, editor. *Uveitis (Fourth Edition)* [Internet]. Edinburgh: Mosby; 2010 [cited 2014 Oct 19]. p. 161-75. Available from: <http://www.science-direct.com/science/article/pii/B9781437706673000163>
6. Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(11):1069-74.
7. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996 Jan;121(1):35-46.
8. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol.* 2008 Mar;145(3):397-408.
9. Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome--bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2011 Feb;151(2):198-216.e1.
10. Rao NA, Zhang J, Ishimoto S. Role of retinal vascular endothelial cells in development of CMV retinitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:111-123; discussion 124-126.
11. Holland GN, Shuler JD. Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir-treated and untreated patients. *Arch Ophthalmol.* 1992 Oct;110(10):1435-42.
12. Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:623-83.
13. Buhles WC. Compassionate use: a story of ethics and science in the development of a new drug. *Perspect Biol Med.* 2011;54(3):304-15.
14. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, Thorne JE, Bardsley M, Jabs DA, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2011 Oct;152(4):628-637.e1.
15. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, Ferris FL, Walton RC, Remaley NA, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1994 Dec;112(12):1531-9.
16. Freeman WR, Friedberg DN, Berry C, Quiceno JJ, Behette M, Fullerton SC, et al. Risk factors for development of rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1993 Dec 15;116(6):713-20.
17. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, Thorne JE, Danis RP, Meinert CL, et al. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jun;153(6):1016-1024.e5.
18. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2005 May;112(5):771-9.
19. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology.* 2004 Dec;111(12):2224-31.
20. Sezgin E, Jabs DA, Hendrickson SL, Van Natta M, Zdanov A, Lewis RA, et al. Effect of host genetics on the development of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 2010 Aug 15;202(4):606-13.
21. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology.* 2010 Nov;117(11):2152-2161.e1-2.
22. Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, Yu F, Goldenberg DT, Gupta A, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol.* 2008 Jan;145(1):12-22.
23. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology.* 2004 Dec;111(12):2232-9.
24. Thorne JE, Holbrook JT, Jabs DA, Kempen JH, Nichols C, Meinert CL, et al. Effect of cytomegalovirus retinitis on the risk of visual acuity loss among patients with

- AIDS. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):591–8.
25. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jun;94(6):678–84.
  26. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251–61.
  27. Goldberg DE, Smithen LM, Angelilli A, Freeman WR. HIV-associated retinopathy in the HAART era. *Retina Phila Pa*. 2005 Aug;25(5):633–649; quiz 682–683.
  28. Kempen JH, Min Y-I, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):684–94.
  29. Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioğlu OO, Freeman WR. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):334–9.
  30. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):780–6.
  31. Fonollosa A, Giralt J, Pelegrín L, Sánchez-Dalmau B, Segura A, García-Arumí J, et al. Ocular syphilis--back again: understanding recent increases in the incidence of ocular syphilitic disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Jun;17(3):207–12.
  32. Kunkel J, Schürmann D, Pleyer U, Rütger K, Kneifel C, Krause L, et al. Ocular syphilis--indicator of previously unknown HIV-infection. *J Infect*. 2009 Jan;58(1):32–6.
  33. Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, Davis BT, Lobo A-M, Kunkel J, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. *Sex Transm Infect*. 2011 Feb;87(1):4–8.
  34. Chen J, Lee L. Posterior placoid chorioretinitis: An unusual ocular manifestation of syphilis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2008 Sep;2(3):669–73.
  35. Eandi CM, Neri P, Adelman RA, Yannuzzi LA, Cunningham ET, International Syphilis Study Group. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: report of a case series and comprehensive review of the literature. *Retina Phila Pa*. 2012 Oct;32(9):1915–41.
  36. Li JZ, Tucker JD, Lobo A-M, Marra CM, Davis BT, Papaliadis GN, et al. Ocular syphilis among HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Aug 15;51(4):468–71.
  37. Cunningham ET. HIV/AIDS and the Eye: A Global Perspective. San Francisco, Calif: Oxford University Press; 2002. 148 p.
  38. Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos RY. Acquired immune deficiency syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease. *Ophthalmology*. 1985 Apr;92(4):472–84.
  39. Kim A, Dadgostar H, Holland GN, Wenby R, Yu F, Terry BG, et al. Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: altered erythrocyte aggregation and deformability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Sep;47(9):3927–32.
  40. Sezgin E, Hendrickson SL, Jabs DA, Van Natta ML, Lewis RA, Troyer JL, et al. Effect of host genetics on incidence of HIV neuroretinal disorder in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Aug;54(4):343–51.
  41. Hendrickson SL, Jabs DA, Van Natta M, Lewis RA, Wallace DC, O'Brien SJ. Mitochondrial haplogroups are associated with risk of neuroretinal disorder in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Apr 1;53(4):451–5.
  42. Plummer DJ, Bartsch DU, Azen SP, Max S, Sadun AA, Freeman WR. Retinal nerve fiber layer evaluation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Am J Ophthalmol*. 2001 Feb;131(2):216–22.
  43. Besada E, Shechtman D, Black G, Hardigan PC. Laser scanning confocal ophthalmoscopy and polarimetry of human immunodeficiency virus patients without retinopathy, under antiretroviral therapy. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2007 Mar;84(3):189–96.
  44. Kozak I, Bartsch D-UG, Cheng L, McCutchan A, Weinreb RN, Freeman WR. Scanning laser polarimetry demonstration of retinal nerve fiber layer damage in human immunodeficiency virus-positive patients without infectious retinitis. *Retina Phila Pa*. 2007 Dec;27(9):1267–73.
  45. Kozak I, Bartsch D-U, Cheng L, Kosobucki BR, Freeman WR. Objective analysis of retinal damage in HIV-positive patients in the HAART era using OCT. *Am J Ophthalmol*. 2005 Feb;139(2):295–301.
  46. Faria E Arantes TE, Garcia CR, Mello PA de A, Muccioli C. Structural and functional assessment in HIV-infected patients using optical coherence tomography and frequency-doubling technology perimetry. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr;149(4):571–576.e2.
  47. Falkenstein IA, Bartsch D-U, Azen SP, Dustin L, Sadun AA, Freeman WR. Multifocal electroretinography in HIV-positive patients without infectious retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):579–88.
  48. Mutlukan E, Dhillon B, Aspinall P, Cullen JF. Low

- contrast visual acuity changes in human immuno-deficiency virus (HIV) infection. *Eye Lond Engl*. 1992;6 (Pt 1):39–42.
49. Quiceno JI, Capparelli E, Sadun AA, Munguia D, Grant I, Listhaus A, et al. Visual dysfunction without retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992 Jan 15;113(1):8–13.
  50. Mueller AJ, Plummer DJ, Dua R, Taskintuna I, Sample PA, Grant I, et al. Analysis of visual dysfunctions in HIV-positive patients without retinitis. *Am J Ophthalmol*. 1997 Aug;124(2):158–67.
  51. Shah KH, Holland GN, Yu F, Van Natta M, Nusinowitz S, Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006 Aug;142(2):284–92.
  52. Freeman WR, Van Natta ML, Jabs D, Sample PA, Sadun AA, Thorne J, et al. Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Am J Ophthalmol*. 2008 Mar;145(3):453–62.
  53. Kalyani PS, Holland GN, Fawzi AA, Arantes TEF, Yu F, Sadun AA, et al. Association between retinal nerve fiber layer thickness and abnormalities of vision in people with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol*. 2012 Apr;153(4):734–742, 742.e1.
  54. Sommerhalder J, Baglivo E, Barbey C, Hirschel B, Roth A, Pelizzone M. Colour vision in AIDS patients without HIV retinopathy. *Vision Res*. 1998 Nov;38(21):3441–6.
  55. Brodie SE, Friedman AH. Retinal dysfunction as an initial ophthalmic sign in AIDS. *Br J Ophthalmol*. 1990 Jan;74(1):49–51.
  56. Geier SA, Nöhmeier C, Lachenmayr BJ, Klauss V, Goebel FD. Deficits in perimetric performance in patients with symptomatic human immunodeficiency virus infection or acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1995 Mar;119(3):335–44.
  57. Plummer DJ, Sample PA, Arévalo JF, Grant I, Quiceno JI, Dua R, et al. Visual field loss in HIV-positive patients without infectious retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1996 Oct;122(4):542–9.
  58. Sample PA, Plummer DJ, Mueller AJ, Matsubara KI, Sadun A, Grant I, et al. Pattern of early visual field loss in HIV-infected patients. *Arch Ophthalmol*. 1999 Jun;117(6):755–60.
  59. Falkenstein I, Kozak I, Kayikcioglu O, Cheng L, Bartsch DU, Azen SP, et al. Assessment of retinal function in patients with HIV without infectious retinitis by multifocal electroretinogram and automated perimetry. *Retina Phila Pa*. 2006 Oct;26(8):928–34.
  60. Holland GN, Kappel PJ, Van Natta ML, Palella FJ, Lyon AT, Shah KH, et al. Association between abnormal contrast sensitivity and mortality among people with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2010 May;149(5):807–16.
  61. Moschos MM, Margetis I, Markopoulos I, Moschos MN. Optical coherence tomography and multifocal electroretinogram study in human immunodeficiency virus-positive children without infectious retinitis. *Clin Exp Optom J Aust Optom Assoc*. 2011 May;94(3):291–5.
  62. Gomez ML, Mojana F, Bartsch D-U, Freeman WR. Imaging of long-term retinal damage after resolved cotton wool spots. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2407–14.
  63. Pathai S, Gilbert C, Weiss HA, McNally M, Lawn SD. Differing spectrum of HIV-associated ophthalmic disease among patients starting antiretroviral therapy in India and South Africa. *Trop Med Int Health TM IH*. 2011 Mar;16(3):356–9.
  64. Heiden D, Saranchuk P, Tun N, Audoin B, Cohn J, Durier N, et al. We urge WHO to act on cytomegalovirus retinitis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e76–77.
  65. Lewallen S, Courtright P. HIV and AIDS and the eye in developing countries: a review. *Arch Ophthalmol*. 1997 Oct;115(10):1291–5.
  66. Bekele S, Gelaw Y, Tessema F. Ocular manifestation of HIV/AIDS and correlation with CD4+ cells count among adult HIV/AIDS patients in Jimma town, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2013;13:20.
  67. Nagaiah G, Stotler C, Orem J, Mwanda WO, Remick SC. Ocular surface squamous neoplasia in patients with HIV infection in sub-Saharan Africa. *Curr Opin Oncol*. 2010 Sep;22(5):437–42.

Os autores não têm interesse comercial nos produtos mencionados

Os autores declaram a cedência dos direitos de autor à revista SPO

## CONTACTO

João Nobre Cardoso  
 Centro de Responsabilidade de Oftalmologia – Hospital  
 Garcia de Orta E.P.E.  
 Avenida Torrado da Silva  
 2801-951 Almada, Portugal

joaoncardoso@sapo.pt