



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES
VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

ANNAMARIA CIMINELLI BARBOSA

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DOS PACIENTES IDOSOS COM
INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NO PERÍODO DE 2017-2018**

RIO DE JANEIRO
2018

ANNAMARIA CIMINELLI BARBOSA

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DOS PACIENTES IDOSOS COM
INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NO PERÍODO DE 2017-2018**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV / aids e Hepatites Virais do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Infecção HIV / aids e Hepatites Virais.

Orientador: Prof. Dr. Walter de Araújo Eyer Silva

Co orientador: Prof. Dr. Giovanni Nicola Umberto Italiano Colombini

RIO DE JANEIRO
2018

ANNAMARIA CIMINELLI BARBOSA

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DOS PACIENTES IDOSOS COM
INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NO PERÍODO DE 2017-2018**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV / aids e Hepatites Virais do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Infecção HIV / aids e Hepatites Virais, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Prof. Dr. Arlindo José Freire Portes
Universidade Estácio de Sá - UNESA

DEDICATÓRIA

A Deus, soberano sobre todas as coisas.

Ao meu esposo, Renato Sztern, por ser o maior incentivador deste projeto e aos meus pais Lucia e Anibal, pelas oportunidades, princípios e apoio em todas as etapas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as bênçãos.

Ao meu esposo, Renato Sztern, pelo apoio incondicional em todas as horas.

Aos meus pais, Lucia Ciminelli Barbosa e Anibal Prata Barbosa, pelo incentivo e exemplo de família e profissionalismo.

Ao professor Walter Eyer pelos ensinamentos, presteza na orientação e disponibilidade durante toda a realização deste trabalho.

Ao amigo, co orientador e professor Giovanni Colombini pela paciência, disponibilidade, sabedoria, ensinamentos e motivação.

Ao professor Fernando Raphael de Almeida Ferry por ter despertado em mim o interesse na realização deste projeto e pelo apoio durante toda a caminhada.

Ao professor Mario Motta pelos ensinamentos transmitidos, suporte acadêmico e incentivo à pesquisa durante o período de especialização em oftalmologia.

Ao professor Marco Areal pelo estímulo e auxílio no início desta jornada.

Aos meus pacientes por viabilizarem a realização deste estudo.

A todos os colegas da Imunologia e da Oftalmologia do HUGG pelo carinho e cooperação.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Teresa de Calcuta)

RESUMO

Barbosa, Annamaria Ciminelli. Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no período de 2017-2018. Dissertação (Mestrado Profissional em Infecção HIV / aids e Hepatites Virais). Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2018.

Introdução: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é responsável por várias alterações oculares capazes de causar importante prejuízo da função visual. Apesar dos inúmeros avanços terapêuticos que promoveram queda das taxas de mortalidade e maior expectativa de vida dos pacientes, a infecção pelo HIV continua sendo um importante problema de saúde pública. Nesse sentido, torna-se de extrema relevância o estudo das alterações oculares apresentadas por essa população que está em nítido crescimento: idosos infectados pelo HIV.

Objetivos: Identificar e descrever as alterações oculares em idosos com HIV ou aids através de exame oftalmológico ambulatorial. Avaliar a associação entre as alterações oculares encontradas e o nível de linfócitos T CD4, adesão a terapia antirretroviral, características demográficas e tempo de doença.

Métodos: Estudo de uma série de casos de 40 pacientes idosos (maior ou igual a 60 anos) com infecção pelo HIV. O estudo foi realizado nos ambulatórios de oftalmologia e imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no período de janeiro de 2017 a junho de 2018. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de oftalmologia e submetidos ao exame oftalmológico básico completo incluindo: anamnese, acuidade visual com e sem correção, motilidade ocular, reflexo pupilar, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0.

Resultados: Foram examinados 40 pacientes (n=40) que apresentaram média de idade de 64,7 anos (desvio padrão: 5,1 anos), com idades entre 60 e 78

anos e diagnóstico de infecção pelo HIV em média há 16.6 anos (desvio padrão: 7,0 anos). A maioria dos pacientes examinados possui visão normal (n=22; 55%) e pressão intraocular (PIO) normal (entre 11 e 21 mmHg). As principais queixas dos pacientes durante a anamnese foram: embaçamento visual (n=20; 50%), redução da acuidade visual (n=19; 47.5 %), prurido ocular (n=11; 27.5%), lacrimejamento (n=10; 25%) e ardência (n=10; 25%). As alterações evidenciadas na biomicroscopia mais frequentes foram catarata (n=37; 92.5%), seguida de olho seco (n=13; 32.5%). Na fundoscopia encontrou-se 43,8 % de alterações da vascularização retiniana, 43.8 % de alterações relacionadas ao nervo óptico e 31,3% relacionadas ao pólo posterior da retina.

Conclusão: Alterações oculares foram comuns na nossa casuística. Acreditamos que as grandes frequências de alterações oculares encontradas na nossa série de pacientes possam ser justificadas pela sinergia entre a infecção pelo HIV e a idade avançada. Entretanto, são necessários estudos adicionais para investigar a alta frequência destas manifestações oculares.

Palavras-chave: Idoso. HIV. aids. Anormalidades oculares

ABSTRACT

Barbosa, Annamaria Ciminelli. Ophthalmological manifestations of elderly patients with human immunodeficiency virus infection in the Gaffrée and Guinle University Hospital in the period 2017-2018. Dissertação (Mestrado Profissional em Infecção HIV / aids e Hepatites Virais). Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2018.

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection is responsible for several ocular changes that can cause significant impairment of visual function. Despite the numerous therapeutic advances that have led to lower mortality rates and longer life expectancy, HIV infection remains a major public health problem. In this sense, it is extremely important to study the ocular changes presented by this population that is in sharp growth: HIV-infected elderly.

Objectives: To identify and describe ocular changes in the elderly with HIV or aids through ophthalmologic examination. To evaluate the association between the ocular alterations found and the level of CD4 lymphocytes, adherence to antiretroviral therapy, demographic characteristics and time of disease.

Methods: A case series of 40 elderly patients (60 years or older) with HIV infection. The study was carried out at the ophthalmology and immunology outpatient clinics of the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG) from January 2017 to June 2018. The patients were attended at the ophthalmology clinic and underwent a complete basic ophthalmological exam including anamnesis, visual acuity with and without correction, ocular motility, pupillary reflex, biomicroscopy, aplanation tonometry and fundoscopy. Statistical analyses were performed using the statistical software SPSS 20.0.

Results: A total of 40 patients (n = 40) who were at a mean age of 64.7 years (standard deviation: 5.1 years), aged between 60 and 78 years, and a diagnosis of HIV infection on average 16.6 years (standard deviation: 7.0 years). Most of the patients examined had normal vision (n= 22; 55%) and normal intraocular pressure (IOP) (between 11 and 21 mmHg). The main complaints of patients during anamnesis were visual blurring (n=20; 50%), visual acuity reduction

(n=19; 47.5%), ocular itchiness (n=11; 27.5%), tearing (n=10; 25%) and burning (n=10; 25%). The most frequent changes in biomicroscopy were cataract (n=37; 92.5%), followed by dry eye (n=13; 32.5%). The funduscopy found 43.8% of retinal vascularization alterations, 43.8% of alterations related to the optic nerve and 31.3% related to retinal posterior pole.

Conclusion: Ocular changes were common in our series. We believe that the high frequencies of ocular changes found in our series of patients may be justified by the synergy between HIV infection and old age. However, additional studies are needed to investigate the high frequency of these ocular manifestations

Keywords: Elderly. HIV. aids. Ocular abnormalities

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição dos idosos por status de ectoscopia, motilidade ocular, reflexo pupilar e fundo de olho 45
Gráfico 2	Porcentagem de sintomas e resultados da biomicroscopia 47
Gráfico 3	Distribuição dos idosos por número de manifestações oculares ...48
Gráfico 4	Distribuição dos idosos por acuidade visual do pior olho, segundo tempo de uso de terapia antirretroviral em anos 54
Gráfico 5	Distribuição das alterações de fundo de olho evidenciadas ao exame ocular.....56
Gráfico 6	Distribuição das alterações de nervo óptico evidenciadas ao exame ocular.....56
Gráfico 7	Distribuição das alterações vasculares da retina evidenciadas ao exame ocular.....57
Gráfico 8	Distribuição das alterações de retina periférica evidenciadas ao exame ocular.....57
Gráfico 9	Distribuição das alterações de polo posterior da retina evidenciadas ao exame ocular.....58

Gráfico 10	Distribuição das alterações de biomicroscopia evidenciadas ao exame ocular.....	58
Gráfico 11	Distribuição das alterações corneanas evidenciadas ao exame ocular.....	59
Gráfico 12	Distribuição das alterações do cristalino evidenciadas ao exame ocular.....	59
Gráfico 13	Distribuição das alterações da íris evidenciadas ao exame ocular	60
Gráfico 14	Distribuição das alterações palpebrais evidenciadas ao exame ocular.....	60
Gráfico 15	Distribuição das alterações conjuntivais evidenciadas ao exame ocular.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes por sexo e tempo decorrido do último exame ocular	42
Tabela 2	Distribuição dos pacientes por acuidade visual e pressão intra-ocular.....	43
Tabela 3	Distribuição dos idosos por ectoscopia, motilidade ocular, reflexo pupilar e fundo de olho	44
Tabela 4	Porcentagem dos sintomas e resultados da biomicroscopia	46
Tabela 5	Medidas – Resumo da idade e variáveis clínicas	48
Tabela 6	Distribuição dos idosos por manifestações oculares segundo características	49
Tabela 7	Distribuição dos idosos por resultados da biomicroscopia, segundo nível de T CD4	50
Tabela 8	Distribuição dos idosos por resultados da biomicroscopia, segundo faixa etária	51

Tabela 9	Distribuição dos idosos por doenças evidenciadas na biomicroscopia segundo a classificação internacional de doenças (CID10).....	52
Tabela 10	Distribuição dos idosos por doenças evidenciadas na fundoscopia, segundo a classificação internacional de doenças (CID10).....	52
Tabela 11	Distribuição dos idosos por sintomas e acuidade visual do pior olho, segundo tempo de uso de terapia antirretroviral	53
Tabela 12	Distribuição dos idosos por sintomas, segundo momento de uso de terapia antirretroviral.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

AV – Acuidade visual

AZT – Zidovudina

CAAE – Certificado de apresentação para apreciação ética

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CMV – Citomegalovírus

CS – Ceratoconjuntivite seca

CV – Carga viral

CVC – Campo visual computadorizado

DDI – Didanosina

DMRI – Degeneração macular relacionada a idade

DR – Descolamento de retina

DST – Doença sexualmente transmissível

DVP – Descolamento de vítreo posterior

EMC – Edema macular cistóide

EPR – Epitélio pigmentado da retina

EV – Endovenoso

FO – Fundo de olho

HA – Humor aquoso

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

HZ – Herpes zoster

IP – Inibidores da protease

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ITRN – Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos

ITRNN – Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

IV – Intravítreo

MS – Ministério da Saúde

NAR – Necrose aguda de retina

NO – Nervo óptico

NOI – Neuropatia óptica isquêmica

NREP – Necrose retiniana externa progressiva

ORVCR – Oclusão de ramo da veia central da retina

OD – Olho direito

OE – Olho esquerdo

OVCR – Oclusão de veia central da retina

PCR – Proteína C reativa

PIO – Pressão intraocular

RNA – Ácido ribonucleico
SK – Sarcoma de Kaposi
SNC – Sistema nervoso central
SPSS - Statistical package for the social sciences
TARV – Terapia antirretroviral
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
URI – Uveíte de recuperação imune
VDRL – Veneral disease research laboratory

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	HIV/AIDS.....	18
1.2	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS HIV/aids.....	19
1.3	MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM HIV/ aids SEM USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	20
1.3.1	RETINOPATIA DO HIV.....	21
1.3.2	CITOMEGALOVIRUS.....	22
1.3.3	TOXOPLASMOSE	23
1.3.4	SARCOMA DE KAPOSI	24
1.3.5	HERPES VIRUS.....	24
1.3.5.1	HERPES ZOSTER.....	24
1.3.5.2	HERPES SIMPLES.....	25
1.3.5.3	NECROSE RETINIANA EXTERNA PROGRESSIVA.....	26
1.3.6	SÍFILIS.....	26

1.4	MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM HIV/aids EM USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	27
1.4.1	INFEÇÕES OCULARES.....	27
1.4.2	UVEITE DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA.....	28
1.5	MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM HIV/aids DE ACORDO COM NÍVEIS DE CD4.....	30
1.6	EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	31
1.6.1	EFEITOS ADVERSOS SISTÊMICOS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	31
1.6.2	EFEITOS ADVERSOS OCULARES DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	32
1.7	MANIFESTAÇÕES OCULARES EM IDOSOS SEM HIV/aids.....	33
1.8	O PACIENTE IDOSO E O HIV.....	36
2.	OBJETIVOS	38
2.1	OBJETIVO GERAL.....	38
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
3.	METODOLOGIA	39
3.1	TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	39
3.2	ASPECTOS ÉTICOS	39
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	39
3.4	PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS A SEREM UTILIZADOS.....	40
3.5	ANÁLISE.....	40
4.	RESULTADOS	42
4.1	PERFIL DOS PACIENTES	42
4.2	ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES OCULARES E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HIV	49
5.	DISCUSSÃO	62

6.	CONCLUSÕES	68
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1. INTRODUÇÃO

1.1 HIV/aids

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) é uma doença do sistema imunológico humano causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A doença foi reconhecida pela primeira vez em nos Estados Unidos em 1981, quando o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) relataram a ocorrência inexplicada de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e *Sarcoma de Kaposi* em um grupo de homossexuais masculinos previamente saudáveis. Em 1983, isolou-se o vírus HIV de um paciente com linfadenopatia, e em 1984 demonstrou-se claramente que este era o agente etiológico da aids.(Kasper *et al.*, 2004)

O HIV é um vírus de RNA capaz de infectar células do sistema imunológico humano, como o linfócito T CD4, acarretando a queda da produção dessas células, o que torna o organismo vulnerável a infecções oportunistas(Kasper *et al.*, 2004). A infecção pelo HIV se dá após a transferência de fluidos orgânicos de uma pessoa infectada. O vírus é transportado nas células T CD4 infectadas, células dendríticas e macrófagos e, como um vírus livre no sangue, sêmen, líquido vaginal ou leite materno. Ele se propaga mais

comumente pelo intercuro sexual, agulhas contaminadas usadas para a administração de drogas endovenosas, uso de hemoderivados contaminados ou via transplacentária.(Janeway e National Center for Biotechnology Information (U.S.), 2001)

A infecção primária pelo HIV causa uma doença semelhante à gripe, com abundância de vírus no sangue periférico e uma queda marcante nos níveis de T CD4 circulantes. Nesse estágio, o diagnóstico geralmente é descartado, pois ainda não há anticorpos contra o vírus. A viremia aguda causa a ativação de células TCD8, que matam as células infectadas pelo HIV, e, subsequentemente, leva à produção de anticorpos, ou soro conversão. A maioria dos pacientes infectados pelo HIV eventualmente desenvolve aids, após um período de latência, no qual há replicação persistente do vírus e declínio do número de células T CD4. Com poucas células T CD4 remanescentes, o organismo fica susceptível e as infecções oportunistas começam a surgir(Janeway e National Center for Biotechnology Information (U.S.), 2001).

O assombroso crescimento da pandemia do HIV e seu impacto negativo nos coeficientes de morbimortalidade felizmente foi acompanhado por uma explosão de informações nas áreas de virologia, patogenia, tratamento e profilaxia. Em 1986 foi criada a terapia antirretroviral (TARV), que desde então vem sofrendo inúmeras modificações, combinações e aprimoramentos.

Nesse sentido, o desenvolvimento e uso da TARV foi capaz de diminuir a morbidade e mortalidade dos indivíduos infectados pelo HIV, melhorando a qualidade e expectativa de vida desta população, sendo hoje indicada não só para os infectados pelo HIV, mas também como método de prevenção para os que convivem com pacientes HIV positivos.(Saúde, 2016)

Atualmente, a epidemia representa um fenômeno global e dinâmico, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano. Nesse sentido, a aids destaca-se entre as enfermidades infecciosas emergentes pela grande magnitude e extensão dos danos causados às populações e, desde a sua origem, cada uma de suas características e repercussões tem sido exaustivamente discutidas pela comunidade científica e pela sociedade em geral.(Brito *et al.*, 2001)

1.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS HIV/aids

O HIV é um grave problema de saúde pública mundial e, até hoje, já ceifou 36 milhões de vidas. Até meados de 2016, existiam aproximadamente 36,7 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo; destes, um terço, habitantes na África (Janeway e National Center for Biotechnology Information (U.S.), 2001).

No Brasil, a aids é considerada uma doença de notificação compulsória, e desde o início da epidemia, em 1980, a junho de 2017, foram identificados no país 882.810 casos de aids, de acordo com o último Boletim Epidemiológico de 2017. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de aids nos últimos cinco anos. Em 2016 foram notificados 38.776 casos da doença e a taxa de incidência no Brasil foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes. (Saúde, 2017)

Atualmente, ainda há mais casos da doença entre os homens do que entre as mulheres, mas essa diferença vem diminuindo ao longo dos anos. No Brasil, de 1980 até junho de 2017, foram registrados 576.245 (65,3%) casos de aids em homens e 306.444 (34,7%) em mulheres. No período de 2002 a 2008, a razão de sexos, expressa pela relação entre o número de casos de aids em homens e mulheres, manteve-se em 15 casos em homens para cada 10 casos em mulheres; no entanto, a partir de 2009, observa-se uma redução gradual dos casos de aids em mulheres e um aumento nos casos em homens, refletindo-se na razão de sexos, que passou a ser de 22 casos de aids em homens para cada 10 casos em mulheres em 2016 (Saúde, 2017).

A faixa etária em que a aids é mais incidente, em ambos os sexos, é a de 25 a 49 anos de idade. É interessante observar a análise da razão de sexos em jovens de 13 a 19 anos, pois essa é a única faixa etária em que o número de casos de aids é maior entre as mulheres. Tal inversão apresenta-se desde 1998. Em relação aos jovens, os dados apontam que, embora eles tenham elevado conhecimento sobre prevenção da aids e outras doenças sexualmente transmissíveis, há tendência de crescimento do HIV (Saúde, 2017).

Entre os homens, nos últimos dez anos, observou-se um incremento da taxa de detecção entre aqueles de 15 a 19 anos, 20 a 24 anos e 60 anos e mais. Entre as mulheres, verifica-se que nos últimos dez anos a taxa de detecção vem apresentando uma tendência de queda em quase todas as faixas etárias, exceto entre as de 15 a 19 e 60 anos e mais: nestas, foram observados aumentos de 13,9% entre as mais jovens e de 14,3% entre as de maior faixa de idade, quando comparados os anos de 2006 e 2016(Saúde, 2017).

Nos últimos 10 anos as maiores taxas de detecção de aids foram observadas entre aqueles com 30 a 49 anos. Entretanto, observa-se uma tendência de queda na taxa daqueles com 30 a 39 anos e uma leve estabilização entre aqueles com 40 a 49 anos. Além disso, observa-se uma tendência de aumento nas taxas de detecção entre os jovens de 15 a 24 anos e entre os adultos com 50 anos ou mais(Saúde, 2017).

A avaliação do perfil de mortalidade por aids segundo faixa etária mostra que a taxa de mortalidade nos últimos 10 anos vem diminuindo em diversos grupos etários, principalmente entre os mais jovens. A taxa de mortalidade entre os indivíduos menores de 9 anos de idade é a menor dentre todos os outros segmentos de idade, e de 2003 para 2016 apresentou uma diminuição de aproximadamente 50%, independentemente do gênero, provavelmente devido aos cuidados do parto e introdução de TARV precocemente. Em relação aos homens, dentre as faixas que apresentaram aumento, destacam-se a de 55 a 59 anos e a de 60 anos ou mais, que apresentaram aumento de 22,7% e 33,3%, respectivamente. Entre as mulheres, observa-se redução na taxa de mortalidade nas faixas etárias de até 9 anos e de 20 a 34 anos. As demais apresentaram aumento de 2003 para 2016, com destaque para a de 60 anos ou mais, que apresentou aumento de 81,3%.(Saúde, 2017)

Diante destes dados epidemiológicos, pode-se perceber o aumento da incidência de infecção pelo HIV em mulheres e idosos, acompanhada pelo incremento das taxas de mortalidade nesta mesma população. Tal mudança no perfil epidemiológico da aids, que antes era considerada uma doença de homens jovens, desperta um novo interesse de saúde pública e direcionamento dos programas de HIV/aids à população feminina e idosa.(Saúde, 2017)

1.3 MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM HIV/aids SEM USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

As primeiras descrições das manifestações oculares da infecção pelo HIV datam de 1982, quando foram descritos casos de retinite por citomegalovírus (CMV), periflebite retiniana e sarcoma de Kaposi conjuntival. Após este relato, diversos estudos surgiram descrevendo complicações oculares da infecção pelo HIV em quase todas as partes do olho e de seus anexos.(Matos *et al.*, 1999)

Manifestações oculares são comuns na aids e antes do advento da TARV, as doenças oculares associadas à infecção pelo HIV chegavam a atingir 70% a 80% dos pacientes em algum ponto de sua doença, representando um importante fator de morbidade(Matos *et al.*, 1999). O envolvimento ocular na aids é diverso e, basicamente, compreende: infecções oportunistas secundárias (citomegalovírus, toxoplasmose, retinites herpéticas), alterações da microvasculatura (periflebite, exsudatos algodinosos) e tumores, principalmente o sarcoma de Kaposi conjuntival e os linfomas. As alterações neurooftalmológicas geralmente são secundárias à lesão do sistema nervoso central.(Arruda *et al.*, 2004)

Após a introdução da TARV, estudos indicam redução de até 95% na incidência de algumas complicações oculares relacionadas ao HIV.(Nguyen *et al.*, 2000) Apesar desta redução, a investigação de lesões oculares nos pacientes com HIV continua a ser muito importante, devido a sua alta frequência e extrema gravidade na função visual, causando até mesmo cegueira.(Acharya *et al.*, 2012)

Diante disso, o tratamento oftalmológico se faz necessário a fim de prevenir a perda visual, evitando a deterioração da qualidade de vida do paciente HIV positivo e, muitas vezes, servindo como auxílio diagnóstico das manifestações sistêmicas.

1.3.1 RETINOPATIA DO HIV

Desde a descrição inicial das alterações retinianas em pacientes com aids, tornou-se cada vez mais evidente que a microangiopatia retiniana está presente na maioria dos pacientes. Diversos estudos documentaram um exame ocular anormal em 50 a 100% dos pacientes com aids. A retinopatia não infecciosa observada em pacientes com HIV tem sido descrita como "retinopatia por HIV" e consiste principalmente de manchas de algodonosas e hemorragias intrarretinianas. (Jabs, 1995)

As manchas algodonosas têm sido descritas como a manifestação mais comum no exame oftalmoscópico de pacientes com HIV sem sintomas oculares.(Jabs, 1995) Estas manchas representam o sinal clínico de acúmulos localizados de detritos do metabolismo axoplásmico.(Mcleod *et al.*, 1977). Esse dano à camada de fibras nervosas da retina geralmente é causado por isquemia retiniana. Estudos histopatológicos de pequenos vasos da retina em pacientes com aids revelam edema das células endoteliais, duplicação da lâmina basal e perda de pericitos. Neste sentido, a infecção das células endoteliais da retina sugere um papel direto do HIV na patogênese das alterações vasculares e indica uma quebra da barreira uveovascular, representando um risco aumentado de infecções oportunistas.(Glasgow e Weisberger, 1994).

A retinopatia por HIV é um quadro assintomático que muitas vezes constitui um achado do exame oftalmológico e não demanda tratamento específico, somente o controle imunológico da infecção com a TARV.(Freeman *et al.*, 1989)

1.3.2 CITOMEGALOVÍRUS

De todas as manifestações oftalmológicas do HIV, as retinopatias infecciosas são as mais devastadoras e responsáveis por grande morbidade visual. Destas, a retinite por CMV é a mais comum, com estudos

epidemiológicos na era pré-TARV que indicam uma incidência em doentes com linfócitos T CD4+ < 50 células/ mm³ da ordem de 0,20 pessoas/ano, cerca de 30% de todos os doentes com aids.

Antes do surgimento da TARV, os doentes tinham uma expectativa de vida muito reduzida quando recebiam o diagnóstico de retinite por CMV, pois esta era uma manifestação tardia da história natural da infecção pelo HIV.(Cardoso, 2014) Embora outros órgãos pudessem ser afetados pelo CMV em doentes com aids, causando colite, esofagite, encefalite e pneumonite, o olho era o órgão mais afetado: 80% dos pacientes com aids e infecção pelo CMV apresentavam envolvimento ocular. Apesar de poder existir variação do aspeto clínico das lesões retinianas causadas pelo CMV, geralmente ocorre uma lesão branca perivascular com várias hemorragias retinianas e áreas de atrofia da retina, descritas com aspecto “queijo em ketchup”.(Cardoso, 2014)

A ausência de reação inflamatória exuberante em doentes gravemente imunocomprometidos contrasta com outras infeções intraoculares como a retinocoroidite por *Toxoplasma gondii* em doentes imunocompetentes. Contrariamente a outras retinopatias infecciosas que são normalmente multifocais, a retinite por CMV inicia como uma única lesão retiniana e dissemina-se de forma centrífuga. O CMV fica alojado na periferia da lesão e, sem reconstituição imune ou terapêutica contra o vírus, espalha-se para a retina adjacente. O resultado final é a necrose da retina e destruição das áreas infectadas. Se não tratada, a retinite por CMV progride e quase sempre causa cegueira nas fases mais avançadas. (Junqueira, 2008)

A principal causa de perda da acuidade visual (AV) na retinite a CMV é a necrose da fóvea ou do nervo óptico. O tratamento tido como padrão ouro na terapêutica contra o CMV é Ganciclovir administrado de forma endovenosa (EV). No entanto, este fármaco apenas inativa o CMV mas não o elimina do olho, razão pela qual deve ser mantido indefinidamente, enquanto ainda existir imunossupressão (T CD4 < 200 células/ mm³). (Cardoso, 2014)

1.3.3 TOXOPLASMOSE

O *Toxoplasma gondii* é um importante agente patogênico que pode causar doença sistêmica e ocular em indivíduos imunocompetentes e imunodeficientes. A toxoplasmose pode ser uma doença agressiva e frequentemente fulminante em indivíduos com aids, causando infecção do sistema nervoso central, infecção visceral e dos nódulos linfáticos (Cardoso, 2014).

A toxoplasmose ocular é a causa mais comum de retinocoroidite em paciente não imunocomprometido, sendo responsável por 30% a 50% de todas as uveítes posteriores. Em pacientes com aids, a toxoplasmose do sistema nervoso central é a causa mais frequente de lesão cerebral focal, principalmente quando a contagem de linfócitos T CD4 é menor que 100 células/mm³, e a retinocoroidite toxoplásmica, uma das mais importantes inflamações oculares secundárias. A toxoplasmose ocular é normalmente uma doença de acometimento unilateral, porém em indivíduos imunodeprimidos o acometimento pode ser bilateral. Nestes indivíduos a lesão retiniana é extensa e pode causar importante acometimento da função visual caso não seja tratada.(Zajdenweber *et al.*, 2005)

Na aids, a retinocoroidite por toxoplasmose caracteriza-se geralmente pela presença de lesões branco-floconosas, com quase nenhuma inflamação vítrea ou hemorragia retiniana, sendo as lesões cicatriciais pouco pigmentadas. Esse aspecto difere da lesão ativa, típica, caracterizada por foco solitário, exsudativo, necrosante de retinocoroidite, adjacente a uma lesão cicatricial, acompanhada de reação vítrea inflamatória moderada a grave, dos pacientes imunocompetentes.(Alves *et al.*, 2010)

O regime clássico para o tratamento da toxoplasmose ocular consiste em terapia tripla: pirimetamina (dose de ataque: 50-100 mg; dose de tratamento: 25-50 mg / dia), sulfadiazina (dose de ataque: 2-4 g; dose de tratamento: 1,0 g 4 vezes ao dia) e prednisona (dose de tratamento: 0,5-1,0 mg / kg / dia, dependendo da gravidade da inflamação). O ácido folínico (5 mg a cada dois dias) é adicionado para tentar prevenir a leucopenia e a trombocitopenia que podem ser induzidas pelo uso da pirimetamina. Há um tratamento alternativo com sulfametoxazol-trimetoprim (dose de tratamento: 160 mg / 80 mg duas vezes ao dia) e prednisona que no Brasil é utilizado

frequentemente devido ao custo elevado do tratamento clássico e indisponibilidade farmacêutica das medicações. Pacientes com HIV / aids necessitam de tratamento sistêmico prolongado, dada a frequente associação da doença ocular com envolvimento cerebral (56%) e a frequência de doença ocular recorrente quando a medicação antitoxoplásmica é descontinuada.(Stanford *et al.*, 2003)

1.3.4 SARCOMA DE KAPOSI

O *sarcoma de Kaposi* (SK) é um tumor mesenquimal, causado pelo vírus *herpes tipo 8*, considerado uma neoplasia definidora da aids. O local mais comum de acometimento inicial é a pele, podendo em alguns casos haver comprometimento visceral, oral ou ganglionar (Tancredi *et al.*, 2017).

Ocorre em 9% dos pacientes com HIV e é definido como uma lesão violácea ou azulada na conjuntiva ou nas pálpebras e pode ser confundido com uma hemorragia subconjuntival, granuloma piogênico ou linfangioma. (Mocroft *et al.*, 2004)

Apesar de avanços tecnológicos, ainda não há um tratamento único e eficaz para esta doença em indivíduos com aids. A escolha do tratamento geralmente é individualizada de acordo com a gravidade do caso, extensão e localização das lesões e grau de comprometimento da imunidade (Fonseca B.A.L., 1999). A radioterapia sempre foi a primeira opção para tratamento do SK localizado, apresentando ótimos resultados (Holecek e Harwood, 1978). No entanto, outros tratamentos podem ser utilizados de acordo com o acometimento específico do SK como injeção local de vincristina, uso de Interferon-alfa sistêmico ou tópico, crioterapia e excisão cirúrgica. (Mowatt, 2013)

1.3.5 HERPES VÍRUS

1.3.5.1 HERPES ZOSTER

O *herpes zoster* é uma infecção comum causada pelo *herpes vírus* também responsável pela varicela. É um membro da família *Herpesviridae*, assim como o vírus *herpes simplex*, vírus *Epstein-Barr* e *citomegalovírus*. (Shaikh e Ta, 2002)

O processo fisiológico normal de envelhecimento, a má nutrição e a deficiência imunológica estão associados a manifestação clínica do zoster, que geralmente se encontra inativo e latente em gânglios neurosensoriais. O herpes zoster oftálmico ocorre por reativação do vírus latente nos gânglios do trigêmeo (divisão oftálmica do nervo). O vírus danifica o olho e as estruturas adjacentes pela inflamação perineural e intraneural dos nervos sensoriais. (Naumann *et al.*, 1968)

O herpes zoster oftálmico representa aproximadamente 10 a 25% de todos os casos de herpes zoster. Está associado a uma erupção dermatológica clássica, porém, alguns pacientes podem apresentar achados oftalmológicos limitados principalmente à córnea. O acometimento ocular mais grave acontece quando há envolvimento do ramo nasociliar deste nervo, que pode ser procedido pelo sinal de Hutchinson (envolvimento da ponta do nariz). As lesões oculares mais comuns são vesículas palpebrais, blefarite, conjuntivite, esclerite, ceratite corneana e uveíte anterior. (Sandor *et al.*, 1986)

O tratamento é feito com antivirais sistêmicos e antidepressivos tricíclicos para inibir o componente infeccioso, inflamatório e a dor. O valaciclovir tem maior biodisponibilidade e é utilizado na dose de 1.000 mg três vezes ao dia por 7 ou 14 dias. (Beutner *et al.*, 1995). Em pacientes imunocomprometidos, o aciclovir endovenoso é recomendado (1.500 mg dividido em três doses, por 7 a 10 dias) seguido por aciclovir oral (800 mg por via oral cinco vezes ao dia) por 14 semanas (Balfour *et al.*, 1983).

A incidência de herpes zoster na população em geral é de 1,5 a 3 por 1000, e ocorre 8 a 10 vezes mais em pacientes com 60 anos ou mais. Pacientes com HIV têm taxas de incidência de zoster muito mais altas (até 10 vezes maiores) do que a população geral. Antes da introdução da TARV essas taxas relatadas variavam entre 29,4 e 51,5 por 1.000 indivíduos. A deterioração imunológica associada à progressão da doença pode mimetizar a

imunosenescência associada à idade observada na população idosa e dessa forma explicar o aumento da incidência de zoster observada na população com HIV. (Wiafe, 2003; Gebo *et al.*, 2005)

1.3.5.2 NECROSE AGUDA DE RETINA

A causa mais comum da síndrome de necrose aguda de retina (NAR) é o vírus da *Varicela Zoster*, seguida pelo vírus *Herpes Simples 1 e 2*. Podemos definir a NAR como uma vasculite oclusiva severa que primariamente afeta as artérias retinianas e coroidianas, levando ao desenvolvimento de uma retinite necrozante. A NAR pode ocorrer em qualquer idade ou sexo e, na maioria dos casos, tem acometimento inicial unilateral, podendo também ser bilateral.

Embora esta patologia possa acometer indivíduos imunocompetentes, atualmente é descrita em indivíduos com imunossupressão de qualquer natureza, como, por exemplo, pacientes com aids. O diagnóstico da necrose aguda de retina deve ser baseado em critérios clínicos que incluem áreas focais, bem demarcadas, de necrose da retina localizadas na periferia da mesma, as quais apresentam progressão rápida. Há evidência de vasculopatia oclusiva com envolvimento principalmente arteriolar, podendo acarretar neuropatia ou atrofia óptica. (Shantha *et al.*, 2015)

As lesões da retinite geralmente são branco-amareladas, redondas ou ovais, localizadas no epitélio pigmentário ou retina profunda. A necrose da retina caracteristicamente tem início na periferia e pode confluir até atingir o pólo posterior. O descolamento regmatogênico da retina pode surgir semanas após o início do quadro, sendo a principal causa de baixa de visão decorrente desta doença quando há o envolvimento da mácula (Shantha *et al.*, 2015). Atualmente, o tratamento de escolha é o aciclovir endovenoso 10 mg/kg de 8/8 horas de 10 a 14 dias, seguido de aciclovir oral 800 mg a cada 5 horas por no mínimo 3 meses. Corticóides por via oral são freqüentemente usados para diminuir a inflamação. Na presença de descolamento de retina, cirurgia de vitrectomia via pars plana com fotocoagulação a laser de argônio e óleo de silicone deve ser realizada. (Wiafe, 2003; Zajdenweber e Muccioli, 2005)

1.3.5.3 NECROSE RETINIANA EXTERNA PROGRESSIVA

Há uma variante da retinopatia herpética necrozante quase exclusivamente encontrada em pacientes com aids caracterizada por lesões retinianas profundas e uma progressão extremamente rápida denominada Necrose Retiniana Externa Progressiva (NREP). As características clínicas incluem distúrbio visual leve e indolor ou constrição unilateral de campo visual periférico, associados a pouca reação inflamatória. A fundoscopia revela lesões multifocais caracterizadas por opacificações retinianas profundas sem bordos granulares, as vezes com áreas confluentes localizadas na retina periférica, com ou sem envolvimento macular. O tratamento proposto inclui injeções intravítreas de antivirais e o prognóstico é extremamente reservado. (Engstrom *et al.*, 1994; Holland, 1994; Gore *et al.*, 2012)

1.3.6 SÍFILIS

A sífilis ocular é uma doença que deve ser sempre excluída em pacientes HIV positivos devido ao modo de transmissão das duas doenças ser semelhante. Uma enorme variedade de manifestações clínicas oculares da sífilis têm sido relatadas, incluindo as seguintes: lesões pápulo-escamosas da pálpebra, irite, coriorretinite, neurite óptica, uveíte (anterior, intermediária e panuveíte), esclerite, vasculite, entre outras. Pacientes com HIV e sífilis apresentam quadros clínicos mais agressivos, podendo desenvolver retinite necrozante bilateral. [12]

O diagnóstico sorológico baseia-se em testes não treponêmicos, tais como *Veneral Disease Research Laboratory* (VRDL) e testes treponêmicos (ELISA e FTA-ABS). O acometimento ocular ocorre nos estágios secundário e terciários da doença. Uma punção lombar com análise de líquido é indicada em

todo paciente com HIV positivo com diagnóstico de sífilis, já que até 80% destes pacientes apresentam evidências de infecção do sistema nervoso central. O tratamento deve ser instituído semelhante ao da neurosífilis com Penicilina cristalina 1.400.000UI de 4/4h por 14 dias. Esteróides e midriáticos tópicos devem ser utilizados de acordo com o quadro ocular.(Li *et al.*, 2010; F, 2013)

1.4 MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM HIV/aids EM USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

1.4.1 INFECÇÕES OCULARES

A TARV consiste na combinação de dois nucleosídeos de inibição da transcriptase reversa e um inibidor da protease que resultam em substancial supressão da replicação do RNA viral do HIV. A TARV tem sido bem sucedida em diminuir a mortalidade e morbidade de pacientes com HIV. Com a recuperação imunológica dos pacientes e o aumento da contagem de T CD4, as infecções oportunistas têm uma frequência reduzida e curso menos agressivo.(Mowatt, 2013)

Houve mudanças dramáticas na incidência de manifestações oculares do HIV entre a era pré e pós TARV. Segundo Belfort *et al* (2004), a redução de retinopatia por CMV representa a alteração mais evidente da epidemia de aids nos últimos anos. A explicação mais aceita para este fato é o declínio do número de pacientes com contagem de linfócitos T CD4 menor que 100 células/mm³ (Arruda *et al.*, 2004) Na era antes da TARV, a retinite por CMV afetava de 30-40% dos indivíduos infectados pelo HIV, cuja perda visual principalmente era devido ao envolvimento da retina posterior e descolamento da retina, tendo a maioria dos pacientes o nível de T CD4 menor que 50 células/ mm³.(Venkatesh *et al.*, 2008) A lesão mais comum nos pacientes com HIV eram as manchas algodinosas relacionadas a infartos das camadas da

retina devido a microangiopatia por HIV em pacientes assintomáticos.(Venkatesh *et al.*, 2008)

Outra infecção oportunista que teve mudança após a era da TARV foi o molusco contagioso. Este, representado por pequenas lesões umbilicadas nas pálpebras ocorre em 1% dos pacientes com HIV, com disseminação extensiva e curso agressivo se comparado a sua aparência normal. Antes da era TARV as opções de tratameto incluíam curetagem, nitrogênio líquido ou crioterapia. No entanto, atualmente, os pacientes em uso de TARV apresentam resolução espontânea das lesões causadas por molusco contagioso no período de seis meses(Mowatt, 2013).

A prevalência de encefalite por *Toxoplasma gondii* reduziu com o uso da TARV, de 5,7% para 2,2% (Mowatt, 2013). O *Sarcoma de Kaposi*, doença definidora de aids, representada por uma lesão violácea palpebral ou conjuntival, teve uma melhora da resposta ao tratamento específico após o uso da TARV. Estudos recentes demonstraram completa remissão em 91% dos casos na Itália ao longo de cinco anos, associada ao aumento de T CD4 e diminuição do RNA viral.(Mowatt, 2013)

O linfoma não-Hodgkin é a segunda neoplasia oportunista mais comum na infecção pelo HIV. A clínica ocular se dá por edema de pálpebras e infiltração de órbita resultando em uma proptose dolorosa. Tipicamente apresenta vitreíte unilateral sem boa resposta a corticóides. A biópsia do vítreo é essencial para o diagnóstico. Desde o início da TARV, a incidência de linfoma não-Hodgkin em pacientes com HIV diminuiu, mas o efeito não foi estudado.(Mowatt, 2013)

Na era pré TARV a maculopatia por CMV foi a principal causa de perda visual de 20/200 ou pior em 84% dos pacientes com aids, sendo o descolamento de retina a segunda causa mais comum [36 – 63%] . Na era pós TARV, o CMV, continua a ser a causa principal em 69.8% dos casos. A catarata configura a segunda causa mais comum de perda visual, ocorrendo em 28,6%; o descolamento da retina é o terceiro em 16,7% e o edema de mácula é a quarta causa mais comum de perda visual em 11,1% dos casos . Os estudos das complicações oculares da aids avaliaram o exame ocular dos pacientes no momento do diagnóstico e descobriram que a catarata foi mais comum em pacientes HIV/aids em comparação com pacientes saudáveis da

mesma idade. No entanto, o descolamento de retina ainda causa o maior risco de perda visual, sendo responsável por 42% dos pacientes que desenvolvem cegueira legal (acuidade visual < 20/200), apesar da cirurgia. Catarata, por outro lado, é motivo da cegueira reversível(Mowatt, 2013).

A TARV possibilita melhora do estado imunológico do paciente, aumentando os linfócitos T CD4 e diminuindo as infecções oportunistas secundárias. Neste sentido, modificou a face da doença ocular relacionada ao HIV com especial atenção para novas complicações como com a uveíte de recuperação imune (URI), edema macular cistóide e catarata(Mowatt, 2013). Além disso, promoveu o declínio de hospitalizações e aumento da expectativa de vida dos pacientes. No Brasil, a TARV é acessível gratuitamente a pacientes infectados pelo HIV de acordo com política nacional do Ministério da Saúde(Accorinti *et al.*, 2006).

1.4.2 UVEÍTE DE RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA

Desde o advento da TARV, a uveíte de recuperação imunológica (URI) tornou-se uma manifestação ocular descrita em pacientes com retinite por CMV inativo(Biswas *et al.*, 2000). Alguns indivíduos infectados pelo HIV experimentam a deterioração clínica após iniciar a TARV, principalmente com drogas inibidoras da protease, o que acredita-se ser um resultado do sistema imunológico restaurado, capaz de criar uma resposta inflamatória exuberante(Biswas *et al.*, 2000; Venkatesh *et al.*, 2008).

Em 1998, Karavellas *et al.* e Zegans *et al.* descreveram a URI como uma nova síndrome inflamatória intraocular, que se desenvolve em pacientes com aids e retinite por CMV inativa, os quais tiveram aumento dos linfócitos T CD4 após o início da TARV (Urban *et al.*, 2014) . Os autores descrevem a síndrome como vitreíte de 1+ ou maior, floaters severos, diminuição da visão de uma ou mais linhas, associada ou não à papilite e alterações maculares.(Ma e Ye, 2016)

Atualmente, não há critérios definidores de URI. É geralmente definida como reação inflamatória intraocular não infecciosa nova ou aumentada em

pacientes com aids e retinite por citomegalovírus após várias semanas do início da TARV. A inflamação está associada a um aumento na contagem de linfócitos T CD4 de pelo menos 50 células / mm³ para o nível de 100 células / mm³. O tempo da elevação na contagem dos linfócitos está descrito como aproximadamente 20 meses após o início da TARV (Otit-Sengeri *et al.*, 2008)

A definição atual de URI inclui pelo menos cinco critérios principais: ser paciente com aids; receber TARV; ter uma reconstituição imunológica com contagem de células T CD4 aumentada acima de 100 células /mm³ por pelo menos dois meses; ter retinite por CMV preexistente que encontra-se inativa e desenvolver uma inflamação intraocular que não seja justificada pela toxicidade do medicamento ou por uma nova infecção oportunista.(Urban *et al.*, 2014)

A gravidade da inflamação está relacionada a vários fatores, como a extensão da retinite por CMV, a quantidade de antígeno intraocular de CMV, o grau de constituição imunológica e o tratamento prévio. Estudos recentes sugerem que a URI pode ser causada devida à reação mediada por células T ao antígeno CMV presente na retinite pelo CMV inativa. A especulação sobre a fisiopatologia da URI basea-se no fato de que a inflamação intraocular é uma reação às células da retina ou da glia antígenicamente alteradas pelo CMV, cicatrizada ou secundária à replicação viral crônica.(Otit-Sengeri *et al.*, 2008)

O tratamento da URI depende da localização da inflamação intraocular, da gravidade da inflamação e da presença de complicações oculares. A inflamação na câmara anterior é tratada com corticosteróides tópicos. Se a URI for uma vitreíte leve e isolada, sem edema macular cistóide, pode-se optar pela observação, pois normalmente trata-se de um quadro transitório. A URI com inflamação vítrea grave ou edema de mácula deve ser tratada com corticosteróides perioculares (acetonido de triancinolona 40 mg) ou ciclos curtos de corticosteróides orais. O corticóide intravítreo não é muito utilizado pois pode precipitar a reativação do CMV(Otit-Sengeri *et al.*, 2008).

Para prevenir a reativação do CMV após o tratamento com corticosteróides, recomenda-se o reinício da terapia específica anti-CMV.O ganciclovir é o primeiro medicamento de escolha contra o CMV e deve ser administrado por via endovenosa. Como segunda linha em pacientes resistentes ao ganciclovir pode ser usado o foscarnet. O uso de cidifovir não é indicado pois está associado ao desenvolvimento de URI. (Ma e Ye, 2016)

A URI ocorre em 71% dos pacientes se a TARV é iniciada antes da indução do tratamento para o CMV. No entanto, a sua incidência é reduzida para 31% quando a TARV é iniciada após o tratamento de indução para o CMV (Yeo *et al.*, 2016). A URI, que geralmente está associada a níveis de T CD4 maiores do que 100 cels/ mm³, pode causar inflamação do segmento posterior levando a complicações como edema macular cistóide, membrana epiretiniana e neovascularização de disco óptico, acarretando morbidade visual em pacientes com HIV.(Nguyen *et al.*, 2000)

1.5 MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM HIV/aids DE ACORDO COM NÍVEIS DE CD4

O HIV que era praticamente desconhecido há 30 anos, tornou-se uma doença comum na população mundial e cerca de 50-80% dos pacientes infectados tiveram manifestações oculares em algum momento durante o curso da doença. Estudos recentes descrevem a maior prevalência de lesões do segmento posterior e baixa acuidade visual em pacientes com níveis menores de T CD4.

A retinopatia por HIV é considerada comum em pacientes com contagem de CD4 <200 células/mm³, enquanto o herpes zoster ocular e molusco contagioso são mais frequentes em pacientes com contagem de CD4 de 200-499 células/mm³. Segundo estudos recentes, a contagem de CD4 < 200 células/mm³ e idade maior do que 35 anos foram os principais fatores de risco independentes para as manifestações oculares. (Bekele *et al.*, 2013; Titiyal, 2017)

A coriorretinite por toxoplasmose mostrou reativação de uma infecção latente preexistente, devido ao colapso da capacidade de defesa quando o CD4 < 50 cels/mm³. A coriorretinite fúngica por *Candida* mostrou-se mais prevalente em doentes com contagens de CD4 < 200/ mm³. As uveítes virais como por *Varicela-zoster* tem sido associadas a um número de CD4 de cerca de 50/mm³ e a retinite por CMV com CD4 abaixo de 50/mm³. Outras alterações oculares raras como uveíte por *Cryptococcus* foram associados a contagem extremamente baixa de T CD4 (média < 25/mm³). Tal fato justifica a ausência

de reações inflamatórias vítreas ou de corpo ciliar no contexto da total falta de capacidade de defesa(Chiotan *et al.*, 2014).

Todas as manifestações oftálmicas demonstram-se mais comuns quando a contagem de CD4 é < 200 células/mm³. A gravidade do envolvimento ocular dos pacientes com HIV demonstrou-se inversamente proporcional aos níveis de T CD4(Kumar *et al.*, 2011). Em relação a carga viral dos pacientes infectados pelo HIV, estudos recentes demonstraram que os níveis de carga viral não apresentaram relação estatisticamente significativa com as manifestações oculares, visto que as médias da viremia dos pacientes com e sem manifestações oculares foram bem próximas(J.L., 2000).

1.6 EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

1.6.1 EFEITOS ADVERSOS SISTÊMICOS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O advento da TARV foi de enorme relevância para o controle da infecção pelo HIV e aumento da expectativa de vida dos pacientes infectados. Entretanto, as drogas utilizadas na TARV possuem inúmeros efeitos adversos, que muitas vezes impedem a adesão correta ao tratamento.

Efeitos adversos comuns e leves, que geralmente ocorrem na maioria dos regimes antirretrovirais, incluem alterações gastrointestinais como náusea e diarreia, fadiga e cefaléia causadas pela Zidovudina (AZT) e pesadelos associados à Efavirenz (EFZ). Vários efeitos adversos incomuns e graves também podem ocorrer, como por exemplo, anemia associada ao AZT e neuropatia periférica associada à Didanosina (DDI).(Carr e Cooper, 2000)

Em relação ao sistema gastrointestinal, o maior efeito adverso da TARV está relacionado à hepatotoxicidade. A principal classe relacionada a esses efeitos são os inibidores de protease (IP); entretanto, todas as outras classes de antirretrovirais podem causar toxicidade hepática. Estudos

demonstraram que o risco de lesão hepática é maior quando associado a coinfeção por hepatite B ou C. Há relatos de aumento de esteatose hepática com uso de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. (Den Brinker *et al.*, 2000)

A principal medicação relacionada a alterações lipídicas são os IP. A lipodistrofia é bastante relatada em pacientes com infecção pelo HIV, com perda de gordura na face e nádegas, associado a acúmulo de gordura abdominal. Além disso, a dislipidemia com aumento dos níveis de triglicerídeos e redução do HDL são associações comuns com o uso dos IP. Estudos demonstram que 50% dos pacientes em uso de IP apresentam algum grau de lipodistrofia após o uso contínuo da medicação por um ano e pode haver aumento de 70% do risco cardiovascular destes pacientes devido à dislipidemia. (Carr *et al.*, 1999) O Atazanavir, outro IP, pode causar anormalidades eletrocardiográficas como o prolongamento do intervalo QRS e PR, além de hiperbilirrubinemia indireta (icterícia) e nefrolitíase. O Lopinavir, da mesma classe, pode causar hepatotoxicidade, pancreatite, dislipidemia e diarreia.

A erupção cutânea é um efeito adverso comum dos Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN), principalmente da Nevirapina e Abacavir. Um rash maculopapular leve a moderado, acometendo o tronco e face, pode ocorrer dentro das primeiras 6 semanas de uso da medicação. Existem raros relatos de síndrome de Steven-Johnson após o uso de Nevirapina.(Fagot *et al.*, 2001) . Em relação ao sistema neurológico, a droga mais associada a efeitos adversos é o Efavirenz (EFZ), que pode causar em cerca de 40% dos pacientes: tontura, insônia, sonolência, concentração prejudicada, pesadelos e mania.

O Raltegravir é um inibidor da Integrase que pode ter como consequências do seu uso a rabdomiólise, miopatia e hepatite. O Tenofovir é um análogo de nucleotídeo e sua maior desvantagem é a nefrotoxicidade e diminuição da densidade óssea

Anemia e granulocitopenia afetam cerca de 5% a 10% dos pacientes que recebem AZT. Postula-se que esses efeitos sejam devidos à toxicidade mitocondrial da droga. Já os efeitos colaterais do Indinavir estão relacionados a eliminação renal da droga, podendo causar cálculos renais, hematúria e obstrução da via urinária.(Carr e Cooper, 2000)

1.6.2 EFEITOS ADVERSOS OCULARES DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Atualmente, a terapia antirretroviral inicial deve sempre incluir combinações de três drogas, sendo dois Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a uma outra classe de antirretrovirais que podem ser os Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) ou Inibidores da Protease (IP) com reforço de Ritonavir (IP/r) ou Inibidores da transferência da cadeia da Integrase (INI). No Brasil, para os casos em início de tratamento o esquema preferencial deve ser a associação de dois ITRN – Lamivudina (3TC) e Tenofovir (TDV) – associados a um INI – Dolutegravir (DTG). Exceção a esse esquema, deve ser observada para casos de coinfeção de tuberculose-HIV e gestantes.(Muralha, A. R., M.L. ; Curi, A.L., 2001)

A Didanosina (DDI) é um inibidor da transcriptase reversa utilizado no tratamento da aids e tem como principais efeitos colaterais: a neuropatia periférica e a pancreatite. A associação da DDI com retinopatia é bem estabelecida em crianças, porém é bastante rara em adultos(Whitcup, Butler, Pizzo, *et al.*, 1992). Classicamente, essas alterações relacionadas a DDI acometem crianças que receberam altas doses da droga. As alterações oculares caracterizam-se por lesões numulares periféricas em ambos os olhos. Estudos anatomopatológicos demonstraram que as lesões ocorrem primariamente no epitélio pigmentário da retina e acometem posteriormente a coriocapilar(Whitcup, Butler, Caruso, *et al.*, 1992). O mecanismo pelo qual o epitélio pigmentário retiniano é lesado devido a DDI é ainda desconhecido, porém parece estar relacionado ao efeito da droga sobre o DNA mitocondrial(Muralha, A. R., M.L. ; Curi, A.L., 2001). Também há relatos de alterações da retina, neurite óptica e aumento do risco de complicações quando usado em combinação com Estavudina(Reust, 2011).

Recentemente, em 2017, na Itália, foi descrito o caso de um paciente infectado pelo HIV que apresentou perda visual bilateral significativa por dois

meses após o início do tratamento com Elvitegravir, que é um fármaco inibidor da integrase. Este foi o primeiro relato de neuropatia óptica tóxica associada ao uso desta droga, o que alerta para a importância de reconhecer qualquer sinal inicial de intoxicação pela droga e realizar sua retirada precoce do esquema terapêutico.(Riva *et al.*, 2017)

A Zidovudina (AZT) é outra medicação da classe dos inibidores da transcriptase reversa, que pode ser utilizada no tratamento dos pacientes com HIV. Segundo relatos da literatura, existe uma única descrição de uveíte anterior e edema macular cistóide associado ao uso de AZT (Lalonde *et al.*, 1991).

O Indinavir é um agente antirretroviral da família dos inibidores da protease. Os efeitos colaterais mais comuns associados ao Indinavir em pacientes tratados até o momento são intolerância gastrointestinal, nível elevado de bilirrubina indireta, cefaléia e nefrolitíase. Na literatura médica, há descrição de apenas um caso de efeito colateral ocular desta droga. A droga foi reacionada ao desenvolvimento de uveíte anterior bilateral, quadro que teve melhora rápida após a descontinuação do uso deste inibidor da protease(Gariano e Cooney, 1997).

1.7 MANIFESTAÇÕES OCULARES EM IDOSOS SEM HIV

Segundo Belfort *at al.*, a prevalência das doenças oculares aumenta com a idade. Estima-se que nos próximos 20 anos haverá um aumento na taxa global de cegueira (37 milhões de cegos) e deficiência visual (124 milhões) como consequência do aumento da expectativa de vida da população e aumento absoluto do número de idosos. (Belfort Junior, 2008)

As definições para *deficiência visual e cegueira*, de acordo com a Sociedade Brasileira de Visão Subnormal, são:

CLASSIFICAÇÃO	ACUIDADE VISUAL SNELLEN	ACUIDADE VISUAL DECIMAL
VISÃO NORMAL	20/12 a 20/25	1,5 a 0,8
PRÓXIMA DO NORMAL	20/30 a 20/60	0,6 a 0,3
BAIXA VISÃO MODERADA	20/80 a 20/150	0,25 a 0,12
BAIXA VISÃO SEVERA	20/200 a 20/400	0,10 a 0,05
BAIXA VISÃO PROFUNDA	20/500 a 20/1000	0,04 a 0,02
PRÓXIMO À CEGUEIRA	20/1200 a 20/2500	0,015 a 0,008
CEGUEIRA TOTAL	SPL	SPL

Estudo brasileiro recente mostrou a prevalência de 4,7% de deficiência visual e 1,07% de cegueira na população idosa de média a baixa renda da zona leste de São Paulo. As principais causas de deficiência visual foram erro refrativo não corrigido e catarata, enquanto as principais causas de cegueira foram as alterações de retina, seguidas de catarata. (Salomao *et al.*, 2009)

Segundo Romani, que estudou a prevalência das alterações oculares em uma população de idosos na cidade de Veranópolis (Porto Alegre – Brasil), as doenças mais prevalentes foram: presbiopia (92,5%), catarata (85,6%), ectrópio senil (69,5%), hipermetropia (69,5%) e a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) (31,5%). Neste estudo, a catarata e os erros de refração também foram identificados como principais causas de baixa visual acentuada, correspondendo respectivamente a 54,1% e 18,9% dos idosos com baixa visual grave. (Romani, 2005)

As alterações do envelhecimento ocorrem em todas as estruturas do olho causando efeitos variados. São descritas inúmeras alterações como perda de apoio estrutural do tarso, dos tendões cantais e músculo orbicular levando ao prolapso de gordura orbitária, mal posicionamento palpebral, dermatocalase, ptose e lacrimejamento (Van Haeringen, 1997; Salvi *et al.*, 2006).

Mudanças na curvatura da córnea causam alteração na refração em idosos, geralmente uma mudança do astigmatismo “com a regra” para

astigmatismo “contra a regra”. Alterações distróficas relacionadas à idade ocorrem no epitélio, estroma e endotélio da córnea. O halo senil é a mudança mais proeminente e frequente observada na córnea, composta por depósitos de ésteres de colesterol(Salvi *et al.*, 2006).

O endotélio da córnea não pode se regenerar e, portanto, a densidade de células endoteliais diminui com o aumento da idade. As células endoteliais remanescentes aumentam para cobrir a perda de algumas células com o envelhecimento, resultando em pleomorfismo. Como as células endoteliais mantêm a deturpecência corneana, uma diminuição adicional na contagem de células endoteliais além de certa quantidade, seja por dano cirúrgico ou guttata progressiva na degeneração endotelial de Fuchs, pode resultar em espessamento da córnea e subsequente opacidade e diminuição da qualidade da visão(Faragher *et al.*, 1997).

Em idosos, o exame da gonioscopia mostra aumento da pigmentação da malha trabecular. Há também aumento na resistência ao fluxo de humor aquoso que pode precipitar o glaucoma. Com a idade, a pupila tende a se tornar menor e a íris menos reativa, fato que pode acarretar dificuldade na dilatação farmacológica. A forma e a coloração do corpo ciliar mudam com a idade e isso, juntamente com as alterações na elasticidade da cápsula do cristalino e na compactação de suas fibras, causa uma diminuição na amplitude da acomodação, resultando em presbiopia(Salvi *et al.*, 2006).

Em relação ao nervo óptico, há uma diminuição no número de axônios e aumento na espessura do tecido conjuntivo relacionada à idade (Salvi *et al.*, 2006). Estudos demonstram a prevalência de 3,7 % de glaucoma em pessoas com mais de 54 anos no Irã.(Hashemi *et al.*, 2017).Nos Estados Unidos, a prevalência do glaucoma de ângulo aberto foi estimada em 2% da população, havendo um aumento com a idade e sendo maior em negros. (Klein e Klein, 2013).

Em relação ao cristalino, um dos sinais mais conhecidos do envelhecimento é o seu enrijecimento e perda de transparência causados por várias alterações bioquímicas, provocando o surgimento da catarata. Atualmente o procedimento de facoemulsificação e o implante de lente intraocular são realizados em pacientes cujo padrão de vida e desempenho das atividades de rotina diária é afetado pela catarata (Duncan *et al.*, 1997).

Estima-se que no Brasil haja 700 mil pessoas cegas por catarata, a qual é tida como a principal causa de cegueira reversível mundialmente. (Belfort Junior, 2008). Estudo transversal iraniano de 2017, avaliou uma série de 937 pacientes com idade superior a 54 anos e encontrou uma prevalência de catarata em pelo menos um dos olhos de 29,6%. Além disso, segundo o estudo, o risco de catarata aumentou significativamente com a idade: 23,6% na faixa etária de 55 a 59 anos para 44,4% em pessoas com mais de 75 anos.(Hashemi *et al.*, 2017)

Como qualquer outro tecido do corpo, o vítreo sofre o processo irreversível de envelhecimento, caracterizado por alterações nas fibras de colágeno e componentes do ácido hialurônico, causando condensações geralmente percebidas como “moscas volantes”. Clinicamente, com o envelhecimento há condensação do gel vítreo, aumento da estrutura fibrilar do vítreo, aumento da mobilidade das estruturas fibrilares e formação de espaços opticamente vazios chamados lacunas. À medida que a liquefação vítrea aumenta, as lacunas resultantes coalescem formando cavidades maiores, causando o descolamento vítreo posterior (DVP). Se houver forte adesão vitreoretiniana na retina periférica, pode ocorrer um rompimento retiniano durante a DVP aguda, que precisa ser tratada por laser para evitar descolamento da retina(Grunwald *et al.*, 1993).

Com a idade, o epitélio pigmentado da retina (EPR), que é vital para a integridade dos cones e bastonetes, sofre aumento do pleomorfismo, diminuição no número de células e conteúdo de melanina e aumento da lipofuscina. Os detritos resultantes do metabolismo basal das células retinianas acumulam-se principalmente na área macular e recebem a denominação de drusas. As drusas podem progredir e acarretar baixa visual gerando a degeneração macular relacionada a idade (DMRI)(Klein, R. *et al.*, 1992).A DMRI é considerada a principal causa de cegueira em idosos nos países desenvolvidos e a terceira maior causa no mundo. Há aumento de sua prevalência com a idade e, em pessoas maiores de 90 anos de idade, uma a cada cinco pessoas perde a visão pela DMRI.(Belfort Junior, 2008) Estudo recente avaliou uma série de 937 pacientes com mais de 54 anos e revelou a prevalência de DMRI em pelo menos um olho de 5,8%. A prevalência de DMRI foi de 7,4% em homens e 4,4% em mulheres, indicando um risco maior em homens. As chances de DMRI aumentaram significativamente com a idade de

2,4% na faixa etária dos 50 aos 59 anos para 13,5% nas pessoas com mais de 75 anos. (Hashemi *et al.*, 2017)

A visão é um importante fator que influencia na qualidade de vida dos idosos. A deficiência visual é responsável por muitas dificuldades enfrentadas nesta faixa etária como a leitura, direção de automóvel, execução de tarefas domésticas, entre outras. Neste sentido, a deficiência visual está relacionada ao aumento do risco de quedas e fraturas, além de depressão, comum nos idosos. Diante disso, informações sobre o estado visual dos idosos e as possíveis causas são fundamentais para a elaboração de programas de triagem e tratamento precoce das principais patologias.

1.8 O PACIENTE IDOSO E O HIV

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre 2012 e 2016, o percentual de pessoas com 60 anos ou mais na população do país passou de 12,8% para 14,4%. Neste sentido, houve o crescimento de 16,0% na população nessa faixa etária, passando de 25,5 milhões para 29,6 milhões de idosos. Há estimativas de que em 40 anos, a população idosa poderá triplicar no país e passará de 19,6 milhões (10% da população brasileira), em 2010, para 66,5 milhões de pessoas, em 2050 (29,3%).((Ibge), 2010)

Desde que a primeira infecção pelo HIV foi descrita em 1980, a sua epidemiologia permanece em constantes modificações. Uma das principais mudanças identificadas foi o aumento do número de idosos infectados pelo vírus (pessoas com 50 anos ou mais, segundo a CDC), que aumentou 17% nos Estados Unidos.(Blanco *et al.*, 2010). Há uma estimativa de que em 2018, 50% dos infectados pelo HIV terão mais de 50 anos.(Melo Mr, 2002)

O aumento expressivo de idosos com HIV pode ser explicado devido aos avanços gerais da medicina e da indústria farmacêutica, que permitem o prolongamento da vida sexual ativa. Seja pelo desenvolvimento de pílulas para disfunção erétil ou por tratamentos como reposição hormonal e próteses penianas, a vida sexual da terceira idade tornou-se mais ativa, o que aumentou

a vulnerabilidade desta faixa etária às doenças sexualmente transmissíveis (DST), dentre elas o HIV. Além disso, a introdução da TARV para o tratamento do HIV aumentou a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo vírus. (Melo Jr, 2002)

Estudos recentes demonstram que os pacientes idosos têm maior morbidade e mortalidade do que os pacientes jovens infectados pelo HIV. Tal fato pode ser justificado pela fragilidade do sistema imunológico no idoso, que muitas vezes o deixa vulnerável a condições semelhantes às manifestações iniciais do HIV; como perda ponderal, diarreia, pneumonias de repetição, candidíase, anemia, dentre outras, o que dificulta e atrasa o diagnóstico nesta faixa etária. Soma-se a isso o fato dos idosos não responderem com tanta eficácia à TARV quanto os jovens, devido a deficiência imunológica proveniente da idade.

A TARV está associada a várias toxicidades, dentre elas dislipidemia, hepatotoxicidade, aumento da glicemia, pancreatite e acidose láctica. Devido a baixa metabolização das drogas do esquema terapêutico, os idosos tem maior predisposição a desenvolver toxicidade do que os jovens, e estudos recentes comprovam uma maior taxa de incidência de alterações cardiovasculares, renais, diabetes e obesidade nestes pacientes, o que dificulta o uso da TARV nessa faixa etária. (Gebo e Justice, 2009)

Atualmente, apesar da incidência crescente de HIV em pessoas acima de 60 anos, a literatura enfatiza os conhecimentos sobre HIV/aids em indivíduos jovens e profissionais de saúde, havendo uma falta de informações relacionadas à aids em idosos. Após extensa pesquisa bibliográfica em bases de dados nacionais e internacionais, não foram encontrados artigos específicos sobre manifestações oculares da infecção pelo HIV em idosos.

Devido a essa carência, torna-se de extrema relevância o desenvolvimento de estudos nesta área, a fim de guiar tanto as medidas de prevenção e controle, quanto o cuidado médico específico para esta faixa etária. Sendo assim, elaborou-se como objetivo deste estudo, analisar as principais manifestações oculares apresentadas por indivíduos acima de 60 anos portadores de HIV/aids no Hospital Gaffrée e Guinle.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar alterações oculares em idosos portadores de HIV ou aids.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar e descrever as alterações oculares em idosos com HIV ou aids através de exame oftalmológico ambulatorial

Avaliar a associação entre as alterações oculares encontradas e:

- a) O nível de linfócitos T CD4
- b) Adesão ao TARV
- c) Características sociodemográficas (idade, sexo e raça)
- d) Tempo de doença

3.METODOLOGIA

3.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo de uma série de casos de 40 pacientes idosos (maior ou igual a 60 anos) com infecção pelo HIV de acordo com os critérios estabelecidos pelo

Programa Nacional de DST/aids, conduzido na era da TARV. Esse estudo foi desenhado para promover informações sobre prevalência e curso das manifestações oculares nesta população.

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Oftalmologia e Imunologia do Hospital Universitário Gaffrèe e Guinle (HUGG) no período de janeiro de 2017 a junho de 2018.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo tem aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG (**CAAE**: 36848614.0.0000.5258), com número de aprovação: 086999/2014, no dia 30/10/2014. Todos os pacientes selecionados leram, compreenderam e concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, na faixa etária de 60 anos ou mais, dentre os 3.200 pacientes com diagnóstico de infecção por HIV (diagnóstico de certeza de acordo com os critérios estabelecidos pelo Programa Nacional de DST/aids - Ministério da Saúde) em acompanhamento no Ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrèe e Guinle (HUGG). Os pacientes foram selecionados com ou sem sintomas oculares, sendo encaminhados pelo médico do setor de imunologia ou através de uma busca ativa do médico oftalmologista.

Foram excluídos pacientes com dificuldades cognitivas que os impedissem de colaborar com os exames oculares necessários a pesquisa.

3.4 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS A SEREM UTILIZADAS

Os pacientes foram atendidos no ambulatório de Oftalmologia e submetidos ao exame oftalmológico básico completo, incluindo: anamnese, acuidade visual com e sem correção, motilidade ocular, reflexo pupilar, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia. Quando necessário, foram utilizados outros exames oftalmológicos relacionados às doenças encontradas. Todos os pacientes, forneceram, durante a consulta, detalhes sobre a história médica, diagnóstico e tratamentos usados para o HIV desde o seu diagnóstico.

Os dados foram coletados por meio de anamnese completa, exames laboratoriais e consulta oftalmológica e organizados em uma planilha no programa Excell ,na qual, além dos dados do exame ocular, constam: sexo, idade, número do prontuário, data do último exame oftalmológico, sintomas oculares, história de cirurgia ocular, tempo de diagnóstico do HIV, uso ou não de TARV, contagem de T CD4, carga viral e presença de comorbidades clínicas sistêmicas. Todos os exames oculares foram feitos por médicos oftalmologistas.

Foi considerado como infectado pelo HIV todo paciente com exames específicos para detecção do HIV anexados no prontuário médico.

As seguintes ferramentas foram utilizadas nos exames oftalmológicos: Tabela de Snellen, tonômetro de aplanção, oftalmoscópio indireto, lâmpada de fenda , lente de 20D Volk, lente de 90D Volk. Para o exame do fundo dilatado foi utilizado uma gota de colírio tropicamida 1% e fenilefrina 10%. Para anestésiar a superfície do olho durante a medição da pressão intra-ocular foi usado uma gota de colírio cloridrato de proximetacaina 5mg/ml.

As alterações encontradas foram documentadas em prontuário e retinografia.

Foram analisadas a frequência de alterações oftalmológicas e fatores associados, incluindo a presença de sintomas oculares, nível de T CD4, uso de TARV e anos de infecção pelo HIV.

Foi realizada consulta a base de dados do PUBMED e do SCIELO, de artigos escritos em português e inglês, publicados nos últimos 15 anos, tendo

como palavras chaves – HIV, aids, idoso, ocular, oftalmológico, olho ou visão, presentes no título, resumo ou MESH.

3.5 ANÁLISE

Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio padrão).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas¹, o teste exato de Fisher. Em se verificando associação, foi utilizado o resíduo ajustado padronizado para localizar as associações locais – caselas com valores absolutos acima de 1,96 indicam evidências de associação entre as categorias relativas a essas caselas.

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0. Para todos os testes estatísticos foi utilizado um nível de significância de 5%.

4.RESULTADOS

4.1 PERFIL DOS PACIENTES

Foram analisadas as informações de 40 idosos cuja média das idades foi de 64,7 anos (DP=5,1 anos), sendo observado um mínimo de 60 anos e máximo de 78 anos.

Tabela 1 – Distribuição pacientes por sexo e tempo decorrido do último exame ocular (anos)

	N	%
Sexo	40	100,0
Feminino	22	55,0
Masculino	18	45,0
Tempo decorrido do último exame ocular	40	100,0
menos de 1 ano	12	30,0
entre 1 e 2 anos	10	25,0
mais de 2 anos	18	45,0

De acordo com a tabela 1, nota-se que 55,0% dos idosos eram do sexo feminino e 45,0% haviam realizado há mais de 2 anos o último exame ocular.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes por acuidade visual e pressão intra-ocular

Acuidade Visual OD	40	100,0
Visão Normal	22	55,0%
Visão Próxima ao Normal	13	32,5%

Baixa Visão	4	10,0%
Cegueira	1	2,5%

Acuidade Visual OE	40	100,0
Visão Normal	18	45,0%
Visão Próxima ao Normal	16	40,0%
Baixa Visão	5	12,5%
Cegueira	1	2,5%

PIO OD	40,0	100
< 11mmHg	2	5,0
11-21mmHg	38	95,0

PIO OE	40,0	100
< 11mmHg	2	5,0
11-21mmHg	38	95,0

Conforme tabela 2, notam-se que 55,0% e 45,0% dos idosos apresentaram visão normal respectivamente para os olhos direito e esquerdo. Além disso, 32,5% e 40,0% apresentaram visão próxima ao normal respectivamente para os olhos direito e esquerdo. Com relação à pressão intraocular (PIO), tanto no olho direito como esquerdo, 95% dos idosos apresentaram valores entre 11-21mmHg.

Tabela 3 – Distribuição dos idosos por ectoscopia, motilidade ocular, reflexo pupilar e fundo de olho

Ectoscopia	40	100,0
Alterações	5	12,5
Dermatocalase	3	7,5
Espasmo Miofacial ocular à esquerda	1	2,5
Lesão Verrucosa em Pálpebra Superior Direita	1	2,5
Sem Alterações	35	87,5
Motilidade Ocular		
Sem Alterações	40	100,0
Reflexo Pupilar	40	100,0
Alterações	2	5,0
OE com mídriase pouco reagente	1	2,5
Pupila OE em média midríase não reagente	1	2,5
Preservado	38	95,0
Fundo de olho		
Sem Alterações	24	60,0
Alterações¹	16	40,0
Disco Óptico	7	43,8
Vasos	7	43,8
Polo posterior	5	31,3
Periferia	5	31,3
Outros	2	12,5

¹Múltipla resposta– a soma das porcentagens não totaliza 100% - 16 casos.

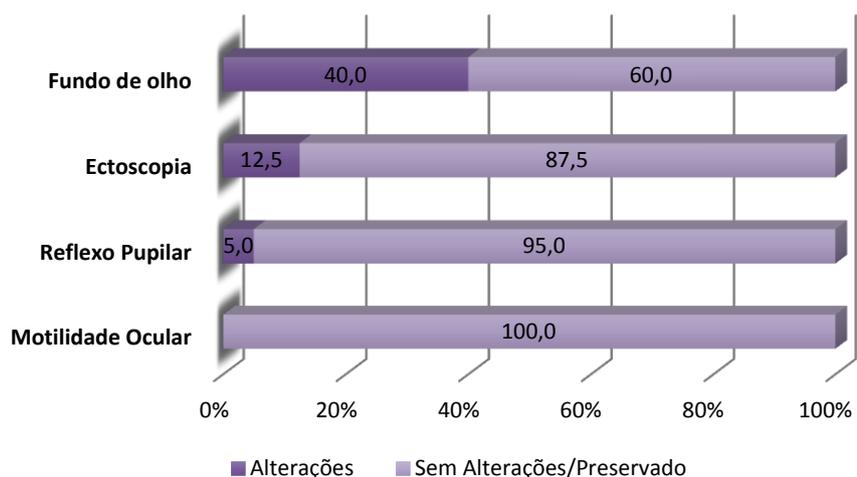


Gráfico 1 - Distribuição dos idosos por status de ectoscopia, motilidade ocular, reflexo pupilar e fundo de olho

Conforme tabela 3 e gráfico 1, observa-se que nenhum paciente apresentou alteração de motilidade ocular. Por outro lado, 40,0% dos idosos apresentaram alterações em fundo de olho, sendo que dos pacientes que apresentaram alteração, 43,8% (7/16) apresentaram alterações em disco óptico. Porcentagem igual foi observada para alteração em vasos. Notam-se adicionalmente que 12,5% e 5,0% dos idosos apresentaram alterações de ectoscopia e reflexo pupilar, respectivamente.

Tabela 4 – Porcentagem de sintomas e resultados da biomicroscopia

Sintomas¹		
Assintomático	7	17,5
Diminuição da Acuidade Visual		
Embaçamento visual	19	47,5
Moscas Volantes	20	50,0
Lacrimejamento	5	12,5
Fotofobia	10	25,0
Prurido Ocular	3	7,5
Ardência Ocular	11	27,5
Outros	10	25,0
	2	5,0
 Biomicroscopia¹		
Alterações Pálpebra e Anexos		
Olho Seco	13	32,5
Alterações de Córnea	11	27,5
Catarata	13	32,5
Pseudofacia	29	72,5
Alterações de Íris	6	15,0
Outros	4	10,0
	13	32,5

¹Múltipla resposta– a soma das porcentagens não totaliza 100% - N=40 casos.

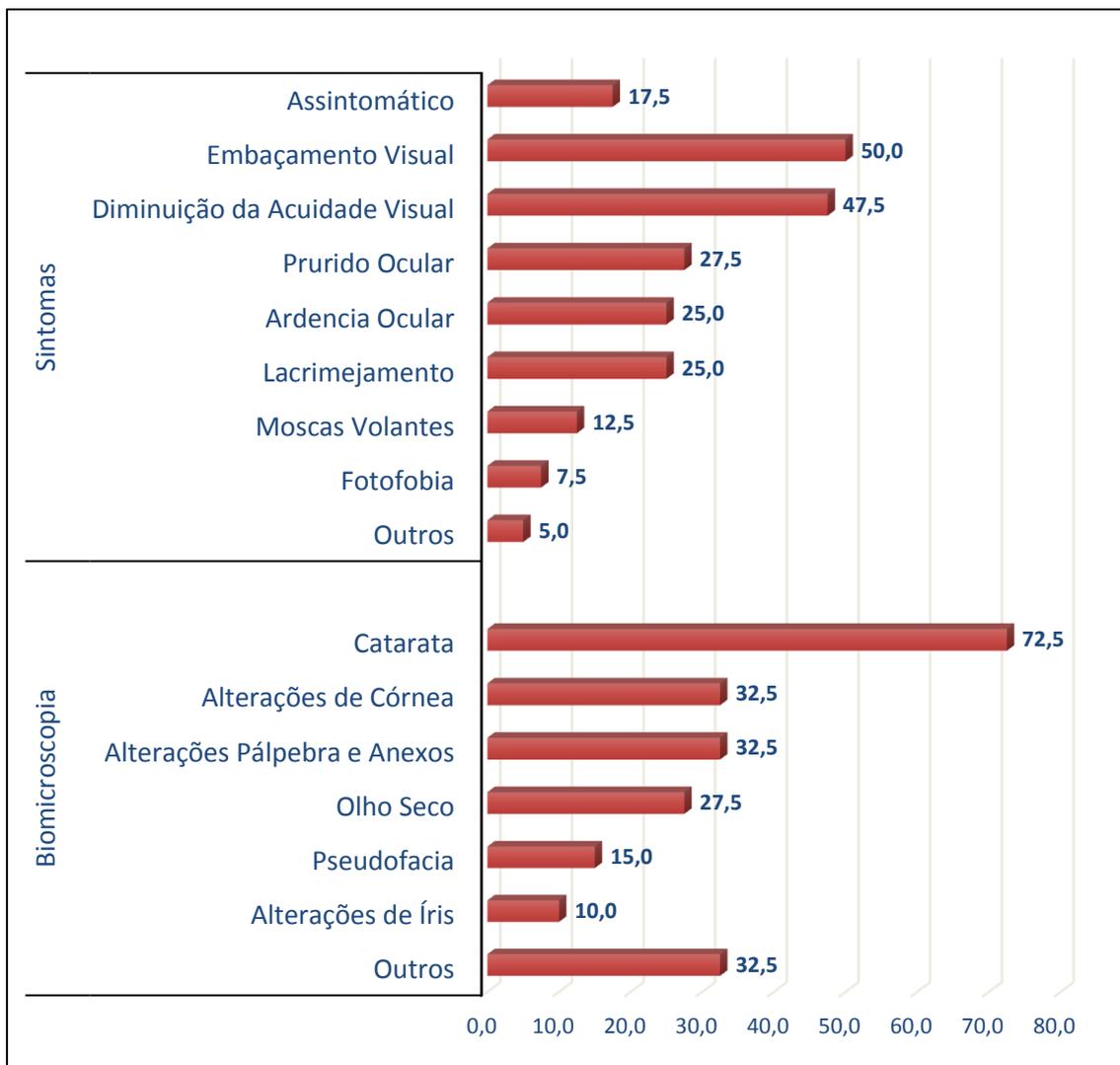


Gráfico 2 -Porcentagem dos sintomas e resultados da biomicroscopia

Conforme tabela 4 e gráfico 2, pode-se notar que 50,0% e 47,5% dos idosos relataram respectivamente embaçamento visual e diminuição da AV. Apenas 17,5% apresentaram-se assintomáticos. Observa-se ainda que 72,5% dos idosos apresentaram catarata na biomicroscopia.

Tabela 5 – Medidas-resumo da idade e variáveis clínicas

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1o. Quartil	Mediana	3o. Quartil	N
Idade (anos)	64,7	5,1	60,0	78,0	60,0	63,0	68,0	40
Tempo de HIV (anos)	16,6	7,0	3,0	31,0	11,0	18,0	20,8	40
Tempo de TARV (anos)	15,3	6,3	3,0	30,0	10,0	16,5	20,0	40
CD4 (cel/mm ³)	710,0	329,1	250,0	1.781,0	452,0	718,0	896,0	39
Refração Olho Direito	0,5	2,6	-10,0	7,0	-0,7	0,6	1,8	40
Refração Olho Esquerdo	0,9	1,9	-4,3	6,8	-0,2	1,0	2,2	40

Conforme tabela 5, observa-se que, em média, os idosos apresentaram 16,6 anos de tempo de HIV e 15,3 anos de uso de TARV. Além disso, a média de refração no olho direito e esquerdo foram de 0,5 e 0,9, respectivamente.

Foram consideradas como manifestações oculares as alterações em motilidade ocular, reflexo pupilar, ectoscopia, fundo de olho e resultados de alteração da biomicroscopia. O gráfico 3 apresenta o número de alterações oculares.

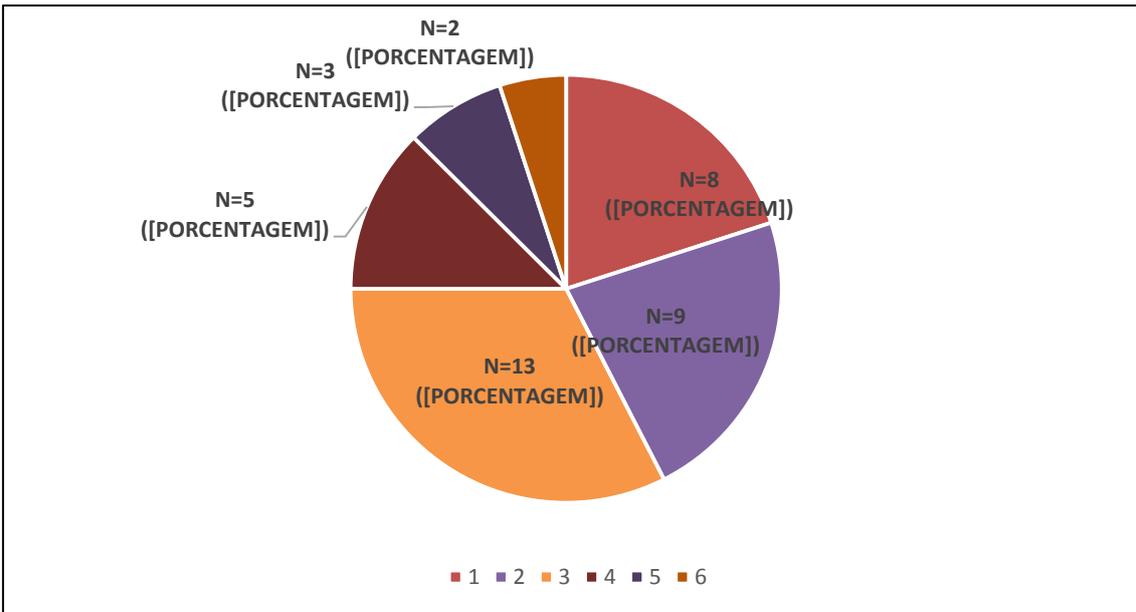


Gráfico 3 – Distribuição dos idosos por número de manifestações oculares

Conforme gráfico 3, nota-se que 42,5% dos idosos apresentaram de 1 a 2 manifestações oculares.

4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES OCULARES E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HIV

Tabela 6 – Distribuição dos idosos por manifestações oculares, segundo características

	Manifestações				Total	
	oculares					
	1 a 2		3 ou mais		N	%
	N	%	N	%	N	%
Sexo	17	42,5%	23	57,5%	40	100,0%
Feminino	11	50,0%	11	50,0%	22	100,0%
Masculino	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
Faixa Etária	17	42,5%	23	57,5%	40	100,0%
60 a 65 anos	10	40,0%	15	60,0%	25	100,0%
66 a 70 anos	4	40,0%	6	60,0%	10	100,0%
Acima de 70 anos	3	60,0%	2	40,0%	5	100,0%
CD4 (cel/mm³)	17	43,6%	22	56,4%	39	100,0%
200 a 500	6	54,5%	5	45,5%	11	100,0%
> 500	11	39,3%	17	60,7%	28	100,0%
TARV	17	42,5%	23	57,5%	40	100,0%
Não uso desde o diagnóstico	2	25,0%	6	75,0%	8	100,0%
Uso desde o diagnóstico	15	46,9%	17	53,1%	32	100,0%
Tempo de TARV (anos)	17	42,5%	23	57,5%	40	100,0%
10 anos ou menos ¹	3	27,3%	8	72,7%	11	100,0%
>10 anos	14	48,3%	15	51,7%	29	100,0%
Último exame ocular	17	42,5%	23	57,5%	40	100,0%
menos de 1 ano	4	33,3%	8	66,7%	12	100,0%
entre 1 e 2 anos	4	40,0%	6	60,0%	10	100,0%
mais de 2 anos	9	50,0%	9	50,0%	18	100,0%

¹Somente 1 caso com 3 anos de uso.

Conforme tabela 6, não se verificaram nenhuma associação entre as manifestações oculares e características demográficas e clínicas.

Tabela 7 – Distribuição dos idosos por resultados da biomicroscopia, segundo nível de CD4

	CD4 (cel/mm ³)				Total	
	200 a 500		> 500		N	%
	N	%	N	%		
Alterações Pálpebra e Anexos	11	100,0%	28	100,0%	39	100,0%
Ausência	10	90,9%	16	57,1%	26	66,7%
Presença	1	9,1%	12	42,9%	13	33,3%
Olho Seco	11	100,0%	28	100,0%	39	100,0%
Ausência	9	81,8%	19	67,9%	28	71,8%
Presença	2	18,2%	9	32,1%	11	28,2%
Alterações de Córnea	10	100,0%	28	100,0%	38	100,0%
Ausência	9	90,0%	17	60,7%	26	68,4%
Presença	1	10,0%	11	39,3%	12	31,6%
Catarata	11	100,0%	28	100,0%	39	100,0%
Ausência	2	18,2%	8	28,6%	10	25,6%
Presença	9	81,8%	20	71,4%	29	74,4%
Pseudofacia	11	100,0%	28	100,0%	39	100,0%
Ausência	10	90,9%	24	85,7%	34	87,2%
Presença	1	9,1%	4	14,3%	5	12,8%
Alterações de Íris	11	100,0%	28	100,0%	39	100,0%
Ausência	9	81,8%	26	92,9%	35	89,7%
Presença	2	18,2%	2	7,1%	4	10,3%
Outros	11	100,0%	28	100,0%	39	100,0%
Ausência	7	63,6%	20	71,4%	27	69,2%
Presença	4	36,4%	8	28,6%	12	30,8%

Conforme tabela 7, não se verificaram nenhuma associação entre os níveis de CD4 e resultados da biomicroscopia.

Tabela 8 – Distribuição dos idosos por resultados da biomicroscopia, segundo faixa etária

	Faixa Etária							
	60 a 65		66 a 70		Acima de		Total	
	anos		anos		70 anos			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Alterações Pálpebra e Anexos	25	100,0%	10	100,0%	5	100,0%	40	100,0%
Presença	10	40,0%	2	20,0%	1	20,0%	13	32,5%
Olho Seco	25	100,0%	10	100,0%	5	100,0%	40	100,0%
Presença	7	28,0%	4	40,0%	0	0,0%	11	27,5%
Alterações de Córnea	25	100,0%	10	100,0%	4	100,0%	39	100,0%
Presença	10	40,0%	2	20,0%	1	25,0%	13	33,3%
Catarata	25	100,0%	10	100,0%	5	100,0%	40	100,0%
Presença	17	68,0%	9	90,0%	3	60,0%	29	72,5%
Pseudofacia	25	100,0%	10	100,0%	5	100,0%	40	100,0%
Presença	2	8,0%	2	20,0%	2	40,0%	6	15,0%
Alterações de Íris	25	100,0%	10	100,0%	5	100,0%	40	100,0%
Presença	2	8,0%	1	10,0%	1	20,0%	4	10,0%
Outros	25	100,0%	10	100,0%	5	100,0%	40	100,0%
Presença	8	32,0%	3	30,0%	2	40,0%	13	32,5%

Conforme tabela 8, não se verificaram nenhuma associação entre faixa etária e resultados da biomicroscopia.

Tabela 9 – Distribuição dos idosos por doenças evidenciadas na biomicroscopia, segundo a classificação internacional de doenças (CID 10)

CID 10	Doenças Evidenciadas na Biomicroscopia	Número de Pacientes	Percentual
G51.3	Espasmo Hemifacial Clônico	1	2,5%
B07	Verruga Palpebral	2	5,0%
H57.0	Anomalia da Função Pupilar	2	5,0%
H16.9	Ceratite	10	25,0%
H11.0	Pterígio	3	7,5%
H18.4	Degenerações da Córnea	3	7,5%
H04.9	Transtornos do Aparelho Lacrimal	7	17,5%
H21.2	Degeneração da Íris	4	10,0%
H25.9	Catarata	37	92,5%
H01,0	Blefarite	10	25,0%
H02.0	Ectrópio	1	2,5%
H02,6	Xantelasma	2	5,0%
H02.4	Ptose	2	5,0%
H11.3	Hemorragia Conjuntival	2	5,0%
I78.1	Nevo Conjuntival	1	2,5%

Conforme a Tabela 9, nota-se que houve maior frequência de Catarata (92,5%), seguido de Blefarite (25%) e Ceratite (25%).

Tabela 10 – Distribuição dos idosos por doenças evidenciadas na fundoscopia, segundo a classificação internacional de doenças (CID 10)

CID 10	Doenças Evidenciadas na Fundoscopia	Número de Pacientes	Percentual
H40.9	Glaucoma	7	17,5%
H47.2	Atrofia Óptica	1	2,5%
H35.6	Hemorragia Retiniana	2	5,0%
H36.8	Retinopatia Hipertensiva	1	2,5%
H36.0	Retinopatia Diabética	1	2,5%
H34.9	Oclusão Vascular Retiniana	1	2,5%
H35.0	Alterações Vasculares da Retina	13	32,5%
H35.3	Degenerações da Mácula ou Polo Posterior	5	12,5%
H35.4	Degenerações Periféricas da Retina	4	10,0%
H33.5	Descolamento de Retina	1	2,5%

Conforme a Tabela 10, nota-se que houve maior frequência de alterações vasculares da retina (32,5%), seguido de glaucoma (17,5%)

Tabela 11 – Distribuição dos idosos por sintomas e AV do pior olho, segundo tempo de TARV

	Tempo de TARV				Total	
	10 anos ou menos		> 10 anos			
	N	%	N	%	N	%
Assintomático	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	4	36,4%	3	10,3%	7	17,5%
Diminuição da Acuidade Visual	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	4	36,4%	15	51,7%	19	47,5%
Embaçamento Visual	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	4	36,4%	16	55,2%	20	50,0%
Moscas Volantes	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	1	9,1%	4	13,8%	5	12,5%
Lacrimejamento	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	3	27,3%	7	24,1%	10	25,0%
Fotofobia	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	1	9,1%	2	6,9%	3	7,5%
Prurido Ocular	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	3	27,3%	8	27,6%	11	27,5%
Ardencia Ocular	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	4	36,4%	6	20,7%	10	25,0%
Outros	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
Presença	0	0,0%	2	6,9%	2	5,0%
AV do pior olho	11	100,0%	29	100,0%	40	100,0%
SPL	2	18,2%	0	0,0%	2	5,0%
20/400	0	0,0%	4	13,8%	4	10,0%
20/200	1	9,1%	0	0,0%	1	2,5%
20/80	1	9,1%	0	0,0%	1	2,5%
20/60	0	0,0%	1	3,4%	1	2,5%
20/40	1	9,1%	4	13,8%	5	12,5%
20/30	1	9,1%	10	34,5%	11	27,5%

20/25	1	9,1%	0	0,0%	1	2,5%
20/20	4	36,4%	10	34,5%	14	35,0%

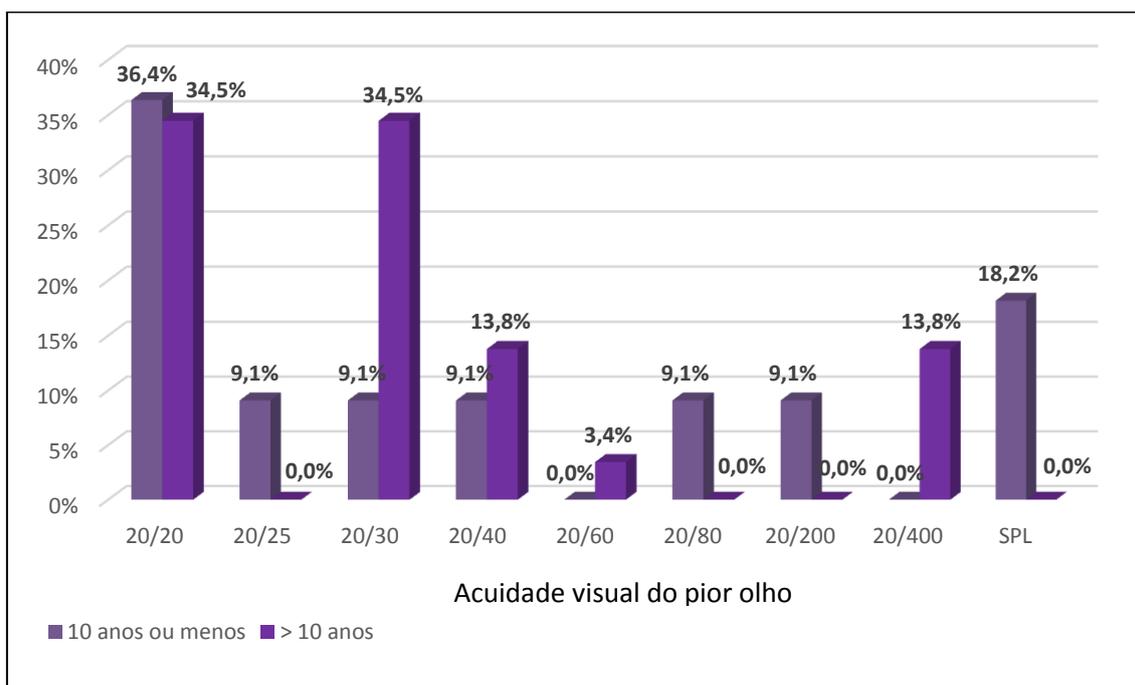


Gráfico 4 – Distribuição dos idosos por AV do pior olho, segundo tempo de TARV (anos)

De acordo com a tabela 9 e gráfico 4, observou-se associação somente entre tempo de TARV e AV do pior olho. Desta forma, pode-se notar que nenhum dos idosos com mais de 10 anos de uso de TARV apresentaram SPL. Esta porcentagem foi de 18,2% dentre os idosos com 10 anos ou menos de TARV. Nota-se ainda no grupo de mais tempo de uso de TARV porcentagem maior de AV 20/30 (34,5% contra 9,1%).

Tabela 12 – Distribuição dos idosos por sintomas, segundo momento de uso de TARV

	TARV					
	Não uso desde o diagnóstico		Uso desde o diagnóstico		Total	
	N	%	N	%	N	%
Assintomático	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	1	12,5%	6	18,8%	7	17,5%
Diminuição da Acuidade Visual	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	3	37,5%	16	50,0%	19	47,5%
Embaçamento Visual	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	5	62,5%	15	46,9%	20	50,0%
Moscas Volantes	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	2	25,0%	3	9,4%	5	12,5%
Lacrimejamento	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	1	12,5%	9	28,1%	10	25,0%
Fotofobia	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	1	12,5%	2	6,3%	3	7,5%
Prurido Ocular	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	3	37,5%	8	25,0%	11	27,5%
Ardencia Ocular	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	2	25,0%	8	25,0%	10	25,0%
Outros	8	100,0%	32	100,0%	40	100,0%
Presença	0	0,0%	2	6,3%	2	5,0%

Conforme tabela 10, não se verificou associação entre sintomas e momento de uso de TARV.

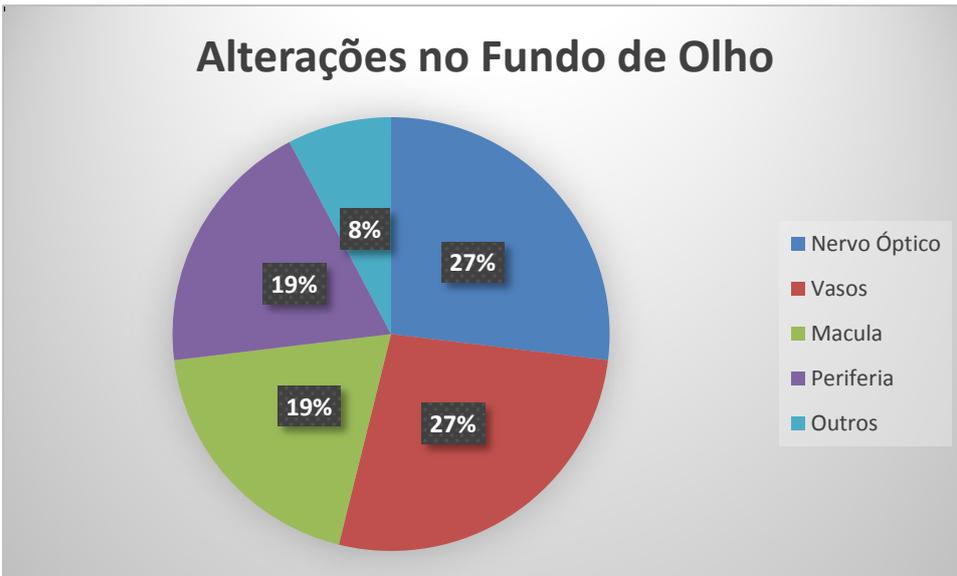


Gráfico 5 – Distribuição das alterações de fundo de olho evidenciadas ao exame ocular

De acordo com o gráfico 5, observou-se que entre as alterações encontradas, as mais frequentes foram do nervo óptico (27%) e de vasos (27%)

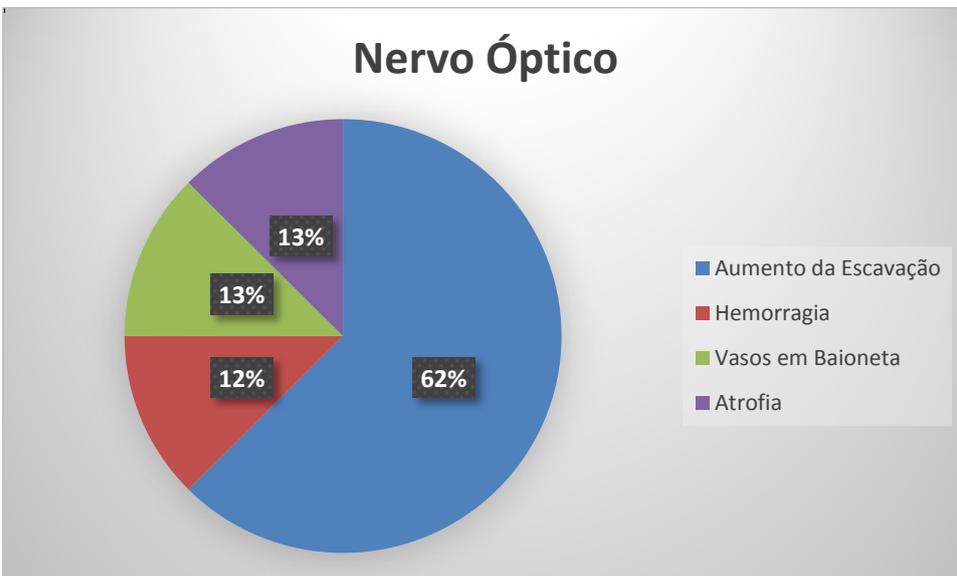


Gráfico 6 – Distribuição das alterações de nervo óptico evidenciadas ao exame ocular

Conforme o gráfico 6, a alterações de nervo óptico mais frequente foi o aumento da escavação (62%), seguida de atrofia (13%) e vasos em baioneta (13%).

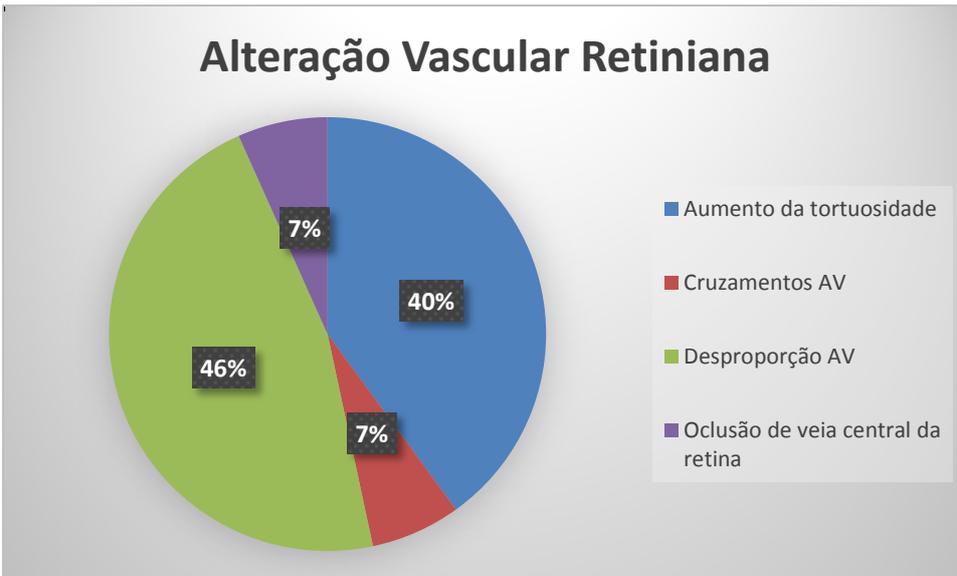


Gráfico 7 – Distribuição das alterações vasculares da retina evidenciadas ao exame ocular

Observa-se no gráfico 7 que a desproporção arteriovenosa foi a alteração vascular mais frequente (46%); seguida de aumento da tortuosidade dos vasos (40%).

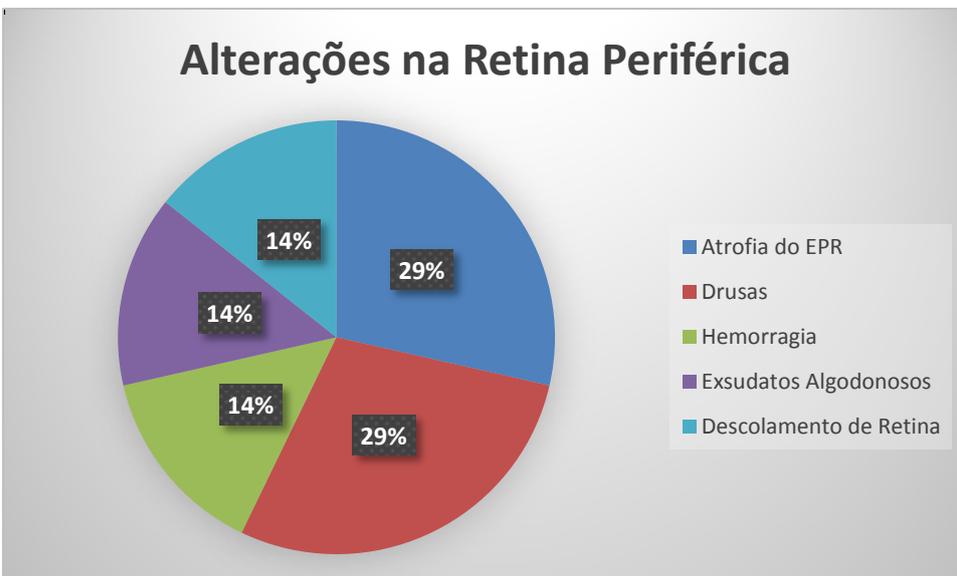


Gráfico 8 – Distribuição das alterações de retina periférica evidenciadas ao exame ocular

De acordo com o gráfico 8, nota-se que as alterações da retina periférica mais frequente foram drusas (29%) e atrofia do EPR (29%)

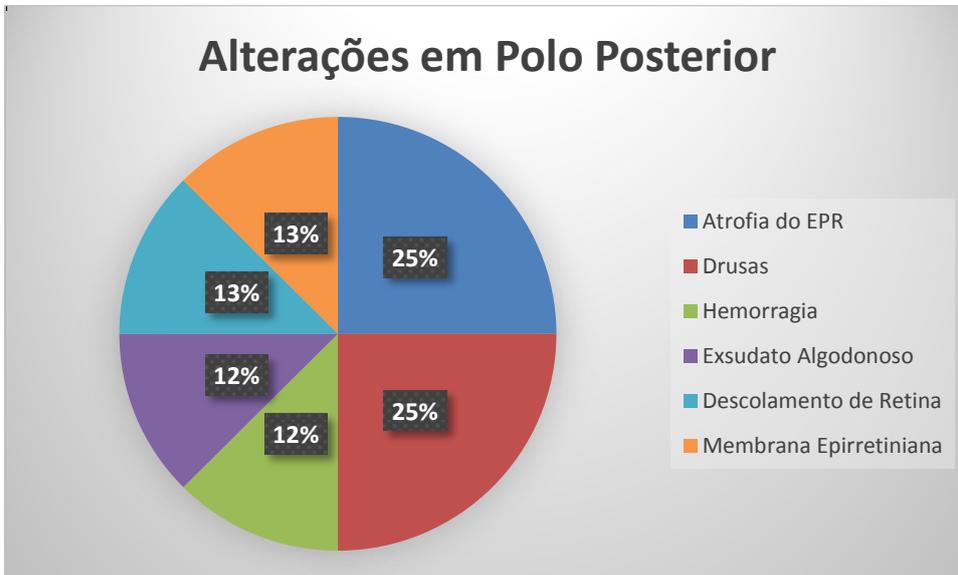


Gráfico 9 – Distribuição das alterações de polo posterior da retina evidenciadas ao exame ocular

Conforme gráfico 9, percebe-se que as alterações mais frequentes no polo posterior da retina foram atrofia do EPR(25%) e drusas (25%)

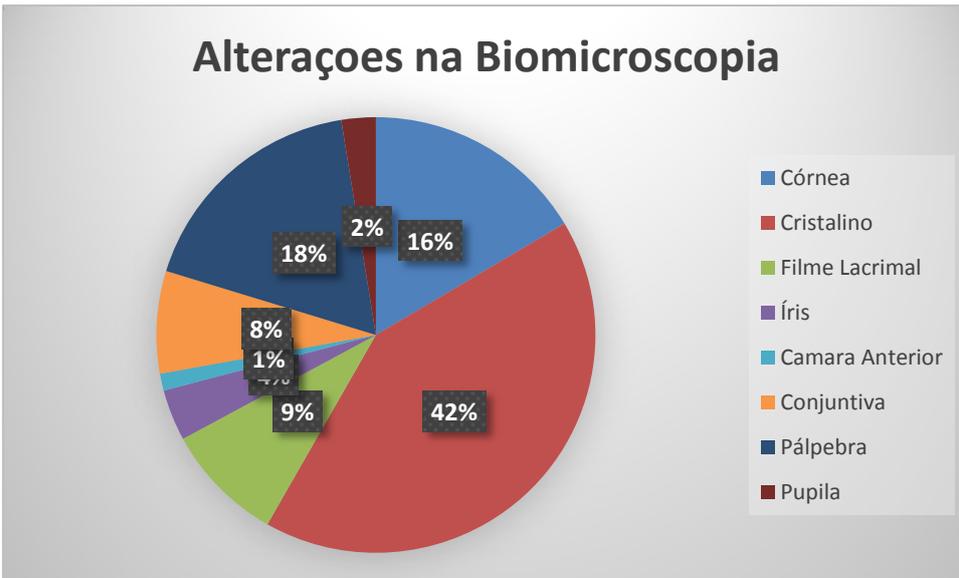


Gráfico 10 – Distribuição das alterações de biomicroscopia evidenciadas ao exame ocular

Conforme gráfico 10, evidencia-se que as alterações da biomicroscopia encontradas foram no cristalino (42%), na pálpebra (18%) e na córnea (16%).

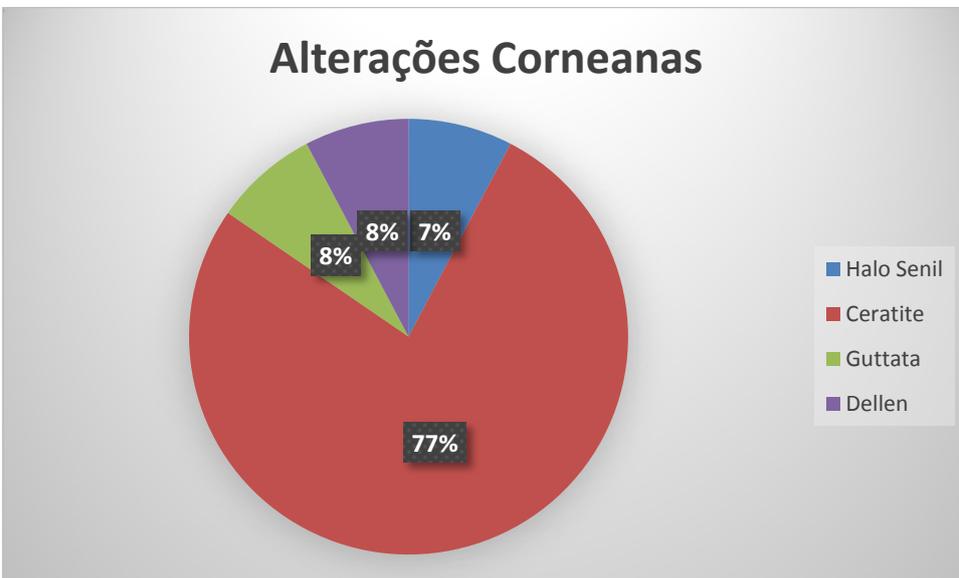


Gráfico 11 – Distribuição das alterações corneanas evidenciadas ao exame ocular

Conforme gráfico 11, percebe-se que a alteração corneana mais frequente foi a ceratite (77%)

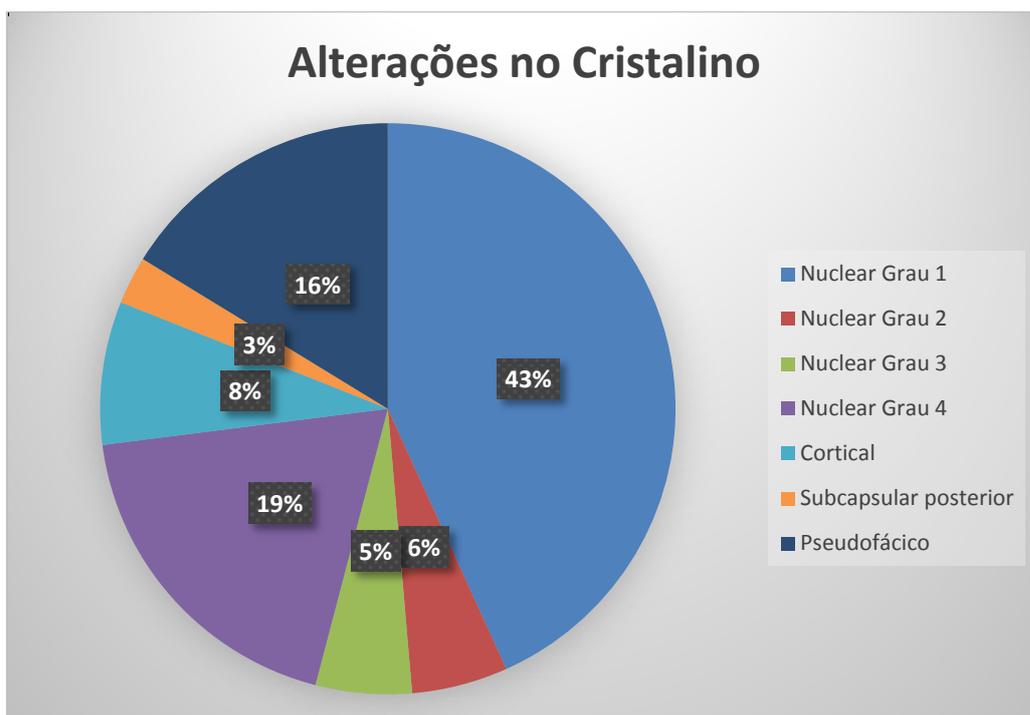


Gráfico 12 – Distribuição das alterações do cristalino evidenciadas ao exame ocular

De acordo com o gráfico 12, a alteração mais frequente do cristalino foi a catarata nuclear grau 1 (43%), seguida pela nuclear grau 4 (19%) e pseudofacia (16%).

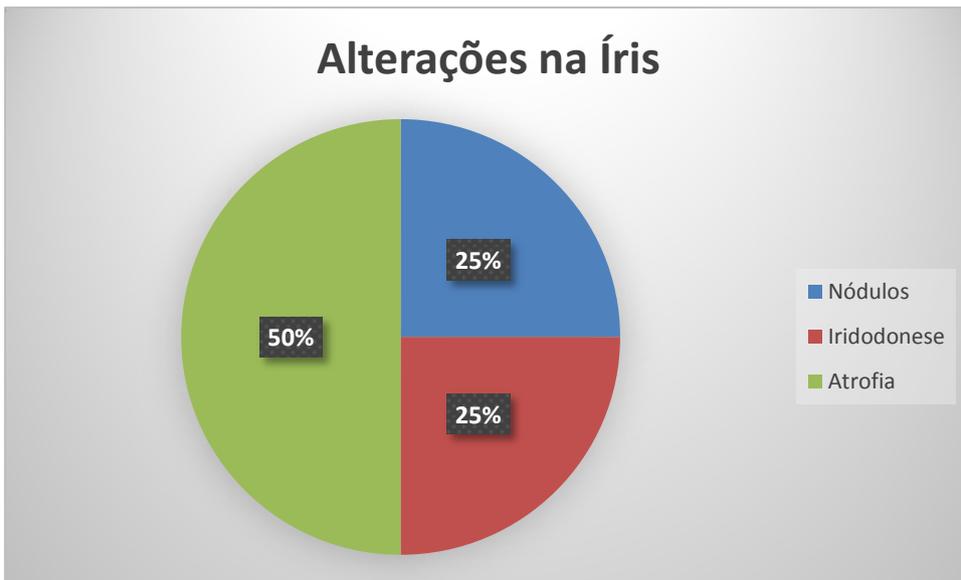


Gráfico 13 – Distribuição das alterações da íris evidenciadas ao exame ocular

Conforme gráfico 13, percebe-se que 50% das alterações irianas correspondem a atrofia

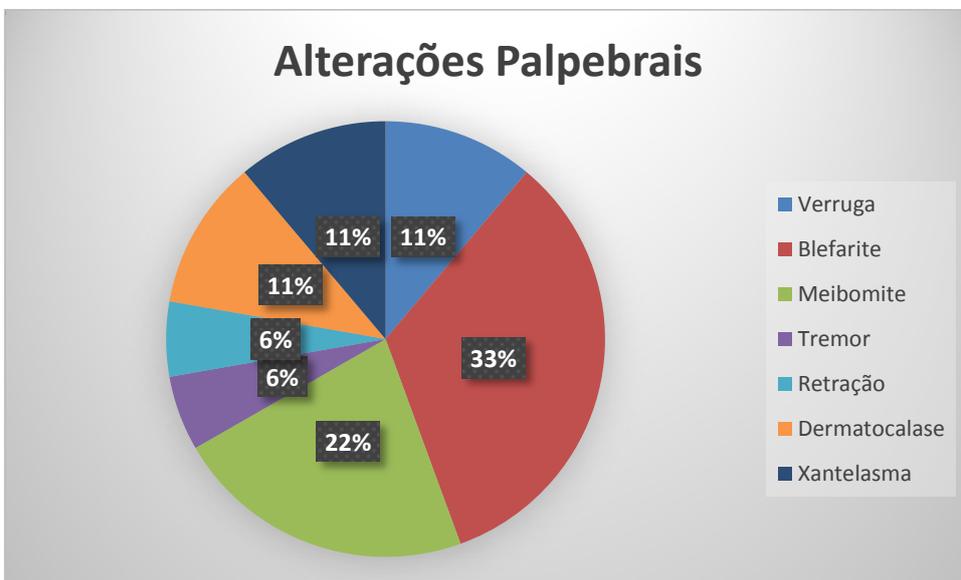


Gráfico 14 – Distribuição das alterações palpebrais evidenciadas ao exame ocular

O gráfico 14 revela que a alteração palpebral mais frequente foi a blefarite (33%), seguida da meibomite (22%)

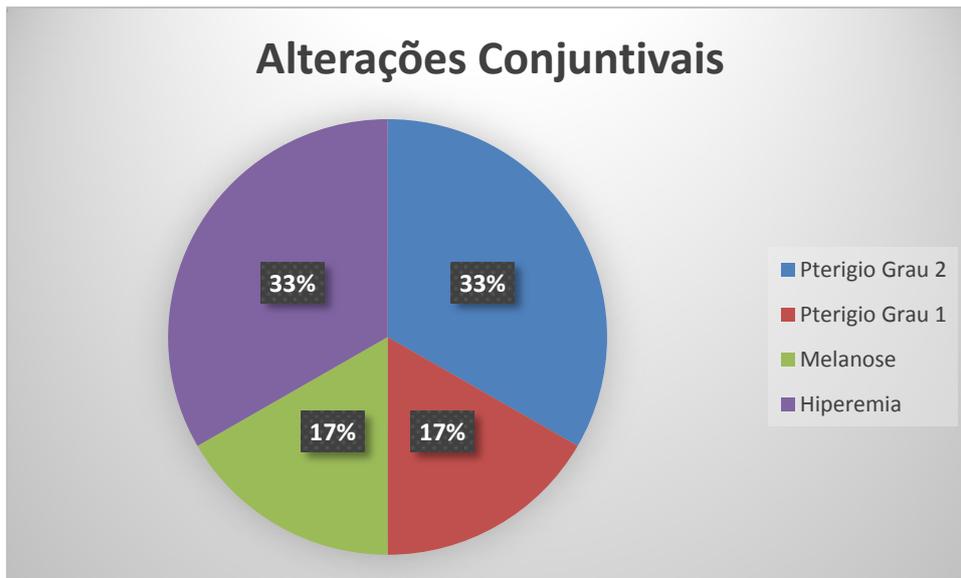


Gráfico 15 – Distribuição das alterações conjuntivais evidenciadas ao exame ocular

De acordo com o gráfico 15, nota-se que a hiperemia (33%) e o pterígio grau 2 (33%) foram as alterações mais encontradas.

5.DISSCUSSÃO

Em 2013, Stephen D. Lawn e colaboradores publicaram um estudo transversal com 216 indivíduos africanos com HIV maiores do que 30 anos e descreveram como principal manifestação retiniana apresentada pelos pacientes o aumento do calibre venular. Da mesma forma, Derek Kofi Opoku et al (2016) (Martin-Odoom *et al.*, 2016) avaliaram uma série de 100 pacientes com HIV e tiveram como principal manifestação ocular apresentada (23%) a alteração do diâmetro vascular retiniano.

No nosso estudo, as principais alterações de fundoscopia encontradas estão relacionadas ao disco óptico e à vascularização retiniana. Foram encontrados 43.8% de alterações vasculares retinianas nos pacientes do estudo, dentre elas: desproporção arteriolo-venular com aumento do calibre das veias e redução do calibre das arteríolas (46%), aumento da tortuosidade vascular (40%), oclusão de veia central da retina (7%) e cruzamentos arteriolo-venulares patológicos (7%). Encontramos o dobro de alterações vasculares se comparado com Derek Kofi Opoju et al; o que pode ser justificado por nossa amostra ser composta somente de idosos, enquanto a amostra de Derek incluía pacientes de todas as faixas etárias.

Sabe-se pela literatura médica que os idosos apresentam natural aumento da desproporção arteriolo-venular e alterações vasculares. Outro fator que pode justificar esse grande percentual de alterações vasculares de retina encontrados no nosso estudo está relacionado ao processo inflamatório. A inflamação é reconhecida como um processo patogênico fundamental na infecção pelo HIV (Deeks e Phillips, 2009) e o aumento do calibre venular da retina está associado com a elevação dos marcadores inflamatórios sistêmicos tais como o PCR, o fibrinogênio e IL-6. (Ikram *et al.*, 2004) . Isso sugere que os processos inflamatórios intensificados observados na infecção pelo HIV podem ser responsáveis por essa variação do calibre vascular retiniano.

A oclusão da veia central da retina (OVCR), apesar de infrequente na população, é uma doença que ameaça a visão, sendo capaz de causar redução acentuada da acuidade visual e perda da qualidade de vida. Segundo Rachel L .et al, a OVCR apresenta aumento de prevalência diretamente

relacionada ao aumento da idade, e tem como fatores de risco a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, o aumento da pressão intraocular, estados de hipercoagulabilidade e a resposta inflamatória crônica (Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group, 1996; McIntosh *et al.*, 2010)

Outro estudo recente demonstrou que oclusões de ramos da veia central da retina (0,6%) e oclusões da veia central da retina (0,1%) foram incomuns na população geral e aumentaram com a idade, afetando 1,3% e 0,4%, respectivamente, daqueles pacientes entre 60 a 75 anos de idade ou mais (Klein *et al.*, 2000).

Há uma forte associação de OVCR com o mecanismo inflamatório crônico. Estudos demonstram que a liberação de citocinas inflamatórias (principalmente a interleucina-1, 6 e fator alfa de necrose tumoral) é capaz de induzir um estado de hipercoagulabilidade sistêmico (Neumann *et al.*, 1997).

A homocisteína, que se encontra elevada em pacientes com condições inflamatórias crônicas, como a aterosclerose, pode causar eventos trombóticos sistêmicos. Devido a forte ligação entre hiper-homocisteinemia e hipercoagulação, os estudos de caso-controle entre pacientes com e sem OVRC demonstraram uma correlação importante entre a OVCR e os níveis plasmáticos elevados de homocisteína. (Weger *et al.*, 2002).

Em nossa série de casos encontramos um percentual de 7% de OVCR, que pode ser considerado elevado se comparado aos estudos anteriormente citados. Este grande percentual de OVCR pode ser justificado pelo fato de todos os pacientes do nosso estudo serem idosos e terem sido afetados por um processo inflamatório crônico secundário a infecção pelo HIV de longa data.

As alterações da microcirculação retiniana também já foram associadas à lesões do nervo óptico (Pepose, 2008) . Segundo Jay Pepose *et al* (2008) a desaceleração do fluxo sanguíneo pode causar isquemia da retina e do nervo óptico e os macrófagos infectados pelo HIV podem acelerar a degeneração do nervo por meio de lesão dos seus axônios. Tais manifestações tendem a ficar mais frequentes com o aumento da idade. De acordo com o estudo de Kozac *et al* (2012) foi encontrado 8,1% de alterações do nervo óptico em 246 pacientes com HIV avaliados. Destes, a prevalência de palidez no disco, hemorragia, *notching* e edema de papila foram de 1,6%, 0,0%, 0,0% e 6,5%,

respectivamente (Kozak *et al.*, 2012) . No presente estudo encontramos alterações do nervo óptico em 27 % dos pacientes, divididos em: aumento da escavação do nervo (62%), atrofia do nervo (13%), vasos em baioneta (13%) e hemorragias de disco (12%).

O glaucoma é a principal causa de cegueira global irreversível. De acordo com Klein BE *et al.*, a prevalência mundial de glaucoma de ângulo aberto é de 2,1% e a prevalência aumentou com a idade, de 0,9% nas pessoas de 43 a 54 anos de idade para 4,7% em pessoas de 75 anos de idade ou mais (Klein, B. E. *et al.*, 1992) .

O glaucoma primário de ângulo aberto é uma doença relacionada à idade. Alguns fatores estão associados ao aumento da PIO nos idosos, como por exemplo, o aumento de radicais livres, que atuando no trabeculado são capazes de reduzir a produção de glicosaminoglicanos e levar à obstrução do fluxo local de humor aquoso. Com a idade avançada, há também a perda de elasticidade do músculo ciliar e da malha trabecular, fato que pode causar acúmulo de material extracelular no trabeculado e aumento da resistência ao escoamento do humor aquoso, acarretando elevação da PIO. (Belfort Junior, 2008)

Em nossa pesquisa encontramos um percentual de 17,5 % de pacientes com glaucoma; e dentre as alterações encontradas no nervo óptico, 62 % correspondem ao aumento da escavação, 13 % a vasos em baioneta e 12 % a hemorragias de disco, que são sinais característicos de glaucoma no seu conjunto. Tal fato pode ser justificado pelo aumento da prevalência desta patologia em idosos, já que estudos relatam pouca relação do HIV com glaucoma (Tham *et al.*, 2014) . Muccioli C. *et al.* encontraram somente 0,27% de pacientes com glaucoma em uma série de 1100 pacientes com HIV examinados (Matos *et al.*, 1999) .

Contrariamente ao que ocorre no glaucoma, Mattheus T *et al.* mostram em um estudo de casos e controles que pacientes com HIV em uso ou não de TARV apresentam uma menor PIO quando comparada com os controles. O estudo levantou a hipótese da contagem de T CD4 <700 células /mm³ contribuir para uma diminuição de 2,1 mmHg na pressão intra-ocular e ainda demonstrou que pacientes com HIV tinham cerca de 7 vezes mais chances de ter uma PIO ≤ 10 mmHg, enquanto pacientes com contagem de CD4 ≤ 700

células/mm³ tinham 13 vezes mais chances de ter uma PIO ≤ 10 mmHg. (Young *et al.*, 2017)

Tem sido sugerido que uma ciclite de baixo grau possa contribuir para uma redução da PIO, o que explicaria por que a recuperação imunológica está associada a um retorno a valores compatíveis com aqueles sem o HIV. A retinite por CMV também tem sido especificamente implicada na PIO diminuída e hipotonia, devido à atrofia do corpo ciliar (Park *et al.*, 2003). A administração de cidofovir para o tratamento da retinite por CMV está associada à hipotonia. No entanto, em nosso estudo, não houve pacientes em tratamento para CMV que pudessem ser utilizados para comparação. (Banker *et al.*, 1997)

No presente estudo, 95 % dos pacientes apresentaram PIO entre 11 e 21mmHg, considerado dentro dos limites da normalidade. Somente 5 % dos pacientes apresentaram PIO menor do que 10 mmHg. Considerando que a idade média dos pacientes é de cerca de 65 anos, é de se esperar que sua PIO média seja maior que a de outros estudos da literatura cuja idade média dos pacientes é 20 anos menor. Soma-se a isso o fato da média do T CD4 dos nossos pacientes ser maior do que 700cel/mm³. Em nossa pesquisa, encontramos 17,5% de pacientes com glaucoma, porém nenhum paciente apresentou PIO maior que 21mmHg. Contudo, este fato necessita ainda de maior investigação a respeito do desenvolvimento de glaucoma de PIO normal ou de possível alteração biomecânica da córnea, que possa justificar tais achados nessa população.

De acordo com Kaberi B *et al* (2017), o acometimento do segmento anterior do olho no paciente com infecção pelo HIV inclui ceratoconjuntivite seca, ceratite e iridociclite. A ceratoconjuntivite seca é observada em aproximadamente 20% dos pacientes e acredita-se que seja uma destruição inflamatória das glândulas lacrimais mediada pelo vírus do HIV (Feroze e Wang, 2018) . Estudo da universidade de Viena (2002) encontrou um percentual de 17,8% de síndrome do olho seco nos pacientes com HIV em uso de TARV há 7 anos e não evidenciou nenhuma correlação entre a síndrome do olho seco e o estado imunológico dos pacientes. (Kahraman *et al.*, 2005)

Em 2009, Debra A *et al* demonstraram que a prevalência da síndrome do olho seco aumentou com a idade, de 3,90% entre os homens de 50 a 54 anos para 7,67% entre os homens de 80 anos (Schaumberg *et al.*, 2009) . Em

nossos pacientes encontramos 16% de alterações da córnea divididas em: 77% de ceratoconjuntivite seca, 8 % guttata, 8% dellen e 7% halo senil. A maioria das queixas dos pacientes durante a anamnese corresponde a sintomas de olho seco, como lacrimejamento (25%), ardência ocular (25%) e prurido (27,5%). Além disso, também foi evidenciado um aumento do percentual de olho seco associado ao aumento da idade: 28,0 % na faixa etária de 60 a 65 anos e 40,0 % entre 66 a 70 anos de idade.

Acreditamos que a grande prevalência de ceratoconjuntivite seca pode ser justificada tanto pelo vírus do HIV, que é capaz de promover uma destruição das glândulas lacrimais, reduzindo a produção de lágrimas, quanto pela idade avançada de nossos pacientes.

O envelhecimento pode afetar a unidade lacrimal de diferentes formas. Com o avançar da idade há uma redução na resposta a estímulos externos devido à perda secundária de axônios sensoriais da córnea. Além disso, há redução do reflexo de piscar, provavelmente justificado por perda de neurônios dopaminérgicos da substância nigra. A função secretória das glândulas lacrimais e de Meibomius também diminui, devido a alteração da inervação parassimpática colinérgica. Estas glândulas, possuem receptores andrógenos e, por isso, os hormônios androgênicos têm papel importante no olho seco do idoso, visto que há redução de sua produção com a idade (Belfort Junior, 2008).

Devido a todos esses fatores, postulamos que o percentual de 77% de ceratoconjuntivite seca encontrado dentre o total de 16% de alterações corneanas nos pacientes do nosso estudo sejam relativos tanto as alterações próprias da idade, quanto a ação imunológica do vírus do HIV. Obtivemos um percentual de ceratoconjuntivite seca semelhante àquele encontrado em uma população de pacientes infectados pelo HIV. Comparando os dados do presente estudo com estudos em população somente de idosos, foi observado um percentual maior de ceratoconjuntivite seca em nossa amostra.

A neuropatia óptica isquêmica (NOI) é uma importante causa de perda visual em idosos. Acomete tipicamente indivíduos entre 60 e 70 anos, sendo incomum em menores de 50 anos. Estudo retrospectivo refere que somente 23% dos casos de NOI ocorram em pacientes com menos de 50 anos e 95 %

dos casos ocorra em caucasianos (Kerr *et al.*, 2009) . A NOI tem incidência de 2,3 a cada 100.000 pessoas nos EUA (Gaier e Torun, 2016) .

A NOI é causada pela isquemia da porção anterior da cabeça do nervo óptico por interrupção do fluxo sanguíneo das artérias ciliares posteriores. Alguns fatores de risco típicos da idade avançada já foram relacionados ao desenvolvimento de NOI, como hipotensão noturna, alterações na microvascularização, fatores de risco cardiovascular, oclusão vascular e insuficiência venosa (Kerr *et al.*, 2009) .

A NOI pode ser resultado de múltiplos infartos da camada de fibras nervosas devido à retinopatia grave por HIV ou pode ocorrer primariamente associada à aids. Geralmente, até 50% dos axônios dentro do nervo óptico podem ser perdidos antes que os discos pareçam atróficos. Mesmo pacientes HIV assintomáticos têm uma perda axonal desproporcional ao seu grau de desmielinização do nervo óptico, a qual pode ocorrer sem presença de retinite. (Stewart, 2012)

Segundo Stewart W M et al, a neuropatia óptica relacionada ao HIV ocorre em 4% dos pacientes com aids com achados neurológicos e não parece correlacionar-se com as contagens de T CD4. (Stewart, 2012)

Segundo Triant et al (2012) os pacientes com infecção por HIV estão em risco aumentado de doença cardiovascular. Embora os fatores que contribuem para este elevado risco incluam fatores de risco cardiovascular tradicionais (dislipidemia, tabagismo, obesidade) e uso crônico de medicações antirretrovirais (especialmente a classe de inibidores de protease), é provável que os fatores inflamatórios e imunológicos relacionados a infecção pelo HIV também contribuam. A presença de fatores de risco cardiovascular aumentados, associados a infecção pelo HIV, pode representar um risco maior de desenvolvimento de NOI. (Triant, 2012)

No nosso estudo identificamos 27% de alterações do nervo óptico. Dentre elas, 13 % correspondem à atrofia do nervo óptico que pode ser justificada pela NOI. Nosso percentual total de NOI foi de 3,51% dos pacientes. Essa porcentagem foi semelhante àquelas evidenciadas em estudos somente com pacientes infectados pelo HIV. No entanto, o percentual foi ligeiramente maior do que em estudos somente com pacientes idosos, fato que pode sugerir

um maior risco de NOI quando existir associação da infecção pelo HIV com a idade avançada.

Segundo estudos recentes, a prevalência de deficiência visual por catarata aumenta sete vezes a cada década de vida. A prevalência da opacidade do cristalino foi estudada no *Framingham Eye Study*, que demonstrou haver catarata senil em 42% dos pacientes entre 52 e 64 anos. Entre 75 a 85 anos, quase toda a população apresentou algum grau de catarata (Kahn *et al.*, 1977) .

De acordo com a metanálise realizada por Acosta et al, em 2006, a prevalência de catarata é de 40 % e 60% nas populações de 70 e 75 anos, respectivamente. Em nosso estudo também foi evidenciado um aumento da catarata relacionado a idade: na faixa etária de 60 a 65 anos 68.0% dos pacientes apresentavam catarata, enquanto na faixa etária de 66 a 70 anos esse percentual aumentou para 90.0%. (Prokofyeva *et al.*, 2013)

A etiologia da formação de catarata é multifatorial e, embora a idade seja um importante fator de risco para o desenvolvimento de catarata, ela também pode ser induzida, por exemplo, por infecções virais, cirurgia ocular, esteróides, diabetes e, possivelmente, doença cardiovascular (Hodge *et al.*, 1995; Rasmussen *et al.*, 2011)

Rasmussen D. et al, em 2010, encontraram em seu estudo de casos e controles um maior risco de desenvolvimento de catarata na população infectada pelo HIV (1,87) do que nos controles sem HIV (1,50). O autor reforça que o risco foi maior em pacientes com contagem de células T DC4 menores que 200 células/mm³ (PePOSE, 2008; Pathai *et al.*, 2013) . Em nosso estudo também encontramos um maior percentual de catarata em pacientes com menores níveis de T CD4: 81,8% dos pacientes com T CD4 entre 200 e 500 células/mm³ apresentavam catarata, havendo uma redução para 71.4% em pacientes com T CD4 superior a 500cél/mm³. (Rasmussen *et al.*, 2011)

Na atual pesquisa encontramos um percentual de 92,5 % de pacientes com catarata. O percentual encontrado em nossa amostra foi muito maior do que o evidenciado por estudos internacionais na população de idosos sem HIV, o que reforça o fato do HIV contribuir para o desenvolvimento desta patologia ocular.

Estudo internacional desenvolvido na Universidade de Viena, na Austria, em 2002, demonstrou o impacto positivo do uso da TARV em relação ao acometimento ocular de pacientes com infecção pelo HIV. Foi observada uma redução de 30 a 50% dos casos de Sarcoma de Kaposi se comparado a era pré TARV. Somente foram evidenciados 10.8 % de pacientes com retinite por CMV, cuja patologia antes da TARV atingia um percentual de 30% dos pacientes. A microangiopatia pelo HIV, que antes alcançava um percentual de 50 a 100 %, foi evidenciada em somente 26,9 % dos pacientes do estudo após 7 anos de início da TARV. (Kahraman *et al.*, 2005)

Em nosso estudo não foi encontrada nenhuma alteração ocular secundária a infecções oportunistas comuns em pacientes com HIV. Não evidenciamos casos de CMV, herpes, kaposi ou toxoplasmose ocular. Acreditamos que a ausência de infecções oculares secundárias esteja diretamente relacionada ao fato de nossos pacientes fazerem uso de TARV por um longo período, média de 15,3 anos de tratamento antirretroviral, com a grande maioria dos pacientes (72,5%) utilizando a medicação há mais de 10 anos. Soma-se a isso o fato da maior parte dos pacientes (71,79 %) ter níveis de T CD4 maiores do que 500 células/mm³; somente 28,2 % com T CD4 entre 200 e 500 células/mm³ e nenhum paciente com T CD4 menor do que 200 células/mm³.

Os efeitos adversos oculares relacionados às drogas do esquema antirretroviral, apesar de raros, são descritos na literatura médica. O principal fármaco implicado em alterações oculares dose dependentes é a Didanosina (DDI). Em 2013, Allan Kukuyev *et al* relataram 3 casos de pacientes com retinopatia induzida por DDI após longo tempo de uso de TARV. Sarraf D. *et al* relataram, em 2016, 9 casos de retinopatia periférica pelo uso de DDI. No Brasil há somente um relato de caso publicado por Andre Curi em 2001 associado a retinopatia causada pela DDI (Muralha, A., Reiner, M.L., Curi, A.L. , 2001) . Em relação a Zidovudina, há um relato de caso (1991) de edema macular cistóide associado ao seu uso no esquema de TARV. Em nosso estudo, embora os pacientes façam uso de TARV em média há 15,3 anos, não foi encontrado nenhum efeito adverso ocular das drogas utilizadas na TARV. Tal fato pode ser justificado por essas drogas não serem mais a primeira escolha na TARV, sendo nos dias atuais utilizadas drogas mais modernas

como Lamivudina, Ritonavir e Nevirapina, que até o momento não foram associadas a nenhum efeito ocular adverso. O presente estudo comprova a raridade dos efeitos adversos oculares dessas drogas.(Lalonde *et al.*, 1991; Gabrielian *et al.*, 2013)

6.CONCLUSÃO

- Houve grande frequência de catarata (92.5%) na população do estudo. Tal patologia pode ser justificada pela senilidade e envelhecimento fisiológico do cristalino e incrementada pelo processo inflamatório crônico gerado pela infecção sistêmica do HIV.

- Sintomas e sinais de olho seco foram muito frequentes em nossa amostra, o que pode estar relacionado a destruição das glândulas lacrimais pelo vírus do HIV, assim como pela redução do estímulo dopaminérgico característico do envelhecimento.

- As alterações vasculares de retina (43.8%) tanto podem ser causadas pelo processo de envelhecimento e aterosclerose senil como pela infecção do HIV. Tal fato sugere que pacientes idosos com HIV possam apresentar um maior risco de fenômenos trombóticos e o exame de fundoscopia seja essencial para triagem e prevenção de complicações vasculares nesta população.

- Evidenciou-se alta frequência de glaucoma (17,5%) com PIO normal nos pacientes examinados. Sabe-se que a incidência de glaucoma aumenta com a idade; entretanto, a infecção pelo HIV está associada à redução da PIO. Sugerimos a realização de novos estudos para avaliar a correlação entre glaucoma de pressão normal e o HIV, assim como alterações biomecânicas da córnea associadas ao HIV.

- Tais resultados sugerem que o sinergismo entre a infecção pelo HIV e o aumento da idade possa ser o principal responsável pela elevação da frequência destas patologias neste grupo estudado.

- Sugerimos uma nova abordagem oftalmológica diagnóstica em pacientes idosos com infecção pelo HIV, com realização de teste de olho seco, busca de catarata, tonometria e fundoscopia minuciosa a procura de alterações do calibre vascular e nervo óptico. O exame ocular específico pode servir para avaliar o controle sistêmico do HIV e prevenir lesões oculares sobre as quais esta população está sob maior risco.

7.REFERÊNCIAS

(IBGE), I. B. D. G. E. E. **Censo Demográfico** 2010.

ACCORINTI, M. et al. Changing patterns of ocular manifestations in HIV seropositive patients treated with HAART. **Eur J Ophthalmol**, v. 16, n. 5, p. 728-32, Sep-Oct 2006. ISSN 1120-6721 (Print)
1120-6721 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17061225> >.

ACHARYA, P. K. et al. Ocular Manifestations in Patients with HIV Infection/AIDS who were Referred from the ART Centre, Hassan, Karnataka, India. **J Clin Diagn Res**, v. 6, n. 10, p. 1756-60, Dec 2012. ISSN 2249-782X (Print)
0973-709X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23373045> >.

ALVES, J. M.; MAGALHAES, V.; MATOS, M. A. [Toxoplasmic retinochoroiditis in patients with AIDS and neurotoxoplasmosis]. **Arq Bras Oftalmol**, v. 73, n. 2, p. 150-4, Mar-Apr 2010. ISSN 1678-2925 (Electronic)
0004-2749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549044> >.

ARRUDA, R. F.; MUCCIOLI, C.; BELFORT, R., JR. [Ophthalmological findings in HIV infected patients in the post-HAART (Highly Active Anti-retroviral Therapy) era, compared to the pre-HAART era]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 50, n. 2, p. 148-52, Apr-Jun 2004. ISSN 0104-4230 (Print)
0104-4230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286861> >.

BALFOUR, H. H., JR. et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. **N Engl J Med**, v. 308, n. 24, p. 1448-53, Jun 16 1983. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6343861> >.

BANKER, A. S. et al. Intraocular pressure and aqueous humor dynamics in patients with AIDS treated with intravitreal cidofovir (HPMPC) for cytomegalovirus retinitis. **Am J Ophthalmol**, v. 124, n. 2, p. 168-80, Aug 1997. ISSN 0002-9394 (Print) 0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262540> >.

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**, v. 13, p. 20, May 27 2013. ISSN 1471-2415 (Electronic) 1471-2415 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710936> >.

BELFORT JUNIOR, R., CYPEL M. . **Oftalmogeriatrics**. São Paulo: Roca, 2008. 428 ISBN 978-85-7241-758-7.

BEUTNER, K. R. et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 39, n. 7, p. 1546-53, Jul 1995. ISSN 0066-4804 (Print) 0066-4804 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7492102> >.

BISWAS, J. et al. Immune recovery vitritis presenting as panuveitis following therapy with protease inhibitors. **Indian J Ophthalmol**, v. 48, n. 4, p. 313-5, Dec 2000. ISSN 0301-4738 (Print) 0301-4738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11340892> >.

BLANCO, J. R. et al. HIV infection and aging. **AIDS Rev**, v. 12, n. 4, p. 218-30, Oct-Dec 2010. ISSN 1698-6997 (Electronic) 1139-6121 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21179186> >.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. [AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, n. 2, p. 207-17, Mar-Apr 2001. ISSN 0037-8682 (Print) 0037-8682 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391445> >.

CARDOSO, J. Estado Atual das Complicações Oculares do VIH/SIDA. **Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia**, v. 38

n. Julho - Setembro 2014, p. 137-147, 2014.

CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, n. 9239, p. 1423-30, Oct 21 2000. ISSN 0140-6736 (Print)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052597> >.

CARR, A. et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. **Lancet**, v. 353, n. 9170, p. 2093-9, Jun 19 1999. ISSN 0140-6736 (Print)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10382692> >.

CHIOTAN, C. et al. Posterior segment ocular manifestations of HIV/AIDS patients. **J Med Life**, v. 7, n. 3, p. 399-402, Sep 15 2014. ISSN 1844-3117 (Electronic)

1844-122X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408764> >.

DEEKS, S. G.; PHILLIPS, A. N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. **BMJ**, v. 338, p. a3172, Jan 26 2009. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-8138 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171560> >.

DEN BRINKER, M. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **AIDS**, v. 14, n. 18, p. 2895-902, Dec 22 2000. ISSN 0269-9370 (Print)

0269-9370 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153671> >.

DUNCAN, G.; WORMSTONE, I. M.; DAVIES, P. D. The aging human lens: structure, growth, and physiological behaviour. **Br J Ophthalmol**, v. 81, n. 10, p. 818-23, Oct 1997. ISSN 0007-1161 (Print)

0007-1161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486018> >.

ENGSTROM, R. E., JR. et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. **Ophthalmology**, v. 101, n. 9, p. 1488-502, Sep 1994. ISSN 0161-6420 (Print)

0161-6420 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090452> >.

F, O. **Uveítes**. 3°. Cultura Médica; Guanabara Koogan, 2013. 456 ISBN 978-85-7006-575-9.

FAGOT, J. P. et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. **AIDS**, v. 15, n. 14, p. 1843-8, Sep 28 2001. ISSN 0269-9370 (Print)
0269-9370 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579247> >.

FARAGHER, R. G. et al. Aging and the cornea. **Br J Ophthalmol**, v. 81, n. 10, p. 814-7, Oct 1997. ISSN 0007-1161 (Print)
0007-1161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486017> >.

FEROZE, K. B.; WANG, J. Ocular Manifestations of HIV. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2018.

FONSECA B.A.L., B. V. R., NETO R.J.P. Kaposi`s Sarcoma and Acquired Immunodeficiency Syndrome Characteristics of this Association Including New Concept on Pathogenesis and Treatment. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 32, p. 26-39, Jan/Mar 1999 1999.

FREEMAN, W. R. et al. Prevalence and significance of acquired immunodeficiency syndrome-related retinal microvasculopathy. **Am J Ophthalmol**, v. 107, n. 3, p. 229-35, Mar 15 1989. ISSN 0002-9394 (Print)
0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2522276> >.

GABRIELIAN, A. et al. Didanosine-associated retinal toxicity in adults infected with human immunodeficiency virus. **JAMA Ophthalmol**, v. 131, n. 2, p. 255-9, Feb 2013. ISSN 2168-6173 (Electronic)
2168-6165 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411900> >.

GAIER, E. D.; TORUN, N. The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 27, n. 6, p. 498-504, Nov 2016. ISSN 1531-7021 (Electronic)
1040-8738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27585212> >.

GARIANO, R. F.; COONEY, E. L. Uveitis following administration of the protease inhibitor indinavir to a patient with AIDS. **Clin Infect Dis**, v. 24, n. 3, p. 529, Mar 1997. ISSN 1058-4838 (Print)

1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114223> >.

GEBO, K. A.; JUSTICE, A. HIV infection in the elderly. **Curr Infect Dis Rep**, v. 11, n. 3, p. 246-54, May 2009. ISSN 1523-3847 (Print)

1523-3847 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366568> >.

GEBO, K. A. et al. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 40, n. 2, p. 169-74, Oct 1 2005. ISSN 1525-4135 (Print)

1525-4135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186734> >.

GLASGOW, B. J.; WEISBERGER, A. K. A quantitative and cartographic study of retinal microvasculopathy in acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Ophthalmol**, v. 118, n. 1, p. 46-56, Jul 15 1994. ISSN 0002-9394 (Print)

0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8023875> >.

GORE, D. M.; GORE, S. K.; VISSER, L. Progressive outer retinal necrosis: outcomes in the intravitreal era. **Arch Ophthalmol**, v. 130, n. 6, p. 700-6, Jun 2012. ISSN 1538-3601 (Electronic) 0003-9950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801826> >.

GRUNWALD, J. E. et al. Effect of aging on retinal macular microcirculation: a blue field simulation study. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 34, n. 13, p. 3609-13, Dec 1993. ISSN 0146-0404 (Print)

0146-0404 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8258519> >.

HASHEMI, H. et al. The Prevalence of Age-Related Eye Disease in an Elderly Population. **Ophthalmic Epidemiol**, v. 24, n. 4, p. 222-228, Aug 2017. ISSN 1744-5086 (Electronic) 0928-6586 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28658589> >.

HODGE, W. G.; WHITCHER, J. P.; SATARIANO, W. Risk factors for age-related cataracts. **Epidemiol Rev**, v. 17, n. 2, p. 336-46, 1995. ISSN 0193-936X (Print)

0193-936X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8654515> >.

HOLECEK, M. J.; HARWOOD, A. R. Radiotherapy of Kaposi's sarcoma. **Cancer**, v. 41, n. 5, p. 1733-8, May 1978. ISSN 0008-543X (Print)
0008-543X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/417796> >.

HOLLAND, G. N. The progressive outer retinal necrosis syndrome. **Int Ophthalmol**, v. 18, n. 3, p. 163-5, 1994. ISSN 0165-5701 (Print)
0165-5701 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7852023> >.

IKRAM, M. K. et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 45, n. 7, p. 2129-34, Jul 2004. ISSN 0146-0404 (Print)
0146-0404 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223786> >.

J.L., S. J. F. G. Achados de Fundoscopia em Pacientes HIV positivos e sua correlação com níveis séricos de linfócitos CD4 e Carga Viral. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 2, 2000. ISSN 1984-4840.

JABS, D. A. Ocular manifestations of HIV infection. **Trans Am Ophthalmol Soc**, v. 93, p. 623-83, 1995. ISSN 0065-9533 (Print)
0065-9533 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8719695> >.

JANEWAY, C.; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (U.S.). **Immunobiology the immune system in health and disease**. New York: Garland Pub.: xviii, 732 p. p. 2001.

JUNQUEIRA, J. S. T. S. V. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. **NewsLab**, v. 86, p. 88-104, 2008.

KAHN, H. A. et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. **Am J Epidemiol**, v. 106, n. 1, p. 17-32, Jul 1977. ISSN 0002-9262 (Print)
0002-9262 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/879158> >.

KAHRAMAN, G. et al. Seven years of HAART impact on ophthalmic management of HIV-infected patients. **Ocul Immunol Inflamm**, v. 13, n. 2-3, p. 213-8, Apr-Jun 2005. ISSN 0927-3948 (Print)

0927-3948 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019681> >.

KASPER, D. L. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16th. New York
Blacklick: McGraw-Hill Professional Publishing
McGraw-Hill Companies, 2004. 1 online resource (2,680 p.) ISBN 9780071402354
0071402357 (Trade Cloth). Disponível em: <
<http://DT5CD8CY8C.search.serialssolutions.com/?V=1.0&L=DT5CD8CY8C&S=JCs&C=TC0000169004&T=marc&tab=BOOKS> >.

KERR, N. M.; CHEW, S. S.; DANESH-MEYER, H. V. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a review and update. **J Clin Neurosci**, v. 16, n. 8, p. 994-1000, Aug 2009. ISSN 0967-5868 (Print)
0967-5868 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596112> >.

KLEIN, B. E. et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmology**, v. 99, n. 10, p. 1499-504, Oct 1992. ISSN 0161-6420 (Print)
0161-6420 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1454314> >.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 54, n. 14, p. ORSF5-ORSF13, Dec 13 2013. ISSN 1552-5783 (Electronic)
0146-0404 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335069> >.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; LINTON, K. L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmology**, v. 99, n. 6, p. 933-43, Jun 1992. ISSN 0161-6420 (Print)
0161-6420 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1630784> >.

KLEIN, R. et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. **Trans Am Ophthalmol Soc**, v. 98, p. 133-41; discussion 141-3, 2000. ISSN 0065-9533 (Print)
0065-9533 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190017> >.

KOZAK, I. et al. Optic nerve head morphology and visual field function in patients with AIDS and without infectious retinitis. **Ocul Immunol Inflamm**, v. 20, n. 5, p. 342-8, Oct 2012. ISSN 1744-5078 (Electronic)
0927-3948 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697270> >.

KUMAR, P. et al. CD4 counts: a strong indicator of retinal and ocular lesions in HIV disease. **Med J Armed Forces India**, v. 67, n. 4, p. 354-7, Oct 2011. ISSN 0377-1237 (Print) 0377-1237 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365846> >.

LALONDE, R. G.; DESCHENES, J. G.; SEAMONE, C. Zidovudine-induced macular edema. **Ann Intern Med**, v. 114, n. 4, p. 297-8, Feb 15 1991. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987876> >.

LI, J. Z. et al. Ocular syphilis among HIV-infected individuals. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 4, p. 468-71, Aug 15 2010. ISSN 1537-6591 (Electronic) 1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604717> >.

MA, N.; YE, J. J. [Ocular immune reconstitution inflammatory syndrome]. **Zhonghua Yan Ke Za Zhi**, v. 52, n. 2, p. 150-3, Feb 2016. ISSN 0412-4081 (Print) 0412-4081 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906710> >.

MARTIN-ODOOM, A.; BONNEY, E. Y.; OPOKU, D. K. Ocular complications in HIV positive patients on antiretroviral therapy in Ghana. **BMC Ophthalmol**, v. 16, p. 134, Aug 3 2016. ISSN 1471-2415 (Electronic) 1471-2415 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27487853> >.

MATOS, K. T.; SANTOS, M. C.; MUCCIOLI, C. [Ocular manifestations in HIV infected patients attending the department of ophthalmology of Universidade Federal de Sao Paulo]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 45, n. 4, p. 323-6, Oct-Dec 1999. ISSN 0104-4230 (Print) 0104-4230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752239> >.

MCINTOSH, R. L. et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. **Ophthalmology**, v. 117, n. 6, p. 1113-1123 e15, Jun 2010. ISSN 1549-4713 (Electronic) 0161-6420 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20430446> >.

MCLEOD, D. et al. The role of axoplasmic transport in the pathogenesis of retinal cotton-wool spots. **Br J Ophthalmol**, v. 61, n. 3, p. 177-91, Mar 1977. ISSN 0007-1161 (Print) 0007-1161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/66930> >.

MELO MR, G. M., MELO KC, MELO E. Síndrome da imunodeficiência adquirida no idoso. **Diagn Tratamento**, v. 7, p. 13-7, 2002.

MOCROFT, A. et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. **Cancer**, v. 100, n. 12, p. 2644-54, Jun 15 2004. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197808> >.

MOWATT, L. Ophthalmic manifestations of HIV in the highly active anti-retroviral therapy era. **West Indian Med J**, v. 62, n. 4, p. 305-12, 2013. ISSN 0043-3144 (Print) 0043-3144 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756590> >.

MURALHA, A., REINER, M.L., CURI, A.L. . Retinopathy associated with the use of Didanosine. **Arq Bras Oftalmol**, v. 64, p. 465-467, 2001.

MURALHA, A. R., M.L. ; CURI, A.L. Retinopatia Associada ao Uso de Didanosina. **Arq Bras Oftalmol**, v. 64, p. 465-467, 2001. ISSN 0004-2749.

NAUMANN, G.; GASS, J. D.; FONT, R. L. Histopathology of herpes zoster ophthalmicus. **Am J Ophthalmol**, v. 65, n. 4, p. 533-41, Apr 1968. ISSN 0002-9394 (Print) 0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5300433> >.

NEUMANN, F. J. et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, n. 12, p. 3399-405, Dec 1997. ISSN 1079-5642 (Print) 1079-5642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9437185> >.

NGUYEN, Q. D. et al. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. **Am J Ophthalmol**, v. 129, n. 5, p. 634-9, May 2000. ISSN 0002-9394 (Print) 0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844056> >.

OTITI-SENGERI, J. et al. Ocular immune reconstitution inflammatory syndromes. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 3, n. 4, p. 432-7, Jul 2008. ISSN 1746-6318 (Electronic) 1746-630X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373002> >.

PARK, R. J.; MUDUMBAI, R. C.; CHEN, P. P. Intraocular pressure in patients with human immunodeficiency virus and treated with highly active antiretroviral therapy. **Am J Ophthalmol**, v. 136, n. 2, p. 360-1, Aug 2003. ISSN 0002-9394 (Print) 0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888065> >.

PATHAI, S. et al. Ocular parameters of biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: relationship with chronological age and systemic biomarkers of ageing. **Mech Ageing Dev**, v. 134, n. 9, p. 400-6, Sep 2013. ISSN 1872-6216 (Electronic) 0047-6374 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994067> >.

PEPOSE, J., PATEL G. **Cataract and Refractive Surgery**. 2008.

PROKOFYEVA, E.; WEGENER, A.; ZRENNER, E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. **Acta Ophthalmol**, v. 91, n. 5, p. 395-405, Aug 2013. ISSN 1755-3768 (Electronic) 1755-375X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715900> >.

RASMUSSEN, L. D. et al. Risk of cataract surgery in HIV-infected individuals: a Danish Nationwide Population-based cohort study. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 11, p. 1156-63, Dec 2011. ISSN 1537-6591 (Electronic) 1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998282> >.

REUST, C. E. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. **Am Fam Physician**, v. 83, n. 12, p. 1443-51, Jun 15 2011. ISSN 1532-0650 (Electronic) 0002-838X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671545> >.

Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. **Arch Ophthalmol**, v. 114, n. 5, p. 545-54, May 1996. ISSN 0003-9950 (Print) 0003-9950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8619763> >.

RIVA, A. et al. Elvitegravir/cobicistat-associated toxic optical neuropathy in an HIV-infected patient: a call for caution? **Antivir Ther**, v. 22, n. 5, p. 453-455, 2017. ISSN 2040-2058 (Electronic) 1359-6535 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27328632> >.

ROMANI, F. A. [Prevalence of ocular diseases in a population of elderly residents of the city of Veranópolis, Brazil]. **Arq Bras Oftalmol**, v. 68, n. 5, p. 649-55, Sep-Oct 2005. ISSN 0004-2749 (Print)

0004-2749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322864> >.

SALOMAO, S. R.; MITSUHIRO, M. R.; BELFORT, R., JR. Visual impairment and blindness: an overview of prevalence and causes in Brazil. **An Acad Bras Cienc**, v. 81, n. 3, p. 539-49, Sep 2009. ISSN 1678-2690 (Electronic)

0001-3765 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722022> >.

SALVI, S. M.; AKHTAR, S.; CURRIE, Z. Ageing changes in the eye. **Postgrad Med J**, v. 82, n. 971, p. 581-7, Sep 2006. ISSN 1469-0756 (Electronic)

0032-5473 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954455> >.

SANDOR, E. V. et al. Herpes zoster ophthalmicus in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Am J Ophthalmol**, v. 101, n. 2, p. 153-5, Feb 15 1986. ISSN 0002-9394 (Print)

0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3484904> >.

SAÚDE, M. D. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção por HIV**.

DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V. Brasília: Secretária de Vigilância e Saúde 2016.

_____. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, P. E. C. D. I. S. T., DO HIV, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde. V 2017.

SCHAUMBERG, D. A. et al. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. **Arch Ophthalmol**, v. 127, n. 6, p. 763-8, Jun 2009. ISSN 1538-3601 (Electronic)

0003-9950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506195> >.

SHAIKH, S.; TA, C. N. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. **Am Fam Physician**, v. 66, n. 9, p. 1723-30, Nov 1 2002. ISSN 0002-838X (Print)

0002-838X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12449270> >.

SHANTHA, J. G. et al. Advances in the management of acute retinal necrosis. **Int Ophthalmol Clin**, v. 55, n. 3, p. 1-13, Summer 2015. ISSN 1536-9617 (Electronic) 0020-8167 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035758> >.

STANFORD, M. R. et al. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. **Ophthalmology**, v. 110, n. 5, p. 926-31; quiz 931-2, May 2003. ISSN 0161-6420 (Print) 0161-6420 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750091> >.

STEWART, M. W. Human immunodeficiency virus and its effects on the visual system. **Infect Dis Rep**, v. 4, n. 1, p. e25, Jan 2 2012. ISSN 2036-7430 (Print) 2036-7430 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470932> >.

TANCREDI, M. V. et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS and associated factors, Sao Paulo-SP, Brazil, 2003-2010. **Epidemiol Serv Saude**, v. 26, n. 2, p. 379-387, Apr-Jun 2017. ISSN 2237-9622 (Electronic) 1679-4974 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28492779> >.

THAM, Y. C. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmology**, v. 121, n. 11, p. 2081-90, Nov 2014. ISSN 1549-4713 (Electronic) 0161-6420 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974815> >.

TITIYAL, G. S. K. K. Study of Ocular Manifestations in HIV positive patients at a tertiary care center in Kumaon region, Uttarakhand, India. **Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology**, p. 166-172, April-June, 2017 2017.

TRIAANT, V. A. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. **J Infect Dis**, v. 205 Suppl 3, p. S355-61, Jun 2012. ISSN 1537-6613 (Electronic) 0022-1899 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577208> >.

URBAN, B.; BAKUNOWICZ-LAZARCZYK, A.; MICHALCZUK, M. Immune recovery uveitis: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment. **Mediators Inflamm**, v. 2014, p. 971417, 2014. ISSN 1466-1861 (Electronic) 0962-9351 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089078> >.

VAN HAERINGEN, N. J. Aging and the lacrimal system. **Br J Ophthalmol**, v. 81, n. 10, p. 824-6, Oct 1997. ISSN 0007-1161 (Print)

0007-1161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486019> >.

VENKATESH, K. K.; BISWAS, J.; KUMARASAMY, N. Impact of highly active antiretroviral therapy on ophthalmic manifestations in human immunodeficiency virus / acquired immune deficiency syndrome. **Indian J Ophthalmol**, v. 56, n. 5, p. 391-3, Sep-Oct 2008. ISSN 0301-4738 (Print)

0301-4738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711267> >.

WEGER, M. et al. Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 240, n. 4, p. 286-90, Apr 2002. ISSN 0721-832X (Print)

0721-832X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981642> >.

WHITCUP, S. M. et al. Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2',3'-dideoxyinosine. **Am J Ophthalmol**, v. 113, n. 1, p. 1-7, Jan 15 1992. ISSN 0002-9394 (Print)

0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728133> >.

WHITCUP, S. M. et al. Retinal lesions in children treated with dideoxyinosine. **N Engl J Med**, v. 326, n. 18, p. 1226-7, Apr 30 1992. ISSN 0028-4793 (Print)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1557108> >.

WIAFE, B. Herpes Zoster Ophthalmicus in HIV/AIDS. **Community Eye Health**, v. 16, n. 47, p. 35-6, 2003. ISSN 0953-6833 (Print)

0953-6833 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491842> >.

YEO, T. H. et al. Immune recovery uveitis in HIV patients with cytomegalovirus retinitis in the era of HAART therapy-a 5-year study from Singapore. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, v. 6, n. 1, p. 41, Dec 2016. ISSN 1869-5760 (Print)

1869-5760 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822743> >.

YOUNG, M. T. et al. Association of Intraocular Pressure With Human Immunodeficiency Virus. **Am J Ophthalmol**, v. 176, p. 203-209, Apr 2017. ISSN 1879-1891 (Electronic)

0002-9394 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28147228> >.

ZAJDENWEBER, M.; MUCCIOLI, C.; BELFORT, R., JR. [Ocular involvement in AIDS patients with central nervous system toxoplasmosis: before and after HAART]. **Arq Bras Oftalmol**, v. 68, n. 6, p. 773-5, Nov-Dec 2005. ISSN 0004-2749 (Print)

0004-2749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344978> >.

ZAJDENWEBER, M. E.; MUCCIOLI, C. [Treatment of acute retinal necrosis: systematic review]. **Arq Bras Oftalmol**, v. 68, n. 4, p. 463-9, Jul-Aug 2005. ISSN 0004-2749 (Print)

0004-2749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322830> >.