



**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

**INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL**

**Patologia e parâmetros oculares em doentes com infeção pelo  
VIH - Avaliação antes e após Terapêutica Antirretrovírica  
Combinada**

**JOÃO NOBRE CARDOSO**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE  
TROPICAL**

**JULHO, 2013**



**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

**INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL**

**Patologia e parâmetros oculares em doentes com infeção pelo  
VIH - Avaliação antes e após Terapêutica Antirretrovírica  
Combinada**

**JOÃO NOBRE CARDOSO**

**Orientador:** Professor Doutor Jorge Atouguia

**Coorientador:** Doutor Nuno Campos

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde Tropical, realizada sob a orientação científica do Instituto de Higiene e Medicina Tropical

**JULHO, 2013**

*À minha família, pelo apoio incondicional, e aos colegas e amigos, que me incentivaram a prosseguir e concluir esta tese*

## **Agradecimentos**

Ao terminar o longo percurso que foi esta tese de Mestrado, com alguns percalços pelo caminho, resta-me agradecer às pessoas sem as quais este trabalho não teria sido possível:

Em primeiro lugar ao Prof. Doutor Jorge Atouguia, do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, que acreditou nos meus projetos e me aceitou como seu orientando. Ao Dr. Nuno Campos, Diretor do Serviço de Oftalmologia do Hospital Garcia de Orta que, para além de me ter aberto todas as portas para a realização deste trabalho, aceitou ser co-orientador da tese. À minha orientadora de formação, Dra. Belmira Beltrán, que me acompanhou desde o início neste projeto. A sua ajuda foi fundamental na metodologia do trabalho, na revisão dos resultados e na elaboração desta tese. Os seus judiciosos ensinamentos ao longo destes dois anos permitiram-me aprender a avaliar um doente. Ao Professor Doutor Jorge Seixas, que sempre me incentivou a continuar este projeto.

Quero também agradecer a todos os médicos do Serviço de Oftalmologia por todo o apoio prestado. Agradeço em particular, à Dra. Inês Soares Machado, pela sua ajuda preciosa na revisão dos resultados e do texto final desta tese, e à Dra. Mafalda Pereira, pelo apoio prestado na avaliação de muitos doentes. Uma palavra de agradecimento também para a Dra. Nadine Marques, pelo seu auxílio na avaliação de vários doentes.

A todos os enfermeiros e técnicos do Serviço de Oftalmologia, que sempre se prestaram a colaborar na avaliação dos doentes do estudo. Quero agradecer muito particularmente às Técnicas Gracinda Alves e Andreia Ferreira por me terem ajudado na realização de alguns exames.

Aos médicos do Serviço de Infeciologia do Hospital Garcia de Orta, em particular à sua Diretora, Dra. Maria João Águas, pelo apoio prestado na seleção dos doentes do estudo. Quero agradecer em particular à Dra. Rosário Pazoz Añón e Dra. Maria João Aleixo, por terem colaborado de perto na realização deste trabalho e por estarem sempre disponíveis para responder às minhas inúmeras questões e dúvidas.

Gostaria igualmente de dar um destaque especial aos doentes que aceitaram participar neste estudo, passando longas horas a serem avaliados sem nunca reclamaram. Uma palavra sincera de agradecimento a todos eles.

Ao Professor Renato Nunes, meu professor num curso de SPSS no H.G.O. e que aceitou ajudar -me durante longas horas na análise estatística dos resultados, apesar de não ter qualquer obrigação para o fazer.

Por último, um especial agradecimento à minha família, que sempre me apoiou em todos os meus projetos. Aos meus pais, pelas oportunidades que me deram de realizar muitos sonhos e que sempre me ensinaram a levar os projetos que empreendo até ao fim.

A todos, mais uma vez, muito obrigado.

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** As complicações oculares do VIH/SIDA são comuns e podem afetar qualquer tecido do olho. Na era da terapêutica antirretroviral combinada (TARc), houve uma redução drástica nas infeções oportunistas oculares. O impacto da terapêutica em outras alterações na visão de doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa, como alterações na sensibilidade ao contraste (SC), visão cromática (VC) e nos campos visuais, sinal de uma disfunção microvascular retiniana, não está totalmente esclarecido.

**OBJETIVOS:** Determinar os efeitos da TARc em parâmetros e patologia oculares de doentes VIH+ que vão iniciar ou reiniciar TARc

**MÉTODOS:** Foi realizado um estudo observacional, longitudinal, transversal e prospetivo com a inclusão de 31 doentes VIH+ sem infeções oculares oportunistas, que iam iniciar ou reiniciar TARc. Após serem recolhidos alguns dados da história clínica, foi feita uma avaliação oftalmológica completa que incluiu: biomicroscopia do segmento anterior, acuidade visual com a escala de ETDRS, pressão intra-ocular com a tonometria de aplanção de Goldmann, SC com o CSV-1000E, VC com o Farnsworth-Munsell 100 e perimetria com o programa 24-2 do Octopus® 900. Após midríase farmacológica foram realizadas fotografias do segmento posterior, avaliação da espessura da camada de fibras nervosas (CFN) e macular com o OCT Stratus™ e avaliação da densidade do cristalino e do ângulo irido-corneano pelo Pentacam®. Cerca de 9 meses após o início da TARc, foi realizada uma segunda observação oftalmológica usando os mesmos métodos. Procuraram-se associações estatísticas entre vários parâmetros da infeção pelo VIH e a avaliação oftalmológica.

**RESULTADOS:** Na primeira observação, encontraram-se 15 olhos (24%) com complicações anteriores do VIH, 10 olhos (16%) com retinopatia do VIH, 15 (24%) com alterações vasculares retinianas e 6 (10%) com defeitos na CFN; nenhuma destas alterações estava relacionada com o nível de linfócitos CD4+ ou carga viral. A SC, VC e perimetria estavam alteradas em 45%, 68% e 76% dos olhos, respetivamente. Encontrou-se uma correlação positiva entre valores mais elevados de linfócitos T CD4+ e melhor SC, sobretudo nos 6 e 12 ciclos por grau e no valor soma da SC ( $p < 0,01$ ). A avaliação pelo OCT revelou que os doentes com CFN fina tinham tendencialmente infeção mais antiga, níveis mais baixos de linfócitos CD4+ ( $p < 0,05$ ) e pior SC ( $p < 0,05$ ). Foi possível realizar segunda observação em 16 doentes (52%). Após 9 meses de TARc as alterações encontradas na primeira avaliação mantiveram-se, com exceção da retinopatia do VIH que regrediu. As alterações na SC, VC, perimetria e na espessura da CFN mantiveram-se; a densidade do cristalino não se alterou com a reconstituição imunitária após TARc.

**CONCLUSÕES:** Foram detetadas alterações na avaliação oftalmológica de doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa e que parecem estar relacionadas com a existência de microvasculopatia e disfunção neuroretiniana associada. A reconstituição imunitária com a TARc não parece levar a uma melhoria desta disfunção apesar da recuperação da imunidade para valores normais.

**PALAVRAS CHAVE:** infeção VIH/SIDA, microvasculopatia, disfunção neuroretiniana, retinopatia do VIH, sensibilidade ao contraste

## Abstract

**INTRODUCTION:** the ocular manifestations of HIV/AIDS infection are frequent and can affect any eye tissue. In the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), there has been a dramatic decrease in opportunistic ocular infections. The impact of HAART in other known vision defects in HIV+ patients without infectious retinopathy, such as abnormalities in contrast sensitivity (CS), colour vision (CV) and visual fields, indication of a retinal microvascular dysfunction, isn't totally understood.

**PURPOSE:** to evaluate the effects of HAART in visual parameters and ocular pathology in HIV+ patients enrolling for HAART

**METHODS:** a longitudinal, prospective, observational cohort study with 31 HIV+ patients, without opportunistic ocular infections, enrolling for initiation or reinitiation of HAART was performed. We evaluated data from the medical history and completed a full ophthalmologic evaluation: anterior segment biomicroscopy, ETDRS visual acuity, intra-ocular pressure with Goldmann applanation tonometry, CSV-1000 contrast sensitivity, Farnsworth-Munsell 100 Hue colour vision and visual fields with the 24-2 program of the Octopus ® 900. After pharmacologic mydriasis, a complete examination with posterior segment photography, retinal nerve fibre layer (RNFL) and macular thickness evaluation with the Stratus™ OCT, lens densitometry and iridocorneal angle measurement with the Pentacam ® was performed. Approximately 9 months after HAART initiation, a second evaluation was performed. Multiple statistical relationships between HIV infection history and the ophthalmological examination were evaluated.

**RESULTS:** At enrolment, we found 15 eyes (24%) with HIV related anterior segment complications, 10 eyes (16%) with HIV retinopathy, 15 eyes (24%) with retinal vascular disease and 6 (10%) with RNFL defects; none of these manifestations were related to the CD4 lymphocyte count or viral load. CS, CV and perimetry were altered in 45%, 68% and 76% of eyes, respectively. A positive correlation between CD4 count and contrast sensitivity in the 6 and 12 cycles per degree and the sum of log contrast sensitivity ( $p < 0,01$ ) was found. Patients with thin RNFL had longer time of infection, lower CD4 counts ( $p < 0,05$ ) and worst CS ( $p < 0,05$ ). We evaluated 16 patients at follow-up (52%). After 9 months of HAART, the HIV retinopathy regressed in our patients, but the remainder abnormalities found in the first evaluation (SC, CV and perimetry) persisted. Lens densitometry wasn't changed with HAART mediated immune recovery.

**CONCLUSIONS:** We found many abnormalities in the eye examination of HIV+ patients without infectious retinopathy, thought to be related to the existence of a retinal microvasculopathy and neuroretinal disorder. Immune recovery with HAART doesn't seem to improve this dysfunction, even with improvement of immunity to normal values.

**KEY WORDS:** HIV/AIDS infection, microvasculopathy, neuroretinal disorder, HIV retinopathy, contrast sensitivity

## LISTA DE ABREVIATURAS

ARN: *acute retinal necrosis* para necrose retiniana aguda

AV: acuidade visual

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

CFN: camada de fibras nervosas peri-papilar

CMV: citomegalovírus

dB: decibéis

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNR: disfunção neuroretiniana

DP: desvio padrão

DR: descolamento de retina regmatogénico

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*

EPR: epitélio pigmentado da retina

EUA: Estados Unidos da América

EV: endovenoso

FDA: *Food and drug Administration*

FM-100: Farnsworth-Munsell 100

HAART: *highly active anti-retroviral therapy*

HGO: Hospital Garcia de Orta, E. P. E.

HZO: herpes zóster oftálmico

LED: diodo emissor de luz

LNH: linfoma não Hodgkin

MD: defeito médio

MS: sensibilidade média

OD: olho direito

OE olho esquerdo

OMS: Organização Mundial de Saúde

PEC: perimetria estática computurizada

PORN: *progressive outer retinal necrosis* para necrose progressiva da retina externa

RNA: Ácido ribonucleico

SC: sensibilidade ao contraste

SIDA: síndrome da imunodeficiência humana adquirida

SK: sarcoma de Kaposi

sLV: raiz quadrada da perda de variação

TARc: terapêutica antirretroviral combinada

TES: score de erro total

$\sqrt{\text{TES}}$ : raiz quadrada do score de erro total

TIO: tensão intra-ocular

URI: uveíte de reconstituição imunitária

VC: visão cromática

VIH: vírus da imunodeficiência humana

VZV: vírus da varicela-zóster

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. Síndrome da imunodeficiência humana adquirida .....	1
1.2. Complicações oculares do VIH/SIDA.....	2
Retinopatia Infecciosa .....	4
Doença Microvascular, Disfunção Neurorretiniana e Alterações Oculares Associadas .....	14
Manifestações no Segmento Anterior e Anexos.....	19
Alterações Oculares na Era da <i>TARc</i> .....	24
Envelhecimento Precoce e Infecção pelo VIH.....	27
Infecção Pelo VIH em Portugal.....	28
1.3. Relevância do Estudo .....	29
1.4. Objetivos do Estudo .....	31
1.4.1. Objetivo Principal.....	31
1.4.2. Objetivos Específicos .....	31
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
2.1. Desenho do estudo.....	33
2.2. Local do Estudo.....	33
2.3. População do Estudo .....	34
2.4. Critérios de Inclusão e Exclusão .....	34
2.5. Diagnóstico Serológico e <i>TARc</i> .....	37
2.6. Avaliação da Patologia e Parâmetros Visuais .....	38
2.6.1. Acuidade Visual .....	38
2.6.2. Teste de Sensibilidade ao Contraste .....	40
2.6.3. Teste da Visão Cromática.....	41
2.6.4. Campos Visuais.....	43
2.6.5. Biomicroscopia do segmento anterior .....	44
2.6.6. Tensão Intra-ocular (TIO) .....	44
2.6.7. Fundoscopia e Retinografia.....	44
2.6.8. Pentacam HR.....	45
2.6.9. OCT Stratus™.....	46

2.7.	Registo dos Dados .....	48
2.8.	Aprovação Ética .....	49
2.9.	Tratamento e Análise dos Dados .....	50
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>51</b>
	Relação entre Parâmetros da História Clínica, Laboratoriais e Observação Oftalmológica	55
	Alterações na Biomicroscopia, Fundo Ocular e Relação com os Outros Parâmetros .....	59
	Acuidade Visual e Relação com os Outros Parâmetros.....	60
	Sensibilidade ao Contraste e Relação com os Outros Parâmetros.....	60
	Visão Cromática e Relação com os Outros Parâmetros .....	62
	Campos Visuais e Relação com os Outros Parâmetros .....	62
	Espessura Foveal e Relação com os Outros Parâmetros .....	64
	Espessura da Camada de Fibras Nervosas e Relação com os Outros Parâmetros.....	65
	Densidade do Cristalino e Relação com os Outros Parâmetros.....	67
	Avaliação dos Efeitos da TARc na Patologia e Parâmetros Oculares.....	68
<b>4.</b>	<b>DISCUSSÃO e CONCLUSÕES.....</b>	<b>73</b>
<b>5.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>95</b>
<b>6.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>127</b>

## 1. Introdução

### 1. INTRODUÇÃO

#### 1.1. Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

Estima-se que aproximadamente 34 milhões de pessoas vivam atualmente com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) tipo I e tipo II. Trinta e três anos após o relato dos primeiros cinco casos de síndrome da imunodeficiência humana adquirida (CDC, 1981) e trinta anos após a identificação do VIH como o agente da SIDA (Barré-Sinoussi *et al*, 1983) o curso e manifestações clínicas da doença mudaram radicalmente nos últimos 30 anos devido ao uso de terapias antirretrovirais combinadas de alta potência. No entanto, ainda não foi descoberta nenhuma cura nem vacina para a doença e sem adesão completa, o tratamento antirretroviral é marcado pelo surgimento frequente de resistências.

O VIH é um retrovírus, apenas com uma cópia de RNA no seu genoma. O vírus pode infectar vários tipos de células, mas o seu efeito patogénico deve-se à infecção dos linfócitos T CD4+. Estes linfócitos são fundamentais para a resposta imunitária celular, pelo que a sua infecção e morte celular resultam em imunossupressão grave. A transmissão do VIH pode ser feita por via sanguínea, vertical ou por via sexual, sendo esta última responsável pela grande maioria dos casos (UNAIDS, 2012). O diagnóstico pode ser feito pela deteção de anticorpos para o VIH, cerca de 2 a 8 semanas após a infecção. O diagnóstico é habitualmente feito com ELISA e confirmado depois com o *Western blot*. Pode também fazer-se cultura viral do sangue, sêmen e alguns tecidos sólidos; raramente consegue fazer-se cultura a partir da saliva e de lágrimas. No olho, o vírus já foi identificado na córnea (S. Z. Salahuddin *et al*, 1986), no vítreo e na retina (R. J. Pomerantz *et al*, 1987).

Ainda existe algum debate sobre quando iniciar terapêutica antirretroviral na infecção pelo VIH (S. M. Hammer *et al*, 2008). O início da terapêutica deve ser individualizado, mas é normalmente baseado nos sintomas, carga viral (RNA viral

## 1. Introdução

plasmático) e contagem de linfócitos CD4+. Quando se inicia a terapêutica, esta consiste numa combinação de agentes antirretrovirais para reduzir o risco de resistência. O objetivo da terapia é reduzir a carga viral para níveis indetetáveis. Este regime de vários fármacos – a que se chama terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) ou HAART para *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* em inglês – também chamado de cocktail triplo por conter habitualmente três fármacos, é composto por uma combinação de medicamentos com efeitos sinérgicos: inibidores da transcriptase reversa (nucleósidos ou não-nucleósidos), inibidores da protéase, inibidores da integrase e inibidores da fusão/entrada. Existem vários regimes aprovados, nomeadamente um inibidor nucleósido da transcriptase reversa com dois inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa ou inibidores nucleósidos ou não-nucleósidos da transcriptase reversa com um inibidor da protéase (Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA, 2012). A terapia pode ser mudada de acordo com a tolerância, carga viral, níveis de linfócitos T CD4+ e surgimento de resistências. A adesão insuficiente a qualquer destes regimes, pode dar origem a resistência e fracasso da terapia, razão pela qual é necessária monitorização apertada da toma dos fármacos (Kent A. Sepkowitz, 2001).

### 1.2. Complicações oculares do VIH/SIDA

As manifestações oculares da infecção pelo VIH são comuns e podem afetar qualquer tecido do olho, desde as pálpebras ao nervo ótico (Quadro 1); entre 50% a 75% dos doentes VIH+ apresentam patologia ocular em alguma fase da sua doença (P. G. Kestelyn *et al*, 2001), percentagem que era maior na era pré-TARc (Gary N. Holland, 1992).

## 1. Introdução

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

**Quadro 1:** Manifestações oculares da infecção pelo VIH (adaptado de Scott M. Whitcup, 2010)

A perda da função visual é geralmente causada por infeções oportunistas que afetam os doentes em fases avançadas da infecção pelo VIH (normalmente com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 50 células/ $\mu$ l). Incluem-se nestas doenças a retinite por CMV, herpes ou toxoplasmose e outras infeções menos frequentes como a

## 1. Introdução

sífilis ou a criptococose. Para além de infeções oportunistas, a infecção pelo VIH também é responsável pela existência de anomalias vasculares como a retinopatia do VIH, patologia neoplásica como o sarcoma de Kaposi da conjuntiva e das pálpebras e outras patologias como uveíte anterior crónica ou uveíte iatrogénica (muito raras) (Scott M. Whitcup, 2010).

No entanto, vários estudos comprovaram a existência de disfunção visual em doentes VIH+ mesmo sem doenças oportunistas retinianas ou doença ocular evidente (Gary N. Holland, 2008). Estas disfunções incluem cataratas precoces (J. E. Thorne *et al*, 2007) (John H. Kempen *et al*, 2012) alterações da sensibilidade nos campos visuais (S. E. Brodie *et al*, 1990) (S. A. Geier *et al*, 1995) (D. J. Plummer *et al*, 1996) (A. J. Mueller *et al*, 1997) (D. J. Plummer *et al*, 1999) (I Falkenstein *et al*, 2006) (I. Kozak *et al*, 2007) (William R. Freeman *et al*, 2008) (Tiago E. Arantes *et al*, 2010) (M. H. Goldbaum *et al*, 2011) alterações na visão cromática (J. I. Quiceno *et al*, 1992) (J. Sommerhalder *et al*, 1998) (K. H. Shah *et al*, 2006) e sensibilidade ao contraste (E. Mutlukan *et al*, 1992) (J. I. Quiceno *et al*, 1992) (K. H. Shah *et al*, 2006) (William R. Freeman *et al*, 2008) que podem ter um impacto significativo na qualidade de vida (P. Nelson *et al*, 2003). Estas alterações da visão correlacionam-se em muitos doentes com a história natural da infecção pelo VIH e o grau de imunodeficiência; um estudo recente realizado nos EUA revelou que existe uma relação entre mortalidade e alterações da sensibilidade ao contraste nestes doentes e que é independente de outros fatores de risco para a mortalidade (Gary N. Holland *et al*, 2010).

### RETINOPATIA INFECCIOSA

De todas as manifestações oftalmológicas do VIH, as retinopatias infecciosas são as mais devastadoras. A 5 de junho de 1981 o CDC (*Center for Disease Control*) americano descreveu o primeiro grupo de cinco casos de homens homossexuais hospitalizados em Los Angeles com pneumonia por *Pneumocystis carinii* e infecção pelo citomegalovirus e candidíase oral, marcando o início de epidemia de síndrome da imunodeficiência humana (CDC, 1981); estes mesmos cinco casos foram

## 1. Introdução

novamente descritos no *New England Journal of Medicine* num artigo com enorme impacto na comunidade científica e médica (M. S. Gottlieb *et al*, 1981). Com mais dois casos diagnosticados pouco depois, estes cinco homens constituíram também a primeira série de manifestações oftalmológicas da SIDA, publicados menos de um ano mais tarde no *American Journal of Ophthalmology* (Gary N. Holland *et al*, 1982). Nesse artigo, relatou-se a existência de múltiplos exsudados algodonosos dispersos pela retina (achado que mais tarde veio a denominar-se retinopatia do VIH) e, em alguns doentes, retinopatia infecciosa onde se destacava a retinite a citomegalovirus (CMV), que mais tarde se veio a comprovar ser a principal causa de retinopatia infecciosa em doentes VIH+. Outras infeções oculares que afetam mais frequentemente doentes com SIDA incluem sífilis, toxoplasmose, tuberculose, candidíase e criptococose (Quadro 2) (Scott M. Whitcup, 2010).

### Infeções oportunistas mais comuns associadas à infecção pelo VIH

*Cytomegalovirus*

*Pneumocystis*

*Mycobacterium tuberculosis*

*Toxoplasma gondii*

Complexo *Mycobacterium avium*

Vírus Varicela Zoster

*Cryptococcus neoformans*

*Coccidioides immitis*

*Candida*

**Quadro 2:** Infeções oportunistas mais comuns associadas à infecção pelo VIH (adaptado de Scott M. Whitcup, 2010)

## 1. Introdução

Estudos epidemiológicos na era pré-TARc indicavam incidência de retinite a CMV em doentes com linfócitos T CD4+ < 50 células/ $\mu$ l da ordem de 0,20 pessoa/ano e que cerca de 30% de todos os doentes com SIDA desenvolviam retinite a CMV (P. Pertel *et al*, 1992) (D. R. Hoover *et al*, 1996). No pico da epidemia de SIDA a retinite a CMV chegou a ser a infecção retiniana mais frequente vista por oftalmologistas americanos em zonas urbanas (C. A. McCannel *et al*, 1996). Os outros agentes infecciosos como o herpes e toxoplasmose são responsáveis por menos de 1% das infeções retinianas na infecção pelo VIH (Gary N. Holland, 2008).

Praticamente todas as retinites infecciosas associadas à infecção pelo VIH já eram conhecidas antes da epidemia de SIDA, no entanto eram muito raras, surgindo sobretudo em doentes transplantados ou com outras formas de compromisso imune (Douglas A. Jabs, 2011). O estudo destas doenças na epidemia da SIDA permitiu aprofundar conhecimentos em muitas delas; por exemplo, conseguiu-se comprovar o papel fundamental do vírus herpes 8 na patogénese do sarcoma de Kaposi. A infecção pelo VIH também foi associada a novas apresentações de doenças conhecidas; um exemplo é a síndrome de necrose progressiva da retina externa (PORN na sigla em inglês), devida a infecção retiniana pelo VZV (*Varicella zoster virus*) que é específico e exclusivo de doentes imunocomprometidos e diferente da síndrome de necrose retiniana aguda (ARN) que o mesmo vírus provoca em doentes imunocompetentes. Em casos raros, descreveram-se novas doenças oftalmológicas devido à epidemia de SIDA, destas fazem parte a infecção crónica do epitélio da córnea pelo VZV e a pneumocistose coroideia (N. A. Rao *et al*, 1989).

A retinite a CMV ocorre apenas nos doentes VIH+ com imunossupressão mais grave, normalmente com níveis de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/ $\mu$ l. Até ao aparecimento da TARc, os doentes tinham uma esperança de vida muito reduzida aquando do diagnóstico de retinite a CMV, pelo que era uma manifestação tardia da história natural da infecção pelo VIH. Apesar de outros órgãos poderem ser afetados pelo CMV em doentes com SIDA, causando colite, esofagite, encefalite e pneumonite, o olho era o órgão mais afetado – 80% dos doentes com SIDA e doença a CMV apresentavam envolvimento ocular (Douglas A. Jabs *et al*, 1995) (J. E. Gallant *et*

## 1. Introdução

*al*, 1992). No entanto, a retinite a CMV deve ser considerada uma doença sistêmica, pois estudos de autópsia mostraram que doentes com retinite a CMV também apresentavam infecção ativa de outros órgãos pelo CMV, o que tem implicações importantes no seu tratamento (Gary N. Holland, 2008).

O CMV é uma vírus do grupo herpes com dupla hélice de DNA. A infecção sistêmica é muito comum na população geral e causa habitualmente uma síndrome mononucleosica. Cerca de 50% dos homens heterossexuais e 95% dos homens homossexuais apresentam evidência de infecção prévia pelo CMV (I. M. Onorato *et al*, 1985). Com a exceção de alguns casos muito raros, a infecção da retina pelo CMV ocorre somente em indivíduos imunocomprometidos ou em crianças com infecção congênita pelo CMV. O CMV atinge a retina provavelmente através da corrente sanguínea, apesar da possibilidade de reativação do vírus latente não ter sido excluída (Scott M. Whitcup, 2010).

Nos últimos 30 anos publicaram-se centenas de artigos originais e artigos de revisão sobre a retinite a CMV; a epidemia de SIDA permitiu compreender bem as características clínicas e a história natural desta doença. Apesar de poder existir alguma variação no aspeto clínico das lesões retinianas da infecção pelo CMV, lesão branca perivascular com várias hemorragias retinianas ou lesão granular com poucas hemorragias e zonas de atrofia retinianas, todas as lesões apresentam bordos granulares com múltiplas lesões satélites causadas pelo avanço da infecção para a retina normal (Gary N. Holland *et al*, 2008). A ausência de reação inflamatória exuberante em doentes gravemente imunocomprometidos contrasta com a de outras infeções intraoculares como a retinocoroidite por *Toxoplasma gondii*. A maioria das evidências sugerem que o CMV atinge o olho através da corrente sanguínea; as alterações ao nível das células vasculares endoteliais provocadas pela infecção pelo VIH parecem ter um papel fundamental na patogénese da doença (N. A. Rao *et al*, 1998). Contrariamente a outras retinopatias infecciosas que são normalmente multifocais, a retinite a CMV inicia-se na maioria dos casos, por uma única lesão retiniana. A infecção dissemina-se depois de uma forma centrífuga a partir de essa lesão; lesões novas são relativamente raras. O CMV fica alojado na periferia da lesão e sem reconstituição imunitária ou terapêutica

## 1. Introdução

anti-CMV espalha-se para a retina adjacente. Estudos mostram que sem tratamento e com imunodeficiência mantida o bordo da lesão avança a uma taxa mediana de 24  $\mu\text{m}/\text{dia}$  (Gary N. Holland, *et al*, 1992). O resultado final é necrose retiniana e destruição das áreas infetadas. À medida que as lesões alargam, aumenta a área de perda de campo visual e quando o nervo ótico ou a fóvea são afetados, há diminuição ou perda total da acuidade visual. Se não tratada, a retinite a CMV progride e pode causar cegueira.

Alguns estudos também sugerem que a infecção pelo CMV pode ter um papel importante na história natural da infecção pelo VIH: o citomegalovirus e o VIH interagem e favorecem ambas as infeções. O VIH e o CMV ativam-se mutuamente *in vitro*, aumentando a replicação de ambos (M. G. Davis, *et al*, 1987) (P. R. Skolnik, *et al*, 1988). Assim, mesmo sem doença a CMV evidente, a co-infecção pelo CMV (evidenciada por serologia positiva) diminui o período de tempo entre a infecção pelo VIH e a SIDA (C. A. Sabin, *et al*, 1995).

A principal causa de perda da acuidade visual na retinite a CMV é a necrose da fóvea ou nervo ótico (J. E. Thorne *et al*, 2006). A segunda causa de perda da acuidade visual (na era pré-TARc) era o descolamento de retina que ocorria à taxa muito elevada de 0,33 olhos/ano (Douglas A. Jabs, *et al*, 1995). Apesar da cirurgia de descolamento de retina, a recuperação visual era dificultada pelos problemas refrativos do óleo de silicone e aparecimento de cataratas. Assim, sem tratamento da retinite e sem reconstituição imunitária, o resultado final da infecção retiniana pelo CMV era quase sempre cegueira. Na era pré-TARc, mesmo com o tratamento anti-CMV, o tempo mediano para progressão da retinite (definida como aumento da lesão existente ou desenvolvimento de novas lesões) era de 2 meses para doentes tratados com ganciclovir ou foscarnet endovenoso (Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, 1992), 2 a 4 meses com cidofovir endovenoso (J. P. Lalezari *et al*, 1997) e 7 meses com um implante de libertação prolongada de ganciclovir intra-vítreo (D. F. Martin *et al*, 1994).

## 1. Introdução

O tratamento da retinite a CMV com ganciclovir é usado desde 1984. Mostrou ser um antivírico eficaz no seu tratamento e ainda é considerado o tratamento *gold-standard* nos protocolos terapêuticos atuais (Douglas A. Jabs, 2011). Desenvolvido em 1983 pelo laboratório Syntex (Palo Alto, Califórnia, EUA) como um fármaco para o tratamento de infecções pelos vírus do grupo herpes, revelou ser eficaz no tratamento de infecções pelo CMV, que até essa altura eram consideradas intratáveis. O ganciclovir demonstrou ser tão eficaz no tratamento da retinite a CMV, que um ensaio controlado por placebo não foi realizado por se considerar que violava padrões éticos. Sem esse estudo, a FDA rejeitou a primeira aplicação para a sua comercialização. Como o avanço da epidemia de SIDA e de retinite a CMV, a companhia farmacêutica decidiu distribuir o fármaco gratuitamente para ser usado em *guidelines* de uso compassivo (William C. Buhles, 2011). Finalmente, em 1989 foi aprovado pelo FDA; seguiram-se as aprovações de três outros fármacos para o tratamento da retinite a CMV: foscarnet (AstraZeneca LP, Wilmington, Delaware, EUA, aprovado em 1996), cidofovir (Gilead Sciences, Foster City, California, EUA, aprovado em 1996) e o fomivirsen (Novartis Ophthalmics, Bulach, Suíça, aprovado em 1998). Com o aparecimento da TARc e a redução da retinite a CMV a produção e comercialização de fomivirsen foi suspensa em 2004. A administração do ganciclovir, foscarnet e cidofovir é endovenosa (EV). Uma forma oral do ganciclovir foi aprovada em 1994 mas é pouco eficaz devido à sua baixa biodisponibilidade (Douglas A. Jabs, 2008). Em 2001 foi comercializado um pró-fármaco – valganciclovir (Roche Farmacêutica, Basel, Suíça) – disponível para administração *per os* e que demonstrou atingir níveis sanguíneos comparáveis ao ganciclovir EV. No entanto, todos estes fármacos apenas inativam o CMV e não o eliminam do olho, razão pela qual devem ser mantidos indefinidamente enquanto existir imunossupressão (Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group, 1994). De uma forma geral, o tratamento anti-CMV deve ser administrado inicialmente com doses elevadas (fase de indução) durante duas a três semanas, e depois com doses mais baixas para evitar a recorrência da doença (fase de manutenção ou profilaxia secundária) (Douglas A. Jabs, 2011). Na era da TARc e devido à reconstituição imunitária, a incidência de retinite a CMV diminuiu drasticamente e é extremamente rara em doentes que cumprem a terapêutica. No entanto, doentes com retinite a CMV devem manter o tratamento anti-CMV durante pelo menos três meses após os níveis de

## 1. Introdução

linfócitos T CD4<sup>+</sup> terem começado a aumentar acima das 100 células/ $\mu$ l, para evitar progressão apesar da TARc (Scott M. Whitcup, 2010). Se as lesões de retinite a CMV estiverem muito próximas da fóvea, pode ser necessária terapêutica mais agressiva e prolongada. Após a reconstituição imunitária, o tratamento deve ser suspenso, pois o sistema imunitário consegue controlar a doença (C. A. Benson *et al*, 2004).

Tanto o ganciclovir como o foscarnet podem também ser administrados diretamente dentro do olho (injeção intra-vítrea) atingindo concentrações elevadas que são eficazes na inativação do vírus. No entanto, são necessárias injeções repetidas que são pouco práticas para o tratamento crônico. Por essa razão, foi desenvolvido um implante de ganciclovir aprovado em 1996 (Vitasert®; Bausch & Lomb, San Dimas, California, EUA) colocado através da *pars plana* e que liberta doses elevadas do fármaco para o humor vítreo (cerca de 1 $\mu$ g/hora) durante cerca de 8 meses, atingindo doses intra-oculares cerca de 5 vezes mais elevadas do que a administração endovenosa (EV) (D. F. Martin *et al*, 1994). O tratamento com implantes de ganciclovir está associado a progressão mais lenta em comparação com ganciclovir EV (D. C. Musch *et al*, 1997). No entanto, o tratamento intra-vítreo não atinge outros órgãos potencialmente afetados pelo CMV nem protege o olho adelfo que ainda não apresenta infecção; assim, o tratamento intra-vítreo é muitas vezes usado em combinação com o tratamento EV ou oral, sobretudo antes do aparecimento da TARc, quando os doentes se mantinham gravemente imunodeprimidos e com necessidade de tratamento anti-CMV a longo prazo/vitalício.

A resistência do CMV à medicação antivírica era um problema importante na era pré-TARc porque aumentava com a duração do tratamento (Douglas A. Jabs *et al*, 1994); no entanto, um aumento de dose conseguia ultrapassar este problema na maioria dos casos. Foram estudadas extensamente duas mutações em genes do CMV que conferem resistência aos antivíricos – UL97 e UL54. A mutação no gene UL97 inativa uma enzima necessária para a conversão do ganciclovir para a sua forma ativa, originando uma resistência de baixo grau. A mutação no gene UL54 afeta a DNA polimerase viral dando uma resistência de alto grau não só para o ganciclovir, mas também para o cidofovir e foscarnet (Morgan Hakki *et al*, 2011). O estudo destas

## 1. Introdução

mutações tem pouco efeito na prática clínica visto ser difícil isolar o CMV do olho. As amostras do humor vítreo (obtidas por exemplo durante a cirurgia de descolamento de retina) ou o isolamento do vírus na corrente sanguínea são a forma mais eficaz de detetar estas mutações (H. Hu *et al*, 2002).

Vários estudos demonstraram que a retinite a CMV, na era pré-TARc, tinha um prognóstico visual muito reservado (Douglas A. Jabs, 2011). Apesar do tratamento com fármacos anti-CMV, a taxa de perda de acuidade visual para menos de 20/50 ou pior era de 0,94 a 0,98 olhos/ano. O risco de cegueira legal (20/200 ou inferior) era de 0,47 a 0,49 olhos/ano. Após o diagnóstico de retinite a CMV, ocorria cegueira bilateral 21 meses depois (valor mediano) (Douglas A. Jabs, 1995). A baixa de visão era provocada pela necrose retiniana periférica (com escotoma absoluto), necrose da retina macular ou edema da mácula devido a infecção retiniana para-macular com perda de visão central, infecção do nervo ótico (com perda de visão apesar de poder existir muito pouca retinite ativa) ou devido a descolamento de retina regmatogénico (DRR) por trações do vítreo na retina atrófica e fina. Aproximadamente 20% dos doentes com retinite ativa desenvolviam DRR, 50% dos quais com DRR no segundo olho se também tivesse retinite (William R. Freeman *et al*, 1993). O aparecimento da TARc nos anos 90 veio mudar radicalmente o prognóstico visual da retinite a CMV. Com a reconstituição imunitária e o melhor controlo da infecção, a taxa de descolamento de retina baixou 8 vezes (D. Mitry *et al*, 2010). No entanto, a incidência de descolamento de retina em doentes com retinite a CMV, mesmo com boa imunidade, é de 160/10 000 pessoas/ano, o que é mais de 100 vezes superior à taxa da população em geral (1/100 000 pessoas/ano) (D. Mitry *et al*, 2010). Na era da TARc, as taxas de baixa de visão e cegueira baixaram 90%, mesmo nos doentes com níveis de linfócitos T CD4+ <50 células/ $\mu$ l (Douglas A. Jabs, 2011). No entanto, apesar desta baixa, o risco de cegueira nunca iguala o da população em geral, razão pela qual é fundamental vigilância oftalmológica apertada (Douglas A. Jabs *et al*, 2010).

Das outras retinopatias infecciosas destacam-se a retinopatia herpética necrotizante em imunodeficientes – PORN, a retinocoroidite a *Toxoplasma gondii*, a coroidite a *Pneumocystis jirovecii*, criptococcus e *Mycobacterium avium-intracellulare* e

## 1. Introdução

a tuberculose e sífilis oculares, todas elas a afetarem menos de 1% dos doentes com SIDA (Khayyam Durrani *et al*, 2013). Em doentes gravemente imunocomprometidos, é possível existir infecção de um único olho por vários agentes (Scott M. Whitcup, 2010).

A PORN ocorre em doentes gravemente imunocomprometidos e deve-se à infecção pelo VZV. Caracteriza-se por progressão rápida e existência simultânea de múltiplas áreas confluentes de retinite. Contrariamente à sua congénere em doentes imunocompetentes – ARN – tem muito pouca inflamação no vítreo. É necessário tratamento sistémico agressivo com aciclovir EV e oral (Emmett T. Cunningham *et al*, 2002). Após a resolução da retinite, está indicada barragem com laser profilático para prevenir o descolamento de retina. Apesar do tratamento agressivo, mantendo-se a imunossupressão, a infecção progride e origina descolamento de retina com a perda de visão a ocorrer em até 70 a 85% dos doentes, sendo uma doença com prognóstico extremamente reservado (Y. Guex-Crosier *et al*, 1997).

Nos EUA, a toxoplasmose ocular afeta menos de 1% dos doentes VIH+, mas é mais comum em zonas com maior seroprevalência de anticorpos anti-toxoplasma como o Brasil e França (Emmet T. Cunningham *et al*, 2002). A toxoplasmose ocular em doentes VIH+ pode ocorrer por reativação (maioria) ou devido a infecção primária, sendo esta a mais grave e com maior morbidade ocular. Ao contrário do que ocorre nos imunocompetentes, a retinocoroidite a toxoplasma nos imunocomprometidos é bilateral, multifocal e não está associada a cicatrizes inativas de retinocoroidite. A toxoplasmose ocular nos imunocomprometidos pode também manifestar-se por irite, vitrite, coroidite e retinite necrotizante multifocal ou difusa, papilite ou nevríte retrobulbar (Gary N. Holland *et al*, 1988) (Gary N. Holland, 1989). Uma proporção importante dos doentes VIH+ com retinocoroidite a toxoplasma apresenta envolvimento do sistema nervoso central, pelo que estes doentes devem ser avaliados com uma ressonância magnética nuclear. O tratamento é feito com a terapêutica *standard* para a toxoplasmose ocular (pirimetamina, clindamicina e sulfonamidas).

## 1. Introdução

As manifestações oculares da infecção pelo *Pneumocystis jirovecii* incluem conjuntivite, massa orbitária, neuropatia ótica e coroidite. Esta última caracteriza-se pela existência de múltiplas lesões coroideias bilaterais e multifocais, amareladas e bem delimitadas, sem vitrite, irite ou vasculite. Estas lesões, que correspondem a quistos ao exame histológico, não causam diminuição da acuidade visual porque estão por baixo do epitélio pigmentado da retina (EPR) e não causam inflamação. O tratamento deve ser sistêmico com pentamidina, trimetropim e sulfametoxazol ou dapsona (Alay S. Banker, 2008). A meningite a criptococcus é a causa mais comum de lesão neuro-oftalmológica na SIDA. A coroidite pode ser isolada, multifocal ou confluyente e pode estar associada a outras manifestações oftalmológicas como nódulos conjuntivais, uveíte, vitrite, retinite e nevríte óptica (C. Muccioli *et al*, 1995). O tratamento é feito com fluconazol. A infecção coroideia pelo *M. avium-intrecellulare* manifesta-se com múltiplos infiltrados, normalmente com 50-100 µm de diâmetro e dispersos pelo fundo (E. N. Morinelli *et al*, 1993). Normalmente não causa sintomas visuais, mas é sinal de infecção sistêmica disseminada e deve ser tratada com múltiplos agentes antimicrobianos durante vários meses. A tuberculose ocular em doentes VIH+ manifesta-se frequentemente com múltiplos tubérculos coroideus amarelados, sobretudo no polo posterior. O tratamento com anti-tuberculosos é normalmente eficaz (Emmett T. Cunningham *et al*, 2002). A sífilis ocular em doentes imunocomprometidos manifesta-se como uveíte, vitrite, nevríte óptica retrobulbar, neurorretinite, vasculite retiniana e retinite necrotizante (Joseph D. Tucker *et al*, 2011). Pode desenvolver-se com níveis de linfócitos T CD4+ superiores a 200 células/µl, pelo que a sífilis ocular pode ser a doença de apresentação em doentes VIH+. O seu tratamento é igual ao dos doentes imunocompetentes – penicilina – sendo por vezes necessárias doses superiores e tratamento mais prolongado devido ao risco de recorrência (I. A. Shalaby *et al*, 1997).

A incidência de infecções oculares oportunistas é muito variável consoante a região geográfica e essa disparidade não é totalmente explicada pela dificuldade de acesso à TARc. Por exemplo, a retinite a CMV é rara em África e frequente na Ásia, mesmo com início da TARc níveis de linfócitos T CD4+ semelhantes, o que sugere que possam existir fatores virais e/ou do hospedeiro que justifiquem essa diferença (N. J. Butler *et al*, 2012).

## 1. Introdução

### DOENÇA MICROVASCULAR, DISFUNÇÃO NEURORRETINIANA E ALTERAÇÕES OCULARES ASSOCIADAS

Antes da introdução da TARc existiam evidências de microvasculopatia retiniana em cerca de metade dos indivíduos VIH+, sendo a principal alteração retiniana nestes doentes. À manifestação clínica desta doença chamou-se retinopatia do VIH e caracteriza-se pela existência de múltiplos exsudados algodonosos dispersos pela retina. Outras alterações como hemorragia intra-retiniana, microaneurismas e isquémia retiniana também podem estar presentes. Com a exceção da isquémia retiniana (muito rara) estas alterações são transitórias e não afetam a acuidade visual (Emmet T. Cunningham *et al*, 2002). Estudos de autópsia realizados no início da epidemia de SIDA com microscopia eletrónica revelaram a existência de estreitamento do lúmen dos capilares retinianos, perda de pericitos e espessamento da lâmina basal, alterações que estavam presentes em praticamente todos os doentes que morriam com SIDA (J. S. Pepose *et al*, 1985). No entanto, apesar de muito prevalente, nem todos os doentes gravemente imunocomprometidos apresentam retinopatia do VIH no fundo ocular. Assim, é importante diferenciar entre as alterações microvasculares (visíveis na histologia e presente em praticamente todos os doentes VIH+ com infeção avançada) e a retinopatia do VIH (manifestação retiniana de isquémia focal). As alterações microvasculares, que se assemelham às alterações da retinopatia diabética, não são suficientes para provocar retinopatia do VIH, visto que nem todos os doentes com microvasculopatia apresentam exsudados algodonosos. No entanto, quer a microvasculopatia, quer a retinopatia do VIH parecem estar associados à imunodeficiência, pois alguns estudos de prevalência mostraram que a microvasculopatia e retinopatia do VIH aumentavam com o avanço da infeção e diminuição da imunidade associada (Baruch D. Kuppermann *et al*, 1993). Para existir retinopatia do VIH são necessários fatores adicionais que causem isquémia. Apesar de muitos estudos, quer estes fatores, quer a causa da microvasculopatia em si continuam desconhecidos (Gary N. Holland *et al*, 2008). Existem várias hipóteses que poderiam explicar a microvasculopatia, incluindo lesão direta do endotélio vascular pelo VIH, lesão devido a deposição de complexos imunes e anomalias hemorrágicas (Douglas A. Jabs, 1995). Esta última hipótese é suportada por alguns estudos que mostram que o

## 1. Introdução

fluxo sanguíneo retiniano em doentes VIH+ está alterado, o que poderia explicar a isquémia (Alisa Kim *et al*, 2006) (Hajir Dadgostar *et al*, 2006). Nos indivíduos VIH+ existem alterações em alguns determinantes do fluxo sanguíneo (fibrinogénio, agregação e rigidez eritrocitária, rigidez leucocitária) com redução da velocidade dos leucócitos através dos capilares retinianos e redução do fluxo de eritrócitos (Gary N. Holland, 2008). Apesar de controverso, a presença de exsudados algodonosos é um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de retinite a CMV, o que sugere que a microvasculopatia pode ter um papel importante na patogénese da infecção, por exemplo, ao facilitar a passagem de linfócitos infetados pelo CMV através da parede dos capilares (Emmet T. Cunningham *et al*, 2002).

Embora a microvasculopatia não cause baixa da acuidade visual (exceto em casos muito raros com formação de exsudados algodonosos e isquémia macular) pensa-se que provoque estreitamento da retina e perda de axónios das células ganglionares da retina e do nervo óptico, problema que foi denominado de disfunção neuroretiniana (DNR) (K. H. Shah *et al*, 2006) (Gary N. Holland *et al*, 2010) e cuja fisiopatologia não está totalmente esclarecida. Alguns estudos sugerem, por exemplo, que fatores genéticos do hospedeiro e alguns haplogrupos mitocondriais estejam associados a um risco aumentado de desenvolver disfunção neuroretiniana (E. Sezgin *et al*, 2010) (S. L. Hendrickson *et al*, 2010). A perda axonal da DNR foi comprovada por vários estudos recentes que demonstraram existir diminuição da camada de fibras nervosas retiniana em doentes VIH+ sem retinite quando comparado com doentes VIH-, através da utilização de oftalmoscopia confocal de varrimento laser (HRT; *Heidelberg retinal tomograph*) (D. J. Plummer *et al*, 2001) (E. Besada *et al*, 2007), polarimetria de varredura a laser (GDx) (E. Besada *et al*, 2007) (I. Kozak *et al*, 2007) e com tomografia de coerência óptica (OCT) (I. Kozak *et al*, 2005) (Tiago E. Arantes *et al*, 2010). O dano retiniano também foi comprovado através de testes eletrofisiológicos que mostraram alterações em doentes sem retinopatia aparente; foram feitos estudos com potenciais evocados visuais e eletroretinograma (V. J. Iragui *et al*, 1996) (P. A. Latkany *et al*, 1997) assim como electroretinograma multifocal (Iryna A. Flakenstein *et al*, 2006) (Iryna A. Flakenstein *et al*, 2008). A disfunção neuroretiniana e a microvasculopatia são apontadas como causa da prevalência aumentada de algumas alterações visuais

## 1. Introdução

(visão cromática, sensibilidade ao contraste e campos visuais) existentes em doentes VIH+ quando comparadas com a população geral. A suportar esta teoria está o facto de as alterações microvasculares serem semelhantes às da retinopatia diabética que causam distúrbios da visão similares (O. Findl *et al*, 2000) (D. Utku *et al*, 1992) (O. Arend *et al*, 1997). Também existem indícios de que os doentes VIH+, como os diabéticos, apresentam um risco de doença cardiovascular superior ao dos doentes VIH- (J. S. Currier *et al*, 2008) e tal pode dever-se a disfunção microvascular sistémica. A avaliação de algumas das manifestações oculares da microvasculopatia/DNR, como por exemplo a sensibilidade ao contraste, comprovou ser um bom indicador de mortalidade em doentes VIH+ (Gary N. Holland *et al*, 2010).

A microvasculopatia e a DNR parecem ser a causa de várias alterações em parâmetros oculares cuja prevalência está aumentada nos doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa quando comparados com a população em geral; existem alterações na sensibilidade nos campos visuais (S. E. Brodie *et al*, 1990) (S. A. Geier *et al*, 1995) (D. J. Plummer *et al*, 1996) (A. J. Mueller *et al*, 1997) (D. J. Plummer *et al*, 1999) (I. Falkenstein *et al*, 2006) (I. Kozak *et al*, 2007) (William R. Freeman *et al*, 2008) (Tiago E. Arantes *et al*, 2010) (M. H. Goldbaum *et al*, 2011) alterações na visão cromática (J. I. Quiceno *et al*, 1992) (J. Sommerhalder *et al*, 1998) (K. H. Shah *et al*, 2006) e sensibilidade ao contraste (E. Mutlukan *et al*, 1992) (J. I. Quiceno *et al*, 1992) (K. H. Shah *et al*, 2006) (William R. Freeman *et al*, 2008), sendo que estas últimas estão alteradas entre doentes VIH+ sem retinopatia aparente numa proporção 2 a 3 vezes maior do que na população geral. Alterações na visão cromática, sensibilidade ao contraste e campos visuais causam importantes deficiências na qualidade da visão e consequente repercussão na qualidade de vida (P. Nelson *et al*, 2003).

A retinite infecciosa está associada a perda importante da acuidade e do campo visual (J. T. Hoolbrook *et al*, 2003). No entanto, a perda de campo visual também ocorre em doentes sem retinopatia e com valores de linfócitos T CD4+ elevados. Nos doentes sem retinopatia infecciosa, um estudo por D. J. Plummer *et al* em 1996 verificou que existiam alterações nos campos visuais em cerca de 50% dos indivíduos VIH+ manifestado por a uma diminuição global da sensibilidade com

## 1. Introdução

excentricidade aumentada relativamente a controlos VIH- (D. J. Plummer *et al*, 1996). O mesmo grupo realizou outro estudo em 1999 em que tentou descobrir se existia um padrão típico de perda de campo visual (como existe, por exemplo, em outras doenças oculares como o glaucoma) e foi identificado que a alteração mais comum era perda do campo visual periférico com preservação do feixe papilo-macular (P. Sample *et al*, 1999). Esta alteração do campo visual parece manter-se apesar da terapêutica com TARc (William R. Freeman *et al*, 2008). Os campos visuais nestes doentes têm sido avaliados por vários métodos e todos eles identificaram perda de campo visual: usou-se a perimetria cinética de Goldman em estudos mais antigos (S. E. Brodie *et al*, 1990) (Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group, 1992 e 1996) e alguns recentes (Douglas A. Jabs *et al*, 2007); usou-se a perimetria estática computadorizada com o aparelho Humphrey Visual Field Analyser e o programa 24-2 na grande maioria dos estudos (S. A. Geier *et al*, 1995) (A. J. Mueller *et al*, 1997) (D. J. Plummer *et al*, 1999) (I Falkenstein *et al*, 2006) (I. Kozak *et al*, 2007) (Douglas A. Jabs *et al*, 2007); alguns estudos foram realizados com a perimetria de dupla-frequência (FDT) que parece detetar anomalias do campo visual mais cedo do que a perimetria estática computadorizada clássica (Tiago E. Arantes *et al*, 2010) (Tiago E. Arantes *et al*, 2012).

A diminuição da sensibilidade ao contraste na população em geral e em alguns grupos de doentes específicos tem consequências funcionais e está associada a um risco aumentado de mortalidade (K. L. Pedula *et al*, 2006). Nos diabéticos, por exemplo, existe diminuição da sensibilidade ao contraste que está associada a doença cardiovascular (O. Arend *et al*, 1997), existindo evidências de que a anomalia da sensibilidade ao contraste é uma manifestação de doença microvascular mesmo na ausência de alterações retinianas visíveis. Nos doentes VIH+ sem retinopatia, a doença microvascular e DNR associada parecem ser a causa das alterações na sensibilidade ao contraste detetadas; estudos recentes demonstraram, por exemplo, que a sensibilidade ao contraste diminuída estava associada a alterações no calibre dos vasos retinianos e na camada de fibras nervosas (Partho S. Kalyani *et al*, 2012) (Partho S. Kalyani *et al*, 2012). O estudo de Gary N. Holland e colaboradores de 2010, demonstrou que a sensibilidade ao contraste anormal (abaixo do percentil 2,5) estava associada a risco aumentado de mortalidade (risco relativo 2,0 com intervalo de confiança a 95% de 1,7-

## 1. Introdução

2,3  $p < 0,0001$ ). Neste grupo a sensibilidade ao contraste alterada estava associada a risco cardiovascular, acidente vascular cerebral e doença renal. No entanto, mesmo após ajuste para estas doenças, alterações na sensibilidade ao contraste mantinham-se associadas a mortalidade aumentada (Gary N. Holland *et al*, 2010). Na grande maioria dos estudos a avaliação da sensibilidade ao contraste foi feita pelo método de Pelli-Robson (D. B. Elliot *et al*, 1990) em que os participantes leem uma tabela com letras de contraste decrescente, obtendo-se um score de contraste. No entanto, este método de avaliação apenas consegue medir a sensibilidade ao contraste numa frequência espacial. Tabelas mais recentes como as tabelas Vistech e a Vector Vision CSV-1000 conseguem medir a sensibilidade ao contraste em várias frequências espaciais (K. Pesudovis *et al*, 2004), com resultados diferentes e mais precisos do que as tabelas de Pelli-Robson.

As anomalias da visão cromática são comuns em doentes VIH+ e desde cedo que se considera que estejam relacionadas com as alterações retinianas microvasculares (J. I. Quiceno *et al*, 1992) (S. A. Geier *et al*, 1994). Estudos mais recentes confirmaram as alterações na visão cromática em doentes VIH+ sem retinopatia, mesmo sem sinais da doença microvascular (J. Sommerhalder *et al*, 1998) (K. H. Shah *et al*, 2006) (Partho S. Kalyani *et al*, 2012). No entanto, não existe uma definição clara de visão cromática anormal e, para além das alterações reportadas serem muito variáveis, apenas um destes estudos encontrou alterações cromáticas mais prevalentes num eixo de cor (azul-amarelo). A metodologia para avaliação da discriminação da cor pode ser realizada de diversas formas; em muitos estudos com doentes VIH+ foi usado o teste de Farnsworth-Munsell 100 Hue, com 85 discos de cores diferentes que cobrem todos os eixos de cor e que é considerado o teste mais sensível na deteção de anomalias da visão cromática.

## 1. Introdução

### MANIFESTAÇÕES NO SEGMENTO ANTERIOR E ANEXOS

Apesar das alterações do segmento posterior serem mais graves e associadas a maior morbidade ocular, estima-se que as lesões da córnea e do segmento anterior possam afetar mais de 50% dos doentes VIH+. As complicações dos anexos, observadas em cerca de 25% destes doentes, podem ser um sinal de imunossupressão sistémica importante (J. Biswas *et al*, 2008). As manifestações do segmento anterior podem ser divididas em (1) infeções oportunistas e suas complicações (virais, bacterianas, fúngicas ou protozoárias), (2) neoplasias e (3) outras manifestações – onde se incluem as manifestações iatrogénicas (Bennie H. Jeng *et al*, 2007).

O Herpes Zóster Oftálmico (HZO) é uma dermatite vesículo-bolhosa causado pelo vírus da varicela zoster (VZV). Na adolescência, cerca de 90% da população apresenta evidência serológica de infeção pelo VZV e aos 60 anos esta aproxima-se dos 100% (T. J. Liesegang, 1999). O vírus permanece latente nos neurónios sensoriais e pode reativar-se em resposta a diversos estímulos, nomeadamente devido ao trauma e cirurgias ou no caso de imunodeficiência; a reativação da VZV na divisão oftálmica do nervo trigémio resulta em HZO. A sua incidência é cerca de 7 vezes superior em doentes VIH+ quando comparada com indivíduos VIH- (W. G. Hodge *et al*, 1998). Nos doentes imunocomprometidos o HZO é mais grave, prolongado e pode dar origem a virémia e infeção neurológica com aumento da mortalidade e morbidade (Bennie H. Jeng *et al*, 2007). Os doentes VIH+ com HZO têm um risco acrescido de envolvimento da córnea quando comparados com indivíduos VIH- e o risco de perfuração também está aumentado. Nos doentes imunocomprometidos, a infeção querática pelo VZV pode dar origem a uma infeção crónica do epitélio da córnea, descrita pela primeira vez por Engstrom e Holland (R. E. Engstrom *et al*, 1988). Após o tratamento com antivíricos, existe o risco de se desenvolver nevralgia pós-herpética e os doentes VIH+ apresentam um risco aumentado de recorrência e de duração da queratite ativa quando comparado com indivíduos VIH-. O efeito da terapêutica TARc na infeção pelo VZV ainda não foi totalmente esclarecido, tendo sido descrito um aumento de incidência de zona em doentes com SIDA imediatamente após a terapêutica com inibidores da protease (E. Martínez *et al*, 1998). Para além da

## 1. Introdução

infecção pelo VZV, também o vírus herpes simples (HSV) pode causar queratite infecciosa com manifestações atípicas nos doentes imunocomprometidos. Apesar de a infecção ocular ocorrer sobretudo devido ao vírus HSV-I, já foram documentados casos de infecção pelo HSV-II em indivíduos VIH+, incluindo um indivíduo com infecção simultânea pelo HSV I e II (G. O. Rosenwasser *et al*, 1992). O citomegalovírus também pode causar doença no segmento anterior, mas com muito menor frequência que no segmento posterior. A manifestação mais frequente é de pequenos depósitos no endotélio da córnea, assintomáticos, em doentes com retinite a CMV (T. Inoue *et al*, 1998). O molusco contagioso, causado pelo vírus pox, afeta até 5% dos indivíduos VIH+ e é altamente contagioso; já foi reportado como a manifestação inicial da SIDA (A. B. Leahey *et al*, 1997). Nestes doentes, as lesões do molusco contagioso podem crescer nas pálpebras ou na conjuntiva (muito raro) e são normalmente em grande número e de grande dimensão, por vezes confluentes e bilaterais (S. R. Kohn *et al*, 1987). São muito resistentes à terapêutica, mas podem ser removidas cirurgicamente e tendem a desaparecer com a reconstituição imunitária (D. Calista *et al*, 1999). Por vezes, a infecção ocular por vírus provoca uveíte anterior, na maioria dos casos secundária a retinite viral provocada por VZV, HSV ou CMV (raro) (Bennie H. Jeng *et al*, 2007). Pensa-se que próprio VIH possa ser a causa de uveíte anterior em doentes VIH+, apesar de tal nunca ter sido comprovado definitivamente (D. F. Rosberger *et al*, 1998).

Como acontece nos imunocompetentes, também nos indivíduos VIH+ as bactérias podem provocar infecção da córnea, geralmente com manifestações mais graves. Alguns estudos parecem indicar que a flora ocular nos indivíduos imunocomprometidos é diferente dos imunocompetentes, mas tal não foi confirmado em outros estudos (Bennie H. Jeng *et al*, 2007). Os agentes mais frequentemente envolvidos na queratite bacteriana dos doentes VIH+ são o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*, os mesmos que nos imunocompetentes (H. V. Moraes, 2002). Devido a outras doenças da córnea como a queratoconjuntivite sicca e a queratite viral, os indivíduos VIH+ têm maior predisposição para as queratites bacterianas pois a erosão da córnea facilita a adesão de bactérias (M. A. Ryan-Graham *et al*, 1998). Nos indivíduos VIH+, a queratite

## 1. Introdução

bacteriana é normalmente bilateral, envolve múltiplos agentes e apresenta um risco elevado de perfuração. A infecção peri-orbitária pelo *Staphylococcus aureus*, que é a bactéria mais frequentemente envolvida em infecções cutâneas e sistêmicas nos doentes VIH+, pode provocar celulite pós-septal e deve ser tratada como uma emergência. Os indivíduos com infecção pelo VIH por transmissão sexual apresentam frequentemente múltiplas infecções sexualmente transmissíveis (J. N. Wasserheit, 1992). Na presença de conjuntivite com exsudação muco-purulenta exuberante num adulto VIH+ deve pensar-se na possibilidade de conjuntivite gonocócica. A conjuntivite e queratite por *Neisseria gonorrhoeae* são transmitidas por contacto accidental do gonococos com o olho e nos doentes VIH+ apresentam maior risco de complicações, como a perfuração do globo ocular (R. K. Lau *et al*, 1990). O bacilo da tuberculose é o agente mais frequentemente envolvido em infecções oportunistas nos doentes com SIDA. Apesar da doença ocular provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis* afetar predominantemente o segmento posterior, o bacilo da tuberculose também pode causar manifestações no segmento anterior como uveíte, úlcera de córnea, queratite intersticial, esclerite assim como crescimento de tubérculos ou granulomas na conjuntiva e abscessos perioculares (C. J. Helm *et al*, 1993). O tratamento deve ser feito com tuberculoestáticos. A infecção por espiroquetas, sobretudo pelo agente da sífilis, o *Treponema pallidum* é causa frequente de manifestações oculares em doentes VIH+, normalmente como parte de uma panuveíte. No entanto, também pode provocar manifestações exclusivas no segmento anterior como cancro da conjuntiva (sífilis primária), conjuntivite (sífilis secundária) e proliferações tumorais na sífilis terciária (J. Biswas *et al*, 2008). Oitenta e cinco por cento dos doentes VIH+ com sífilis ocular também apresentam neuro-sífilis pelo que deve ser despistada neurosífilis com punção lombar (M. A. Ryan-Graham *et al*, 1998).

As infecções oculares externas e queratite em indivíduos VIH+ também podem ser provocadas por protozoários como o microsporidia e toxoplasmose. O microsporidia é um parasita protozoário que causa frequentemente manifestações gastro-intestinais em doentes VIH+ (D. P. Kotler *et al*, 1994). Para além de uma queratite estromal necrotizante que pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes, nos doentes VIH+ o microsporidia também pode causar queratoconjuntivite epitelial bilateral, que deve ser suspeitada no caso de queratite persistente com culturas negativas

## 1. Introdução

(D. N. Friedberg *et al*, 1990). Apesar da toxoplasmose ocular se manifestar sobretudo por manifestações no segmento posterior, muito raramente pode causar manifestações no segmento anterior em indivíduos gravemente imunocomprometidos com nódulos da íris e inflamação do segmento anterior (G. N. Holland *et al*, 1988). Assim como acontece no segmento posterior, nos doentes gravemente imunocomprometidos, fungos como o *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* e fungos do género Cândida, também podem causar infecções no segmento anterior, nomeadamente queratites fúngicas (Bennie H. Jeng *et al*, 2007).

O sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor mesenquimatoso altamente vascularizado e indolor que afeta a pele e as membranas mucosas de cerca de 25% dos doentes VIH+ (B. Safai *et al*, 1985); o SK ocular é comum e foi uma das primeiras manifestações da SIDA descritas (G. N. Holland *et al*, 1982). Pode afetar as pálpebras ou a conjuntiva, mimetizando chalázio ou hemorragia subconjuntival, respetivamente. A terapêutica com radiação costuma ser eficaz, apesar de causar muitos efeitos adversos. A remoção cirúrgica é uma boa abordagem das lesões conjuntivais, mas as complicações hemorrágicas dificultam a sua eficácia nas pálpebras (E. T. Cunningham *et al*, 1998). O carcinoma de células escamosas é a terceira neoplasia ocular mais comum em indivíduos VIH+ após o sarcoma de Kaposi e o linfoma. Nos doentes VIH+ é um tumor de crescimento mais rápido, pelo que deve ser feita excisão e crioterapia rapidamente após o diagnóstico (Bennie H. Jeng *et al*, 2007). O linfoma não Hodgkin (LNH) nos doentes VIH+ pode ser intraocular com manifestações no segmento anterior, orbitário, cutâneo ou conjuntival. Apresenta normalmente malignidade superior ao LNH dos indivíduos VIH-. Apesar de parecer responder bem a radio e quimioterapia, esse resultado é obscurecido pela sobrevida limitada destes doentes (M. A. Ryan-Graham *et al*, 1998).

A infecção pelo VIH também foi associada a outras manifestações do segmento anterior e anexos, nomeadamente queratoconjuntivite sicca, microvasculopatia conjuntival, blefarite, tricomégalia e dermatite atópica (Emmet T. Cunningham *et al*, 2002). A queratoconjuntivite sicca (síndrome do olho seco) afeta 10-20% dos indivíduos VIH+, sobretudo dos estádios tardios da doença e está associada a

## 1. Introdução

risco aumentado de queratite bacteriana. Pensa-se que se deva a infiltração linfocitária e destruição inflamatória da glândula lacrimal, dano conjuntival e anomalias na composição do filme lacrimal (S. A. Geier *et al*, 1995). A doença microvascular retiniana é comum nos doentes VIH+; também a conjuntiva pode ser afetada provocando uma microvasculopatia conjuntival em até 75% dos doentes VIH+. Esta manifesta-se por dilatação vascular segmentária, microaneurismas, vasos em forma de vírgula e abrandamento do fluxo vascular. Estas alterações estão sobretudo presentes junto ao limbo inferior e apesar da sua causa não ser conhecida, apresentam uma boa correlação com a ocorrência de retinopatia do VIH (R. E. Engstrom *et al*, 1990). A blefarite é uma doença ocular comum nos indivíduos VIH-, mas pensa-se que ela seja mais comum e grave em doentes VIH+, apesar de tal nunca ter sido estudado com detalhe (Bennie H. Jeng *et al*, 2007). A tricomegália ou hipertricose ocorre normalmente na fase tardia da infecção pelo VIH; a sua causa é desconhecida, mas cargas virais elevadas, toxicidade farmacológica e má nutrição foram sugeridas como causas (Emmet T. Cunningham *et al*, 2002). A dermatite atópica tem uma prevalência elevada na população em geral e alguns estudos indicam que seja mais prevalente nos indivíduos VIH+. No entanto, não existem critérios estritos para o seu diagnóstico e muitos autores acreditam que a sua prevalência seja igual nos indivíduos VIH+ e VIH- (Bennie H. Jeng *et al*, 2007).

As manifestações iatrogénicas do segmento anterior e anexos incluem a uveíte de reconstituição imunitária e a uveíte iatrogénica. A uveíte de reconstituição imunitária ocorre normalmente em indivíduos com retinite a CMV que iniciam TARc, e pode provocar morbidade ocular importante pelo que deve ser prontamente diagnosticada e tratada (ver secção “Alterações Oculares na Era da TARc”). A uveíte iatrogénica é normalmente causada pela rifabutina (usada no tratamento da infecção pelo complexo *Mycobacterium avium*) (M. Schimkat *et al*, 1996) e pelo cidofovir (usada no tratamento da retinite a CMV) (J. L. Davis *et al*, 1997). Muito raramente alguns doentes VIH+ apresentam uveíte crónica anterior ou panuveíte caracterizada por infiltrados retinianos multifocais crónicos; a causa desta doença ou se representa uma entidade clínica distinta nunca foi totalmente esclarecido (R. D. Levinson *et al*, 1998).

## 1. Introdução

### ALTERAÇÕES OCULARES NA ERA DA TARc

A introdução da terapia antirretrovírica combinada ou de alta potência/*Highly Active Antiretroviral Therapy* (TARc ou HAART) com a comercialização do primeiro inibidor da protease (IP) em 1996 foi um marco central na história da infecção pelo VIH. A TARc é uma combinação de fármacos de diferentes classes de antirretrovirais que suprimem de um modo eficaz a replicação do VIH, permitindo redução marcada da carga viral (muitas vezes para níveis indetetáveis) e aumento dos níveis de linfócitos T CD4+ circulantes para valores normais. A introdução deste tipo de terapêutica permitiu reduzir significativamente a mortalidade e diminuiu marcadamente a incidência de infeções oportunistas e neoplasias, incluindo as do olho (M. G. Bittencourt *et al*, 2012). Embora a TARc tenha reduzido significativamente a incidência de certos problemas oftalmológicos como a retinite a CMV, não afetou outros parâmetros ainda pouco estudados (alterações da sensibilidade nos campos visuais, alterações na visão cromática e sensibilidade ao contraste) e trouxe novos desafios como a retinite de reconstituição imunitária (D. E. Golberg *et al*, 2005). Por outro lado, a reconstituição imunitária demora até três meses a ser conseguida, pelo que durante este período os doentes VIH+ ainda apresentam risco elevado de infeções oportunistas. Também existe um número considerável de doentes com múltiplas resistências à terapêutica ou que a recusam, e que também apresentam um risco elevado de infeções oportunistas (Douglas A. Jabs *et al*, 2010).

As características clínicas da retinite a CMV na era pós-TARc são semelhantes ao período pré-TARc (Douglas A. Jabs *et al*, 2010), apesar de parecer existir uma redução na gravidade da doença em doentes com falência da TARc quando comparados com doentes TARc naïve (Gary N. Holland *et al*, 2008). O efeito da TARc no curso da doença também foi documentado, com menor incidência de progressão (Douglas A. Jabs *et al*, 2004), menor envolvimento do olho adelfo e de descolamento de retina (Douglas A. Jabs *et al*, 2004). Um estudo de Douglas A. Jabs de 2005 demonstrou que a retinite permanece um fator de risco para a morte na era pós-TARc mesmo após ajuste para outros fatores, o que torna fundamental a prevenção da retinite a CMV (Douglas A. Jabs *et al*, 2005). Um grande estudo das complicações oculares do

## 1. Introdução

VIH mostrou que a retinite a CMV na era pós-TARc é responsável por apenas 40% das baixas da acuidade visual para níveis iguais ou inferiores a 20/200. As cataratas são responsáveis por 25% dessa baixa e a sua patogénese ainda permanece desconhecida (J. E. Thorne *et al*, 2006) (J. E. Thorne *et al*, 2007). Existem alguns indícios que as cataratas nos indivíduos VIH+ se devam a infecção ocular e resposta inflamatória acumulada ao longo do tempo (J. H. Kempen *et al*, 2012). As anomalias hemorrágicas estudadas nos indivíduos VIH+ mantêm-se apesar do uso de TARc (Alisa Kim *et al*, 2006) (Hajir Dadgostar *et al*, 2006) o que sugere que os doentes VIH+ mantenham o risco de microvasculopatia retiniana. No entanto, a retinopatia do VIH é extremamente rara após a reconstituição imunitária; outros fatores que contribuem para a isquemia na retinopatia do VIH para além do fluxo sanguíneo parecem melhorar com a TARc. É desconhecido de que forma a reconstituição imunitária com a TARc afeta a remodelação da microvasculopatia a longo prazo (Gary N. Holland, 2008). Três estudos recentes, que avaliaram o diâmetro das arteríolas retinianas em doentes VIH+, concluíram que, quer a infeção crónica pelo VIH, quer a terapêutica antirretroviral combinada, tinham um efeito pró-aterogénico e pró-inflamatório na vasculatura retiniana com diminuição do diâmetro das arteríolas nos doentes com infeção há mais tempo e com mais anos de TARc (Partho S. Kalyani *et al*, 2012) (S. Gangaputra *et al*, 2012) (S. Pathia *et al*, 2012).

A uveíte de reconstituição imunitária (URI) foi um novo problema oftalmológico que surgiu após a introdução da TARc, podendo provocar cegueira em doentes cujo estado geral melhorou. Sabe-se que a URI é causada por uma resposta aos antigénios do CMV; em doentes com retinite a CMV unilateral, a URI apenas ocorre nesse olho. O mesmo fenómeno também foi descrito associado a outros agentes, como a toxoplasmose e a tuberculose (S. R. Rathinam *et al*, 2006). A URI faz parte da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunitária que pode ocorrer em vários órgãos com infeções oportunistas; no entanto, a URI após retinite a CMV é a sua manifestação mais frequente (M. Müller *et al*, 2010). A URI caracteriza-se pelo aparecimento de inflamação intraocular ou de complicações da inflamação como edema macular, membrana epirretiniana, neovascularização do disco e retina, sinequias posteriores e catarata várias semanas após o início da TARc – pode, em casos raros, aparecer vários

## 1. Introdução

meses depois (D. E. Golberg *et al*, 2005). Ainda não existe nenhuma definição precisa da URI, nomeadamente pelo facto de existir uma inflamação moderada em doentes com retinite a CMV; assim, a URI é mais uma mudança da inflamação do que um nível absoluto de reação inflamatória (Gary N. Holland, 2008). Estima-se que a incidência de URI seja entre 0,1 a 0,8/doentes por ano (B. D. Kuppermann *et al*, 2000) e os seus principais fatores de risco incluem lesões grandes de retinite a CMV e uso prévio de cidofovir (por este também estar associado a inflamação intra-ocular) (J. H. Kempen *et al*, 2006). Muitos doentes com retinite a CMV nunca desenvolvem IRU após a toma TARc o que parece indicar que existem fatores imunológicos ainda não identificados. O curso da doença é variável e existem várias informações na literatura, sobretudo pelo facto de serem sempre usadas pequenas séries de doentes. No entanto, existe algum consenso à volta da descrição de Gary N. Holland e Baruch D. Kuppermann que descreveram um quadro típico (B. D. Kuppermann *et al*, 2000). Poucas semanas após o início da TARc desenvolve-se uveíte anterior com vitrite transitórias que muitas vezes podem passar despercebidas. Após esta fase inicial, alguns doentes desenvolvem complicações da inflamação como edema macular, membrana epirretiniana, neovascularização do disco e retina, sinequias posteriores e catarata. O edema macular, em particular, pode persistir e causar baixa importante da acuidade visual. Apesar de serem a principal causa de URI, as lesões da retinite a CMV estão normalmente inativas nestes doentes. No entanto, a prevenção da URI deve ser feita com o tratamento agressivo da retinite a CMV antes do início da TARc (D. E. Golberg *et al*, 2005); apesar de alguns relatos contraditórios, não parece ser eficaz o tratamento da retinite a CMV em doentes com doença inativa e URI (M. K. Song *et al*, 2003). O início da TARc deve ser retardado até depois do tratamento com terapêutica anti-CMV; um pequeno estudo mostrou um risco de URI mais baixo se o início da TARc fosse atrasado (G. Ortega-Larrocea *et al*, 2005). O tratamento do edema macular da URI deve ser feito com corticoterapia intra-ocular (triamcinolona), sendo, por vezes, necessárias várias injeções (V. L. Morrison *et al*, 2007). A utilização de doses elevadas e repetidas não está associada a recorrência da retinite a CMV; no entanto, existe o risco teórico da reativação pelo que alguns autores sugerem o uso simultâneo de terapêutica anti-CMV e corticoides para tratar a URI (V. L. Morrison *et al*, 2007).

## 1. Introdução

### ENVELHECIMENTO PRECOCE E INFECÇÃO PELO VIH

A terapêutica antirretroviral mudou drasticamente a vida dos doentes VIH+, dos seus clínicos e dos investigadores. Após o início da TARc, a maioria dos doentes VIH+ apresenta boa recuperação imunológica e serológica, evitando as infeções oportunistas que definiram o início da epidemia da SIDA. Houve assim um decréscimo marcado na mortalidade e morbidade dos doentes VIH+ sobretudo relacionada com a prevenção das complicações da SIDA, mas também devido a uma diminuição das mortes não relacionada com a SIDA (A. Mocroft *et al*, 2002). A população VIH+ está assim a envelhecer; estima-se que em 2015 cerca de 50% dos doentes VIH+ nos EUA tenha mais de 50 anos (E. J. Mills *et al*, 2012). Um número crescente de comorbilidades, incluindo doenças relacionadas com a idade como a cirrose hepática, doença cardiovascular, doença renal e cancro, parecem ser mais comuns em doentes VIH+ e ocorrer mais cedo do que em indivíduos VIH- (J. Martin *et al*, 2010). Alguns investigadores pensam que existe um envelhecimento precoce nos doentes VIH+ e vários mecanismos foram propostos para a sua fisiopatologia, nomeadamente senescência celular precoce (Rita B. Effros *et al*, 2008). No entanto, a presença ou não de envelhecimento precoce em doentes VIH+ continua a ser controversa (Jeffrey Martin *et al*, 2010).

O olho tem sido usado em alguns estudos como modelo para investigação sobre envelhecimento (Sophia Pathai *et al*, 2013). Várias células oculares modificam-se com o envelhecimento. O cristalino humano, por exemplo, tende a ficar opacificado com o envelhecimento (catarata) e é considerado ideal para o estudo macromolecular do envelhecimento; pensa-se que mecanismos bioquímicos nas proteínas do cristalino possam refletir processos de envelhecimento em outras regiões do corpo (I. M. Wormstone *et al*, 2011) (Sophia Pathai *et al*, 2013). Para além da densidade do cristalino, outros parâmetros oculares, como a acuidade visual, visão cromática, sensibilidade ao contraste e espessura da camada de fibras nervosas também se alteram com o envelhecimento (Sophia Pathai *et al*, 2013).

## 1. Introdução

Existem evidências que após o início da TARc existe um estado de inflamação persistente que aumenta a mortalidade e morbidade associadas com a idade e não relacionadas com a SIDA (S. G. Deeks *et al*, 2009). Pode pensar-se que este estado inflamatório também afete o olho; por exemplo, a inflamação resultante da uveíte de reconstituição imunitária está associada ao aparecimento prematuro de cataratas. Se, de facto, o estado inflamatório sob TARc é responsável por um envelhecimento precoce, os parâmetros oculares que se modificam com a idade também deverão alterar-se.

### INFECCÃO PELO VIH EM PORTUGAL

Em Portugal, as taxas de novos diagnósticos de infecção VIH continuam a ser das maiores da União Europeia com 2,8 casos por 100 000 habitantes em 2011 (*European Centre for Disease Prevention and Control* [ECDC] e OMS, 2012). O primeiro caso nacional de infecção por VIH foi detetado em 1983 no Hospital Curry Cabral. Desde essa altura, o número de novos casos de infecção pelo VIH esteve em aumento constante até ao ano 2000, quando foram diagnosticados 2795 novos casos. Houve depois um decréscimo constante mas moderado no número de novos casos (1321 casos diagnosticados em 2011) e uma diminuição marcada em 2012 onde foram apenas diagnosticados 776 casos. No total encontravam-se notificados a 31 de Dezembro de 2012, 42 580 casos de infecção VIH/SIDA, dos quais 17 373 se encontravam no estadió SIDA (Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, 2013).

Até ao início dos anos 2000 a transmissão homossexual masculina representava a grande parte das novas infeções na maioria dos países desenvolvidos. Tal não era o caso em Portugal em que até ao ano 2001 os toxicodependentes representaram 53% das novas infeções, enquanto os heterossexuais 34% e os homossexuais 13%. Nos últimos anos estes padrões de transmissão têm-se alterado significativamente e desde 2000 o número de casos notificados que referem como forma provável de infecção a transmissão heterossexual apresentou uma tendência evolutiva crescente chegando em 2012 a 63%, enquanto a transmissão em toxicodependentes diminuiu para 10% e a

## 1. Introdução

transmissão homossexual aumentou ligeiramente para os 24%. Atualmente, os indivíduos que referem o consumo de drogas por via endovenosa (toxicodependentes) constituem 37,8% dos casos de infecção pelo VIH notificados, refletindo a tendência inicial da epidemia no País. O número de casos associados à infecção por transmissão sexual heterossexual representa o segundo grupo com 43,5% dos registos e a transmissão sexual homossexual (masculina) representa 13,8% dos casos; as restantes formas de transmissão correspondem a 4,9% do total (Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, 2013).

Pouco após o aparecimento dos inibidores da protease em 1996 foi publicado pelo Ministério da Saúde o Despacho n.º 280/96 de 6 de Setembro que determinou no seu 5º artigo que o fornecimento da TARc “é gratuita para o doente, constituindo os respetivos encargos, quer em regime de internamento, quer em regime de ambulatório, responsabilidade dos hospitais do serviço nacional de saúde”. Conseguiram-se assim obter taxas de cobertura pela TARc elevadas em todo o país o que permitiu uma estabilização e posterior diminuição do número de mortes associadas ao VIH – dos 9 509 óbitos notificados até 31 de Dezembro de 2012, apenas 139 se referem ao ano de 2012 (Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, 2013). No entanto os regimes são complexos e a taxa de abandono em doentes toxicodependentes é elevada (Evan Wood *et al*, 2008), levando ao surgimento de estirpes resistentes e aparecimento de infeções oportunistas, nomeadamente oculares.

### 1.3. Relevância do Estudo

Em Portugal, até à data e ao nosso melhor conhecimento, não foram realizados estudos sobre a patologia ocular em doentes VIH+ na era da TARc. Um estudo com análise transversal da patologia ocular em doentes VIH+ antes de estes iniciarem a TARc, é importante pois os doentes estão na fase de maior imunodepressão, ou seja, com maior risco de complicações oculares. Por outro lado, a população VIH+ residente em Portugal apresenta algumas particularidades, como a fraca adesão à TARc

## 1. Introdução

e detecção da infecção pelo VIH por vezes em fases muito avançadas da doença (SIDA) – dos casos diagnosticados e declarados em 2012, quase um terço (31,8%) já se encontravam na fase SIDA (Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, 2013). Uma análise das complicações oculares dos doentes VIH+ em Portugal permitirá conhecer melhor esta população e eventualmente levar à implementação de medidas/*guidelines* para melhorar os cuidados oculares.

Como já foi referido, na era da TARc, muitas das alterações oculares nos doentes VIH+ devem-se à microvasculopatia retinianas e apenas podem ser detetadas por exames específicos através da análise dos campos visuais, sensibilidade ao contraste e visão cromática. Estas alterações, não são na maioria das vezes motivo de queixa dos doentes e, mesmo os doentes VIH+ com ou sem retinopatia infecciosa apresentam medições da qualidade de vida visual e global equivalentes (Douglas A. Jabs *et al*, 2007). De igual forma, num estudo transversal de avaliação de complicações oftalmológicas em doentes que iam iniciar TARc na Índia, apenas uma percentagem muito baixa de doentes apresentava queixas visuais, mesmo na presença de retinopatia (Sophia Pathai *et al*, 2009). Uma avaliação exaustiva dos doentes VIH+, na sua fase de maior imunodepressão, permitirá conhecer melhor o estado de saúde ocular. Vários estudos confirmaram a importância de uma adequada função visual para uma boa qualidade de vida (I. U. Scott *et al*, 1999). A diminuição da acuidade visual (AV) tem um impacto significativo nas atividades da vida diária, implicando muitas vezes dependência de terceiros, por exemplo, para a própria toma de fármacos. No entanto, muitas pessoas com bons resultados nos testes de acuidade visual apresentam baixa capacidade visual funcional, com alterações na visão cromática e na sensibilidade ao contraste e repercussão importante nas atividades de vida diária e autonomia (B.E. Klein *et al*, 1999).

Numa era em que cerca de metade da população mundial VIH+ tem acesso à terapêutica antirretroviral (UNAIDS, 2012), torna-se importante conhecer o impacto preciso desta terapêutica na patologia ocular dos doentes VIH+. Apesar de vários estudos terem avaliado a prevalência de patologia e parâmetros oculares em doentes VIH+ na era pré e pós-TARc, nenhum estudo fez essa avaliação nos mesmos doentes

## 1. Introdução

antes e depois de ser iniciada a TARc, o que permitirá avaliar se a reconstituição imunitária que ocorre nestes doentes altera de alguma forma os parâmetros oculares. Apesar de se saber que a prevalência de retinite a CMV assim como de retinopatia do VIH diminuem drasticamente, não se sabe se as alterações oculares devidas à doença microvascular e disfunção neuroretiniana se mantêm ou se alteram com a reconstituição imunitária. O nosso estudo também permitiu avaliar se alguns parâmetros oculares sensíveis ao envelhecimento, como por exemplo a densidade do cristalino, a sensibilidade ao contraste, a visão cromática e a espessura da camada de fibras nervosas, se aceleram com a TARc, ou se, pelo contrário, existe um abrandamento do envelhecimento precoce ocular com a reconstituição imunitária.

### 1.4. Objetivos do Estudo

#### 1.4.1. Objetivo Principal

Determinar os efeitos da terapêutica antirretrovírica combinada em parâmetros e patologia ocular de doentes VIH+ que vão iniciar ou reiniciar TARc.

#### 1.4.2. Objetivos Específicos

- Determinar as alterações oculares em doentes VIH+ residentes em Portugal que vão iniciar a TARc pela primeira vez
- Determinar as alterações oculares em doentes VIH+ residentes em Portugal que vão reiniciar a TARc
- Avaliar os efeitos visuais após 9 meses de TARc em doentes VIH+
- Levantamento epidemiológico das alterações oculares em doentes VIH+ residentes em Portugal



### 2. MATERIAL E MÉTODOS

#### 2.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional, transversal, longitudinal, prospetivo e exploratório para avaliar as alterações nos parâmetros visuais e patologia ocular em doentes VIH+ residentes em Portugal que iniciaram ou reiniciaram TARc durante o período do estudo. Os doentes VIH+ que cumpriram os critérios de inclusão e aceitaram participar no estudo foram avaliados antes da primeira toma de TARc, o que nos permitiu avaliar a prevalência de alterações e patologia ocular nestes doentes.

Aos participantes da primeira avaliação que cumpriram os critérios de manutenção no estudo e que aceitaram ser reavaliados, foi feita uma segunda avaliação passados 9 meses da primeira toma de TARc. Foi assim realizado um estudo por série de casos (*case series*) prospetivo, observacional, exploratório e analítico que nos permitiu verificar se a TARc influenciou de alguma forma as alterações detetadas na primeira avaliação.

#### 2.2. Local do Estudo

O estudo foi implementado no Hospital Garcia de Orta E.P.E. (HGO) no Concelho de Almada – Distrito de Setúbal. Este hospital tem um Serviço Infeciologia (Diretora: Dra. Maria João Águas) que segue aproximadamente 2000 doentes VIH+ residentes na margem sul do Rio Tejo dos quais 1268 se encontravam em Janeiro de 2011 sob TARc. Em média, é feito o diagnóstico de infeção pelo VIH em aproximadamente 120 doentes por ano; por volta de 100 doentes VIH+ TARc-*naive* iniciam TARc. A avaliação oftalmológica dos doentes foi realizada no Serviço de Oftalmologia do mesmo Hospital (Diretor: Dr. Nuno Campos). O Serviço de

## 2. Material e Métodos

Oftalmologia é composto por gabinetes de consulta geral e subespecialidades, gabinetes de exames complementares de diagnóstico e terapêutica, bloco operatório de ambulatório, enfermaria e serviço de urgência e tem ao seu dispor vários meios complementares de diagnóstico. Uma das subespecialidades existentes é a Inflamação Ocular (Responsável: Dra. Belmira Beltrán) que avalia todos os doentes VIH+ aos quais sejam pedidas avaliações oftalmológicas.

### 2.3. População do Estudo

Todos os doentes VIH+ seguidos pelo Serviço de Infeciologia do HGO que iniciaram ou reiniciaram TARc durante o período de recrutamento do estudo (entre Junho de 2011 e Junho de 2012) foram convidados a participar no estudo. Foi feita uma reavaliação 9 meses após a primeira toma de TARc a todos os doentes que cumpriam os critérios de manutenção no estudo e que aceitaram ser reavaliados.

### 2.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os doentes seguidos pelo Serviço de Infeciologia do HGO e que cumpriram os critérios do serviço para iniciar ou reiniciar a TARc foram convidados a participar no estudo. Os critérios para o início da TARc foram da responsabilidade do médico assistente que segue o doente no Serviço de Infeciologia do HGO. Foi obtido consentimento informado (Anexo 1) e os doentes que assinaram o consentimento informado foram avaliados para a elegibilidade usando um questionário próprio (Anexo 2) que avaliou informação demográfica simples, data de diagnóstico, modo de transmissão, antecedentes pessoais, última carga viral, último nível de linfócitos CD4+ e nível mais baixo detetado, último valor de hemoglobina, assim como critérios de inclusão e exclusão – delineados abaixo. As informações que os doentes não puderam facultar, foram consultadas nos processos clínicos dos doentes após pedido ao Serviço

## 2. Material e Métodos

de Infeciologia. No caso de apresentarem idade inferior a 18 anos, a assinatura do consentimento informado foi da responsabilidade do encarregado de educação.

A presença de retinopatia infecciosa ou de doença ocular não relacionada com a infeção pelo VIH, como por exemplo história pessoal e familiar de glaucoma ou outra doença degenerativa da retina, ou no caso de apresentarem doenças com complicações oculares conhecidas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial descontrolada, foi critério de exclusão do estudo.

### Critérios de Inclusão na 1ª Observação:

- Doentes VIH+ com seguimento pelo Serviço de Infeciologia do HGO
- Doentes VIH+ que iniciaram ou reiniciaram TARc durante o período do estudo
- Assinatura do Consentimento informado
- Infeção provável há mais de 1 ano
- No caso de serem doentes que reiniciaram TARc: última toma de TARc há 3 ou mais meses

### Critérios de Exclusão na 1ª Observação:

- Diagnóstico recente com história de infeção provável há menos de 1 ano
- Uso prolongado de fármacos (mais de 3 meses) no último ano não relacionados com a infeção VIH+ e com efeitos visuais conhecidos
- Intenção de não cumprir a terapêutica TARc durante o período do estudo
- Antecedentes pessoais de retinopatia infecciosa
- Antecedentes pessoais e história familiar de glaucoma ou outra doença degenerativa da retina; antecedentes pessoais de diabetes mellitus e hipertensão arterial descontrolada

Para se manterem no estudo e serem reavaliados na segunda observação (aos 9 meses) os doentes tiveram de cumprir o tratamento com TARc, não sendo possível por razões logísticas a toma direta observada. Assim, antes da reavaliação, os doentes preencheram o questionário de reavaliação (Anexo 3) onde foram inquiridos

## 2. Material e Métodos

sobre a regularidade na toma de TARc desde a última avaliação. No caso de apresentarem toma irregular de TARc desde a última avaliação os doentes puderam optar por prosseguir ou não com a avaliação, sendo que no caso de terem decidido continuar no estudo, os seus resultados não foram tidos em conta para os resultados finais. No questionário de reavaliação também foram recolhidas informações de novos antecedentes pessoais, medicação antirretroviral e efeitos secundários, cargas virais e nível de linfócitos T CD4+ desde a última observação, último valor de hemoglobina, assim como critérios de inclusão e exclusão:

### Crítérios de Inclusão da Reavaliação:

- Pretende continuar no estudo
- Tomou a medicação de forma regular e de acordo com a prescrição médica
- Sem toma de fármacos com efeitos oculares mais de 3 meses no último ano

### Crítérios de Exclusão da Reavaliação:

- Suspensão da toma de TARc
- Toma de TARc de forma irregular e/ou sem estar de acordo com a prescrição médica
- Uso prolongado de fármacos (mais de 3 meses) no último ano não relacionados com a infeção VIH+ e com efeitos visuais conhecidos

Antes da inclusão (Anexo 2) e da reavaliação (Anexo 3) os participantes foram avaliados relativamente à toma prolongada de fármacos não relacionada com a infeção VIH e com efeitos visuais conhecidos. Os fármacos cuja toma foi considerada um critério de exclusão pertencem ao grupo de fármacos mais comumente associados a manifestações oculares e divididos em 5 classes:

- Fármacos cardiovasculares:** atropina, amiodarona, clonidina, digitálicos e guanetidina
- Fármacos para o SNC:** anfetaminas, clorpromazina, carbamazepina, L-dopa, morfina

## 2. Material e Métodos

- C. **Anti-infecciosos:** cloroquina e hidroxicloroquina, quinino, penicilina, tetraciclina, isoniazida, etambutol, estreptomicina
- D. **Fármacos para uso em doenças reumatológicas/inflamatórias:** cloroquina e hidroxicloroquina, glicocorticoides, sais de ouro, ibuprofeno, indometacina, ácido acetil salicílico
- E. **Outros:** cumarínicos, vitamina A e D, ácido nicotínico e sildenafil

No caso de ser encontrada doença ocular relacionada com a infecção pelo VIH, foi proporcionado seguimento na Consulta de Inflamação Ocular onde foi iniciado o tratamento recomendado para a doença. Nestes casos, o médico assistente de Infeciologia foi contactado para se decidir se o início da TARc deveria ou não ser protelado.

### 2.5. Diagnóstico Serológico e TARc

Foram considerados doentes VIH+ que cumpriam os critérios de diagnóstico do algoritmo clássico da OMS, recomendados pela DGS e em uso no Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta: deteção dos anticorpos anti-VIH tipo I e anti-VIH tipo II por ensaio imunoenzimático de tipo ELISA e confirmação pela deteção das proteínas virais pelo *Western blot*. O método usado não apresenta problemas de fiabilidade (apresenta falsos negativos durante o período janela: até 3 meses após a exposição) visto a TARc (não profilática) ser apenas iniciada em doentes com diagnóstico confirmado. A data de diagnóstico usando os critérios recomendados e a data provável de infecção foram incluídos no processo do doente para o estudo (Anexo 2).

Também foram recolhidos os dados sobre a terapêutica TARc efetuada. Foi registada a data de início, fármacos, dose, regularidade da toma, eventuais efeitos secundários assim como razão da descontinuação. (Anexo 3). No caso de serem doentes

## 2. Material e Métodos

que reiniciaram TARc foram documentados os regimes de TARc anteriores, razão de descontinuação e perfil de resistência aos fármacos (Anexo 3).

### 2.6. Avaliação da Patologia e Parâmetros Visuais

Nos doentes que cumpriam os critérios de inclusão e que aceitaram participar no estudo, foram avaliados uma série de parâmetros visuais e patologia ocular antes do início da primeira toma de TARc e 9 meses após a primeira toma. A avaliação foi toda realizada no mesmo dia e sempre pelo mesmo investigador (investigador principal). Os itens 3.6.1. a 3.6.6. foram realizados sem aplicação de colírios oftalmológicos; os itens 3.6.7. a 3.6.9. foram realizados sob midríase farmacológica (usando o protocolo em uso no Serviço de Oftalmologia [oxibuprocaina 4mg/ml {Anestocil, Laboratório EDOL – Produtos Farmacêuticos ®, Linda-a-Velha} 1 aplicação + fenilefrina 100 mg/ml {Davinefrina, DAVI Farmacêutica ®, Queluz de Baixo} e tropicamida 10 mg/ml {Tropicil, Laboratório EDOL – Produtos Farmacêuticos ®, Linda-a-Velha} 1 aplicação de 10/10 min num total de 3 aplicações]).

#### 2.6.1. Acuidade Visual

A melhor acuidade visual foi avaliada utilizando as escalas de acuidade visual logarítmicas de acordo com o protocolo desenvolvido para o estudo “*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*” (ETDRS) e usado em muitos estudos em complicações oculares do VIH (Douglas A. Jabs *et al*, 2007).

Após estudo refrativo com autorefratómetro e determinação da melhor correção óptica pelo método subjetivo, avaliou-se a acuidade visual para cada olho separadamente. Utilizaram-se 2 escalas de acuidade visual ETDRS (1 e 2) (Precision Vision®, La Salle, Illinois, EUA) cada uma com uma sequência de letras diferente e colocadas a 4 metros de distância do

## 2. Material e Métodos

participante. O olho direito foi avaliado em primeiro lugar (na escala 1) seguido do olho esquerdo (na escala 2) com as condições de luminosidade recomendadas. A leitura das letras iniciou-se pelo canto superior esquerdo da tabela e a leitura foi feita linha a linha até ao ponto em que não conseguiu ser identificada mais de uma letra numa linha. Foram instruídos para ler devagar e em caso de dúvida, foi pedido ao participante que adivinhasse a letra apresentada. A regra de conclusão da avaliação foi a leitura incorreta de 4 ou 5 letras numa linha.

No caso de o número de letras lidas ser inferior a 4, o teste foi repetido a 1 metro de distância apenas para as primeiras 6 linhas, adicionando + 0,75 dioptrias à sua refração. Se não conseguiu acertar nenhuma letra, foi avaliada a contagem de dedos, movimento da mão e percepção luminosa (por esta ordem).

Se o participante leu 4 ou mais letras a 4 metros o resultado final foi igual a número de letras lidas mais 30. Se o número de letras lidas a 4 metros foi inferior a 4, repetiu o teste a 1 metro (primeiras 6 linhas) e o resultado final foi igual a número de letras lidas a 4 metros mais número de letras lidas a 1 metro. Se não conseguir acertar em nenhuma letra o resultado final foi zero.

Para além do número total de letras lidas (mínimo de 0 e máximo de 100) também foi calculada a acuidade visual utilizando os valores LogMAR. Para tal, foi feito um cálculo das letras corretamente identificadas até à última linha lida, em que LogMAR de 0 correspondia a visão de 20/20 (ou seja, 85 letras); cada letra a mais ou a menos de LogMAR 0 correspondia a +0,02 LogMAR no caso de menos letras lidas e -0,02 LogMAR no caso de mais letras lidas (Sotiris Plainis *et al*, 2007).

## 2. Material e Métodos

### 2.6.2. Teste de Sensibilidade ao Contraste

Para a avaliação da sensibilidade ao contraste foi usado o instrumento da avaliação da sensibilidade ao contraste CSV-1000E (VectorVision®, Dayton, Ohio, EUA). Foi usada a mesma correção ótica que a usada para a avaliação da acuidade visual; cada olho foi avaliado individualmente à distância de 2,5 metros recomendada pelo fabricante.

O CSV-1000E é composto por uma tabela transiluminada por uma fonte de luz fluorescente. O instrumento tem uma série de fotocélulas que monitorizam e calibram automaticamente o nível luminoso do instrumento para 85 candelas por metro quadrado ( $\pm 0,1$  log), permitindo que a tabela tenha sempre a luminância desejada para o teste. A tabela apresenta quatro linhas separadas de sensibilidade ao contraste com frequências espaciais de 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau. Cada linha tem 17 círculos com diâmetro de 3,81 cm. O primeiro círculo (à esquerda da linha) tem um contraste muito elevado e é usado para os doentes identificarem o padrão; os restantes 16 círculos aparecem em 8 colunas ao longo da linha. Em cada coluna, um círculo tem graduação de contraste e outro não; os círculos que têm graduação diminuem de contraste à medida que se avança para a direita. Foi explicado ao participante que deveria identificar qual o círculo com graduação de contraste visível em cada coluna (em cima ou em baixo) da esquerda para a direita. Os participantes foram estimulados a identificar o círculo mesmo que fosse apenas ligeiramente diferente do círculo sem contraste; no caso de parecerem ambos iguais, o participante não identificou diferença entre os dois círculos. O nível de contraste do último círculo corretamente identificado foi considerado como o limiar de sensibilidade (G. N. Pomerance *et al*, 1994).

De acordo com o que é habitual nos estudos com o CSV-1000 e recomendado pelo fabricante, usou-se o valor log de sensibilidade ao contraste. Nas linhas com frequência espacial de 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau o

## 2. Material e Métodos

valor log varia entre 0,70 e 2,08 , 0,91 e 2,29 , 0,61 e 1,99 e 0,17 e 1,55 , respectivamente. No caso de nenhum disco ser observado em determinada linha, foi subtraído o valor de 0,3 log ao valor mais baixo da linha.

Para determinar a prevalência de sensibilidade ao contraste anormal, foram usados os valores de normalidade definidos pelo fabricante, obtidos através de resultados pré-operatórios de um ensaio clínico da *Food and Drug Administration* para cirurgia refrativa (<http://www.vectorvision.com/html/educationCSV1000Norms.html>, visitado a 10 de Novembro de 2012). Para determinada frequência espacial, foi considerado um valor anormal se o resultado estivesse 2 desvios padrão abaixo do valor médio para cada linha (1,56 , 1,77 , 1,42 e 0,95 para as linhas com 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau, respectivamente). No fim da avaliação linha a linha, considerou-se sensibilidade ao contraste anormal se um olho apresentasse pelo menos uma linha com valor 2 desvios padrão abaixo do valor médio. Para além do valor para cada frequência espacial, também foi calculado um valor médio de sensibilidade ao contraste que correspondeu à soma dos valores a 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau (A. J. Mueller *et al*, 1997).

### 2.6.3. Teste da Visão Cromática

A visão cromática foi medida usando o teste de Farnsworth-Munsell 100 (FM-100) com 85 cores (Huematic-100, Clement Clarke International Ltd, Harlow, Essex, Reino Unido). Seguindo as recomendações do fabricante, foi usada correção para perto, se necessário, e os dois olhos foram avaliados em simultâneo. Os testes foram realizados a uma distância média de 30 a 50 cm, com iluminação de luz do dia (artificial ou natural) e com as mesmas instruções para todos os participantes. Usando as recomendações do fabricante (D. Farnsworth, 1957) foram dadas instruções aos participantes para arrumarem dos discos coloridos de forma a estes formarem uma série de cor regular entre os dois discos extremos; foram dados cerca de 2 minutos

## 2. Material e Métodos

para completar o teste. Como recomendado pelo fabricante, foi dada maior importância à precisão do que à velocidade (se os participantes achassem que os discos ainda não estavam bem arrumados, puderam alterá-los a sua posição para além dos 2 minutos). O procedimento foi repetido para as 4 caixas de 21 discos (caixa 1) ou 22 discos (caixas 2,3 e 4); as caixas foram dadas aos participantes por ordem aleatória. Após conclusão do teste, foi usado o *software Farnsworth Munsell 100 Hue Scoring System* (X-Rite e Munsell Color, Grand Rapids, Michigan, EUA) para cálculo do score de erro total (TES) e da raiz quadrada do score de erro total ( $\sqrt{\text{TES}}$ ); valores maiores de TES e  $\sqrt{\text{TES}}$  indicam pior visão cromática. Seguindo a metodologia usada na maior parte dos estudos com visão cromática, a análise estatística foi usando a  $\sqrt{\text{TES}}$ . Todos os testes de visão cromática foram também avaliados para detetar a presença de discromatópsias congénitas; no caso de estarem presentes, os indivíduos foram eliminados do estudo.

Para determinar a prevalência de visão cromática anormal os resultados foram comparados com os resultados de indivíduos saudáveis usados na literatura médica; foram escolhidos os dados descritos por Kinneer e Sahraie para uma população saudável (P. K. Kinneer *et al*, 2002). A visão cromática foi considerada fora da normalidade quando a  $\sqrt{\text{TES}}$  se encontrava acima do p95 para o grupo etário em questão (Quadro 3)

Grupo etário	Média $\sqrt{\text{TES}}$	p95 $\sqrt{\text{TES}}$
20-29	6,8	8,7
30-39	7,2	9
40-49	8,1	10
50-59	9,5	11,4
60-69	10,7	12,5
70-79	12,3	14

**Quadro 3:** Valores de  $\sqrt{\text{TES}}$  médio e p95 de resultado no teste FM-100 (Adaptado de 142. Kinneer *et al*, 2002)

## 2. Material e Métodos

### 2.6.4. Campos Visuais

Os campos visuais foram avaliados com perimetria estática computadorizada/ automatizada usando o aparelho Octopus 900 (Haag-Streit, Köniz, Suíça) juntamente com o programa informático *Octopus Field Analysis* e *EyeSuite*.

Todos os participantes estavam cooperativos e confirmou-se que entenderam bem o teste. No caso de ser necessário, foi usada correção para perto de acordo com o estudo retractorio efetuado no início da observação. Usou-se o programa 24-2 com parâmetros pré-definidos para avaliação dos campos visuais (perimetria automatizada standard ou perimetria branco/branco) usando a estratégia de teste dinâmica/*threshold*, com os parâmetros definidos pelo fabricante (Albert Weijland et al, 2004). Escolheu usar-se o programa 24-2 por este ser o programa mais utilizado em todos os estudos de VIH e patologia ocular. O primeiro olho avaliado foi sempre o direito e após um período de repouso nunca inferior a 5 minutos foi avaliado o olho esquerdo (a hipótese estatística de a ordem de realização do teste ter influência no resultado foi testada e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados do olho direito e do olho esquerdo [ $p > 0,50$  para todas as variáveis]). A fiabilidade dos doentes foi avaliada através dos índices de falsos positivos e falsos negativos: seguindo as instruções do fabricante, o teste foi repetido se o fator de fiabilidade (*reliability factor* – RF) – obtido através da soma do total de falsos positivos e falsos negativos a dividir pelo número total perguntas de erro – fosse superior a 15% até um máximo de 3 repetições. No caso de serem observados grandes defeitos de campo, aceitaram-se valores de falsos negativos até 33%. Os dados retirados para análise foram: (1) número de escotomas – usando a definição agrupada de escotoma do programa 24-2 usada em outros estudos: mínimo de três pontos contíguos deprimidos em pelo menos 5dB com pelo menos um ponto com depressão de 10dB ou mais (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998); (2) sensibilidade média (MS – *mean sensitivity*); (3) defeito médio (MD – *mean defect*) e (3) raiz quadrada da perda de variação

## 2. Material e Métodos

(sLV – *square root of loss variance*). Os valores de MD e sLV foram considerados anormais se iguais ou superiores a 2,0 dB e 2,5 dB, respetivamente.

### 2.6.5. Biomicroscopia do segmento anterior

O exame oftalmológico com biomicroscopia do segmento anterior foi realizado numa lâmpada de fenda com análise detalhada das pálpebras, conjuntiva, córnea e câmara anterior para pesquisa de patologia.

### 2.6.6. Tensão Intra-ocular (TIO)

A tensão intra-ocular foi avaliada usando a Tonometria por Aplanção de Goldmann (TAG) considerado o método *gold standard* para medição da TIO (M. Shimmyo *et al*, 2003). Para não interferir com os outros exames realizados, a medição da TIO (na qual se usa fluoresceína na superfície ocular) foi realizada antes da dilatação farmacológica. Foram usados os tonómetros Haag-Streit® do serviço juntamente com a lâmpada de fenda.

### 2.6.7. Fundoscopia e Retinografia

Foi feita avaliação fundoscópica sob midríase na lâmpada de fenda em todos os doentes, com uso de uma lente Volk® de 78 ou 90D. Após o exame na lâmpada de fenda, foi usado o retinógrafo Kowa VX-10i (Kowa Optimed Europe – Kowa Company, Ltd., Nagoya, Aichi, Japão) para realização de retinografias de polo posterior e da periferia (6 a 7 fotografias por olho) que foram guardadas em formato digital para posterior análise e comparação.

## 2. Material e Métodos

As fotografias do segmento posterior foram avaliadas conjuntamente pelo investigador principal e pela médica Oftalmologista responsável pela subespecialidade de retina médica (Dra. Mafalda Pereira).

### 2.6.8. Pentacam HR

O aparelho Pentacam HR (OCULUS Optikgeraete GmbH, Wetzlar, Alemanha) é um aparelho que usa uma câmara rotativa, sem contacto, de tipo Scheimpflug a 360°, que faz um exame a três dimensões rápido e preciso do cristalino, córnea e câmara anterior (X. Pei *et al*, 2008). O Pentacam HR usa um díodo emissor de luz azul (comprimento de onda 475nm) para fotografar o segmento anterior, capturando 25 imagens de fenda em dois segundos, enquanto roda à volta do olho de 0 a 180°. O instrumento adquire dados que são representativos de todo o cristalino (B. J. Kirkwood *et al*, 2009). O Pentacam HR tem *software* integrado com capacidade para quantificar a densidade do cristalino, medindo a intensidade da dispersão da luz pelas várias camadas do cristalino; obtém-se assim uma medição objetiva das opacidades do cristalino (catarata).

O Pentacam HR foi usado para avaliar a densidade do cristalino. Fez-se uma avaliação dos dois em cada avaliação; sempre que o *software* considerava que a imagem não era de qualidade suficiente (isto é, sem o “OK” na especificação de qualidade de imagem) o exame era repetido. Todos os exames foram realizados numa sala escura segundo as recomendações do fabricante (Oculus/António Moutinho, 2008).

Os valores de densitometria foram extraídos das imagens capturadas: a secção 90-270 graus foi usada para o olho direito e a secção 270-90 graus para o olho esquerdo, exceto quando essas imagens tinham má qualidade: nesse caso usaram-se as imagens imediatamente contíguas. Usaram-se 3 valores de densidade do cristalino: linear, pico e área (B. J. Kirkwood *et al*,

## 2. Material e Métodos

2009). Para o valor linear, uma linha foi desenhada pelo eixo visual e obteve-se um valor de densitometria média. O valor do pico correspondia ao valor em que a densitometria era máxima nessa linha. Para o valor da área, foi selecionada uma área do cristalino central com 3 mm<sup>2</sup>. Os valores obtidos foram apresentados numa escala contínua entre 0 (transparente) e 100 (totalmente opacificada).

Para além dos valores de densitometria do cristalino, o exame também foi usado para a extração dos valores do ângulo da câmara anterior obtidos automaticamente pelo *software*, sempre da secção 90-270 graus para o olho direito e da secção 270-90 graus para o olho esquerdo.

### 2.6.9. OCT Stratus™

Um aparelho de OCT (tomografia de coerência ótica) de terceira geração (OCT Stratus™, Modelo 3000, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemanha) foi usado para análise da espessura macular (foveal) e da camada de fibras nervosas peri-papilar (CFN). Este modelo utiliza um diodo emissor de luz (LED – *light emitting diode*) com emissão de iluminação infravermelha de baixa frequência (820 nm) para obter imagens de cortes da retina com menos de 10 micras de resolução axial. Para cada *A-scan*, o OCT Stratus™ adquire um número fixo de 1 024 pontos de dados axiais a uma profundidade de 2 mm. O número total de *A-scan* são 512 e obtém-se assim um corte da retina em 1,28 segundos (*B-scan*). A espessura da retina calculada corresponde à distância entre a membrana limitante interna e a junção segmento interno/externo, que aparece como uma zona de baixa refletividade. A CFN é diferenciada das outras camadas da retina usando um algoritmo limiar que deteta a separação entre a primeira camada com alta refletividade (bordo anterior da membrana limitante interna) e o bordo posterior da primeira camada com alta refletividade (bordo posterior da CFN).

## 2. Material e Métodos

Para se obterem os valores de espessura macular e CFN usaram-se os protocolos *macular thickness* e *fast RNFL thickness*, respetivamente. Com o protocolo *macular thickness* obtiveram-se 6 cortes maculares consecutivos, com 6 mm de comprimento, centrados na fôvea e com espaçamentos idênticos. O programa informático do OCT Stratus™ mediou automaticamente a espessura da retina em cada corte. Usou-se o protocolo para análise do mapa retiniano, criando-se assim uma imagem de cores com médias numéricas de espessura correspondente aos 9 sectores como definidos pelo ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). O valor usado para a análise estatística correspondeu ao disco central com diâmetro de 1000 µm do desenho ETDRS. O protocolo *fast RNFL thickness* foi usado para se obterem as espessuras da CFN. Foram obtidas três imagens por olho, com cada imagem a consistir em 256 *A-scan* ao longo de um disco de 3,4 mm de diâmetro á volta do disco ótico; um valor médio foi automaticamente obtido pelo programa informático do OCT Stratus™, produzindo a espessura da CFN. Os valores de espessura média (360°) e espessura dos quadrantes temporal, superior, nasal e inferior foram usados na análise estatística. No caso da espessura foveal os valores médios foram comparados com os de uma população normal reportada por J. Huang e colaboradores (J. Huang *et al*, 2011); no caso dos valores de espessura da CFN, usaram-se os valores de p1, p5, p95 e p100 usados pelo fabricante na análise da CFN. Para testar algumas hipóteses, também se usaram os valores de população normal reportada por J. Huang e colaboradores (J. Huang *et al*, 2011).

Seguindo as recomendações do fabricante, os exames foram realizados numa sala escura e obteve-se controle da fixação interna com vídeo. Apenas se consideraram os exames que tinham força de sinal maior ou igual a 6.

Durante cerca de 2 meses, devido a alterações no Serviço de Oftalmologia, foram usados para os exames de tomografia de coerência ótica os aparelhos OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) – 4

## 2. Material e Métodos

exames – e o 3D-OCT 1000® (Topcom, Tóquio, Japão) – 2 exames. Os dois aparelhos em questão usam uma tecnologia diferente de tomografia de coerência ótica (a tecnologia *spectral domain*) e os valores obtidos de espessura de CFN e espessura macular são diferentes do OCT Stratus™. Para uniformizar os resultados, usaram-se estudos que compararam a espessura da CFN peri-papilar e a espessura macular entre os vários aparelhos (S. Grover *et al*, 2010) (J. Huang *et al*, 2011) (H. J. Shin *et al*, 2011) (Z. Bentaleb-Machkour *et al*, 2012). A média das espessuras avaliadas pelo OCT Spectralis® e pelo 3D-OCT 1000® foram comparadas com a média das espessuras obtida na mesma população pelo Stratus OCT™. Consoante o parâmetro avaliado, foram subtraídos entre 2 e 70 µm às medições de espessura macular e da CFN obtidas pelos aparelhos *spectral domain*, tornando esses resultados comparáveis com os do Stratus OCT™.

### 2.7. Registo dos Dados

Todos os participantes preencheram o consentimento informado (Anexo 1) e foram avaliados para a elegibilidade usando o questionário próprio (Anexo 2) onde também foi registado o sexo, data de nascimento e naturalidade, freguesia de residência, escolaridade, a data de diagnóstico, data provável de infecção, modo de transmissão, antecedentes pessoais (incluindo oculares), medicação habitual, níveis de linfócitos T CD4+ (valor mais baixo e último valor), carga viral assim como última hemoglobina. As informações que os doentes não puderam facultar, foram consultadas nos processos clínicos dos doentes após pedido ao Serviço de Infeciologia. No caso de serem doentes que reiniciaram TARc, foram documentados os regimes de TARc anteriores, razão de descontinuação e perfil de resistência aos fármacos.

Após admissão no estudo, cada doente foi identificado com um número de estudo e todos os dados necessários foram obtidos e registados no formulário do estudo (Anexo 4). Antes de cada reavaliação foram novamente avaliados os critérios de

## 2. Material e Métodos

elegibilidade (nomeadamente toma de fármacos com efeitos visuais conhecidos), novos antecedentes pessoais e nova medicação; fármacos e doses da TARc assim como regularidade na toma (para o grupo que toma TARc) e eventuais efeitos secundários (Anexo 3). Também foram registadas os novos valores de linfócitos T CD4+, carga viral e última hemoglobina.

Todos os formulários foram guardados num escritório encerrado e apenas acessível ao investigador principal. Mensalmente os dados foram introduzidos numa base de dados protegida por palavra passe. Foi assim construída uma base de dados com a informação sobre os critérios de inclusão e elegibilidade, diagnóstico serológico, tratamento efetuado, avaliação da patologia, parâmetros visuais; essa base de dados foi usada na análise estatística. As pessoas com acesso à base de dados incluíram o investigador principal e o estatístico que colaborou na análise estatística dos resultados.

### 2.8. Aprovação Ética

O estudo foi proposto a todos os doentes VIH+ seguidos pelo Serviço de Infeciologia do Hospital Garcia de Orta que iniciaram ou reiniciaram a TARc durante o período de estudo. No caso de ter sido encontrada qualquer patologia ocular nos doentes do estudo, estes foram devidamente seguidos na Consulta de Inflamação Ocular onde foi iniciado o tratamento recomendado para a doença.

Foi elaborado um Consentimento Informado que foi obtido de todos os participantes. Nele encontra-se uma descrição resumida do estudo, os objetivos, a forma como irá ser a participação no estudo e por fim, quais as informações obtidas a partir dos participantes, a confidencialidade e o direito de desistência ou a não participação no estudo (Anexo 1). Uma cópia do consentimento informado foi dada ao participante, outra foi guardada no processo clínico e o original foi guardado pelo investigador principal.

## 2. Material e Métodos

Foi atribuído a todos os doentes um número de identificação; uma lista com os nomes dos participantes, número de processo do HGO e número de identificação no estudo foi apenas acessível ao investigador principal do projeto e foi guardada num gabinete fechado.

O projeto foi submetido para aprovação (Anexo 5) à Comissão de Ética do Hospital Garcia de Orta, do qual obteve parecer favorável (Anexo 6).

### **2.9. Tratamento e Análise dos Dados**

Os dados foram analisados no *software* estatístico IBM SPSS Statistics para Windows (versão 20; IBM Corporation, Armonk, Nova Iorque, EUA). Foi efetuada a análise descritiva das variáveis de caracterização e de hipótese do estudo. Para determinar o resultado das hipóteses estatísticas, foi utilizada a estatística inferencial, nomeadamente diferença de médias e correlações. As variáveis contínuas foram testadas para a normalidade da distribuição dos valores com o Teste Kolmogorov-Smirnov e de acordo com os seus resultados assim foram utilizados os testes paramétricos ou não paramétricos. Para testar a diferença entre grupos de variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e, sempre que necessário, recorreu-se ao teste exato de Fisher. Em todos os testes, o nível de rejeição da hipótese nula foi  $\alpha=0,05$ .

### 3. Resultados

### 3. RESULTADOS

Foram enviados 38 indivíduos VIH+ da Consulta de Infecçiology com critérios para início de TARc. Destes, 31 (62 olhos) foram incluídos no estudo; dos 6 indivíduos excluídos, 3 recusaram participar e 4 não cumpriam os critérios de inclusão (1 tinha retinopatia infecciosa a CMV, 1 tinha antecedentes pessoais de diabetes mellitus, 1 tinha suspenso a TARc há menos de 3 meses e 1 tinha infeção provável há menos de 1 ano). O Quadro 4 mostra os dados demográficos, médicos e laboratoriais de todos os participantes no estudo. No Quadro 5 são apresentados os resultados da biomicroscopia do segmento anterior e da avaliação do fundo ocular. Apenas um participante tinha antecedentes oftalmológicos conhecidos (coriorretinopatia central serosa antiga); nenhum outro participante tinha outros antecedentes oftalmológicos, como por exemplo extração de catarata. O Quadro 6 mostra a função visual (acuidade visual, estado refrativo, tensão intra-ocular, sensibilidade ao contraste, visão cromática e avaliação dos campos visuais) dos 62 olhos dos participantes no estudo. No Quadro 7 são apresentados os resultados da avaliação espessura macular e da camada de fibras nervosas peri-papilar pelo OCT e da densidade do cristalino e ângulo irido-corneano pelo Pentacam®.

Características	Estatística Sumária
<b>Sexo (n [percentagem])</b>	
Masculino	21 (68%)
Feminino	10 (32%)
<b>Idade (anos)</b>	
Média ± DP	43,8 ± 11,6
Mediana (intervalo)	42 (19 a 73)
<b>Naturalidade (n [percentagem])</b>	
Portugal	19 (61%)
Outros países	12 (39%)

### 3. Resultados

<b>Escolaridade (n [percentagem])</b>	
4º Classe	20 (65%)
9º Ano	7 (23%)
12º Ano	2 (6%)
Ensino superior	2 (6%)
<b>Estado perante TARc (n [percentagem])</b>	
Doentes naïve	20 (64%)
Retoma	11 (36%)
<b>Data do diagnóstico da infecção pelo VIH (anos)</b>	
Média ± DP	7,7 ± 6,4
Mediana (intervalo)	5 (1 a 24)
<b>Idade no diagnóstico (anos)</b>	
Média ± DP	36,2 ± 12,0
Mediana (intervalo)	33 (16 a 63)
<b>Infecção pelo VIH tipo II (n [percentagem])</b>	1 (3%)
<b>Modo de transmissão (n [percentagem])</b>	
Toxicodependente	10 (32%)
Homo ou bissexual	4 (13%)
Heterossexual	17 (55%)
<b>Estadio clínico (n [percentagem])</b>	
Portadores assintomáticos	13 (42%)
Sintomático não-SIDA	8 (26%)
SIDA	10 (32%)
<b>Valor de linfócitos T CD4+ antes da TARc (células/μl)</b>	
Média ± DP	139,2 ± 119,5
Mediana (intervalo)	102 (0 a 426)

### 3. Resultados

<b>Carga viral sanguínea (cópias de RNA/<math>\mu</math>l)</b>	
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	521 797 $\pm$ 978 961
<b>Mediana (intervalo)</b>	134 896 (0 a 4 466 836)
<b>Carga viral sanguínea (valor log)</b>	
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	4,66 $\pm$ 1,39
<b>Mediana (intervalo)</b>	5,1 (1,6 a 6,65)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	12,3 $\pm$ 1,8
<b>Mediana (intervalo)</b>	12,3 (8 a 15,6)
<b>Antecedentes pessoais (n [percentagem])</b>	
<b>Acidente vascular cerebral</b>	1 (3%)
<b>Doença cardiovascular</b>	2 (6%)
<b>Doença hepática</b>	5 (16%)
<b>Doença renal</b>	1 (3%)
<b>Hipertensão</b>	4 (13%)
<b>Infeções oportunistas extra-oculares</b>	4 (13%)

**Quadro 4:** Características demográficas, médias e laboratoriais dos 31 doentes VIH+ incluídos no estudo

<b>Características</b>	<b>Estatística Sumária</b>
<b>Biomicroscopia do segmento anterior (n[percentagem])</b>	
<b>Alterações microvasculares conjuntivais</b>	6 (10%)
<b>Arco senil</b>	4 (6%)
<b>Blefarite</b>	4 (6%)
<b>Facoesclerose</b>	8 (13%)
<b>Pinguécua</b>	10 (16%)
<b>Pterigio</b>	4 (6%)
<b>Queratite infecciosa</b>	1 (2%)
<b>Tricomegália</b>	4 (6%)

### 3. Resultados

---

<b>Fundoscopia (n [percentagem])</b>	
<b>Alterações cicatriciais atróficas</b>	5 (8%)
<b>Arteriosclerose</b>	6 (10%)
<b>Aumento da escavação papilar</b>	4 (6%)
<b>Defeito da CFN</b>	6 (10%)
<b>Depósitos em pó de talco</b>	2 (3%)
<b>Edema macular</b>	1 (2%)
<b>Engurgitamento venoso</b>	2 (3%)
<b>Estreitamento vascular</b>	10 (16%)
<b>Hemorragias</b>	3 (5%)
<b>Membrana epirretiniana</b>	2 (3%)
<b>Retinopatia do VIH</b>	10 (16%)

---

**Quadro 5:** Resultados da biomicroscopia do segmento anterior e da avaliação do fundo ocular

No Quadro 4 é visível que a maioria dos participantes no estudo é do sexo masculino e com uma idade média de 44 anos; 61% são de origem portuguesa e 65% tem apenas a 4ª classe. O início (20 doentes) ou o reinício (11 doentes) da TARc foi feito em média 8 anos após o diagnóstico e em 32% foi iniciada em doentes já com diagnóstico de SIDA. Apenas uma doente apresentava diagnóstico pelo VIH tipo II. Os níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral dos participantes no estudo aquando do início da TARc foram em média de 139 células/ $\mu$ l (mediana de 102 células/ $\mu$ l) e de 522 mil cópias de RNA/ $\mu$ l (mediana de 135 mil cópias de RNA/ $\mu$ l), respetivamente. Apesar de 62% dos homens e de 50% das mulheres estarem com anemia na altura da primeira avaliação (considerando os limites inferiores da normalidade de 13g/dL para os homens e 12g/dL para as mulheres) os valores da concentração de hemoglobina não estavam excessivamente baixos na grande maioria dos doentes (média e mediana de 12,3g/dL). A prevalência de antecedentes pessoais sistémicos foi baixa, com a doença hepática (todos casos de hepatite C) a ser a mais prevalente, o que está de acordo com os factores de risco dos doentes cuja transmissão do VIH foi devida a injeção de drogas por via

### 3. Resultados

endovenosa (10 indivíduos ou 32% dos casos). Para além deste modo de transmissão, 55% dos doentes foram infetados pelo VIH devido a relações heterossexuais e 13% devido a relações homossexuais. A observação oftalmológica (biomicroscopia e fundo ocular em midríase) dos doentes do estudo (Quadro 5) revelou que cerca de dois terços dos doentes apresentavam alterações nesta observação. Das alterações observadas à biomicroscopia, 38% correspondiam a manifestações conhecidas da infecção pelo VIH (alterações microvasculares conjuntivais, blefarite, tricomégalia e queratite infecciosa). Em contrapartida, na observação do fundo ocular, cerca de 66% das alterações detetadas pareciam dever-se a manifestações da microvasculopatia retiniana e disfunção neuro-retiniana associada, onde se destacam a retinopatia do VIH (caracterizada por exsudados algodinosos com ou sem hemorragias retinianas, presentes em 5 indivíduos – 10 olhos), as alterações vasculares (engurgitamento venoso, estreitamento vascular e hemorragias) presentes em 15 olhos e os defeitos da CFN presentes em 6.

#### RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA HISTÓRIA CLÍNICA, LABORATORIAIS E OBSERVAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Encontrou-se uma correlação positiva entre a escolaridade e os níveis de linfócitos T CD4+ ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,005$ ) mas não com a carga viral. Encontrou-se também uma correlação entre menos escolaridade e idade mais avançada ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,002$ ) e entre mais escolaridade e menos complicações do VIH na biomicroscopia do segmento anterior ( $r = -0,41$ ;  $p=0,001$ ). Em contrapartida, a escolaridade não pareceu influenciar as alterações microvasculares do fundo ocular ( $r = -0,064$ ;  $p = 0,622$ ). O sexo feminino tinha tendencialmente níveis de linfócitos T CD4+ superiores aquando da primeira avaliação (202 vs 109 células/ $\mu$ l;  $t = -3,05$ ;  $P = 0,003$ ). Não se encontraram outras relações significativas entre a sexo, idade e os restantes dados recolhidos, para além de uma associação positiva forte entre idade mais avançada e diagnóstico da infecção pelo VIH também com idade mais avançada ( $r = 0,083$ ;  $p<0,00001$ ). A naturalidade fora de Portugal esteve associada a idade mais avançada na altura do diagnóstico (40 vs 34 anos; Mann-Whitney U = 282;  $p = 0,011$ ) e diagnóstico mais recente (5 vs 10 anos; Mann-Whitney U = 302;  $p = 0,026$ ). A naturalidade fora de Portugal também esteve associada a transmissão heterossexual (teste exato de Fisher =

### 3. Resultados

13,87;  $p = 0,001$ ), a diagnóstico de SIDA ( $\chi^2 = 13,58$ ;  $p = 0,001$ ), a mais alterações de microvasculopatia no fundo ocular ( $\chi^2 = 11,11$ ;  $p = 0,002$ ) e a menos complicações do VIH na biomicroscopia do segmento anterior ( $\chi^2 = 8,56$ ;  $p = 0,005$ ). O grupo de doentes não naïve à TARc apresentavam sobretudo o modo de transmissão toxicodependente EV (teste exato de Fisher = 7,37;  $p = 0,023$ ), estadio da doença SIDA ( $\chi^2 = 9,20$ ;  $p = 0,01$ ), infecção pelo VIH há mais anos (12 vs 5 anos; Mann-Whitney U = 144;  $p < 0,0001$ ) e idade na altura do diagnóstico inferior (30 vs 39 anos; Mann-Whitney U = 242;  $p = 0,003$ ). O grupo de doentes não naïve à TARc também apresentou níveis de linfócitos T CD4+ inferiores, mas esta diferença não atingiu significância estatística (159 vs 104 células/ $\mu\text{l}$ ; Mann-Whitney U = 314;  $p = 0,064$ ). Os doentes com diagnóstico há mais anos, tinham os níveis de linfócitos T CD4+ mais baixos ( $r = -0,368$ ;  $p = 0,003$ ). No entanto, data de diagnóstico mais antigo não estava associado a cargas virais mais elevadas, nem a mais alterações na biomicroscopia ou no fundo ocular, incluindo retinopatia do VIH. Encontrou-se uma associação forte entre os níveis de linfócitos T CD4+ e os valores de hemoglobina mais baixos ( $r = 0,494$  e  $p < 0,0001$ ). Não se encontraram associações estatisticamente significativas entre as complicações do VIH no segmento anterior ou posterior e os níveis de linfócitos T CD4+, carga viral, hemoglobina, estadio e tempo da infeção (resultados não apresentados).

Avaliação oftalmológica		Estatística Sumária
<b>Acuidade visual</b>		
Número de letras	– média $\pm$ DP	87,0 $\pm$ 4,7
	– mediana (intervalo)	88 (69 a 96)
Valor LogMAR	– média $\pm$ DP	-0,04 $\pm$ 0,09
	– mediana (intervalo)	-0,06 (0,28 a -0,22)
Escala decimal	– média $\pm$ DP	11/10 $\pm$ 2/10
	– mediana (intervalo)	10/10 (5/10 a 15/10)
<b>Refração (n [percentagem])</b>		
Emétropes		22 (36%)
Miopia/astigmatismo miópico		20 (32%)
Hipermétropes/astigmatismo hipermetrope		20 (32%)

### 3. Resultados

<b>Tensão intra-ocular (mmHg)</b>		
<b>Média ± DP</b>		12,1 ± 2,5
<b>Mediana (intervalo)</b>		12 (6 a 18)
<b>Sensibilidade ao contraste (logSC)</b>		
<b>3 cpg</b>	<b>– média ± DP</b>	1,64 ± 0,17
	<b>– mediana (intervalo)</b>	1,63 (1,17 a 1,93)
	<b>– anormal</b>	19 (31%)
<b>6 cpg</b>	<b>– média ± DP</b>	1,87 ± 0,21
	<b>– mediana (intervalo)</b>	1,99 (1,21 a 2,14)
	<b>– anormal</b>	14 (23%)
<b>12 cpg</b>	<b>– média ± DP</b>	1,50 ± 0,33
	<b>– mediana (intervalo)</b>	1,54 (0,31 a 1,99)
	<b>– anormal</b>	15 (24%)
<b>18 cpg</b>	<b>– média ± DP</b>	1,03 ± 0,41
	<b>– mediana (intervalo)</b>	1,18 (-0,13 a 1,55)
	<b>– anormal</b>	21 (34%)
<b>Soma</b>	<b>– média ± DP</b>	6,04 ± 0,98
	<b>– mediana (intervalo)</b>	6,34 (2,73 a 7,46)
	<b>– anormal</b>	14 (23%)
<b>Visão cromática (VTES)</b>		
<b>Média ± DP</b>		11,94 ± 4,02
<b>Mediana (intervalo)</b>		11,49 (4,90 a 19,70)
<b>Anormal: &gt;p95 (n [percentagem])</b>		42 (68%)
<b>Campos Visuais (PEC)</b>		
<b>Escotomas (n)</b>	<b>– média ± DP</b>	1,74 ± 2,25
	<b>– mediana (intervalo)</b>	1 (0 a 8)
<b>MS (dB)</b>	<b>– média ± DP</b>	22,9 ± 4,6
	<b>– mediana (intervalo)</b>	24 (11,4 a 29,6)

### 3. Resultados

<b>MD (dB)</b>	– média ± DP	4,7 ± 4,5
	– mediana (intervalo)	3,4 (-1 a 16,2)
	– anormal (n [percentagem])	42 (68%)
<b>sLV (dB)</b>	– média ± DP	4,1 ± 2,3
	– mediana (intervalo)	3,4 (1,2 a 8,7)
	– anormal (n [percentagem])	42 (68%)

**Quadro 6:** Avaliação oftalmológica do dos doentes do estudo; toda a avaliação foi feita em cada olho individualmente, com a exceção da visão cromática que foi avaliada bilateralmente.

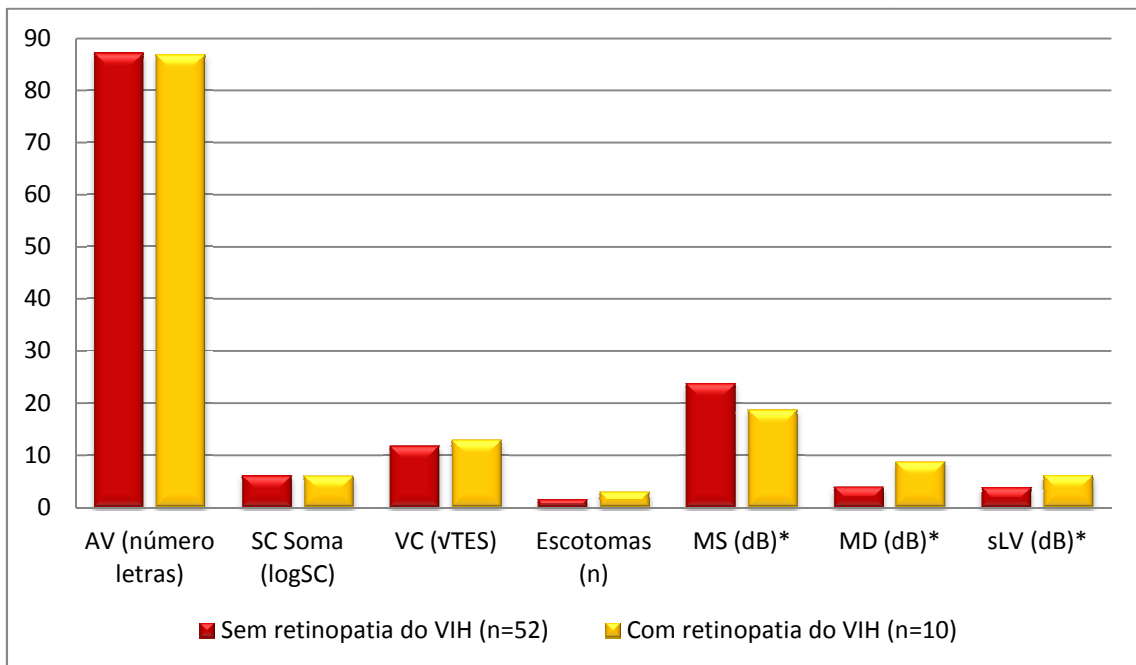
Após o questionário e observação na lâmpada de fenda, procedeu-se à restante avaliação oftalmológica (Quadro 6). Nela foi avaliada a acuidade visual, estado refrativo, tensão intra-ocular, sensibilidade ao contraste, visão cromática e avaliação dos campos visuais, tendo-se detetado grande variação nos parâmetros estudados. Nenhum indivíduo apresentava discromatopsia congénita no teste de FM-100. Enquanto a acuidade visual foi normal na maioria dos indivíduos: 77% (48/62) dos olhos dos participantes conseguiram ver 85 ou mais letras na escala ETDRS (ou seja, acuidade visual de 10/10 ou superior na escala decimal) e 8% (5/62) dos olhos viram 83 ou mais letras (muito próximo dos 10/10 de visão na escala decimal), a sensibilidade ao contraste e perimetria foram anormais em 45% (28/62) e 76% (47/62) dos olhos, respetivamente. Avaliada binocularmente, a visão cromática estava alterada em 68% (20/31) dos indivíduos. Da restante avaliação efetuada, destaca-se a presença de erro refrativo em 64% dos olhos avaliados (32% com miopia e/ou astigmatismo miópico e 32% com hipermetropia e/ou astigmatismo hipertrópico, ambos com um erro máximo de 3 dioptrias) e emetropia 36% dos olhos. O valor da tensão intra-ocular médio e mediano foi de 12 mmHg. Pior acuidade visual esteve associada a mais erro refrativo (em valor absoluto) ( $r=-0,41$ ;  $p=0,001$ ). Pior acuidade visual também significou pior sensibilidade ao contraste na frequência espacial de 18 cpg ( $r=0,40$ ;  $p=0,001$ ) e, em menor grau, de 12 cpg ( $r=0,27$ ;  $p=0,035$ ), mas não nas outras frequências espaciais (resultados não apresentados). A acuidade visual não esteve associada a pior desempenho na restante avaliação ocular realizada. Em termos gerais,

### 3. Resultados

os indivíduos com pior sensibilidade ao contraste tiveram pior visão cromática (em todas as frequências espaciais e também para a soma) e pior desempenho nos campos visuais (com correlações mais fortes para as frequências espaciais mais baixas). Também a pior visão cromática esteve fortemente associada a pior desempenho em todos os parâmetros de avaliação dos campos visuais (ver quadros com resultado dos testes estatísticos no Anexo 7).

#### ALTERAÇÕES NA BIOMICROSCOPIA, FUNDO OCULAR E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

Não se encontrou relação estatística significativa entre as alterações na biomicroscopia do segmento anterior e/ou do fundo ocular e qualquer dos parâmetros avaliados. Os 5 doentes com retinopatia do VIH apresentaram mais alterações nos campos visuais (Gráfico 1; ver quadro com comparação de médias e valor dos testes no Anexo 8). Na restante avaliação efetuada, as alterações eram equivalentes nos doentes com ou sem retinopatia do VIH.



**Gráfico 1:** Comparação da avaliação oftalmológica de doentes com e sem retinopatia do VIH; AV: acuidade visual, SC: sensibilidade ao contraste, VC: visão cromática; \*  $p < 0,01$

### 3. Resultados

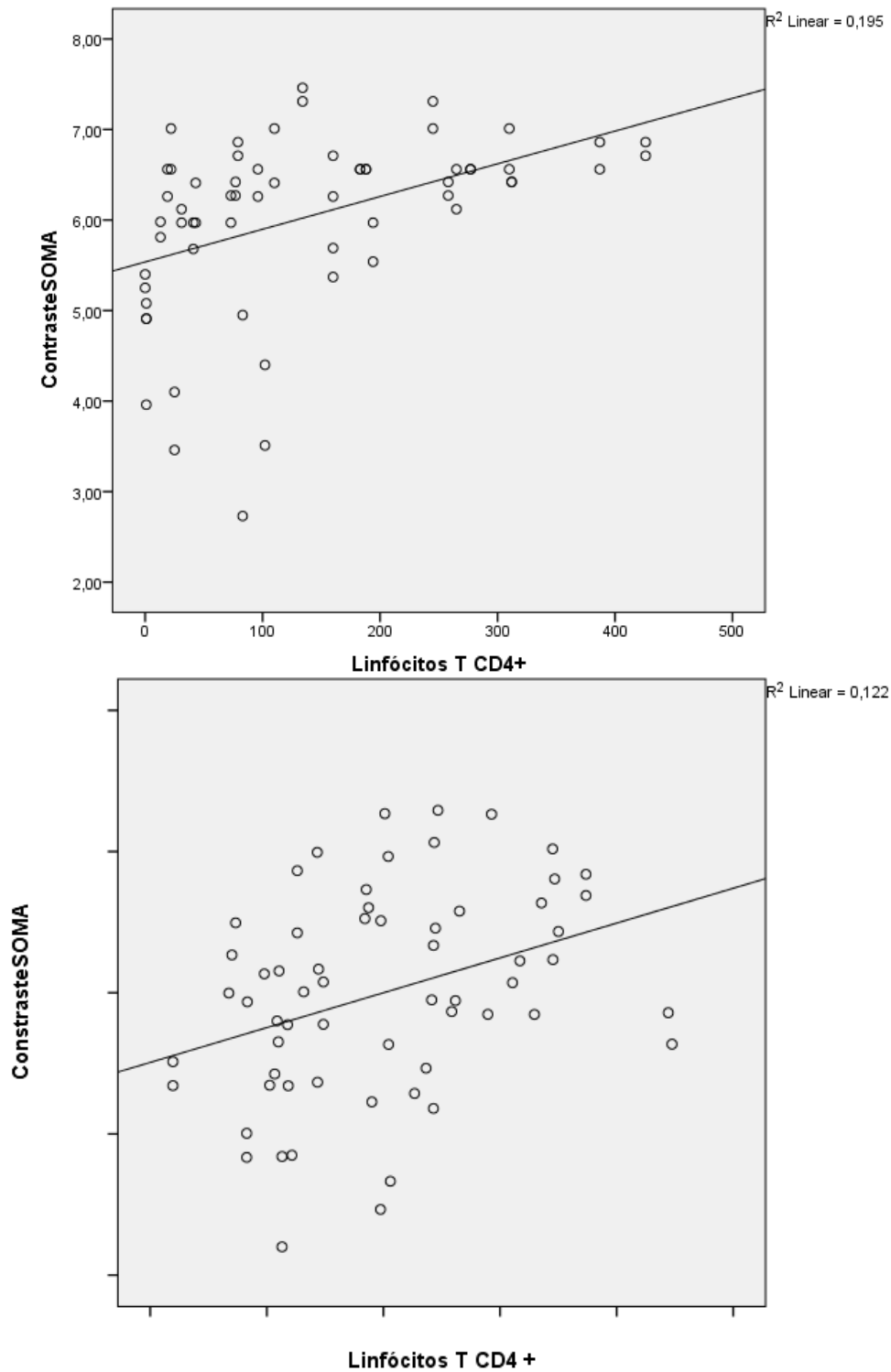
#### ACUIDADE VISUAL E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

No nosso estudo, idade mais avançada não significou pior acuidade visual ( $r=-1,25$ ;  $p=0,335$ ). Encontrou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa mas fraca entre acuidade visual e níveis de linfócitos T CD4+ ( $r=-0,25$ ;  $p=0,047$ ), mas não com a carga viral ( $r=-0,15$ ;  $p=0,25$ ). Os doentes com valores de hemoglobina mais baixos, tiveram tendencialmente piores acuidades visuais ( $r=-0,411$ ;  $p=0,01$ ).

#### SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

Usando as definições de anormalidade referidas nos métodos, 45% dos olhos apresentavam SC anormal, alteração que foi bilateral em 39% dos participantes (12/31 indivíduos) – no nosso estudo, apenas se classificaram os indivíduos com SC anormal se essa alteração fosse bilateral. No entanto, mesmo usando critérios mais restritos e usados em outros estudos (valores de SC anormal em pelo menos duas frequências espaciais) 24% (15/62) dos olhos e 16% dos indivíduos (5/31) mantinham SC anormal. Também se calculou o valor médio da sensibilidade ao contraste que correspondeu à soma dos índices nas quatro frequências espaciais; com estes critérios, 23% dos olhos (14/62) tinham sensibilidade ao contraste anormal, valor que foi bilateral em 6 indivíduos (19%). Encontrou-se uma correlação positiva forte entre todos os valores de sensibilidade ao contraste e os valores de linfócitos T CD4+, que se manteve mesmo após ajuste para os fatores de confusão (idade, valor da hemoglobina e acuidade visual), mas apenas nos 6 cpg, 12 cpg e soma (o Gráfico 2 apresenta os gráficos de dispersão e correlação entre valor soma da SC e linfócitos T CD4+ [ver restantes correlações no quadro do Anexo 9]). O valor da hemoglobina encontrava-se correlacionado positivamente com a sensibilidade ao contraste em todas as frequências espaciais ( $r=0,458$ ;  $p<0,001$  para o valor soma [restantes valores não apresentados]); a idade tinha uma correlação negativa com a SC em todas as frequências espaciais ( $r=-0,442$ ;  $p<0,001$  para o valor soma [restantes valores não apresentados]).

### 3. Resultados



**Gráfico 2:** gráfico de dispersão que mostra o resultado na sensibilidade ao contraste (valor soma) vs a concentração de linfócitos T CD4+ com as linhas de correlação. No gráfico superior é visível a dispersão sem ajuste para os fatores de confusão ( $r=0,442$ ;  $p<0,001$ ); o gráfico inferior mostra a dispersão após ajuste para os fatores de confusão ( $r=0,349$ ;  $p<0,01$ ).

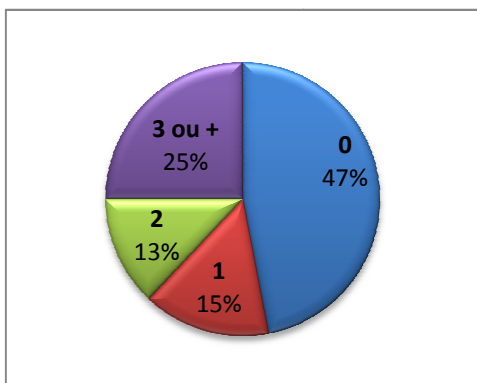
### 3. Resultados

#### VISÃO CROMÁTICA E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

A visão cromática, avaliada sempre binocularmente, apresentou um valor médio da raiz quadrada do erro total de  $11,94 \pm 4,02$  e que aumentou com a idade ( $r=0,542$ ;  $p<0,00001$ ). Após ajuste para a idade, os valores de VC foram considerados anormais em 68% dos indivíduos (20/31%). Para além da idade, não foram encontradas correlações entre a visão cromática e os outros dados recolhidos.

#### CAMPOS VISUAIS E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

Na avaliação dos campos visuais pela perimetria estática computadorizada, foram usados o número de escotomas, valores de defeito médio (MD) e raiz quadrada de perda de variação (sLV) para avaliar e classificar a anormalidade. O valor da sensibilidade média (MS) foi apenas usado para testar as hipóteses estatísticas. Pelo menos um destes parâmetros estava alterado em 76% (47/62) dos olhos, alteração que foi bilateral em 71% dos indivíduos (22/31). A avaliação dos escotomas está apresentada no Gráfico 3. Nos valores de MD e sLV, 68% dos olhos testados (40/62) apresentaram um desempenho anormal, valor que foi igual para ambas as variáveis. No entanto, os valores de MD e sLV apenas estavam abaixo do normal em 52% (32/62) dos olhos em simultâneo. Idade mais avançada esteve associada a piores valores de sensibilidade média (MS) ( $r=-0,430$ ;  $p<0,001$ ) e moderadamente associado a pior MD e sLV (ambos com  $r=0,30$ ;  $p=0,018$ ). Foi encontrada uma relação moderada entre valores de hemoglobina mais baixos e desempenho pior em todos os índices de avaliação dos campos visuais (resultados não apresentados). Não se encontraram relações estatisticamente significativas entre a avaliação pela PEC e restantes parâmetros avaliados.



**Gráfico 3:** número de escotomas nos olhos estudados

### 3. Resultados

Avaliação pelo OCT e Pentacam®	Estatística Sumária
<b>Espessura foveal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	
Média $\pm$ DP	196 $\pm$ 27
Mediana (intervalo)	197 (125 a 247)
Superior ao normal (n [percentagem])	12 (19%)
Inferior ao normal (n [percentagem])	5 (8%)
<b>Espessura CFN peri-papilar (<math>\mu\text{m}</math>) – valor médio</b>	
Média $\pm$ DP	104 $\pm$ 14
Mediana (intervalo)	101 (75 a 143)
<p5 (n [percentagem])	3 (5%)
<p1 (n [percentagem])	1 (2%)
<b>Espessura CFN peri-papilar (<math>\mu\text{m}</math>) – quadrante superior</b>	
Média $\pm$ DP	127 $\pm$ 24
Mediana (intervalo)	125 (78 a 179)
<p5 (n [percentagem])	3 (5%)
<p1 (n [percentagem])	3 (5%)
<b>Espessura CFN peri-papilar (<math>\mu\text{m}</math>) – quadrante nasal</b>	
Média $\pm$ DP	90 $\pm$ 20
Mediana (intervalo)	91,5 (48 a 141)
<p5 (n [percentagem])	1 (2%)
<p1 (n [percentagem])	0 (0%)

### 3. Resultados

<b>Espessura CFN peri-papilar (<math>\mu\text{m}</math>) – quadrante inferior</b>		
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>		130 $\pm$ 19
<b>Mediana (intervalo)</b>		128 (91 a 169)
<b>&lt;p5 (n [percentagem])</b>		5 (8%)
<b>&lt;p1 (n [percentagem])</b>		0 (0%)

<b>Espessura CFN peri-papilar (<math>\mu\text{m}</math>) – quadrante temporal</b>		
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>		69 $\pm$ 15
<b>Mediana (intervalo)</b>		70 (29 a 106)
<b>&lt;p5 (n [percentagem])</b>		4 (7%)
<b>&lt;p1 (n [percentagem])</b>		2 (3%)

<b>Densitometria do cristalino (0-100)</b>		
<b>Linear</b>	<b>– média <math>\pm</math> DP</b>	9,4 $\pm$ 2,0
	<b>– mediana (intervalo)</b>	8,9 (6,2 a 14,6)
<b>Pico</b>	<b>– média <math>\pm</math> DP</b>	17,6 $\pm$ 3,2
	<b>– mediana (intervalo)</b>	16,7 (12,2 a 25,9)
<b>Área</b>	<b>– média <math>\pm</math> DP</b>	8,7 $\pm$ 1,9
	<b>– mediana (intervalo)</b>	8,2 (6,3 a 13,7)

<b>Ângulo irido-corneano (graus)</b>		
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>		48 $\pm$ 7
<b>Mediana (intervalo)</b>		49 (31 a 60)

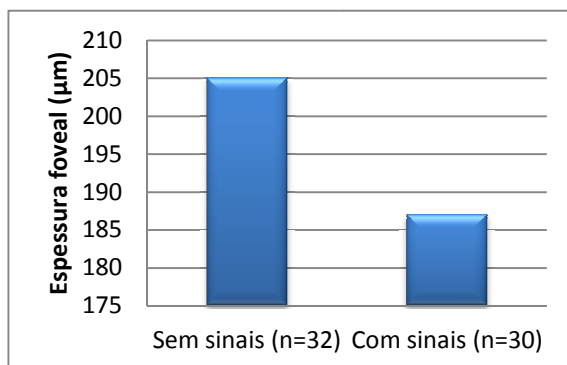
**Quadro 7:** Avaliação oftalmológica pelo OCT Stratus™ (espessura foveal e espessura da camada de fibras nervosas peri-papilar) e pelo Pentacam® (densitometria do cristalino e ângulo irido-corneano)

#### ESPESSURA FOVEAL E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

Na avaliação da espessura foveal pelo OCT, foram considerados normais os valores médios reportados por J. Huang *et al* (J. Huang *et al*, 2011) para uma população de indivíduos VIH-. Para a análise estatística, consideraram-se anormais os valores que

### 3. Resultados

estivessem dois desvios padrão acima ou abaixo do valor médio para a referida população de controlo (valor médio 191 e desvio padrão 16,50  $\mu\text{m}$ ). Verificou-se que o valor médio da espessura foveal para a população do nosso estudo era 5  $\mu\text{m}$  superior à da população usada para controlo ( $196 \pm 27 \mu\text{m}$  vs  $191 \pm 16,50 \mu\text{m}$ ) mas que essa diferença estava dentro da margem de erro do aparelho. Também se verificou que 8% (5/62) e 19% dos olhos (12/62) apresentavam, respetivamente, espessura foveal inferior ou superior ao normal de acordo com as definições do estudo. Não foi encontrada associação entre a espessura foveal e a espessura da CFN. A análise do fundo ocular revelou que os doentes que apresentavam sinais da microvasculopatia e disfunção neurorretiniana apresentavam valores de espessura foveal tendencialmente inferiores ao que não apresentavam esses sinais (Gráfico 4). Não foi encontrada correlação entre a espessura foveal e a avaliação oftalmológica efetuada (acuidade visual, sensibilidade ao contraste, visão cromática e campos visuais). Também não foi encontrada qualquer correlação entre a idade, o valor da hemoglobina e a espessura foveal.



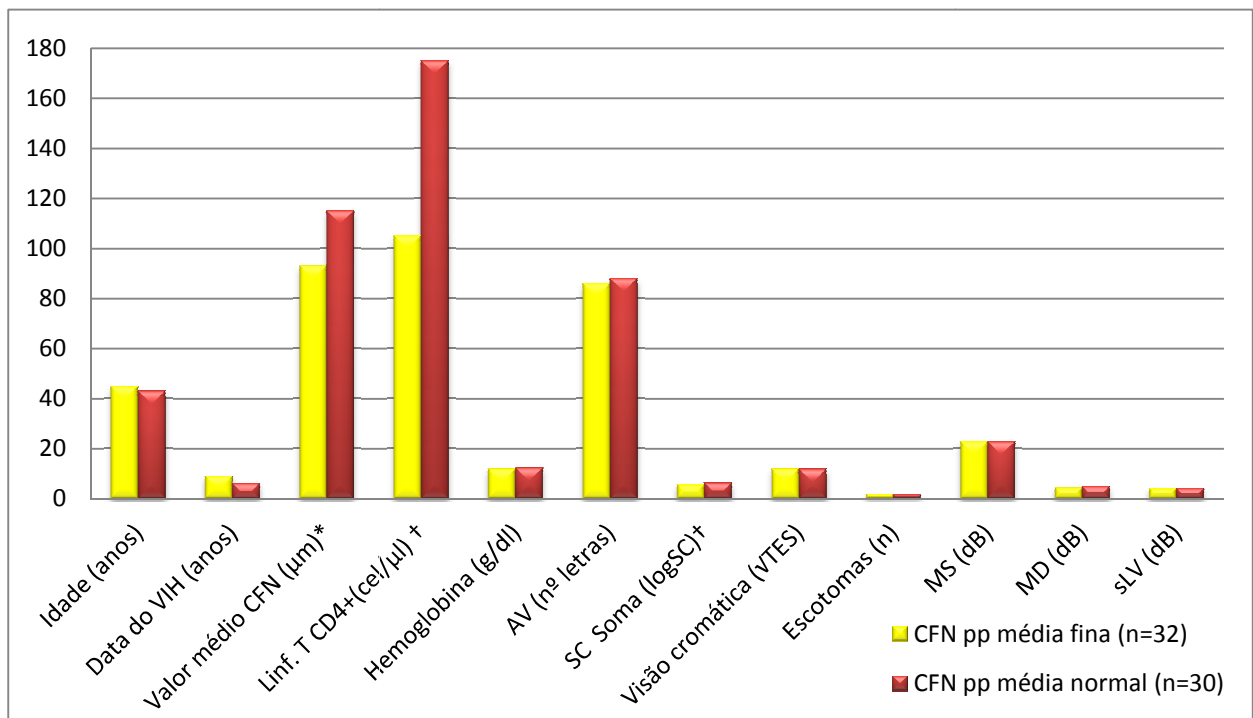
**Gráfico 4:** Comparação dos valores médios de espessura foveal entre indivíduos com ou sem sinais de microvasculopatia/DNR [ $t=2,762$ ;  $p=0,008$ ]

#### ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

Para a avaliação da espessura da CFN, foram feitas duas análises: usaram-se os valores normais do fabricante, expressos através dos percentis 1, 5, 95 e 100 e comparou-se a espessura da CFN dos nossos doentes com a de uma população normal reportada por J. Huang *et al* (J. Huang *et al*, 2011). Usando os valores do fabricante, a espessura média da CFN estava no p5 em 3 olhos e no p1 num olho. Na avaliação dos 4 quadrantes (superior, nasal, inferior e temporal), os valores variaram entre 1 olho no p5

### 3. Resultados

para o quadrante nasal e 4 olhos no p5 e 2 olhos no p1 para o quadrante temporal (Quadro 7). Não se encontrou correlação entre a espessura da CFN, a idade e valores de hemoglobina. Não se encontrou associação entre a espessura da camada de fibras nervosas com nenhum outro parâmetro avaliado. Fez-se depois uma análise comparativa com a população de controlo usando a metodologia de outros estudos (Partho S. Kalyani *et al*, 2012): consideraram-se anormais os valores que estavam um desvio padrão abaixo da média de espessuras da CFN para a população normal ( $110,74 \pm 9,43$  para o valor médio da CFN). O Gráfico 5 mostra a comparação do tempo desde o diagnóstico, os níveis de linfócitos T CD4+, a acuidade visual, sensibilidade ao contraste, visão cromática e desempenho nos campos visuais em doentes com espessura da CFN baixa e normal, de acordo com estes critérios (ver valores das médias, dos testes e da significância estatística no quadro do Anexo 10). Na análise desagrupada dos quatro quadrantes, verificámos que 33 olhos (53%) tinham diminuição da espessura do quadrante superior, 9 olhos (15%) do quadrante nasal, 19 olhos (31%) do quadrante inferior e 30 olhos (48%) tinham diminuição da espessura do quadrante temporal.



**Gráfico 5:** Comparação da avaliação efetuada em doentes com CFN média fina ou normal, de acordo com as definições do estudo. \* $p < 0,0001$ ; † $p < 0,05$

### 3. Resultados

Encontraram-se valores de espessura média da CFN tendencialmente inferiores em doentes com diagnóstico de infecção pelo VIH mais antigos, apesar de a diferença não ter atingido a significância estatística ( $p=0,064$ ). Os valores de linfócitos CD4+ foram mais baixos nos doentes com menos espessura média da CFN e a sensibilidade ao contraste também foi menor nos doentes com menos espessura média da CFN (quer no valor soma, quer nos 6, 12 e 18 cpg [resultados não apresentados]). Nenhuma das outras variáveis estudadas apresentou diferenças estatisticamente significativas nos doentes com CFN normal ou fina. As significâncias estatísticas detetadas para a espessura média da CFN não se mantiveram quando se fez a análise desagrupada da espessura dos 4 quadrantes usando os mesmos critérios do estudo (resultados não apresentados).

#### DENSIDADE DO CRISTALINO E RELAÇÃO COM OS OUTROS PARÂMETROS

A densitometria do cristalino foi avaliada pelo Pentacam®. Usando uma população de doentes VIH- e VIH+ para comparação (S. Pathai *et al*, 2013) verificou-se que os valores medianos da densidade do cristalino (medidos através do valor linear e pico) não eram muito diferentes no nosso grupo de doentes VIH+ e nos grupos de doentes VIH+ e VIH- do estudo referido (ver quadro com resultados no Anexo 11). A idade foi um preditor para a densidade do cristalino, mas apenas para o valor pico ( $r=0,417$  e  $p=0,001$ ). Também se encontrou uma associação entre pior visão cromática e maior densidade do cristalino (valor linha com  $r=0,533$  e  $p<0,00001$ ; valor pico com  $r=0,506$  e  $p=0,0001$  e valor área com  $r=0,416$  e  $p=0,001$ ), associações que se mantiveram para o valor linha e o valor área após ajuste para a idade. Nenhuma das outras variáveis estudadas estava correlacionada com a densidade do cristalino (por exemplo a acuidade visual ou os níveis de linfócitos T CD4+) com exceção da hipermetropia que estava associada a maior valor pico de densidade do cristalino ( $r=0,393$ ;  $p<0,01$ ). O ângulo irido-corneano apresentou um valor médio e mediano de 48 e 49°, valor que foi em média 5° superior nas mulheres quando comparado com os homens ( $t=-3,04$ ;  $p=0,004$ ).

### 3. Resultados

#### AValiaÇÃO DOS EFEITOS DA TARc NA PATOLOGIA E PARâMETROS OCULARES

A TARc foi iniciada em média  $1,68 \pm 2,7$  semanas após a avaliação oftalmológica (mediana de 1 semana; intervalo 0 a 12 semanas e intervalo interquartil de 0 a 2 semanas); 3 doentes abandonaram a consulta de Infecçiology antes de iniciarem a terapêutica. Dos 31 doentes incluídos no estudo e que realizam a primeira avaliação, conseguiu-se realizar a segunda avaliação (após o início da terapêutica) em 16 (52%). Nos 15 doentes não reavaliados, 6 suspenderam ou não iniciaram a terapêutica, 6 não quiseram ser reobservados e 3 morreram. No Quadro 8 é visível o número de doentes reobservados e não reobservados (com causa) de acordo com o sexo, grupo (naïve ou retoma de TARc) e modo de transmissão.

	Reobservados	Sem TARc	Desistência consulta	Morte	Total
<b>Sexo</b>					
Masculino	8	6	5	2	21
Feminino	8	0	1	1	10
<b>Grupo</b>					
Início de TARc	12	3	4	1	20
Reinício de TARc	4	3	2	2	11
<b>Modo de transmissão</b>					
Toxicodependente EV	4	3	2	1	10
Sexual homossexual	1	2	1	0	4
Sexual heterossexual	11	1	3	2	17
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>31</b>

**Quadro 8:** Doentes reobservados e não reobservados com causa (Sem TARc: suspenderam ou não iniciaram terapêutica; Desistência consulta: mantiveram terapêutica mas recusaram ser reobservados) de acordo com o sexo, grupo e modo de transmissão.

### 3. Resultados

A reobservação foi feita em média 9 meses após o início da terapêutica (média  $9 \pm 1,8$  e mediana de 8,5 com intervalo de 7-13 meses e intervalo interquartil de 8 a 10,5 meses). Após um breve questionário onde se apurou a existência de novos antecedentes pessoais e os fármacos que compunham a TARc (Quadro 9), procedeu-se à recolha dos dados laboratoriais (valor da hemoglobina, carga viral e níveis de linfócitos T CD4+) e à avaliação oftalmológica. Dos novos antecedentes pessoais destacam-se a ocorrência de quatro casos de complicações da terapêutica (diarreia, lipodistrofia facial e *rash* cutâneo). Todos os doentes afirmaram que cumpriam a terapêutica e o *cocktail* terapêutico mais comum foi a combinação de zidovudina, lamivudina, lopinavir e ritonavir (em 56% dos doentes).

Novos Antecedentes pessoais (n [percentagem])	
Acidente vascular cerebral	1 (6%)
Diarreia	2 (13%)
Lipodistrofia facial	1 (6%)
Neoplasias	2 (13%)
Rash cutâneo	1 (6%)
Rosácea	1 (6%)

Terapêutica Antirretroviral (n [percentagem])	
Abacavir	3 (19%)
Darunavir	1 (6%)
Efavirenz	2 (13%)
Emtricitabine	3 (19%)
Lamivudina	12 (75%)
Lopinavir	12 (75%)
Ritonavir	14 (88%)
Saquinavir	1 (6%)
Tenofovir	5 (31%)
Zidovudina	9 (56%)

**Quadro 9:** Novos antecedentes pessoais e TARc efetuada pelos 16 doentes reobservados

### 3. Resultados

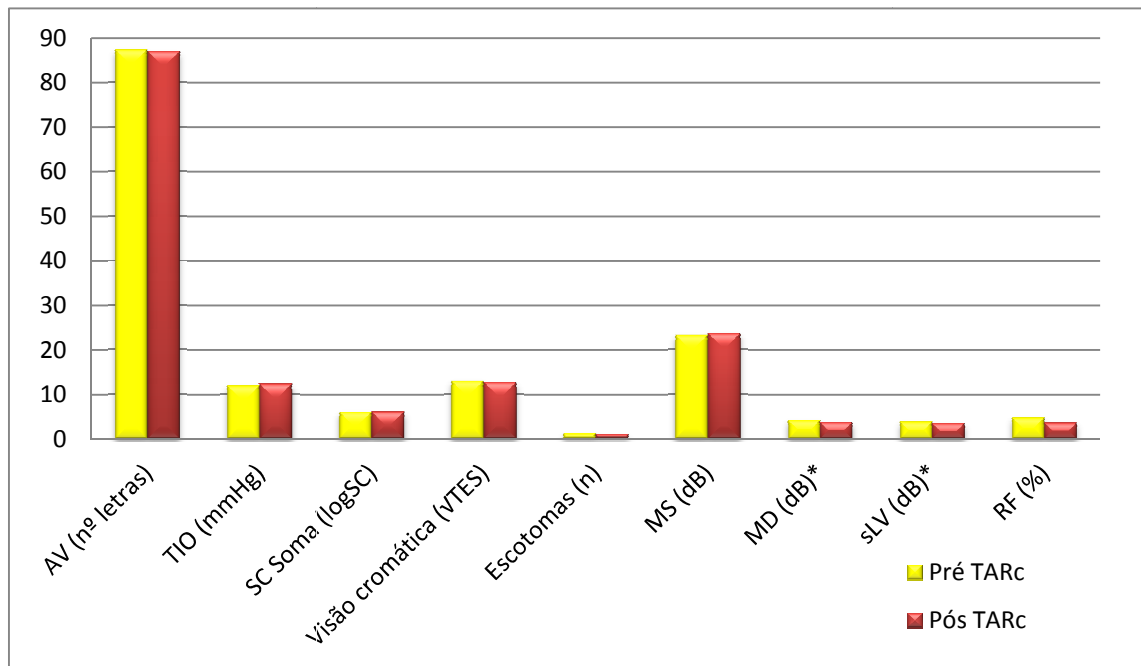
Após o início da TARc, a carga viral baixou de um valor médio de 750 000  $\pm$  1 250 000 cópias de RNA/ $\mu$ l para um valor médio de 199  $\pm$  690 cópias de RNA/ $\mu$ l ( $z=-4,583$ ;  $p<0,00001$ ); 69% dos participantes (11/16) ficaram com carga viral indetetável. De igual forma, os valores de linfócitos T CD4+ subiram significativamente, de 189  $\pm$  114 células/ $\mu$ l para 333  $\pm$  163 células/ $\mu$ l ( $z=-4,938$ ;  $p<0,000001$ ); 31% dos participantes (5/16) ficaram com valores de linfócitos T CD4+ superiores a 500 células/ $\mu$ l que é o valor considerado o normal. Os valores de hemoglobina também subiram após o início da TARc, de 12,5  $\pm$  1,5 g/dL para 13,0  $\pm$  1,1 g/dL, apesar de a diferença não ter atingido significância estatística ( $t=-1,754$ ;  $p=0,089$ ).

Após 9 meses de TARc, houve regressão da microvasculopatia conjuntival num doente e desenvolvimento de blefarite em dois doentes. Na fundoscopia, destaca-se o desaparecimento da retinopatia do VIH nos dois doentes que a apresentavam antes da TARc, assim como a regressão das hemorragias retinianas em dois olhos. Os outros possíveis sinais da microvasculopatia e DNR associada como o estreitamento vascular, defeito da CFN e aumento da escavação não se alteraram com a TARc; um doente ficou com estreitamento vascular generalizado após a TARc (ver quadro no Anexo 12).

Nenhum dos parâmetros da avaliação oftalmológica se alterou de forma significativa na segunda avaliação após a toma de TARc (Gráfico 6). A acuidade visual foi semelhante antes e depois da terapêutica, quer pelo número de letras, quer pela escala LogMAR ou decimal. A tensão intra-ocular também não se alterou de forma significativa. A avaliação da SC revelou que os defeitos que existiam antes da terapêutica se mantiveram (se a anormalidade for definida como SC anormal em pelo menos 1 frequência espacial, 38 % dos olhos [12/32] tinham sensibilidade ao contraste anormal antes da terapêutica e 41% [13/32] depois; usando o valor soma, a sensibilidade ao contraste anormal afetava 19% dos olhos [6/32] antes do início da TARc e 22% depois [7/32]). As anomalias na visão cromática também se mantiveram (75% das pessoas [12/16] tinham a  $\sqrt$ TES acima do p95 para a sua idade antes da terapêutica e 81% [13/16] estavam no mesmo percentil após o início da TARc). Na avaliação campimétrica, houve uma melhoria global de todos os índices (diminuição do

### 3. Resultados

número de escotomas, do MD e da sLV; aumento da sensibilidade média [MS]) com diferença estatisticamente significativa para o MD e o sLV. Na segunda avaliação campimétrica, o fator de fiabilidade (RF) passou de  $4,8 \pm 6,2\%$  para  $3,6 \pm 5,9\%$ , mas a diferença não foi estatisticamente significativa ( $Z=-0,935$ ;  $p=0,350$ ) (ver quadro com comparação das médias e resultado dos testes estatísticos no Anexo 13)



**Gráfico 6:** AV, TIO, SC (valor soma), VC, e resultados da PEC antes e depois da toma de TARc. \*  $p<0,05$

Nove meses após a terapêutica, a correlação positiva encontrada na primeira avaliação entre os valores de linfócitos T CD4+ crescentes e melhor sensibilidade ao contraste tornou-se mais forte, mesmo após ajuste para os fatores de confusão (idade, hemoglobina e acuidade visual) (ver quadro no Anexo 14). No entanto, não se encontrou correlação entre subida dos valores de linfócitos T CD4+ e melhoria na sensibilidade ao contraste ( $r=-0,052$ ;  $p=0,779$ ). A correlação entre concentração de hemoglobina e sensibilidade ao contraste não se manteve ( $r=-0,063$ ;  $p=0,734$  para o valor soma).

### 3. Resultados

	Pré-TARc	Pós-TARc	Teste	Valor p
<b>Espessura foveal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	184 $\pm$ 26	191 $\pm$ 25	t=-3,305	0,002
<b>Espessura CFN – média (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	106 $\pm$ 14	103 $\pm$ 11	t=1,731	0,093
<b>Espessura CFN – quad. Superior (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	131 $\pm$ 26	124 $\pm$ 22	t=2,638	0,013
<b>Espessura CFN – quad. Nasal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	94 $\pm$ 19	92 $\pm$ 15	t=0,792	0,434
<b>Espessura CFN – quad. Inferior (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	129 $\pm$ 19	125 $\pm$ 16	t=1,632	0,113
<b>Espessura CFN – quad. Temporal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	72 $\pm$ 14	69 $\pm$ 18	t=0,953	0,348
<b>Densitometria do cristalino</b>				
<b>Linear</b>	10,2 $\pm$ 2,0	9,8 $\pm$ 1,4	Z=-0,019	0,985
<b>Pico</b>	18,8 $\pm$ 3,3	18,1 $\pm$ 3,5	Z=-1,755	0,079
<b>Área</b>	9,3 $\pm$ 2,0	9,0 $\pm$ 0,8	Z=-0,430	0,667
<b>Ângulo irido-corneano (graus)</b>	49 $\pm$ 8	51 $\pm$ 6	Z=-1,396	0,163

**Quadro 10:** Avaliação dos parâmetros avaliados pelo OCT e Pentacam® antes e depois da TARc.

Na análise da espessura da camada de fibras nervosas e da espessura foveal pela tomografia de coerência ótica, a terapêutica antirretrovírica influenciou ligeiramente alguns dos parâmetros estudados. A espessura foveal subiu, em média 6  $\mu\text{m}$  (de 184 para 191  $\mu\text{m}$  [ $p < 0,01$ ]). A espessura média da CFN peri-papilar baixou 3  $\mu\text{m}$ , alteração que não atingiu significância estatística. Na análise por quadrantes, a espessura da CFN peri-papilar do quadrante superior baixou, em média, 7  $\mu\text{m}$ . No entanto, estas alterações na avaliação pelo OCT estão dentro da margem de erro do aparelho, que é 7  $\mu\text{m}$ . Nenhum dos três parâmetros usados para avaliar a densidade do cristalino se alteraram significativamente com a terapêutica, e o mesmo aconteceu para a medição do ângulo irido-corneano pelo Pentacam® (Quadro 10).

Fez-se uma avaliação individual de cada fármaco e das suas associações com cada parâmetro avaliado, não tendo sido encontrada qualquer associação estatisticamente significativa (resultados não apresentados).

#### 4. DISCUSSÃO e CONCLUSÕES

Foi possível recrutar para o nosso estudo 31 indivíduos VIH+ com indicação para iniciar terapêutica TARc (que na maioria dos casos foi iniciada na primeira semana após a nossa avaliação). Apesar de pequena, a população do estudo apresenta características semelhantes à da população VIH+ residente em Portugal. Os dados dos nossos doentes foram comparados com todos os dados disponíveis no último relatório sobre a infecção VIH/SIDA em Portugal do Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2013). O relatório indica que a 31 de Dezembro de 2012 se encontravam notificados 42 580 casos de doentes VIH+ residentes em Portugal; destes, 73,4% eram homens (31 255), 26,6% eram mulheres (11 312) e em 13 casos o sexo era desconhecido. No nosso estudo, 68% eram homens (21/31) e 32% mulheres (10/21). Nos dados do INSA, a idade média de diagnóstico da infecção pelo VIH era de 36,1 anos com uma mediana de 34 anos; na nossa população a idade média na altura do diagnóstico foi de 36,2 anos e a mediana de 33 anos. O modo de transmissão também foi semelhante; nos dados notificados ao INSA 47% apresentava transmissão sexual heterossexual, 39% toxicodependente EV e 14% sexual homo ou bissexual; no nosso estudo, eram de 55%, 32% e 13%, respetivamente. Os nossos valores estão de acordo com a tendência epidemiológica dos últimos anos, em que tem havido um aumento do número de casos de transmissão sexual heterossexual, diminuição da transmissão toxicodependente EV e ligeiro aumento da transmissão sexual homo ou bissexual. Em Portugal, a grande maioria das infeções são pelo VIH tipo I com apenas 3,4% com o VIH tipo II; estes dados estão de acordo com o nosso estudo, em que apenas 1 caso em 31 (3%) era devido ao VIH tipo II. O estadio clínico também foi semelhante nos dois grupos. Nos dados no INSA, 48,8% eram portadores assintomáticos, 10,4% eram sintomáticos não-SIDA e 40,8% estavam no estadio SIDA; no nosso estudo, as percentagens foram 42%, 26% e 32%, respetivamente. A maior prevalência de doentes com categoria clínica B (casos sintomáticos não-SIDA) no nosso estudo explica-se por o estudo ter sido feito em ambiente hospitalar, onde os doentes VIH+ internados têm habitualmente alguma complicação da doença. A principal diferença encontrou-se na

#### 4. Discussão e Conclusões

origem geográfica. Cerca de 79% dos casos notificados em Portugal são em indivíduos de origem portuguesa; apenas 55% dos nossos participantes eram de origem portuguesa (17/31). No entanto, existe uma proporção crescente de diagnóstico VIH+ feita em doentes com origem geográfica fora de Portugal. No nosso estudo, a naturalidade fora de Portugal esteve associada a idade mais avançada, diagnóstico da infeção VIH+ recente e a transmissão heterossexual, que representa o peso dos indivíduos com origem africana subsaariana. Tendo em conta o exposto, pode considerar-se que população do nosso estudo é globalmente representativa da população VIH+ residente em Portugal.

A terapia antirretroviral foi iniciada ou reiniciada em média 7,7 anos após a infeção, quando os valores de linfócitos T CD4+ eram, em média, de 139 células/ $\mu$ l e a carga viral de 522 000 cópias de RNA viral/ $\mu$ l. Na nossa população, a terapêutica foi iniciada numa fase muito avançada da doença; as recomendações portuguesas para o tratamento da infeção por VIH tipo I e VIH tipo II de 2012 (Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, 2012) indicam que a TARc deve ser iniciada em todos os doentes VIH+ com contagens de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/ $\mu$ l. Como o nosso estudo foi realizado em ambiente hospitalar, muitos dos que iam iniciar TARc estavam internados com estadio avançado da infeção pelo VIH e com infeções oportunistas por níveis de linfócitos CD4+ muito baixos, pelo que existe um viés de referenciação. De igual forma, metade dos doentes do nosso estudo estavam com anemia e o valor da hemoglobina estava associada ao nível de linfócitos CD4+, o que para além de ser comum (J. A. Mata-Marín *et al*, 2010), também se deve ao estado avançado da infeção. A prevalência de antecedentes pessoais sistémicos foi baixa na maioria dos doentes, com a hepatite C a ser a mais prevalente, pois alguns doentes em que a infeção pelo VIH se deveu ao consumo de estupefacientes por via EV, também estavam co-infetados pelo vírus da Hepatite C. Os nossos resultados também confirmam que indivíduos VIH+ do sexo feminino e com mais escolaridade controlam melhor a doença. Os doentes com menos escolaridade tiveram mais alterações no segmento anterior e anexos, mas o mesmo não aconteceu no segmento posterior. Uma explicação possível para este dado é que, por as alterações anteriores serem visíveis e provocarem sintomas, os indivíduos com mais escolaridade as valorizem de forma diferente e procurem o seu tratamento mais cedo.

#### 4. Discussão e Conclusões

Os participantes no nosso estudo foram divididos em dois grupos: início e reinício de TARc. De forma expectável, no segundo grupo existiam sobretudo indivíduos com origem portuguesa, com modo de transmissão toxicodependente EV, diagnóstico mais antigo e estadio da doença SIDA. Confirma-se a dificuldade em tratar os doentes VIH+ infetados devido ao consumo de drogas por via EV (e que representam o início da epidemia de SIDA em Portugal) e que têm adesão muito fraca à TARc (Evan Wood *et al*, 2008) (B. M. Mathers *et al*, 2010).

Após um período em que foram publicados centenas de artigos sobre as complicações do VIH/SIDA no segmento anterior e posterior do olho, os estudos tornaram-se mais raros, pois na era pós-TARc as complicações oculares tornaram-se mais incomuns. No entanto, o *National Eye Institute* dos *National Institutes of Health* americanos (Bethesda, Maryland), financiou um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos das alterações na epidemiologia da infeção pelo VIH nas complicações oculares do VIH/SIDA. Este estudo, chamado de *Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS* (LSOCA) é um estudo prospetivo observacional multicêntrico conduzido pelo *Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group* (SOCA Research Group). O estudo foi inteiramente realizado na era pós-TARc com doentes recrutados desde setembro de 1998 (inicialmente até 2003, mas o estudo já foi prolongado diversas vezes). Até dezembro de 2008, participavam no estudo 2221 doentes nos vários estadios da doença e, para além de uma história clínica com questionário de qualidade de vida e exame oftalmológico completo, foi feita avaliação da sensibilidade ao contraste e dos campos visuais. Apesar de não ser avaliada a visão cromática, este estudo multicêntrico foi a base para muitos dos artigos publicados sobre as complicações oculares do VIH/SIDA na era da TARc. Os resultados publicados por este grupo confirmam a prevalência muito baixa de manifestações oculares do VIH/SIDA. Para além da retinite a CMV, que é prevalente nos doentes gravemente imunocomprometidos, todas as outras infeções oportunistas são extremamente raras, quer no segmento anterior, quer no segmento posterior (Douglas A. Jabs *et al*, 2007) o que está de acordo com os nossos resultados. Apenas um doente enviado da consulta de Infeciologia foi excluído do estudo por apresentar retinite a CMV.

#### 4. Discussão e Conclusões

No nosso estudo, 63% dos indivíduos apresentavam alterações no segmento anterior e anexos. No entanto, apenas cerca de 38% destas alterações correspondiam a complicações da infecção pelo VIH (24% do total de participantes): 6 olhos com alterações microvasculares conjuntivais, 4 olhos com blefarite e 4 com tricomegália e 1 olho com queratite infecciosa. Um estudo de Ali *et al* de 2007 estimava que cerca de 25% dos indivíduos VIH+ apresentavam complicações da infeção no segmento anterior e anexos (R. Ali *et al*, 2007), o que está de acordo com os nossos resultados. Na era pré-TARc, Engstrom *et al* revelaram que a microvasculopatia conjuntival, caracterizada por microaneurismas, dilatação segmentária das vénulas com dilatação das arteríolas e envolvendo a conjuntiva bulbar peri-límbica inferior, estava presente em até 75% dos doentes VIH+ com imunodepressão grave e que apresentava uma boa correlação com a existência de retinopatia do VIH. No nosso estudo, esta microvasculopatia foi apenas diagnosticada em 10% dos doentes, provavelmente por a maioria não estar gravemente imunodeprimida. A tricomegália assim como a blefarite foram diagnosticadas em 4 olhos. A tricomegália adquirida (hipertricrose das pestanas) foi descrita em doentes VIH+ e com outras formas de imunossupressão (M. Almagro *et al*, 2003), a sua fisiopatologia e prevalência precisa são desconhecidas, mas o início de terapêutica antirretroviral parece diminuir o crescimento dos cílios (M. H. Kaplan *et al*, 1991). Diversos artigos demonstraram que a blefarite é mais frequente nos doentes VIH+ devido às deficiências na imunidade celular e apresenta manifestações mais graves também pela ocorrência de olho seco. No entanto, nenhum dos nossos doentes apresentou queixas objetivas de nenhuma patologia no segmento anterior ou anexos, o que pode explicar o facto de elas terem sido pouco diagnosticadas.

Na fundoscopia, foram detetados 10 olhos com retinopatia do VIH, 15 olhos com alterações vasculares (engurgitamento venoso, estreitamento vascular e hemorragias) e 6 olhos com defeitos na CFN (6 olhos tinham algumas destas alterações em simultâneo). Conhecendo a elevada prevalência de anomalias na aterogénese e nos pequenos vasos dos doentes VIH+, é provável que estas alterações vasculares sejam manifestações da microvasculopatia e disfunção neuro-retiniana associada. Em 1995, Douglas A. Jabs estimou que a microvasculopatia também possa ser responsável por um aumento de acidentes vaso-oclusivos retinianos (oclusão venosa e arterial) nos doentes

#### 4. Discussão e Conclusões

VIH+; no nosso estudo, apesar de não haver história de diminuição súbita da acuidade visual, dois olhos tinham engurgitamento venoso que pode ser sinal de um evento venoso vaso-oclusivo antigo.

As alterações no fundo ocular não se relacionaram com o estadio da infecção pelo VIH (tempo de evolução, estadio clínico, níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral) nem com a maioria dos parâmetros oculares avaliados (acuidade visual, sensibilidade ao contraste, visão cromática e campos visuais). A única exceção foram os doentes com retinopatia do VIH que tiveram piores resultados na avaliação campimétrica. Existe, portanto, uma baixa correlação entre os sinais fundoscópicos da microvasculopatia/DNR e manifestações funcionais (alterações na sensibilidade ao contraste, visão cromática e campos visuais). No nosso estudo, a maioria dos doentes apresentou ótimas acuidades visuais, embora os resultados na sensibilidade ao contraste, visão cromática e campos visuais estivessem alterados em 45 a 76% dos participantes. Nos últimos 25 anos, foram publicados dezenas de estudos que avaliaram a função visual dos indivíduos VIH+ sem retinopatia infecciosa e todos eles foram unânimes em afirmar que a função visual nestes doentes está muito alterada. No entanto, poucos conseguiram encontrar uma relação direta entre as alterações no fundo e essas disfunções.

Um estudo de Quiceno *et al* em 1992 encontrou alterações na VC e SC de doentes VIH+ quando comparados com indivíduos saudáveis, mas não comparou os doentes VIH+ com ou sem retinopatia do VIH. Em 1994, Geier e associados publicaram um artigo em que descreveram uma associação entre a gravidade da retinopatia do VIH (avaliada pelo número de exsudados algodinosos) e disfunção da VC. No entanto, não foram estudados outros fatores conhecidos que influenciam a retinopatia do VIH, como o estadio da doença ou os níveis de linfócitos T CD4+ (W. R. Freeman *et al*, 1989). Assim, não se pode confirmar que as disfunções na VC se deveram à retinopatia do VIH ou ao estadio da infecção. Como não existem medições objetivas da microvasculopatia/DNR e retinopatia do VIH, torna-se muito difícil avaliar a sua influência nas alterações oculares. Recentemente, usando a população do LSOCA, foram publicados dois estudos por Kalyani e Gangaputra *et al* que avaliaram a relação

#### 4. Discussão e Conclusões

entre a SC, campos visuais e o calibre dos vasos retinianos, que também está alterado em outras formas de microvasculopatia, como a retinopatia diabética. Os estudos concluíram que nos doentes VIH+, uma diminuição da relação entre o calibre da arteríola/vénula estava associada a mortalidade aumentada e a piores resultados na avaliação campimétrica mas não na sensibilidade ao contraste que muitos estudos mostraram estar alterada em doentes VIH+ com infecção avançada e microvasculopatia. Estes resultados parecem indicar que, nos indivíduos VIH+, a diminuição do calibre das arteríolas retinianas pode não estar diretamente relacionada com a microvasculopatia e alterações da sensibilidade ao contraste associadas, não sendo um bom marcador da microvasculopatia/DNR. No nosso estudo não foi possível realizar a avaliação do calibre dos vasos retinianos, porque são necessários *softwares* semi-automáticos específicos (IVAN da Universidade do Wisconsin ou o Singapore “I” Vessel Assessment (SIVA) da Universidade Nacional de Singapura) que apenas se encontram disponíveis em grandes centros universitários de investigação em oftalmologia.

No nosso estudo, praticamente todos os doentes apresentaram acuidades visuais iguais ou superiores a 10/10 na escala decimal, o que confirma os resultados do LSOCA que demonstram que nos doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa, a acuidade visual é quase sempre normal. No entanto, existiu uma tendência fraca para os doentes com infecção VIH mais avançada terem pior acuidade visual. Os resultados do LSOCA mostram que a acuidade visual é pior em doentes com história de infeções oportunistas ou com pior score de Karnofsky, ambos sinais de infecção mais avançada (William R. Freeman *et al*, 2008). Contrariamente à acuidade visual, a sensibilidade ao contraste encontrava-se alterada em 23 a 45% dos olhos e 16 a 39% dos indivíduos, consoante a metodologia usada. Estes resultados são dificilmente comparáveis com os dos outros estudos realizados em VIH+, visto a maioria deles usar a tabela de Pelli-Robson que testa apenas uma gama muito baixa de frequências espaciais. Se compararmos o nosso estudo com o único realizado em doentes VIH+ com avaliação da SC em várias frequências espaciais (A. J. Mueller *et al*, 1997) verificamos que os maiores erros encontrados foram nas frequências espaciais mais elevadas, o que também foi o caso no nosso estudo (a SC nos 18 cpg estava alterada em 34% dos olhos estudados). Isto parece indicar que a causa das alterações na SC é disfunção retiniana e não uma neuropatia

#### 4. Discussão e Conclusões

ótica, pois esta afeta sobretudo as frequências espaciais baixas (A. A. Sadun *et al*, 2009).

Os resultados do LSOCA realizados com a tabela de Pelli-Robson, indicam que nos doentes VIH+ recrutados sem retinite, a prevalência de SC anormal foi de 12%. Essa percentagem subiu com a diminuição dos níveis de linfócitos T CD4+, chegando o *odds ratio* a 1,5 para SC anormal com linfócitos T CD4+ abaixo de 50 células/ $\mu$ l. Nesse estudo de Freeman e colaboradores, encontrou-se uma diminuição progressiva dos valores de SC com a diminuição dos níveis de linfócitos T CD4+, mas que não se mantinha após ajuste para a acuidade visual. Nos nossos doentes, as alterações na sensibilidade ao contraste foram mais prevalentes do que nos doentes do LSOCA e também se encontrou uma correlação forte entre pior sensibilidade ao contraste e valores de linfócitos T CD4+ mais baixos, que se manteve após ajuste para os todos os fatores de confusão (idade, concentração de hemoglobina e acuidade visual), mas apenas nas frequências espaciais de 6 e 12 cpg. Apesar de ser difícil comparar a SC avaliada pelas tabelas de Pelli-Robson e pelo CSV-1000, a frequência espacial dos 3 cpg é a que mais se aproxima das tabelas de Pelli-Robson: como no LSOCA, também no nosso estudo a correlação perdeu-se após ajuste para os fatores de confusão nesta frequência espacial. Nos 18 cpg, a relação SC/Linfócitos T CD4+ não se manteve após o ajuste para os fatores de confusão, o que é explicado por esta frequência espacial estar muito dependente da acuidade visual. Assim, os nossos resultados parecem confirmar a ideia generalizada de que microvasculopatia/DNR que se manifesta por pior sensibilidade ao contraste parece piorar com o avanço da infecção e a descida dos valores de linfócitos T CD4+. A avaliação da sensibilidade ao contraste, sobretudo nas frequências espaciais de 6 e 12 cpg parece ser a mais útil para caracterizar a microvasculopatia/DNR. Um estudo de Gary N. Holland e associados com resultados do LSOCA, encontrou SC anormal em 16,8% dos indivíduos e uma relação forte com a mortalidade, mesmo após ajuste para fatores de confusão. Concluíram-se que a SC era um bom marcador da microvasculopatia/DNR e que parecia apresentar relação com a microvasculopatia em outros órgãos com aumento da mortalidade.

#### 4. Discussão e Conclusões

As anormalidades da visão cromática em indivíduos VIH+ foram estudadas pela primeira vez por Quiceno e associados em 1992, usando o teste de Farnsworth-Munsell 100. A população do estudo foi dividida em quatro grupos (HIV-, portadores assintomáticos, sintomáticos não SIDA e SIDA) e encontraram-se valores de  $\sqrt{\text{TES}}$  maiores nos doentes com SIDA quando comparados com os outros grupos, mas não num eixo cromático específico. Um estudo de Geier e associados em 1993, que usou um aparelho computadorizado complexo para a avaliação da visão cromática, apenas disponível em alguns centros de investigação, encontrou um defeito não quantificado na sensibilidade cromática de indivíduos VIH+ (sobretudo no eixo azul-amarelo: sinal de doença retiniana) quando comparados com indivíduos VIH- (S. A. Geier *et al*, 1993); mais tarde foi publicado outro estudo com a mesma metodologia em que foi encontrada uma associação entre o número de exsudados algodonosos na retinopatia do VIH, concentração sérica de linfócitos T CD4+ e disfunções na VC, mas não foi avaliado o estadió clínico da doença. (S. A. Geier *et al*, 1994). Mueller e associados avaliaram doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa e valores medianos de linfócitos T CD4+ de 173 células/ $\mu\text{l}$  e encontraram visão cromática anormal em 29,4% dos doentes; neste estudo não se encontraram relações entre nenhum dos parâmetros da infecção avaliados (incluindo a hemoglobina, hematócrito, linfócitos T CD4+ e  $\beta$ 2-microglobulina) e mais anormalidades da visão cromática. Em contrapartida, outro estudo (J. Sommerhalder *et al*, 1998) que também avaliou a VC com um método computadorizado, encontrou uma tendência para pior ou melhor VC com descidas ou subidas dos níveis de linfócitos T CD4+. Na era pós-TARc, Shah *et al* encontraram disfunção na VC (avaliada pelo FM-100) em 9,9% dos indivíduos VIH+ sem retinopatia infecciosa mas não encontraram relação com os níveis de linfócitos T CD4+, carga viral ou score de Karnofsky. No nosso estudo, encontraram-se anormalidades na visão cromática em 68% dos indivíduos e não se encontraram relações entre o valor de  $\sqrt{\text{TES}}$  e nenhum dos outros parâmetros avaliados com exceção da idade. Se, por um lado, os valores de VC anormal muito elevados podem ser explicados pelo estadió muito avançado da doença em alguns dos nossos doentes, por outro lado é verdade que o teste de FM-100 é um teste complexo, que exige muita concentração na sua realização e que tem um efeito de aprendizagem importante (M. E. Breton *et al*, 1988). Assim, a elevada prevalência de VC anormal nos nossos doentes também se deve às características intrínsecas do teste. No entanto, os

#### 4. Discussão e Conclusões

nossos resultados confirmam os resultados da maioria dos estudos recentes com doentes VIH+ que não detetaram associações significativas entre as alterações da visão cromática, o estadio da infeção ou a microvasculopatia/DNR. Provavelmente por ser um exame demorado e de difícil realização e por as alterações na VC nunca terem sido associadas de forma definitiva à infeção pelo VIH e microvasculopatia/DNR, o estudo LSOCA não avalia a visão cromática.

Muitos estudos realizados em doentes VIH+ sem retinopatia infecciosa detetaram alterações nos campos visuais. Pensa-se que estes defeitos se devam à microvasculopatia/DNR. O efeito da doença retiniana parece afetar sobretudo as camadas mais internas da retina – o que foi comprovado por vários estudos com eletrorretinografia – provocando defeitos na camada de fibras nervosas. No nosso estudo, 76% dos olhos apresentavam alterações em pelo menos um dos dois índices do Octopus® usados na avaliação da campimetria (MD e sLV), mas apenas 52% dos olhos tinham alterações nos dois índices em simultâneo. Não se encontrou relação entre as alterações em nenhum dos índices e os outros parâmetros avaliados, para além de uma associação fraca com o valor da hemoglobina e da associação entre alterações na VC, SC e PEC. Todos os estudos usados para comparação usaram metodologia diferente na avaliação dos campos visuais; a maioria usou o Humphrey Field Analyser® (HFA) e nenhum estudo avaliou os doentes com o Octopus® 900 usado por nós. No entanto, usámos o mesmo programa usado no HFA (o programa 24-2) que nos permite comparar alguns resultados.

O Estudo LSOCA encontrou desvios médios (equivalente ao MD do Octopus®) anormais em 39% dos olhos testados e um *pattern standard deviation* (equivalente ao sLV do Octopus®) anormal em 33% dos olhos testados. Os doentes com hemoglobina mais baixa e piores scores de Karnofsky tiveram piores resultados campimétricos, mas não se encontrou associação entre anormalidades nos campos e linfócitos T CD4+. Em contrapartida, Plummer *et al*, usando o HFA com a perimetria automatizada branco/branco e perimetria automatizada azul/amarelo, detetou erros campimétricos em cerca de 50% dos indivíduos VIH+ com diminuição global da sensibilidade e excentricidade aumentada quando comparados com os indivíduos VIH-;

#### 4. Discussão e Conclusões

também encontrou mais erros (nos dois testes) no grupo de doentes VIH+ com linfócitos T CD4+ <500 células/ $\mu$ l do que no grupo de doentes VIH+ com linfócitos T CD4+ >500 células/ $\mu$ l. Em 1999, Sample e associados, também com o programa 24-2 do HFA, tentaram caracterizar o defeito campimétrico e demonstraram que a alteração mais comum era perda do campo visual periférico com lesões sobretudo na retina inferior e preservação do feixe papilo-macular. Neste estudo, não foram encontradas correlações entre os índices campimétricos e os valores de linfócitos T CD4+. No nosso estudo, os defeitos campimétricos foram muito prevalentes e todos os defeitos encontrados estavam na periferia e nunca afetaram o feixe maculo-papilar, o que está de acordo com os resultados da maioria dos outros estudos. Mueller e associados também usaram o programa 24-2 do HFA e encontraram defeitos campimétricos em 21,6% dos indivíduos VIH+ sem retinite (avaliados através do defeito médio). Das possíveis associações, apenas encontraram correlação entre piores índices na perimetria automatizada e pior sensibilidade ao contraste. Estudos que usaram a perimetria de dupla-frequência (FDT) ou outros tipos de avaliação campimétrica, não podem ser usados na análise dos nossos resultados.

No nosso estudo, os indivíduos que tiveram pior desempenho num dos testes efetuados (SC, VC ou campos visuais) tendencialmente também tinham pior desempenho nos outros. Tal deve-se muito provavelmente a disfunções cognitivas nos doentes VIH+. Plummer e associados demonstraram que muitos dos erros nos campos visuais dos doentes VIH+ se deviam, em parte, a disfunções cognitivas e não a doença retiniana (D. J. Plummer *et al*, 1999). Para todos os testes realizados (SC, VC ou campos visuais) a colaboração dos doentes é fundamental, e o cansaço e disfunção cognitiva influenciam negativamente o seu resultado (B. J. Craven, 1993) (K. Pesudovis *et al*, 2004) (F. G. Junoy Montolio *et al*, 2012). Para aumentar a fiabilidade dos resultados, a nossa avaliação foi sempre realizada pelo mesmo examinador. No entanto, isso implicou avaliações no mesmo dia, ao longo de aproximadamente 2 a 3 horas, o que pode ter aumentado o efeito do cansaço em alguns doentes.

#### 4. Discussão e Conclusões

No nosso estudo, não foi efetuada nenhuma avaliação laboratorial que pudesse demonstrar a existência de microvasculopatia extra ocular. Para além de não existirem muitos estudos que avaliaram a existência de microvasculopatia em outros órgãos, existem poucos marcadores que poderiam ser usados neste contexto. Um órgão que é frequentemente afetado pela infecção pelo VIH é o rim: as manifestações podem ir da nefropatia associada ao VIH até manifestações iatrogénicas da TARc. A nefropatia associada ao VIH caracteriza-se pela existência de uma síndrome nefrótica com proteinúria, azotémia, hipoalbuminémia e hiperlipidémia em doentes com níveis de linfócitos T CD4+ baixos. No entanto, pensa-se que a nefropatia associada ao VIH se deva a lesão ao nível do epitélio tubular e glomerular renal e não nos vasos renais, pelo que a existência desta doença, associada ao grau de imunossupressão, não está diretamente associada à microvasculopatia renal. O estudo de Gary N. Holland sobre mortalidade e anomalias da SC em doentes VIH+, encontrou uma associação entre SC anormal (usada como marcador da microvasculopatia retiniana) e presença de doença renal (avaliada pela história clínica, proteinúria de 2+ ou mais ou taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min), doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. Também encontrou uma associação entre SC anormal e mortalidade que se manteve mesmo após ajuste para estas doenças, o que parece indicar que a mortalidade estava aumentada devido à microvasculopatia em órgãos extra oculares. No entanto, não foram usadas medições objetivas do grau de microvasculopatia sistémica, nomeadamente renal, o que não permite confirmar que o mesmo processo patológico existente no olho tenha provocado doença microvascular sistémica e aumento da mortalidade. Futuros estudos poderão ser realizados para avaliar a existência de anormalidades na sensibilidade ao contraste, visão cromática ou campos visuais e alterações em outros marcadores de doenças sistémicas não infecciosas com prevalência aumentada em doentes VIH+, como por exemplo, proteinúria e microalbuminúria na doença renal, proteína c-reativa para avaliar o estado pró-inflamatório ou densitometria óssea para avaliar a presença de osteoporose.

Após midríase farmacológica realizou-se a avaliação com a tomografia de coerência ótica. Diferentes métodos têm sido usados na avaliação e documentação da morfologia retiniana nos doentes VIH+, muito especialmente na análise da CFN. O

#### 4. Discussão e Conclusões

primeiro estudo realizado, reportou uma perda generalizada de axónios em nervos óticos de doentes VIH+ avaliados *post mortem* com recurso à avaliação histológica e análise da morfologia com um sistema assistido por computador (W. N. Tenhula *et al*, 1992). Foram depois realizadas avaliações em doentes vivos com recurso a fotografias do segmento posterior e avaliação da CFN por um perito na área (F. M. Honrubia *et al*, 1994); no entanto, as avaliações da CFN por fotografias assentam sobretudo na interpretação subjetiva das imagens. Plummer e associados avaliaram a CFN com recurso à oftalmoscopia confocal de varrimento laser (HRT; *Heidelberg retinal tomograph*) e reportaram um adelgaçamento da CFN em doentes VIH+. Em 2007, Besada e associados também usaram o HRT mas completaram os resultados com recurso à polarimetria de varrimento laser (GDx; *Glaucoma diagnosis*) e também detetaram uma diminuição marcada da CFN em doentes VIH+. No mesmo ano, Kozak e associados publicaram um artigo em que referiam uma diminuição da CFN em doentes VIH+ através do uso do GDx. No entanto, a maioria dos estudos mais recentes tem sido realizado com recurso à tomografia de coerência ótica (OCT) por este ser um método fácil de usar, rápido, muito preciso e amplamente disponível na prática clínica.

O OCT Stratus™ foi usado em duas medições nos nossos doentes: espessura foveal e da camada de fibras nervosas. A espessura foveal não se encontrava significativamente alterada nos doentes VIH+ quando comparada com a população de controlo (os 5 µm de diferença entre os dois grupos estão dentro da margem de erro do aparelho usado). Um estudo de Arantes e colegas comparou grupos de doentes VIH+ e VIH- e também não encontrou diferenças estatisticamente significativas na espessura macular (fóvea) entre os doentes VIH+ e VIH-. Nesse estudo, foi feita avaliação dos campos visuais e de outros parâmetros, não tendo sido encontradas quaisquer relações entre espessura macular (todos os quadrantes ETDRS, incluindo a fóvea) e os outros parâmetros estudados. Também no nosso estudo, nenhum parâmetro avaliado esteve associado a espessura foveal mais espessa ou mais fina. Estes resultados são expectáveis visto que a fóvea é a principal zona da retina responsável pela acuidade visual que não parece estar afetada nos indivíduos VIH+. Assim, é de esperar que a espessura da mácula e especialmente da fóvea não estejam alteradas. No entanto, verificou-se que os doentes com alterações vasculares visíveis na retinografia (retinopatia do VIH,

#### 4. Discussão e Conclusões

engurgitamento venoso, estreitamento vascular e hemorragias) ou defeitos na CFN tinham espessuras foveais mais finas do que os doentes que não apresentavam essa alteração. Para além do estudo de Arantes e colegas, não encontramos nenhum outro estudo que avaliasse a espessura macular em doentes VIH+. Estudos realizados em outras doenças retinianas vasculares, como a retinopatia falciforme, mostraram adelgaçamento macular quando comparados com doentes saudáveis, mesmo em doentes sem manifestações de retinopatia falciforme (168. Q. V. Hoang *et al*, 2011). Os autores concluíram que as alterações microvasculares maculares nos doentes com anemia das células falciformes podiam alterar a espessura macular. É possível que nos doentes VIH+ os fenómenos microvasculares visíveis na retinografia também alterem a espessura macular, mas não o suficiente para alterar a acuidade visual. Estudos maiores e a longo prazo, com utilização de OCT com maior definição (*Spectral Domain*) e avaliação imagiológica da vasculatura retiniana, são necessários para estudar melhor estas alterações.

De acordo com o que tem sido demonstrado na maioria dos estudos com análise da CFN peripapilar em doentes VIH+, os nossos doentes VIH+ também apresentavam uma diminuição global da espessura da CFN. Não foi possível usar uma população de controlo, pelo que teve de ser feita comparação usando a base de dados do aparelho e com uma população normal descrita na literatura. Apesar de as espessuras da CFN não estarem muito diminuídas (apenas 4 olhos estavam abaixo do p5 para a espessura média da CFN) quando os nossos participantes foram comparados com a população normal reportada por J. Huang e colaboradores, 32 olhos (52%) tinham CFN fina de acordo com os critérios do estudo (contra um valor expectável de cerca de 16%). Os resultados tornam-se mais significativos visto que ambos os grupos (CFN fina ou normal) tinham características demográficas semelhantes. Verificámos também que os doentes com espessura da CFN fina tinham tendencialmente valores de linfócitos T CD4+ mais baixos do que os doentes com CFN normal e que o tempo de evolução da infecção pelo VIH também era maior (este último sem significância estatística). Kozak e colaboradores publicaram o primeiro estudo com avaliação da CFN pelo OCT em doentes VIH+ e demonstraram que a diminuição da espessura da CFN ocorria sobretudo em indivíduos VIH+ com doença mais avançada (expressa por níveis de linfócitos T

#### 4. Discussão e Conclusões

CD4+ abaixo das 100 células/ $\mu$ l). O mesmo grupo publicou resultados em 2007 com o GDx que confirmavam que a espessura da CFN estava diminuída em doentes com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo das 100 células/ $\mu$ l. Usando os mesmos grupos, Arantes e colaboradores também encontraram uma diminuição da CFN nos doentes com linfócitos T CD4+ abaixo das 100 células/ $\mu$ . Estas alterações não parecem ser afetadas pela idade, visto que um estudo feito em crianças VIH+ usando o OCT encontrou diminuição marcada da espessura da CFN nas crianças com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 100 células/ $\mu$ l (M. M. Moschos *et al*, 2007). Na análise desagrupada dos quatro quadrantes, verificámos que a diminuição da espessura se encontrava sobretudo nos quadrantes superior e temporal. Os resultados publicados têm sido díspares. Tanto Kozak e colaboradores como Kalyani e colaboradores encontraram uma diminuição na espessura sobretudo no quadrante temporal, enquanto Arantes e associados encontraram diminuição sobretudo no quadrante nasal. A diminuição no quadrante temporal descrita por nós parece ser a mais plausível em termos biológicos, visto refletir o feixe maculopapilar e tanto a visão cromática como a sensibilidade ao contraste são funções maculares e estavam muito alteradas nos nossos doentes. No entanto, esta diminuição no quadrante temporal não parece ser suficiente para afetar a acuidade visual ou o campo visual central, pois nem a acuidade visual foi afetado nem a foram encontrados defeitos campimétricos nos 10 graus centrais. No nosso estudo, encontrou-se uma associação direta entre baixas espessuras de CFN e alterações na sensibilidade ao contraste, sobretudo nas frequências espaciais mais elevadas. A doença microvascular/DNR dos doentes com baixos níveis de linfócitos T CD4+ altera as estruturas da retina interna com diminuição da camada de fibras nervosas, incluindo as que transmitem a função macular, provocando uma diminuição da sensibilidade ao contraste. Kalyani e colaboradores também encontraram relação direta entre a diminuição da espessura CFN e alterações na sensibilidade ao contraste. Apesar do quadrante temporal ser dos mais afetados por este adelgaçamento da CFN, não encontramos diferenças significativas na SC entre os doentes com espessura da CFN temporal fina ou normal.

#### 4. Discussão e Conclusões

A análise da densidade do cristalino foi efetuada com o Pentacam®. Apenas encontramos um estudo de Pathai e colaboradores que avaliou o aumento da densidade do cristalino com o Pentacam® em doentes VIH+ e que demonstrou que os indivíduos mais imunodeprimidos apresentavam um risco aumentado de maior densidade do cristalino. Um estudo de coorte com doentes VIH+ na Dinamarca (Line. D. Rasmussen *et al*, 2011) verificou que existia um risco aumentado de cirurgia de catarata em doentes VIH+ quando comparados com indivíduos VIH- (razão da taxa de incidência 1,87 (intervalo de confiança de 95%: 1,50-2,33) e que este risco era maior em doentes com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo das 200 células/ $\mu$ l e após o início da TARc. Kempen e associados, também encontraram no seu estudo um risco aumentado de cataratas em doentes VIH+ e concluíram que este se devia à inflamação contínua que ocorre nestes doentes. O cristalino também é um bom biomarcador do envelhecimento e alterações na sua densidade podem traduzir processos de envelhecimento. No nosso estudo, não foi usada nenhuma população de controlo de doentes VIH- com a mesma idade, pelo que não podemos concluir que existem alterações na densitometria do cristalino nos nossos doentes VIH+ quando comparados com uma população normal. Para além do mais, existem poucos estudos que usam o Pentacam® para a avaliação da densidade do cristalino e não existem valores normalizados. No entanto, puderam testar-se as hipóteses estatísticas. Nos nossos doentes, quer os níveis de linfócitos T CD4+, quer o tempo de infeção, não pareceram influenciar a densidade do cristalino. Também não se encontraram associações importantes entre maiores densidades do cristalino e nenhum dos parâmetros estudados, com exceção da hipermetropia e maior disfunção na visão cromática.

Cerca de uma semana após a primeira avaliação, os participantes no estudo iniciaram a TARc programada. Dos 31 indivíduos recrutados para a primeira avaliação, foi possível reavaliar 16 (52%), em média, 9 meses após o início da TARc. Não se registou a ocorrência de efeitos adversos graves da terapêutica, incluindo oftalmológicos. No entanto, dois doentes desenvolveram blefarite após o início da terapêutica, que pode ser explicado pela reconstituição imunitária; alguns estudos estimam que a sua prevalência seja superior em doentes com níveis de linfócitos T CD4+ mais elevados (S. Bekele *et al*, 2013). Um estudo italiano que comparou as

#### 4. Discussão e Conclusões

complicações oftalmológicas de 735 indivíduos VIH+ tratados com TARc (entre 1997 e 2003) com 838 indivíduos VIH+ sem terapêutica (entre 1988 e 1995) mostrou que o grupo tratado com TARc apresentava um risco aumentado de desenvolvimento de chalázio e blefarite (M. Accorinti *et al*, 2006). Outro estudo, realizado pouco depois do início da era da TARc, revelou que alguns doentes desenvolviam blefarite e chalázio após o início da terapêutica (P. Tarso Dualiby *et al*, 2000). Na fundoscopia também se registaram algumas alterações. Os dois doentes que apresentavam retinopatia do VIH (exsudados algodonosos e hemorragias) ficaram sem alterações fundoscópicas, tendo existido involução total da doença; dois olhos tinham hemorragias antes da TARc (forma menos grave/incompleta da retinopatia do VIH) e também houve regressão. As outras alterações vasculares detetadas no fundo do olho (engurgitamento venoso, estreitamento vascular) assim como os defeitos na CFN, não se alteraram com a TARc. Estes resultados confirmam que as alterações hemorrágicas observadas antes do início da TARc e que são, em parte, responsáveis pela microvasculopatia/DNR, não se alteram com a terapêutica, tal como foi descrito por vários autores (M. C. Lim *et al*, 2001) (173. D. T. Goldenberg *et al*, 2002) (Alisa Kim *et al*, 2006) (Hajir Dadgostar *et al*, 2006). No entanto, a retinopatia do VIH é raramente observada após o início da TARc, o que indica que outros processos para além das alterações hemorrágicas, e que levam à isquemia focal e formação de exsudados algodonosos, parecem melhorar com a TARc.

Os exsudados algodonosos na retinopatia do VIH, são semelhantes aos existentes em outras doenças retinianas e sistémicas e devem-se a isquemia das camadas superficiais da retina (A. M. Mansour *et al*, 1988); chegaram a ser a manifestação oftalmológica mais frequentemente encontrada em doentes VIH+ e a sua prevalência aumenta com a diminuição da imunidade (Douglas A. Jabs *et al*, 1989). A fisiopatologia dos exsudados algodonosos e hemorragias retinianas nos doentes VIH+ nunca foi totalmente esclarecida. Sabe-se que a microvasculopatia retiniana é comum nos indivíduos VIH+ e que se manifesta por diminuição do lúmen dos capilares, perda de pericitos e espessamento da membrana basal (A. G. Palestine *et al*, 1984) (J. S. Pepose *et al*, 1985). No entanto, para existir retinopatia do VIH, são necessários fatores adicionais como variações no fluxo sanguíneo e outras alterações não totalmente esclarecidas.

#### 4. Discussão e Conclusões

É conhecido que a microvasculopatia e disfunção neuroretiniana associada causam alterações na sensibilidade ao contraste, visão cromática e nos campos visuais. Ao nosso melhor conhecimento, nenhum estudo avaliou essas manifestações da microvasculopatia, nos mesmos doentes, antes e depois da TARc. Se por um lado é verdade que a retinopatia do VIH (ou seja, a manifestação fundoscópica da microvasculopatia) desaparece com a TARc, tal como foi demonstrado no nosso estudo, também é verdade que, pelo menos em parte, as alterações microvasculares e a disfunção neuroretiniana não se alteram com a terapêutica. Os nossos resultados confirmaram essa hipótese, visto que nenhuma das alterações na SC, VC e campos visuais se alteraram significativamente antes e depois do início da terapêutica. Houve uma redução global de todos os índices de avaliação dos campos visuais (apenas a redução do sLV foi estatisticamente significativa) provavelmente devida ao efeito de aprendizagem. Nenhum dos outros parâmetros se alterou de forma significativa o que nos indica que a microvasculopatia/DNR se mantém após o início da TARc. Os nossos resultados também mostraram que a subida dos linfócitos T CD4+ não teve influência na SC e que se manteve a correlação positiva entre níveis de linfócitos T CD4+ mais elevados e melhor resultado no teste de sensibilidade ao contraste. Isto indica que os doentes com microvasculopatia/DNR mais grave antes da TARc mantêm as mesmas alterações na SC, apesar da subida dos linfócitos T CD4+ e da reconstituição imunitária. Os estudos que avaliaram o calibre dos vasos retinianos na população do LSOCA estimaram que os efeitos pró-aterogénicos e pró-inflamatórios da TARc provocavam diminuição no calibre dos vasos retinianos; Pathai e colaboradores, numa população de indivíduos VIH+ na África do Sul, confirmaram esses resultados. No nosso estudo, a TARc e recuperação da imunidade levaram a estabilização da microvasculopatia/DNR avaliada através das alterações na SC, o que não entra em contradição com estes resultados, pois a medição do calibre das arteríolas retinianas não parece ser um marcador tão bom para a microvasculopatia como as alterações na SC, VC e campos visuais, que foram usadas em muitos estudos. Por outro lado, enquanto alguns estudos mostraram que a TARc, sobretudo os inibidores da protease, tinham um efeito pró-aterogénico com maior prevalência de doenças cardiovasculares (J. V. Baker *et al*, 2009), outros mostraram redução nos marcadores de ativação endotelial com a toma de TARc (A. C. Ross *et al*, 2008).

#### 4. Discussão e Conclusões

A análise da espessura foveal antes e depois do início da TARc revelou-nos que existiu um aumento muito ligeiro da sua espessura, mas dentro da margem de erro do aparelho. Estes resultados não são valorizáveis clinicamente, pois não existiu alteração de nenhum parâmetro de função foveol, nomeadamente acuidade visual. No caso de se considerar que houve de facto um aumento da espessura macular, esta poderá ser explicada por processos inflamatórios após a reconstituição imunitária que tenham sido responsáveis pela existência de formas muito ligeiras de edema macular difuso, que é frequente em processos inflamatórios do olho (N. N. Markomichelakis *et al*, 2004) e na uveíte de reconstituição imunitária. A espessura média da CFN diminuiu ligeiramente (mas sem atingir significância estatística) mas existiu uma redução significativa na espessura do quadrante superior da CFN, mas dentro da margem de erro do aparelho. Várias evidências apontam para uma perda generalizada de fibras nervosas retinianas com o envelhecimento, sobretudo no quadrante superior (R. S. Parikh *et al*, 2007). Se por um lado pode ter existido uma perda da CFN devido à avaliação ter sido realizada 9 meses após a primeira, por outro a redução normal na CFN é da ordem dos 0,16  $\mu\text{m}/\text{ano}$ , muito inferior à diminuição encontrada. Assim, a toma de TARc e a reconstituição imunitária podem ter acelerado a perda de CFN já existente nos indivíduos VIH+. Estudos adicionais com amostras maiores, período de seguimento mais longo e com recurso a OCT de última geração (com maior definição e menos margem de erro) são necessários para estudar esta conclusão.

O processo inflamatório associado à reconstituição imunitária após a TARc não influenciou a densidade do cristalino nos nossos doentes, medida pelo Pentacam®. O processo de envelhecimento prematuro, medido através da densidade do cristalino em doentes VIH+ por Pathai e colaboradores, não pareceu sofrer alterações com a TARc. À observação pela biomicroscopia do segmento anterior também, não identificámos nenhum caso de desenvolvimento da catarata nos nossos doentes. Rasmussen e colaboradores encontraram um risco aumentado de cirurgia de catarata em doentes VIH+ quando comparados com a população em geral, risco que era maior nos doentes com níveis de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu\text{l}$  e a fazer TARc. Goldberg *et al* estudaram os resultados a longo prazo da função visual em doentes VIH+ com retinite a CMV tratados com TARc e concluíram que o risco de formação de catarata

#### 4. Discussão e Conclusões

era maior nos doentes com uveíte de reconstituição imunitária ou nos doentes que nunca atingiram valores de linfócitos T CD4+ > 50 células/ $\mu$ l (D. E. Goldberg *et al*, 2003). O estudo de Thorne e associados examinou 1507 doentes com SIDA sem retinite recorrente, dos quais aproximadamente 80% estavam a fazer TARc e reportou prevalência de catarata em 3,6% (110/3013), algumas das quais devido a outras infeções oportunistas que não CMV. O estudo retrospectivo de Accorinti e colegas encontrou uma prevalência aumentada de uveíte (1,76% vs 0,47%) e de complicações oftalmológicas da idade, como catarata (11,97% vs 1,3%), glaucoma (37% vs 4%), retinopatia diabética e hipertensiva (23,9% vs 1,2%) nos doentes a fazer TARc quando comparados com os doentes sem TARc (anteriores a 1995). Para além do efeito de aumento da sobrevida na prevalência de complicações oftalmológicas da idade, os autores estimaram que poderia existir uma relação entre as alterações metabólicas induzidas pela TARc e uveíte induzida pela reconstituição imunitária na formação prematura de cataratas. Neste estudo, não foi feito ajuste para a idade, o que torna a interpretação dos resultados difícil. O estudo LSOCA, inteiramente realizado na era pós-TARc, demonstrou que a prevalência de catarata era rara e era sobretudo elevada nos doentes com retinite a CMV de longa evolução ou com outras complicações infecciosas do VIH. No nosso estudo, a toma de TARc não pareceu influenciar significativamente a densidade do cristalino avaliada de forma objetiva e reproduzível com o Pentacam<sup>®</sup> (B. J. Kirkwood *et al*, 2007); o Pentacam<sup>®</sup> permitiria detetar alterações mínimas na densidade do cristalino não observáveis à biomicroscopia.

Nenhum esquema terapêutico foi associado a alterações nos parâmetros oculares dos doentes VIH+. Com o início da terapêutica antirretroviral, surgiram alguns relatos de casos de alterações da visão cromática em doentes tratados com zidovudina (S. A. Geier *et al*, 1993) mas que nunca foram confirmados em estudos maiores. Existem evidência de que a terapêutica com TARc (especialmente alguns inibidores da protease) é tóxica para a função mitocondrial, resultando em miopatias esqueléticas, neuropatias periféricas, resistência à insulina e acidose láctica (A. Maagaard *et al*, 2009); outros estudos mostraram que alguns genótipos mitocondriais estão associados ao desenvolvimento da microvasculopatia e DNR nos doentes VIH+. Como a função mitocondrial é fundamental para a função visual (mutações no DNA mitocondrial levam

#### 4. Discussão e Conclusões

a doenças como a neuropatia ótica hereditária de Leber) poderia esperar-se que a toma de inibidores da protéase pudesse ter influência em alguns parâmetros visuais, mas tal não foi o caso. No nosso estudo, apenas dois doentes não foram medicados com inibidores da protease o que dificulta comparações com ou sem esta terapêutica.

Existem várias limitações no nosso estudo. Não foi usada nenhuma população de controlo de indivíduos VIH- nem de indivíduos VIH+ sem tratamento com TARc, que nos permitiria avaliar melhor se a TARc tinha ou não influência na microvasculopatia e parâmetros oculares associados. A dimensão da população do estudo também foi pequena, o que afetou a possibilidade de identificar algumas associações potenciais, como a influência de alguns fármacos nos parâmetros oculares. A avaliação foi realizada em ambiente hospitalar com muitos doentes com infeção VIH avançada, tendo existido um viés de referência. A avaliação oftalmológica efetuada também tem um elemento de subjetividade inerente; foram, no entanto, usados protocolos normalizados e a avaliação foi sempre feita pelo investigador principal o que minimizou este problema. Não foi possível avaliar outros parâmetros oculares, como a medição do calibre dos vasos retinianos que nos ajudaria a compreender as alterações nos pequenos vasos da retina com a TARc. A avaliação de outros parâmetros oculares, como a avaliação do endotélio pela microscopia especular, também nos permitiria avaliar outros biomarcadores oculares do envelhecimento e ver de que forma eles se alteravam com a TARc. No entanto, o nosso estudo foi o primeiro que avaliou as alterações em alguns parâmetros oculares antes e depois do início da TARc. Conseguiu-se comprovar que a gravidade da microvasculopatia/DNR e das suas manifestações estão associadas ao nível de imunodeficiência. Após o início da TARc, as manifestações da microvasculopatia e disfunção neuroretiniana associada, mantêm-se com igual gravidade ao que estavam antes da terapêutica, independentemente do valor de subida dos linfócitos T CD4. O nosso estudo também avaliou de forma objetiva a densidade do cristalino em doentes VIH+ antes e depois da terapêutica, tendo concluído que esta não parece alterar-se com a TARc e a reconstituição imunitária. A população do nosso estudo, apesar de pequena, apresentava características semelhantes às da população VIH+ residente em Portugal e notificada ao INSA, o que nos permite extrapolar os resultados obtidos para a população VIH+ residente em Portugal.

#### 4. Discussão e Conclusões

Em conclusão, realizámos uma análise transversal das complicações oculares num grupo de doentes VIH+ que iam iniciar TARc e observámos que a prevalência de complicações oculares infecciosas da infeção pelo VIH é muito baixa. A maior parte das alterações encontradas estão relacionadas com a microvasculopatia/DNR (alteração na sensibilidade ao contraste, visão cromática e campos visuais) que não parecem alterar-se de forma significativa após o início da TARc, pois estas mantêm-se em grau semelhante mesmo nos doentes com grande recuperação da imunidade celular. Um grande estudo longitudinal, com prazo mais longo e com medição de mais parâmetros oculares, será necessário para compreender qual o impacto da TARc nas alterações microvasculares dos doentes VIH+ que sobrevivem muitos anos e qual o seu efeito na remodelação da microvasculopatia.



## 5. Referências Bibliográficas

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Accorinti M, Pirraglia MP, Corradi R, Corsi C, Fabiani C, Pivetti-Pezzi P. **Changing patterns of ocular manifestations in HIV seropositive patients treated with HAART.** European Journal of Ophthalmology. 2006;16(5):728-32.

Ali R, Kim JY, Henderson BA. **Adnexal and anterior segment manifestations of HIV/AIDS.** International Ophthalmology Clinics. 2007;47(2):15-32.

Almagro M, del Pozo J, García-Silva J, Martínez W, Castro A, Fonseca E. **Eyelash length in HIV-infected patients.** AIDS (London, England). 2003;17(11):1695-6.

Arantes TE, Garcia CR, Mello PA, Muccioli C. **Structural and functional assessment in HIV-infected patients using optical coherence tomography and frequency doubling technology perimetry.** American Journal of Ophthalmology 2010; 149(4):571–576.

Arantes TE, Garcia CR, Tavares IM, Mello PA, Muccioli C. **Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field function in human immunodeficiency virus-infected patients without retinitis.** Retina. 2012 ;32(1):152-9.

Arend O, Remky A, Evans D, Stüber R, Harris A. **Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1997;38(9):1819-24.

Baker JV, Henry WK, Neaton JD. **The consequences of HIV infection and antiretroviral therapy use for cardiovascular disease risk: shifting paradigms.** Current Opinion in HIV and AIDS. 2009;4(3):176-82.

## 5. Referências Bibliográficas

Banker AS. **Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome.** Indian Journal of Ophthalmology. 2008; 56(5) 377-383.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** Science. 1983;220(4599):868-71.

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 Ophthalmology. 2013 27;13:20

Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK; CDC; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. **Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.** MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2004;53(RR-15):1-112.

Bentaleb-Machkour Z, Jouffroy E, Rabilloud M, Grange JD, Kodjikian L. **Comparison of central macular thickness measured by three OCT models and study of interoperator variability.** The Scientific World Journal. 2012; 2012:842795.

Besada E, Shechtman D, Black G, Hardigan PC. **Laser scanning confocal ophthalmoscopy and polarimetry of human immunodeficiency virus patients without retinopathy, under antiretroviral therapy.** Optometry and Vision Science: official publication of the American Academy of Optometry. 2007; 84(3):189-96.

## 5. Referências Bibliográficas

Biswas J, Sudharshan S. **Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome.** Indian Journal of Ophthalmology. 2008; 56(5):363-75.

Bittencourt MG, Agbedia OO, Liu HT, Annam R, Sepah YJ, Leder HA, Sophie R, Ibrahim M, Akhtar A, Akhlaq A, Do DV, Nguyen QD. **Ocular Complications of HIV/AIDS in the Era of HAART.** Expert Review of Ophthalmology. 2012;7(6):555-564.

Breton ME, Fletcher DE, Krupin T. **Influence of serial practice on Farnsworth-Munsell 100-hue scores: the learning effect.** Applied Optics. 1988; 27(6):1038-44.

Brodie S. E., Friedman A. H. **Retinal dysfunction as an initial ophthalmic sign in AIDS.** British Journal of Ophthalmology 1990;74(1): 49 –51.

Buhles WC. **Compassionate use: a story of ethics and science in the development of a new drug.** Perspectives in Biology and Medicine. 2011; 54(3):304-15.

Butler NJ, Thorne JE. **Current status of HIV infection and ocular disease.** Current Opinion in Ophthalmology. 2012;23(6):517-22.~

Calista D, Boschini A, Landi G. **Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in patients with AIDS.** European Journal of Dermatology. 1999;9(3):211-3.

Centre for Diseases Control and Prevention. **Pneumocystis pneumonia—Los Angeles, California.** 1981 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR); June 5, 1981 / 30(21);1-3

## 5. Referências Bibliográficas

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. **The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma.** American Journal of Ophthalmology. 1998;126(4):498-505.

Craven BJ. **A second box-end scoring artifact in the Farnsworth-Munsell 100-hue test.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1993;34(3):503-6.

Cunningham ET Jr, Margolis TP. **Ocular manifestations of HIV infection.** New England Journal of Medicine. 1998; 339(4):236-44.

Cunningham ET, Belfort R. **HIV/AIDS and the Eye: a Global Perspective.** Ophthalmology Monographs, 15. São Francisco: American Journal of Ophthalmology, 2002

Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, Schouten JT, Smieja M; Working Group 2. **Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy.** Circulation. 2008;118(2):e29-35.

Dadgostar H, Holland GN, Huang X, Tufail A, Kim A, Fisher TC, Cumberland WG, Meiselman HJ, Benjamin A, Bartsch DU. **Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: in vivo assessment of retinal microvascular blood flow.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2006;47(9):3933-8.

Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE. **Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis.** Archives of Ophthalmology. 1997;115(6):733-7.

## 5. Referências Bibliográficas

Davis MG, Kenney SC, Kamine J, Pagano JS, Huang ES. **Immediate-early gene region of human cytomegalovirus trans-activates the promoter of human immunodeficiency virus.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1987;84(23):8642– 8646.

Deeks SG. **Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy.** Topics in HIV Medicine : a publication of the International AIDS Society, USA. 2009;17(4):118-23.

Departamento de Doenças Infecciosas, Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica, Núcleo de Vigilância Laboratorial de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. **Infeção VIH/SIDA: A situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2012 Doc. 144.** Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Junho 2013.

Dualiby P, Suleiman JMAH, Suleiman GMAH. **Alterações oculares em pacientes com AIDS tratados com inibidor de protéase.** Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2000;63(6): 459-62.

Durrani K, Cochereau I, Hoang-Xuan T. **Human Immunodeficiency Virus-associated Uveitis.** Em: C. Stephen Foster e Albert T Vitale (editores) Diagnosis and Treatment of Uveitis. Segunda Edição. Nova Deli: Jaypee-Highlights Medical Publishers, 2013: 688 – 701

Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, Huebner RE, Janoff EN, Justice AC, Kuritzkes D, Nayfield SG, Plaeger SF, Schmader KE, Ashworth JR, Campanelli C, Clayton CP, Rada B, Woolard NF, High KP. **Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions.** Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;47(4):542-53.

## 5. Referências Bibliográficas

Elliott DB, Sanderson K, Conkey A. **The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart.** Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists). 1990;10(1):21-4.

Engstrom RE Jr, Holland GN, Hardy WD, Meiselman HJ. **Hemorheologic abnormalities in patients with human immunodeficiency virus infection and ophthalmic microvasculopathy.** American Journal of Ophthalmology. 1990;109(2):153-61.

Engstrom RE, Holland GN. **Chronic herpes zoster virus keratitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1988;105:556-8

European Centre for Disease Prevention and Control, Organização Mundial da Saúde. **HIV/AIDS surveillance in Europe 2011.** Estocolmo, European Centre for Disease Prevention and Control, Dezembro 2012.

Falkenstein I, Kozak I, Kayikcioglu O., Cheng L., Bartsch D. U., Azen S. P., Labree L. D., Freeman W. R. **Assessment of retinal function in patients with HIV without infectious retinitis by multifocal electroretinogram and automated perimetry.** Retina 2006;26(8):928 -934.

Falkenstein IA, Bartsch DU, Azen SP, Dustin L, Sadun AA, Freeman WR. **Multifocal electroretinography in HIV-positive patients without infectious retinitis.** American Journal of Ophthalmology. 2008;146(4):579-88

Farnsworth D. **The Farnsworth-Munsell 100-Hue Test for the examination of color discrimination.** Revisto em 1957. Maryland: Munsell Color Company, Inc, 1957

## 5. Referências Bibliográficas

Findl O, Dallinger S, Rami B, Polak K, Schober E, Wedrich A, Ries E, Eichler HG, Wolzt M, Schmetterer L. **Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes.** British Journal of Ophthalmology. 2000;84(5):493-8.

Freeman W.R., Van Natta M.L., Jabs D., Sample P.A., Sadun A.A., Thorne J., Shah K.H., Holland G.N., SOCA Research Group. **Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group.** American Journal of Ophthalmology 2008; 145(3): 453-462

Freeman WR, Chen A, Henderly DE, Levine AM, Luttrull JK, Urrea PT, Arthur J, Rasheed S, Cohen JL, Neuberger D, et al. **Prevalence and significance of acquired immunodeficiency syndrome-related retinal microvasculopathy.** American Journal of Ophthalmology. 1989;107(3):229-35.

Freeman WR, Friedberg DN, Berry C, Quiceno JI, Behette M, Fullerton SC, Munguia D. **Risk factors for development of rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis.** American Journal of Ophthalmology. 1993;116(6):713-20.

Friedberg DN, Stenson SM, Orenstein JM, Tierno PM, Charles NC. **Microsporidial keratoconjunctivitis in acquired immunodeficiency syndrome.** Archives of Ophthalmology. 1990;108(4):504-8.

Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. **Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group.** The Journal of Infectious Diseases. 1992; 166(6):1223-7.

## 5. Referências Bibliográficas

Gangaputra S, Kalyani PS, Fawzi AA, Van Natta ML, Hubbard LD, Danis RP, Thorne JE, Holland GN; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationships with disease-associated factors and mortality.** American Journal of Ophthalmology. 2012;153(3):434-444.

Geier S. A., Nohmeier C., Lachenmayr B. J., Klauss V., Goebel F. D. **Deficits in perimetric performance in patients with symptomatic human immunodeficiency virus infection or acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology 1995;119(3):335-344.

Geier SA, Hammel G, Bogner JR, Kronawitter U, Berninger T, Goebel FD. **HIV-related ocular microangiopathic syndrome and color contrast sensitivity.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1994;35(7):3011-21.

Geier SA, Held M, Bogner JR, Kronawitter U, Berninger T, Klauss V, Goebel FD. Impairment of tritan colour vision after initiation of treatment with zidovudine in patients with HIV disease or AIDS. British Journal of Ophthalmology. 1993;77(5):315-6.

Geier SA, Kronawitter U, Bogner JR, Hammel G, Berninger T, Klauss V, Goebel FD. **Impairment of colour contrast sensitivity and neuroretinal dysfunction in patients with symptomatic HIV infection or AIDS.** British Journal of Ophthalmology. 1993;77(11):716-20.

Geier SA, Libera S, Klauss V, Goebel FD. **Sicca syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus.** Ophthalmology. 1995;102(9):1319-24.

## 5. Referências Bibliográficas

Goldbaum M. H., Kozak I., Hao J., Sample P. A., Lee T., Grant I., Freeman W. R. **Pattern recognition can detect subtle field defects in eyes of HIV individuals without retinitis under HAART.** Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology 2011;249(4):491– 498.

Goldberg DE, Smithen LM, Angelilli A, Freeman WR. **HIV-associated retinopathy in the HAART era.** Retina. 2005;25(5):633-49.

Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. **Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy.** British Journal of Ophthalmology. 2003;87(7):853-5.

Goldenberg DT, Holland GN, Cumberland WG, Fisher TC, Folz IC, Wang RC, Terry BG, Moe AA, Kramer F, Lim JI, Rao NA, Meiselman HJ. **An assessment of polymorphonuclear leukocyte rigidity in HIV-infected individuals after immune recovery.** Investigative ophthalmology & visual science. 2002;43(6):1857-61.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. **Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.** New England Journal of Medicine. 1981;305(24):1425-31

Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. **Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010;51(5):2644-7.

Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. **Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host.** Ocular Immunology and Inflammation. 1997;5(4):259-65.

## 5. Referências Bibliográficas

Hakki M, Chou S. **The biology of cytomegalovirus drug resistance.** Current opinion in infectious diseases. 2011;24(6):605-11.

Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, Cahn P, Fischl MA, Gatell JM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Montaner JS, Richman DD, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society-USA. **Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel.** JAMA : the journal of the American Medical Association. 2008;300(5):555-70.

Helm CJ, Holland GN. **Ocular tuberculosis.** Survey of Ophthalmology. 1993;38(3):229-56.

Hendrickson SL, Jabs DA, Van Natta M, Lewis RA, Wallace DC, O'Brien SJ. **Mitochondrial haplogroups are associated with risk of neuroretinal disorder in HIV-positive patients.** Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2010;53(4):451-5.

Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, Lim JJ. **Central Macular Splaying and Outer Retinal Thinning in Asymptomatic Sickle Cell Patients by Spectral Domain Optical Coherence Tomography.** American Journal of Ophthalmology. 2011; 151(6): 990–994

Hodge WG, Seiff SR, Margolis TP. **Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to patients who are HIV negative.** Ophthalmology. 1998;105(5):895-900.

## 5. Referências Bibliográficas

Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg DV, Lewis RA, Davis MD, Friedberg D; Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. **Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy.** Archives of Ophthalmology. 2003;121(1):99-107.

Holland G. N. **Acquired immunodeficiency syndrome and ophthalmology: the first decade.** American Journal of Ophthalmology. 1992;114(1):86-95.

Holland G.N. **AIDS and Ophthalmology: the first quarter century.** American Journal of Ophthalmology 2008; 145(3): 397-408.

Holland G.N., Kappel P.J., Van Natta M.L., Palella F.J., Lyon A.T., Shah K.H., Pavan P.R., Jabs D.A., on behalf of the Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Association between abnormal contrast sensitivity and mortality among people with acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology 2010; 149(5): 807-16.

Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, Harmon JA, Fischer DH, Boyer DS, Rao NA, et al. **Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1988;106(6):653-67

Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, et al. **Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology 1982;93(4):393– 402

Holland GN, Shuler JD. **Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir-treated and untreated patients.** Archives of Ophthalmology. 1992;110(10):1435-42

## 5. Referências Bibliográficas

Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM, Yu F, Goldenberg DT, Folz IC, Cumberland WG, McCannel CA, Helm CJ, Hardy WD; UCLA CMV Retinitis Study Group. **Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. I. Findings before the era of highly active antiretroviral therapy (1988 to 1994).** American Journal of Ophthalmology. 2008;145(1):5-11.

Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, Yu F, Goldenberg DT, Gupta A, Carlson M, Read RW, Novack RD, Kuppermann BD; Southern California HIV/Eye Consortium. **Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000).** American Journal of Ophthalmology. 2008;145(1):12-22.

Holland GN. **Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host.** International Ophthalmology. 1989;13(6):399-402

Honrubia FM, Ferrer E, Torron C, Gonzalez I. **Study of the retinal fiber layer in patients with acquired immunodeficiency syndrome.** German Journal of Ophthalmology. 1994;3(1):1-4.

Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, Phair JP. **Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression.** Archives of Ophthalmology. 1996;114(7):821-7

Hu H, Jabs DA, Forman MS, Martin BK, Dunn JP, Weinberg DV, Davis JL; Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. **Comparison of cytomegalovirus (CMV) UL97 gene sequences in the blood and vitreous of patients with acquired immunodeficiency syndrome and CMV retinitis.** The Journal of Infectious Diseases. 2002;185(7):861-7.

## 5. Referências Bibliográficas

Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L, Sadda S. **Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT™, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000.** Journal of Glaucoma. 2011;20(2):118-25.

Inoue T, Hayashi K, Omoto T, Kosaki R, Higaki S, Shimomura Y. **Corneal infiltration and CMV retinitis in a patient with AIDS.** Cornea. 1998;17(4):441-2.

Iragui VJ, Kalmijn J, Plummer DJ, Sample PA, Trick GL, Freeman WR. **Pattern electroretinograms and visual evoked potentials in HIV infection: evidence of asymptomatic retinal and postretinal impairment in the absence of infectious retinopathy.** Neurology. 1996;47(6):1452-6.

Jabs DA, Van Natta M.L., Holbrook J.T., Kempen J.H., Meinert C.L., Davis M.D., Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 2. Ocular examination results at enrollment.** Ophthalmology 2007; 114(4): 787-93.

Jabs DA, Ahuja A, VanNatta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S, for the Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: Five-year outcomes.** Ophthalmology. 2010;117(11):2152– 2161.

Jabs DA, Dunn JP, Enger C, Forman M, Bressler N, Charache P para o Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. **Cytomegalovirus retinitis and viral resistance. Prevalence of resistance at diagnosis, 1994.** Archives of Ophthalmology. 1996;114(7):809-14.

Jabs DA, Green WR, Fox R, Polk BF, Bartlett JG. **Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome.** Ophthalmology. 1989 Jul;96(7):1092-9.

## 5. Referências Bibliográficas

Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, Murphy RL; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy.** *Ophthalmology.* 2005;112(5):771-9.

Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment.** *Ophthalmology.* 2007;114(4):780-6.

Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, Sepkowitz K, Li HK; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression.** *Ophthalmology.* 2004;111(12):2224-31.

Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, Sepkowitz K, Li HK; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment.** *Ophthalmology.* 2004;111(12):2232-9.

Jabs DA. **AIDS and ophthalmology, 2008.** *Archives of Ophthalmology.* 2008;126(8):1143-6.~

Jabs DA. **Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome--bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture.** *American Journal of Ophthalmology.* 2011;151(2):198-216

## 5. Referências Bibliográficas

Jabs DA. **Ocular manifestations of HIV infection.** Transactions of the American Ophthalmological Society. 1995;93:623-83.

Jeng BH, Holland GN, Lowder CY, Deegan WF 3rd, Raizman MB, Meisler DM. **Anterior segment and external ocular disorders associated with human immunodeficiency virus disease.** Survey of Ophthalmology. 2007;52(4):329-68

Junoy Montolio FG, Wesselink C, Gordijn M, Jansonius NM. **Factors that influence standard automated perimetry test results in glaucoma: test reliability, technician experience, time of day, and season.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012 9;53(11):7010-7.

Kalyani PS, Fawzi AA, Gangaputra S, van Natta ML, Hubbard LD, Danis RP, Thorne JE, Holland GN; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationships with visual function.** American Journal of Ophthalmology. 2012;153(3):428-433

Kalyani PS, Holland GN, Fawzi AA, Arantes TE, Yu F, Sadun AA; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. **Association between retinal nerve fiber layer thickness and abnormalities of vision in people with human immunodeficiency virus infection.** American Journal of Ophthalmology. 2012;153(4):734-42

Kaplan MH, Sadick NS, Talmor M. **Acquired trichomegaly of the eyelashes: a cutaneous marker of acquired immunodeficiency syndrome.** Journal of the American Academy of Dermatology. 1991;25(5 Pt 1):801-4.

## 5. Referências Bibliográficas

Kempen J. H., Sugar E. A., Lyon A. T., Lewis R. A., Jabs D. A., Heinemann M. H., Dunn J. P.; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Risk of cataract in persons with cytomegalovirus retinitis and the acquired immune deficiency syndrome.** *Ophthalmology.* 2012;119(11):2343-50.

Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, Jabs DA; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis.** *Ophthalmology.* 2006;113(4):684-94.

Kestelyn, P. G., Cunningham, E.T. Jr, **HIV/AIDS and blindness.** *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 208-213.

Kim A, Dadgostar H, Holland GN, Wenby R, Yu F, Terry BG, Meiselman HJ. **Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: altered erythrocyte aggregation and deformability.** *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2006;47(9):3927-32

Kinnear PR, Sahraie A. **New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70.** *British Journal of Ophthalmology.* 2002;86(12):1408-11.

Kirkwood BJ, Hendicott PL, Read SA, Pesudovs K. **Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging.** *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2009;35(7):1210-5.

Kirkwood BJ, Hendicott PL, Read SA, Pesudovs K. **Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging.** *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2009;35(7):1210-5.

## 5. Referências Bibliográficas

Klein B.E., Klein R., Lee K.E., Cruickshanks K.J. **Associations of performance-based and self-reported measures of visual function. The Beaver Dam Eye Study.** *Ophthalmic Epidemiology* 1999; 6(1): 49-60.

Kohn SR. **Molluscum contagiosum in patients with acquired immunodeficiency syndrome.** *Archives of Ophthalmology.* 1987;105(4):458.

Kotler DP, Orenstein JM. **Prevalence of intestinal microsporidiosis in HIV-infected individuals referred for gastroenterological evaluation.** *American Journal of Gastroenterology.* 1994;89(11):1998-2002.

Kozak I, Bartsch DU, Cheng L, Kosobucki BR, Freeman WR. **Objective analysis of retinal damage in HIV-positive patients in the HAART era using OCT.** *American Journal of Ophthalmology.* 2005;139(2):295-301.

Kozak I, Bartsch DU, Cheng L, McCutchan A, Weinreb RN, Freeman WR. **Scanning laser polarimetry demonstration of retinal nerve fiber layer damage in human immunodeficiency virus-positive patients without infectious retinitis.** *Retina.* 2007;27(9):1267-73.

Kozak I, Sample P. A., Hao J., Freeman W. R., Weinreb R. N., Lee T. W., Goldbaum M. H. **Machine learning classifiers detect subtle field defects in eyes of HIV individuals.** *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 2007;105:111–118

Kuppermann BD, Holland GN. **Immune recovery uveitis.** *American Journal of Ophthalmology.* 2000;130(1):103-6.

## 5. Referências Bibliográficas

Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, Mathews WC, Fullerton SC, Rickman LS, Freeman WR. **Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1993;115(5):575-82.

Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV, Youle M, Robinson MR, Drew WL, Jaffe HS. **Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial.** Annals of Internal Medicine. 1997;126(4):257-63

Latkany PA, Holopigian K, Lorenzo-Latkany M, Seiple W. **Electroretinographic and psychophysical findings during early and late stages of human immunodeficiency virus infection and cytomegalovirus retinitis.** Ophthalmology. 1997;104(3):445-53

Lau RK, Goh BT, Estreich S, Cox SN, Levy I. **Adult gonococcal keratoconjunctivitis with AIDS.** British Journal of Ophthalmology. 1990;74(1):52.

Leahey AB, Shane JJ, Listhaus A, Trachtman M. **Molluscum contagiosum eyelid lesions as the initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1997;124(2):240-1.

Levinson RD, Vann R, Davis JL, Friedberg DN, Tufail A, Terry BT, Lindley JI, Holland GN. **Chronic multifocal retinal infiltrates in patients infected with human immunodeficiency virus.** American Journal of Ophthalmology. 1998;125(3):312-24.

Liesegang TJ. **Varicella-zoster virus eye disease.** Cornea. 1999 Sep;18(5):511-31.

## 5. Referências Bibliográficas

Lim MC, Cumberland WG, Minassian SL, Ransome SS, Cornish MJ, Terry BG, Holland GN. **Decreased macular leukocyte velocity in human immunodeficiency virus-infected individuals.** American Journal of Ophthalmology. 2001;132(5):711-9.

Maagaard A, Kvale D. **Mitochondrial toxicity in HIV-infected patients both off and on antiretroviral treatment: a continuum or distinct underlying mechanisms?** The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;64(5):901-9.

Mansour AM, Jampol LM, Logani S, Read J, Henderly D. **Cotton-wool spots in acquired immunodeficiency syndrome compared with diabetes mellitus, systemic hypertension, and central retinal vein occlusion.** Archives of Ophthalmology. 1988;106(8):1074-7.

Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, Theodossiadis G. **Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography.** Ophthalmology. 2004;111(5):946-53.

Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. **Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial.** Archives of Ophthalmology 1994;112(12):1531–1539.

Martin J, Volberding P. **HIV and premature aging: A field still in its infancy.** Annals of Internal Medicine. 2010;153(7):477-9.

Martínez E, Gatell J, Morán Y, Aznar E, Buira E, Guelar A, Mallolas J, Soriano E. **High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors.** Clinical Infectious Diseases. 1998;27(6):1510-3.

## 5. Referências Bibliográficas

Mata-Marín JA, Gaytán-Martínez JE, Martínez-Martínez RE, Arroyo-Anduiza CI, Fuentes-Allen JL, Casarrubias-Ramirez M. **Risk factors and correlates for anemia in HIV treatment-naïve infected patients: a cross-sectional analytical study.** BMC research notes. 2010 Aug 20;3:230.

Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, Wiessing L, Hickman M, Mattick RP, Myers B, Ambekar A, Strathdee SA; 2009 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. **HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage.** Lancet. 2010;375(9719):1014-28.

McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. **Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group.** American Journal of Ophthalmology. 1996;121(1):35-46.

Mills EJ, Bärnighausen T, Negin J. **HIV and aging--preparing for the challenges ahead.** New England Journal of Medicine. 2012;366(14):1270-3.

Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. **The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations.** British Journal of Ophthalmology 2010;94(6):678–684

Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, Francioli P, D'Arminio Monforte A, Fox Z, Lundgren JD; EuroSIDA study group. **Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study.** AIDS (London, England). 2002;16(12):1663-71.

Moraes HV Jr. **Ocular manifestations of HIV/AIDS.** Current Opinion in Ophthalmology. 2002;13(6):397-403.

## 5. Referências Bibliográficas

Morinelli EN, Dugel PU, Riffenburgh R, Rao NA. **Infectious multifocal choroiditis in patients with acquired immune deficiency syndrome.** Ophthalmology. 1993;100(7):1014-21.

Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. **Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema.** Ophthalmology. 2007;114(2):334-9.

Moschos MM, Mostrou G, Psimenidou E, Spoulou V, Theodoridou M. **Objective analysis of retinal function in HIV-positive children without retinitis using optical coherence tomography.** Ocular Immunology and Inflammation. 2007; 15(4):319-23.

Muccioli C, Belfort Júnior R, Neves R, Rao N. **Limbal and choroidal Cryptococcus infection in the acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1995;120(4):539-40.

Mueller A. J., Plummer D. J., Dua R., Taskintuna I., Sample P. A., Grant I., Freeman W. R. **Analysis of visual dysfunctions in HIV-positive patients without retinitis.** American Journal of Ophthalmology 1997;124(2):158 –167.

Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. **Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis.** The Lancet Infectious Diseases. 2010;10(4):251-61.

## 5. Referências Bibliográficas

Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. **Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group.** New England Journal of Medicine 1997;337(2):83–90.

Mutlukan E., Dhillon B., Aspinall P., Cullen J. F. **Low contrast visual acuity changes in human immuno-deficiency virus (HIV) infection.** Eye (London, England) 1992;6 ( Pt 1):39-42.

Nelson P, Aspinall P, Papasouliotis O, Worton B, O'Brien C. **Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function.** Journal of Glaucoma. 2003;12(2):139-50.

Oculus Optikgeraete / António Moutinho. **PentacamHR Sistema de Medição e Avaliação para a Câmara Anterior, Manual de Instruções.** Porto: Oculus Optikgeraete GmbH/António Moutinho Lda; Agosto 2008

Onorato IM, Morens DM, Martone WJ, Stansfield SK. **Epidemiology of cytomegaloviral infections: recommendations for prevention and control.** Reviews of Infectious Diseases. 1985;7(4):479-97.

Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Terán G. **Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy.** AIDS (London, England). 2005;19(7):735-8.

Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM, Chan CC, Lane HC, Fauci AS, Masur H, Longo D, Reichert CM, Steis R, et al. **Ophthalmic involvement in acquired immunodeficiency syndrome.** Ophthalmology. 1984;91(9):1092-9.

## 5. Referências Bibliográficas

Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. **Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness.** *Ophthalmology.* 2007;114(5):921-6.

Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, Lawn SD. **Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: a cross-sectional study.** *BMC infectious diseases [electronic resource].* 2009;9:158

Pathai S, Gilbert CE, Lawn SD, Weiss HA, Peto T, Cook C, Wong TY, Shiels PG. **Assessment of candidate ocular biomarkers of ageing in a South African adult population: Relationship with chronological age and systemic biomarkers.** *Mechanisms of Ageing and Development.* 2013;134(7-8):338-45.

Pathai S, Lawn SD, Weiss HA, Cook C, Bekker LG, Gilbert CE. **Increased Ocular Lens Density in HIV-Infected Individuals With Low Nadir CD4 Counts in South Africa: Evidence of Accelerated Aging.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2013;63(3):307-314

Pathai S, Shiels PG, Lawn SD, Cook C, Gilbert C. **The eye as a model of ageing in translational research - Molecular, epigenetic and clinical aspects.** *Ageing Research Reviews.* 2013;12(2):490-508.

Pathai S, Weiss HA, Lawn SD, Peto T, D'Costa LM, Cook C, Wong TY, Gilbert CE. **Retinal arterioles narrow with increasing duration of anti-retroviral therapy in HIV infection: a novel estimator of vascular risk in HIV?** *PLoS One.* 2012;7(12):e51405

## 5. Referências Bibliográficas

Pedula KL, Coleman AL, Hillier TA, Ensrud KE, Nevitt MC, Hochberg MC, Mangione CM; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Visual acuity, contrast sensitivity, and mortality in older women: Study of osteoporotic fractures.** Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(12):1871-7

Pei X, Bao Y, Chen Y, Li X. **Correlation of lens density measured using the Pentacam Scheimpflug system with the Lens Opacities Classification System III grading score and visual acuity in age-related nuclear cataract.** British Journal of Ophthalmology. 2008;92(11):1471-5.

Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos RY. **Acquired immune deficiency syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease.** Ophthalmology. 1985;92(4):472-84.

Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R. **Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus.** Journal of acquired immune deficiency syndromes. 1992;5(11):1069-74.

Pesudovs K, Hazel CA, Doran RM, Elliott DB. **The usefulness of Vistech and FACT contrast sensitivity charts for cataract and refractive surgery outcomes research.** The British Journal of Ophthalmology. 2004;88(1):11-6.

Plainis S, Tzatzala P, Orphanos Y, Tsilimbaris MK. **A modified ETDRS visual acuity chart for European-wide use.** Optometry and Vision Science: official publication of the American Academy of Optometry. 2007;84(7):647-53.

Plummer D. J., Marcotte T. D., Sample P. A., Wolfson T., Heaton R. K., Grant I., Freeman W. R. **Neuropsychological impairment-associated visual field deficits in HIV infection. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center.** Investigative Ophthalmology and Visual Science 1999;40(2):435– 442.

## 5. Referências Bibliográficas

Plummer D. J., Sample P. A., Arévalo J. F., Grant I., Quiceno J. I., Dua R., Freeman W. R.. **Visual field loss in HIV-positive patients without infectious retinopathy.** American Journal of Ophthalmology. 1996;122(4):542-9.

Plummer DJ, Bartsch DU, Azen SP, Max S, Sadun AA, Freeman WR. **Retinal nerve fiber layer evaluation in human immunodeficiency virus-positive patients.** American Journal of Ophthalmology. 2001;131(2):216-22.

Pomerance GN, Evans DW. **Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy.** Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1994;35(9):3357-61.

Pomerantz RJ, Kuritzkes DR, de la Monte SM, Rota TR, Baker AS, Albert D, Bor DH, Feldman EL, Schooley RT, Hirsch MS. **Infection of the retina by human immunodeficiency virus type I.** New England Journal of Medicine. 1987;317(26):1643-7.

Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Guerreiro C, Aldir I, Oliveira J, Vera J, Mansinho K, Marques L, Mendão L, Doroana M, Camacho R, Sarmiento e Castro R, Branco T. **Recomendações Portuguesas para o tratamento da infecção por VIH-1 e VIH- 2 2012 – versão 2.0.** Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA, 2012 (disponível desde 28 de dezembro de 2012 em <http://sida.dgs.pt> [visitado a 20 de abril de 2013]).

Quiceno J. I., Capparelli E., Sadun A. A., Munguia D., Grant I., Listhaus A., Crapotta J., Lambert B., Freeman W. R. **Visual dysfunction without retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1992;113(1):8-13.

## 5. Referências Bibliográficas

Rao NA, Zhang J, Ishimoto S. **Role of retinal vascular endothelial cells in development of CMV retinitis.** Transactions of the American Ophthalmological Society. 1998;96:111-23; discussão 124-6.

Rao NA, Zimmerman PL, Boyer D, Biswas J, Causey D, Beniz J, Nichols PW. **A clinical, histopathologic, and electron microscopic study of Pneumocystis carinii choroiditis.** American Journal of Ophthalmology. 1989;107(3):218-28.

Rasmussen LD, Kessel L, Molander LD, Pedersen C, Gerstoft J, Kronborg G, Obel N. **Risk of cataract surgery in HIV-infected individuals: a Danish Nationwide Population-based cohort study.** Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53(11):1156-63.

Rathinam SR, Lalitha P. **Paradoxical worsening of ocular tuberculosis in HIV patients after antiretroviral therapy.** Eye (London, England). 2007;21(5):667-8.

Rosberger DF, Heinemann MH, Friedberg DN, Holland GN. **Uveitis associated with human immunodeficiency virus infection.** American Journal of Ophthalmology. 1998;125(3):301-5.

Rosenwasser GO, Greene WH. **Simultaneous herpes simplex types 1 and 2 keratitis in acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1992;113(1):102-3.

Ross AC, Armentrout R, O'Riordan MA, Storer N, Rizk N, Harrill D, El Bejjani D, McComsey GA. **Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipotrophy.** Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2008;49(5):499-506.

## 5. Referências Bibliográficas

Ryan-Graham MA, Durand M, Pavan-Langston D. **AIDS and the anterior segment.** International Ophthalmology Clinics. 1998;38(1):241-63.

Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Janossy G, Emery V, Griffiths PD. **The effect of CMV infection on progression of human immunodeficiency virus disease is a cohort of haemophilic men followed for up to 13 years from seroconversion.** Epidemiology and Infection 1995;114(2):361–372.

Sadun AA, Patel V. **Differentiation of Optic Nerve from Retinal Macular Disease.** Em: Myron Yanoff e Jay S. Duker (editors) Ophthalmology. Terceira Edição. Maryland Heights: Mosby, 2009. 954-955

Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, Koziner B, Yang SY, Cunningham-Rundles S, Godbold JH, Dupont B. **The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome.** Annals of Internal Medicine. 1985;103(5):744-50.

Salahuddin SZ, Palestine AG, Heck E, Ablashi D, Luckenbach M, McCulley JP, Nussenblatt RB. **Isolation of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III from the cornea.** American Journal of Ophthalmology. 1986;101(2):149-52.

Sample PA, Plummer DJ, Mueller AJ, Matsubara KI, Sadun A, Grant I, Freeman WR. **Pattern of early visual field loss in HIV-infected patients.** Archives of Ophthalmology. 1999;117(6):755-60.

Schimkat M, Althaus C, Becker K, Sundmacher R. **Rifabutin-associated anterior uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus.** German Journal of Ophthalmology. 1996;5(4):195-201.

## 5. Referências Bibliográficas

Scott IU, Smiddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. **Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services.** American Journal of Ophthalmology. 1999;128(1):54-62.

Scott M. Whitcup. **Acquired Immunodeficiency Syndrome.** Em: Robert B. Nussenblatt, Scott Whitcup (editores) Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Quarta Edição. Maryland Heights: Mosby, 2010: 161 – 175

Sepkowitz KA. **AIDS – the first 20 years.** New England Journal of Medicine. 2001;344(23):1764-72.

Sezgin E, Hendrickson SL, Jabs DA, Van Natta ML, Lewis RA, Troyer JL, O'Brien SJ; SOCA Research Group. **Effect of host genetics on incidence of HIV neuroretinal disorder in patients with AIDS.** Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2010;54(4):343-51

Shah K. H., Holland G. N., Yu F., Van Natta M., Nusinowitz S.; Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. **Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy.** American Journal of Ophthalmology. 2006;142(2):284-92

Shalaby IA, Dunn JP, Semba RD, Jabs DA. **Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected patients.** Archives of Ophthalmology. 1997;115(4):469-73.

Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. **Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans.** American Journal of Ophthalmology. 2003;136(4):603-13.

## 5. Referências Bibliográficas

Shin HJ, Cho BJ. **Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between Stratus and Spectralis OCT.** Korean Journal of Ophthalmology. 2011;25(3):166-73.

Skolnik PR, Kosloff BR, Hirsch MS. **Bidirectional interactions between human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalovirus.** The Journal of Infectious Diseases 1988;157(3):508–514

Sommerhalder J., Baglivo E., Barbey C., Hirschel B., Roth A., Pelizzone M. **Colour vision in AIDS patients without HIV retinopathy.** Vision Research. 1998;38(21):3441-6

Song MK, Azen SP, Buley A, Torriani F, Cheng L, Chaidhawangul S, Ozerdem U, Scholz B, Freeman WR. **Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis.** American Journal of Ophthalmology. 2003;136(4):696-702.

Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group em colaboração com o AIDS Clinical Trials Group. **Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis.** New England Journal of Medicine 1992; 326(4): 213–220.

Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group em colaboração com o AIDS Clinical Trials Group. **Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial.** Archives of Ophthalmology 1996; 114(1): 23-33.

## 5. Referências Bibliográficas

Studies of the ocular complications of AIDS em colaboração com o AIDS Clinical Trials Group. **Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 1. Rationale, design, and methods.** AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Controlled Clinical Trials. 1992;13(1):22-39

Studies of the ocular complications of AIDS em colaboração com o AIDS Clinical Trials Group. **Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes.** Ophthalmology. 1994 Jul;101(7):1250-61.

Tenhula WN, Xu SZ, Madigan MC, Heller K, Freeman WR, Sadun AA. **Morphometric comparisons of optic nerve axon loss in acquired immunodeficiency syndrome.** American Journal of Ophthalmology. 1992;113(1):14-20.

Thorne J. E., Holbrook J. T., Jabs D. A., Kempen J. H., Nichols C., Meinert C. L.; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Effect of cytomegalovirus retinitis on the risk of visual acuity loss among patients with AIDS.** Ophthalmology. 2007;114(3):591-8.

Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. **Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy.** Ophthalmology. 2006;113(8):1441-5.

Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, Davis BT, Lobo AM, Kunkel J, Papaliadis GN, Durand ML, Felsenstein D. **Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature.** Sexually Transmitted Infections. 2011;87(1):4-8.

UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). **Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012.** Geneva: UNAIDS, 2012

## 5. Referências Bibliográficas

Utku D, Atmaca LS. **Farnsworth-Munsell 100-hue test for patients with diabetes mellitus.** Annals of Ophthalmology. 1992;24(6):205-8.

Wasserheit JN. **Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases.** Sexually Transmitted Diseases. 1992;19(2):61-77.

Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, Flammer J. **Automated Perimetry Visual Field Digest.** Quinta Edição. Köniz: Haag-Streit AG, 2004

Wood E, Kerr T, Tyndall MW, Montaner JS. **A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users.** AIDS (London, England). 2008;22(11):1247-56.

Wormstone IM, Wride MA. **The ocular lens: a classic model for development, physiology and disease.** Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. 2011;366(1568):1190-2.



## **6. ANEXOS**



## Anexo 1

### **Estudo para a Avaliação do Efeito da Terapia Anti-Retroviral na Patologia Ocular e Parâmetros Visuais em Doentes VIH+**

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é responsável por um estado de deficiência imunitária caracterizado por uma maior susceptibilidade a infecções e outras doenças que podem afectar inúmeros órgãos. O olho é dos principais órgãos que podem ser atacados, provocando uma série de alterações que podem ir da simples dificuldade em ler com pouca luz até à cegueira completa. No entanto, estas alterações geralmente só ocorrem em fases avançadas da doença, especialmente se o doente não aderir à terapêutica anti-retroviral (TAR).

Em Portugal todos os doentes VIH+ têm direito à TAR fornecida pelo hospital de forma totalmente gratuita. A TAR permita aumentar a qualidade e a duração da vida dos doentes VIH+ para níveis praticamente normais, diminuindo o risco de infecções. No entanto, pensa-se que algumas alterações visuais do VIH possam persistir com a TAR, muitas vezes sem que os doentes se apercebam delas. Por esta razão, o Serviço de Oftalmologia do Hospital Garcia de Orta, em colaboração com o Instituto de Higiene e Medicina Tropical, decidiu realizar este estudo.

Ao aceitar participar neste estudo, serão avaliados uma série de parâmetros oculares durante 6 meses de seguimento, quer esteja ou não a fazer a TAR. Este estudo é na prática muito simples, consistindo apenas num exame oftalmológico completo. No caso de haver suspeita de alguma doença nos seus olhos será feita, se assim o desejar, uma punção no olho para recolha de humor aquoso para detecção de algumas infecções. Se for encontrada alguma doença no seu olho, será tratado(a) e seguido(a) pelo Serviço de Oftalmologia usando os melhores tratamentos disponíveis.

Com este estudo pretendemos estudar as alterações visuais dos doentes VIH+ residentes em Portugal e os efeitos na TAR nessas alterações, recomendando eventualmente um seguimento oftalmológico mais apertado. Toda a informação recolhida será usada de forma totalmente sigilosa. Se tiver alguma dúvida ou quiser desistir do estudo pode, a qualquer momento, contactar o investigador principal do estudo (João Nobre Cardoso Tel: 21 2727299). Confiados na sua colaboração, pedimos que date e assine este documento.

*Declaro que concordo com o que foi proposto e explicado, e que pude fazer todas as perguntas sobre o assunto. Autorizo a utilização dos meus dados para o objectivo proposto.*

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

(No caso de não ser o próprio: Nome \_\_\_\_\_)

CC/BI nº: \_\_\_\_\_ Validade \_\_\_\_\_ Grau de parentesco \_\_\_\_\_)



**Questionário de Elegibilidade do estudo sobre o Efeito da HAART na Patologia Ocular e Parâmetros Visuais em Doentes VIH+**

1. Iniciais	/__/__/	2. Identificação	/	3. Screening nº	
-------------	---------	------------------	---	-----------------	--

<b>A. Dados da entrevista</b>	
1. Data da entrevista	/ /
2. Nome do entrevistador	
<b>B. Dados demográficos e do processo clínico</b>	
1. Sexo (M/F)	
2. Data de nascim. e naturalidade	/ / ( )
3. Freguesia de residência	
4. Escolaridade	
5. Data de diagnóstico VIH +	/ /
6. Modo de transmissão	
7. Antecedentes pessoais relevantes ( <u>A</u> ctivos ou <u>I</u> nactivos) com data de diagnóstico/cirurgia (incluindo problemas oftalmológicos)	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
8. Medicação habitual	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
	(data / / )
9. Cargas Virais (3 últimas)	cópias/ml (data / / )
	cópias/ml (data / / )
	cópias/ml (data / / )
10. Níveis de Linfócitos T CD4+ (3 últimos)	/mm <sup>3</sup> (data / / )
	/mm <sup>3</sup> (data / / )
	/mm <sup>3</sup> (data / / )
11. Última Hemoglobina	g/dL (data / / )
12. Vai iniciar HAART? (S/N)	
<b>C. Critérios de Inclusão e Exclusão</b>	
1. Seguido(a) no HGO (S/N)	(se Não, parar)
2. Assinou consentimento informado (S/N)	(se Não, parar)
3. Mês e ano da infecção	(Se há menos de 1 ano, parar)

4. Tomou fármacos com efeitos oculares durante mais de 3 meses no último ano (S/N)	(se Sim, parar)
5. Se vai iniciar ou reiniciar HAART, pretende fazer o tratamento durante pelo menos 6 meses (S/N)	(se Não, parar)
6. Se vai reiniciar HAART, última toma há + de 3 meses (S/N)	(se Não, parar)

**D. História prévia da toma de HAART (apenas para reinício de HAART)**

1. Últimos esquemas de HAART	1. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) 2. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) 3. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) 
2. Razão da descontinuação	1. _____ 2. _____ 3. _____ 
3. Perfil de resistência	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ 

**E. Atribuir número do estudo (se cumpriu critérios)**

1. Número do estudo: ____ / ____ (acrescentar no topo) (pôr data de inclusão (ddmmaa) + nº (3 dígitos) ímpar se HAART ou par se não-HAART)
2. Notas:

**A. Assinatura do Investigador**

(assinatura)	(data)
--------------	--------

**Questionário de Reavaliação do estudo sobre o Efeito da HAART na Patologia Ocular e Parâmetros Visuais em Doentes VIH+**

1. Iniciais	/___/___/	2. Identificação	/	3. Visita nº	_____
-------------	-----------	------------------	---	--------------	-------

<b>A. Dados da entrevista</b>	
1. Data da entrevista	/ /
2. Nome do entrevistador	
<b>B. Dados do processo clínico</b>	
1. Novos antecedentes pessoais relevantes	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
2. Nova medicação habitual (excepto HAART)	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
	(data ___/___/___)
3. Cargas Virais (todas desde última avaliação)	_____ cópias/ml (data ___/___/___)
	_____ cópias/ml (data ___/___/___)
	_____ cópias/ml (data ___/___/___)
	_____ cópias/ml (data ___/___/___)
4. Níveis de Linfócitos T CD4+ (todos desde última avaliação)	_____ /mm <sup>3</sup> (data ___/___/___)
	_____ /mm <sup>3</sup> (data ___/___/___)
	_____ /mm <sup>3</sup> (data ___/___/___)
	_____ /mm <sup>3</sup> (data ___/___/___)
5. Última Hemoglobina	_____ g/dL (data ___/___/___)
<b>C. Critérios de Inclusão e Exclusão</b>	
1. Pretende continuar no estudo (S/N)	(se Não, parar)
2. Se está a fazer HAART, tomou a medicação de forma regular e de acordo com a prescrição médica (S/N)	(se Não, parar)
3. Pretende continuar com a terapêutica com HAART até ao fim do estudo	(se Não, parar)
4. Tomou fármacos com efeitos oculares durante mais de 3 meses no último ano (S/N)	(se Sim, parar)

D. Dados da HAART	
1. Data da primeira toma	/ /
2. Fármacos que faz neste momento, dose e data da primeira toma	1. _____ Dose _____ (data ____ / ____ / ____)
	2. _____ Dose _____ (data ____ / ____ / ____)
	3. _____ Dose _____ (data ____ / ____ / ____)
	4. _____ Dose _____ (data ____ / ____ / ____)
3. Efeitos secundários	1. _____ Fármaco implicado _____
	2. _____ Fármaco implicado _____
	3. _____ Fármaco implicado _____
	4. _____ Fármaco implicado _____
	5. _____ Fármaco implicado _____
6. Fármacos que descontinuou, datas de toma e razão da descontinuação	1. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) Razão da descontinuação _____
	2. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) Razão da descontinuação _____
	3. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) Razão da descontinuação _____
	4. _____ Dose _____ (toma de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____) Razão da descontinuação _____
7. Notas:	

E. Assinatura do Investigador	
(assinatura)	(data)

**Formulário do estudo sobre o Efeito da HAART na Patologia Ocular e Parâmetros Visuais em Doentes VIH+**

1. Iniciais /___/___/	2. Identificação /	3. Visita nº _____
-----------------------	--------------------	--------------------

<b>A. Dados da colheita dos dados</b>							
1. Data dos exames		/ /					
2. Nome dos examinadores e exames realizados							
3. Nome do médico que fez avaliação							
<b>B. Melhor Refracção (fazer AR) + preencher H e I</b>							
OD →							
OE →							
<b>C. Acuidade Visual OD</b>							
<b>I Parte = Teste a 4 metros</b>				<b>II Parte = Teste a 1 metro (Ad. +0,75 esfera)</b>			
Linha	Eq Snellen	Letras Tabela 1	Nº Letras lidas	Linha	Eq Snellen	Letras Tabela 1	Nº Letras lidas
1	20/200	N C K Z O	___	1	20/800	N C K Z O	___
2	20/160	R H S D K	___	2	20/640	R H S D K	___
3	20/125	D O V H R	___	3	20/500	D O V H R	___
4	20/100	C Z R H S	___	4	20/400	C Z R H S	___
5	20/80	O N H R C	___	5	20/320	O N H R C	___
6	20/63	D K S N V	___	6	20/250	D K S N V	___
7	20/50	Z S O K N	___	Total de letras lidas a 1 metro _____			
8	20/40	C K D N R	___				
9	20/32	S R Z K D	___	<b>III Parte = Score de AV</b>			
10	20/25	H Z O V C	___	A. Nº letras lidas a 4 metros: _____			
11	20/20	N V D O K	___	B. Se A > 4 escrever 30; senão 0 + _____			
12	20/16	V H C N O	___	C. Nº letras lidas a 1 metro + _____			
13	20/12,5	S V H C Z	___	(se não testado escrever 0)			
14	20/10	O Z D V K	___	Score de AV para OD (A+B+C) = _____			
Total de letras lidas a 4 metros _____				<b>IV Parte = Teste baixa AV (se não lê letras)</b>			
				Conta dedos a 1 metro (S/N): _____			
				Movimento da mão (S/N): _____			
				Percepção luminosa (S/N): _____			

**D. Acuidade Visual OE**

<b>I Parte = Teste a 4 metros</b>				<b>II Parte = Teste a 1 metro (Ad. +0,75 esfera)</b>			
Linha	Eq Snellen	Letras Tabela 2	Nº Letras lidas	Linha	Eq Snellen	Letras Tabela 2	Nº Letras lidas
1	20/200	D S R K N	_____	1	20/800	D S R K N	_____
2	20/160	C K Z O H	_____	2	20/640	C K Z O H	_____
3	20/125	O N R K D	_____	3	20/500	O N R K D	_____
4	20/100	K Z V D C	_____	4	20/400	K Z V D C	_____
5	20/80	V S H Z O	_____	5	20/320	V S H Z O	_____
6	20/63	H D K C R	_____	6	20/250	H D K C R	_____
7	20/50	C S R H N	_____	Total de letras lidas a 1 metro _____			
8	20/40	S V Z D K	_____				
9	20/32	N C V O Z	_____	<b>III Parte = Score de AV</b>			
10	20/25	R H S D V	_____	A. Nº letras lidas a 4 metros: _____			
11	20/20	S N R O H	_____	B. Se A > 4 escrever 30; senão 0 + _____			
12	20/16	O D H K R	_____	C. Nº letras lidas a 1 metro + _____ (se não testado escrever 0)			
13	20/12,5	Z K C S N	_____	Score de AV para OE (A+B+C) = _____			
14	20/10	C R H D V	_____	<b>IV Parte = Teste baixa AV</b> (se não lê letras)			
Total de letras lidas a 4 metros _____				Conta dedos a 1 metro (S/N): _____			
				Movimento da mão (S/N): _____			
				Percepção luminosa (S/N): _____			

**E. Teste de Sensibilidade ao Contraste**

OD → A  
B  
C  
D

OE → A  
B  
C  
D

Notas:

**F. Teste da Visão Cromática (anexar impressão do resultado)**

Notas:

**G. Campos Visuais (anexar impressão do resultado)**

Notas:

## H. Biomicroscopia do segmento anterior

Pálpebras OD→

OE→

Conjuntiva OD→

OE→

Córnea OD→

OE→

Câmara anterior OD→

OE→

## I. Tensão Intra-Ocular

OD (3 medições) →

OE (3 medições) →

## J. Fundoscopia

OD →

OE →

Notas:

## K. Retinografia

OD →

OE →

Notas:

**L. Pentacam HR**

Resultado densitometria do cristalino OD →

Resultado densitometria do cristalino OE →

Ângulo irido-corneano OD →

Ângulo irido-corneano OE →

Notas:

Linha	Pico	Área

**M. OCT (anexar impressão do resultado)**

Notas:

**N. Questionário VF-14 (anexar questionário)**

Resultado →

Notas:

**O. PCR do Humor aquoso (anexar resultado)**

Data:            /            /

Notas:

**P. Notas:****Q. Assinatura do Investigador**

(assinatura)

(data)

## Anexo 5

João Nobre Cardoso  
Interno de Oftalmologia  
Serviço de Oftalmologia  
Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

João Nobre Cardoso

Dr. NUNO CAMPOS  
Dir. Serv. Oftalmologia



Exmo. Sr. Dr. Daniel Ferro  
Presidente com Concelho de Administração do  
Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

ASSUNTO: Autorização para realização de estudo no Hospital Garcia de Orta

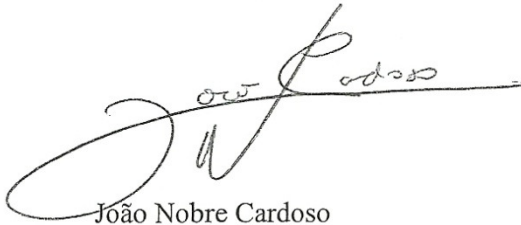
Exmo. Sr. Dr. Daniel Ferro,

Na qualidade de Interno do Oftalmologia no Serviço de Oftalmologia do Hospital Garcia de Orta, venho solicitar a V/ a autorização para efectuar um estudo científico de investigação clínica no âmbito da minha tese do Mestrado em Saúde Tropical que estou actualmente completar no Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa.


Usando as *guidelines* da *Good Clinical Practice*, as informações obtidas relevantes serão incluídas no processo clínico do doente para melhorar os seus cuidados de saúde oftalmológicos. Toda a restante informação será para uso exclusivo desta investigação, estando garantido o anonimato e a confidencialidade dos dados fornecidos. A instituição Hospital Garcia de Orta será sempre referida em eventuais comunicações e publicações que resultem deste estudo.

Junto, remeto um protocolo do estudo, juntamente com todos os formulários de recolha de dados, a carta de consentimento informado e o meu curriculum vitae.

Agradecendo desde já a atenção dispensada a este assunto, subscrevo-me com os meus melhores cumprimentos,



João Nobre Cardoso

N.º Entrada: 254  
N.º BC/TI: 38/11  
Data: 12/04/11  
Saída: / /  
ASS.: 



## Anexo 6



Exmo. Senhor  
Dr. João Nobre Cardoso  
Serviço Oftalmologia

nossa ref. Comissão Ética 9569  
our ref.

vossa ref.  
your ref.

data 16.08.2011  
date

assunto  
subject **Avaliação do Efeito da Highly Active Antiretroviral Therapy na Patologia Ocular e Parâmetros Visuais em Doentes VIH+**

Em resposta ao solicitado, acima referido, somos a informar, que o mesmo foi autorizado pelo Conselho de Administração em 10-08-2011.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética

Dr. Luís Antunes



## Anexo 7

Correlações entre resultados da avaliação da sensibilidade ao contraste, visão cromática e campos visuais

		Contraste A/1	Constraste B/1	Constraste C/1	Contraste D/1	Contraste SOMA
Contraste A/1	Correlation Coefficient	1,000	,516**	,518**	,462**	,678**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000
	N	62	62	62	62	62
Constraste B/1	Correlation Coefficient	,516**	1,000	,599**	,542**	,749**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000
	N	62	62	62	62	62
Constraste C/1	Correlation Coefficient	,518**	,599**	1,000	,815**	,908**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000
	N	62	62	62	62	62
Contraste D/1	Correlation Coefficient	,462**	,542**	,815**	1,000	,889**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000
	N	62	62	62	62	62
ContrasteSOMA	Correlation Coefficient	,678**	,749**	,908**	,889**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	
	N	62	62	62	62	62
Vis Crom/1	Correlation Coefficient	-,379**	-,499**	-,347**	-,358**	-,434**
	Sig. (2-tailed)	,002	,000	,006	,004	,000
	N	62	62	62	62	62

Escotomas/1	Correlation Coefficient	-,497**	-,455**	-,278 <sup>+</sup>	-,169	-,325**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,028	,189	,010
	N	62	62	62	62	62
MS/1	Correlation Coefficient	,425**	,451**	,318 <sup>+</sup>	,227	,357**
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,012	,075	,004
	N	62	62	62	62	62
MD/1	Correlation Coefficient	-,420**	-,398**	-,239	-,158	-,281 <sup>+</sup>
	Sig. (2-tailed)	,001	,001	,061	,220	,027
	N	62	62	62	62	62
sLV/1	Correlation Coefficient	-,462**	-,467**	-,289 <sup>+</sup>	-,146	-,328**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,023	,259	,009
	N	62	62	62	62	62

		Vis Crom/1	Escotomas/1	MS/1	MD/1	sLV/1
Contraste A/1	Correlation Coefficient	-,379**	-,497**	,425**	-,420**	-,462**
	Sig. (2-tailed)	,002	,000	,001	,001	,000
	N	62	62	62	62	62
Constraste B/1	Correlation Coefficient	-,499**	-,455**	,451**	-,398**	-,467**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,001	,000
	N	62	62	62	62	62
Constraste C/1	Correlation Coefficient	-,347**	-,278 <sup>+</sup>	,318 <sup>+</sup>	-,239	-,289 <sup>+</sup>
	Sig. (2-tailed)	,006	,028	,012	,061	,023
	N	62	62	62	62	62

	N	62	62	62	62	62
Contraste D/1	Correlation Coefficient	-,358**	-,169	,227	-,158	-,146
	Sig. (2-tailed)	,004	,189	,075	,220	,259
	N	62	62	62	62	62
ContrasteSOMA	Correlation Coefficient	-,434**	-,325**	,357**	-,281*	-,328**
	Sig. (2-tailed)	,000	,010	,004	,027	,009
	N	62	62	62	62	62
Vis Crom/1	Correlation Coefficient	1,000	,421**	-,579**	,537**	,511**
	Sig. (2-tailed)		,001	,000	,000	,000
	N	62	62	62	62	62
Escotomas/1	Correlation Coefficient	,421**	1,000	-,839**	,853**	,879**
	Sig. (2-tailed)	,001		,000	,000	,000
	N	62	62	62	62	62
MS/1	Correlation Coefficient	-,579**	-,839**	1,000	-,983**	-,896**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000
	N	62	62	62	62	62
MD/1	Correlation Coefficient	,537**	,853**	-,983**	1,000	,914**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000
	N	62	62	62	62	62
sLV/1	Correlation Coefficient	,511**	,879**	-,896**	,914**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	
	N	62	62	62	62	62



## Anexo 8

Comparação de médias e resultado dos testes estatísticos entre a avaliação oftalmológica dos doentes com e sem retinopatia do VIH

	Sem retinopatia do VIH (n=52)	Com retinopatia do VIH (n=10)	Teste MW	Valor p
Acuidade Visual (número letras)	87,1 ± 5,0	86,8 ± 2,5	228	0,539
Sensibilidade ao contraste (Soma) (logSC)	6,04 ± 1,00	6,02 ± 0,90	247,50	0,810
Visão cromática (√TES)	11,76 ± 3,97	12,86 ± 4,34	314	0,301
Campos Visuais				
Escotomas	1,52 ± 2,17	2,90 ± 2,42	354	0,003
MS (dB)	23,73 ± 4,33	18,67 ± 4,03	105,5	0,003
MD (dB)	3,89 ± 4,15	8,71 ± 4,00	417	0,003
sLV (dB)	3,77 ± 2,20	6,09 ± 1,64	415	0,003



## Anexo 9

Valor das correlações e significância estatística da correlação entre sensibilidade ao contraste e valor de linfócitos T CD4+.

	Linfócitos T CD4+	Linfócitos T CD4+ (ajustado)
Sensibilidade ao contraste (logSC)		
3 cpg	r=0,333*	r=0,254‡
6 cpg	r=0,413†	r=0,366*
12 cpg	r=0,413†	r=0,341*
18 cpg	r=0,372*	r=0,203‡
Soma	r=0,442†	r=0,349*

\*p<0,01; †p<0,001; ‡p>0,05



## Anexo 10

Comparação de alguns parâmetros entre os indivíduos com CFN pp normal ou fina de acordo com as definições do estudo.

	CFN pp média fina	CFN pp média normal	Valor p
Número de olhos (n)	32	30	
Idade (anos)	45 ± 14	43 ± 8	0,367
Data do VIH (anos)	9,13 ± 1,17	6,13 ± 1,10	0,064
Valor da CFN (média) (µm)	93 ± 7	115 ± 19	<0,0001
Linf. T CD4+ (cél/µl)	105 ± 105	175 ± 125	0,025
Hemoglobina (g/dL)	12,1 ± 1,9	12,4 ± 1,7	0,47
Acuidade Visual (n° letras)	86,2 ± 0,9	87,9 ± 0,7	0,14
Sensibilidade ao contraste (Soma) (logSC)	5,77 ± 1,14	6,33 ± 0,67	0,022
Visão cromática (√TES)	12,00 ± 4,36	11,87 ± 3,69	0,91
Campos Visuais			
Escotomas (n)	1,88 ± 2,34	1,60 ± 2,19	0,64
MS (dB)	23,04 ± 5,26	22,78 ± 3,98	0,82
MD (dB)	4,47 ± 5,02	4,87 ± 3,87	0,73
sLV (dB)	4,16 ± 2,34	4,11 ± 2,24	0,92



## Anexo 11

Comparação da densitometria do cristalino entre os doentes do nosso estudo e dos doentes VIH- reportados por Pathai *et al.*

Densitometria do cristalino	Doentes do estudo	Pathai <i>et al</i> VIH+	Pathai <i>et al</i> VIH-
Valor linha (mediana [IIQ])	8,9 (8,1-10,7)	9,8 (9,2-10,0)	9,8 (9,6-9,9)
Valor pico (mediana [IIQ])	16,7 (15,2-19,2)	17,9 (15,4-19,9)	18,0 (15,4-20,5)
Valor área/3D (mediana [IIQ])	8,2 (7,1-9,5)	9,7 (9,1-10,6)	9,8 (9,1-10,9)

IIQ: intervalo inter-quartil

Em todos os parâmetros avaliados, os valores dos indivíduos VIH+ e VIH- reportados por Pathai *et al* foram ligeiramente superiores e com menos variabilidade do que os apurados no nosso estudo, visto terem sido usados doentes com idades menos variáveis e com maior exposição a outros fatores de risco para catarata. O Pentacam® usado no nosso estudo não permite a medição em 3D da densidade do cristalino, pelo que se optou por fazer a medição de densidade média do cristalino numa área de 3 mm<sup>2</sup> de um único corte e compará-lo com o valor da medição em 3D do grupo de controlo. Não tendo sido possível aceder às tabelas com os resultados do estudo de Pathai *et al*, não foi possível fazer avaliação estatística das diferenças de densidade do cristalino entre o nosso grupo e os grupos reportados por Pathai *et al*.



## Anexo 12

No Quadro são visíveis as alterações na biomicroscopia do segmento anterior e no fundo ocular dos 16 doentes que participaram na primeira visita e na reobservação.

	Pré-TARc	Pós-TARc
<b>Biomicroscopia do segmento anterior</b>		
Alterações microvasculares conj.	2 (6%)	0 (0%)
Arco senil	2 (6%)	2 (6%)
Blefarite	2 (6%)	6 (19%)
Facoesclerose	4 (13%)	4 (13%)
Pinguécula	4 (13%)	4 (13%)
Pterígio	2 (6%)	2 (6%)
Queratite infecciosa	0 (0%)	0 (0%)
Tricomegália	0 (0%)	0 (0%)
<b>Fundoscopia</b>		
Alterações cicatriciais atróficas	2 (6%)	2 (6%)
Arteriosclerose	6 (19%)	6 (19%)
Aumento da escavação papilar	2 (6%)	2 (6%)
Defeito da CFN	6 (19%)	6 (19%)
Depósitos em pó de talco	2 (6%)	2 (6%)
Edema macular	1 (3%)	0 (0%)
Ingurgitamento venoso	0 (0%)	0 (0%)
Estreitamento vascular	8 (25%)	10 (31%)
Hemorragias	2 (6%)	0 (0%)
Membrana epirretiniana	2 (6%)	2 (6%)
Retinopatia do VIH	4 (13%)	0 (0%)



## Anexo 13

Comparação de alguns parâmetros visuais avaliados antes e depois terapêutica antirretroviral combinada com o resultado dos testes estatísticos e do valor p.

	Pré TARc	Pós TARc	Valor do teste	Valor p
Acuidade visual (média ± DP)				
Número de letras	87,3 ± 5,6	86,9 ± 4,2	Z=-1,897	0,058
Valor LogMAR	-0,05 ± 0,11	-0,02 ± 0,09	Z=-1,897	0,058
Escala decimal	11/10 ± 2/10	11/10 ± 2/10	Z=-1,031	0,302
Tensão intra-ocular (mmHg)	12,0 ± 2,5	12,3 ± 2,4	t=-0,713	0,481
Sensibilidade ao contraste (logSC)				
3 cpg	1,66 ± 0,16	1,62 ± 0,14	Z=-1,565	0,117
6 cpg	1,87 ± 0,21	1,88 ± 0,21	Z=-0,144	0,885
12 cpg	1,51 ± 0,38	1,50 ± 0,26	Z=-0,652	0,515
18 cpg	1,05 ± 0,08	1,07 ± 0,06	Z=-0,325	0,745
Soma	6,10 ± 1,01	6,07 ± 0,86	Z=-0,541	0,588
Visão cromática ( $\sqrt{\text{TES}}$ )	13,07 ± 3,59	12,65 ± 3,14	t=1,50	0,144
Campos Visuais (PEC)				
Escotomas (n)	1,34 ± 1,77	1,06 ± 1,85	Z=-1,857	0,063
MS (dB)	23,3 ± 4,0	23,7 ± 4,1	Z=-1,814	0,070
MD (dB)	4,2 ± 3,8	3,7 ± 3,8	Z=-1,974	0,048
sLV (dB)	3,9 ± 2,1	3,5 ± 2,2	Z=-2,376	0,017
RF (%)	4,8 ± 6,2	3,6 ± 5,9	Z=-0,935	0,350



## Anexo 14

Valor das correlações e significância estatística da correlação entre sensibilidade ao contraste e valor de linfócitos T CD4+ nos doentes reobservados após a toma de TARc.

	Linfócitos T CD4+	Linfócitos T CD4+ (ajustado)
Sensibilidade ao contraste		
3 cpg	r=0,424*	r=0,136‡
6 cpg	r=0,552†	r=0,443*
12 cpg	r=0,544†	r=0,463*
18 cpg	r=0,556§	r=0,445*
Soma	r=0,576§	r=0,456*

\*p<0,05; †p<0,01; §p<0,001 ‡p>0,05