
Índice

Lista de abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract	5
Introdução.....	8
História natural da doença.....	8
Doenças definidoras de SIDA	9
Diagnóstico.....	12
Tratamento	14
Manifestações oculares da infecção pelo VIH	16
Consequências da introdução da terapêutica de alta eficácia.....	16
Manifestações do segmento anterior e doença ocular externa	17
1) Infecções oportunistas.....	19
2) Neoplasias	31
3) Manifestações pós-tratamento / Iatrogénicas	34
4) Outras manifestações	37
Manifestações do segmento posterior	39
1) Retinopatia do VIH.....	40
2) Infecções oportunistas.....	41
3) Neoplasias incomuns	54
4) Alterações neuro-oftalmológicas	55
Bibliografia.....	56

Lista de abreviaturas

- CCR5- C-C Chemokine Receptor type 5
- CD- Cluster of Differentiation
- CDC- Centers for Disease Control and Prevention
- CEC- Carcinoma Espinho-Celular
- CIN- Carcinoma *in situ*
- CMV- Citomegalovírus
- ELISA- Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
- FTA-ABS- Fluorescent Treponemal Antibody Absorption
- HAART- Highly Active Anti-retroviral Therapy
- HATTS- Hemagglutination Treponemal Test for Syphilis
- HMA- Microhemagglutination test
- HPV- Vírus do Papiloma Humano
- HZO- Herpes Zoster Oftálmico
- IRU- Immune recovery uveitis
- LCR- Líquido Cefalo-Raquídeo
- LNH- Linfoma Não- Hodgkin
- MAC- *Mycobacterium Avium Complex*
- NRA- Necrose Retiniana Aguda
- NREP- Necrose Retiniana Externa Progressiva
- PCR- Polymerase Chain Reaction
- RPR- Rapid Plasma Reagin
- SIDA- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- SK- Sarcoma de Kaposi
- TARV- Terapêutica Anti-Retrovírica
- TPHA-TP- Treponema pallidum hemagglutination assay
- VDRL- Venereal Disease Research Laboratory
- VHS- Vírus *Herpes simplex*
- VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana
- VVZ- Vírus Varicela-zoster
- WHO- World Health Organization
-

Resumo

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), reconhecida pela primeira vez nos Estados Unidos da América em 1981, constitui actualmente um dos problemas dominantes de saúde pública em Portugal, sendo este o país que apresenta a mais elevada taxa de incidência de infecção na Europa Ocidental e Central. Considera-se hoje uma doença crónica controlável, muito à custa do desenvolvimento da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia, um marco fundamental na história da evolução desta doença.

A infecção pelo VIH provoca, duas a três semanas após o contágio, e em cerca de 50% dos infectados, a chamada síndrome viral aguda, na recuperação da qual acontece a seroconversão, com produção de anticorpos anti-VIH. Decorre, depois, um período de infecção crónica assintomática, de cerca de 8 a 10 anos, verificando-se uma activa replicação vírica, da qual resulta uma progressiva destruição do sistema imunitário. Segue-se uma fase sintomática, ou a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) propriamente dita, definida pelo aparecimento de tumores ou infecções oportunistas. O envolvimento ocular é, neste contexto, frequente e um importante factor de morbidade.

Estima-se que mais de 70% dos doentes infectados irá sofrer uma complicação oftalmológica em algum momento da evolução da doença. As lesões oculares podem ocorrer a vários níveis, podendo acometer a órbita, os anexos oculares, e o segmento anterior e posterior do globo ocular. As lesões externas incluem tumores dos tecidos perioculares e infecções oculares externas. As manifestações do segmento anterior compreendem as queratites, a queratoconjuntivite *sicca* e a uveíte anterior. Já as lesões do segmento posterior, mais frequentes, incluem a retinopatia associada ao VIH e um grande número de infecções oportunistas da retina e da coróide. A infecção pelo VIH pode ainda originar manifestações neuro-oftalmológicas, tais como defeitos do campo visual, papiledema e diplopia.

As queixas oftalmológicas são geralmente pouco específicas, sendo o diagnóstico baseado na avaliação das lesões oculares, na presença de eventuais manifestações sistémicas concomitantes e no estado imunológico do doente. As lesões oculares podem apresentar-se como a manifestação inicial da doença ou de infecções oportunistas, daí a importância do seu diagnóstico correcto.

Assim, o presente trabalho tem como objectivo uma actualizada revisão bibliográfica, focando-se nas manifestações oculares desta infecção, sobretudo nas suas características clínicas, profilaxia e tratamento, bem como as consequências na modificação dos quadros clínicos após a introdução da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia. São ainda abordados alguns aspectos da epidemiologia da infecção pelo VIH, da história natural da doença, das doenças definidoras de SIDA e do seu diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Palavras-chave

VIH; síndrome da imunodeficiência adquirida; segmento anterior; segmento posterior; doença ocular externa; terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia; CMV; síndrome da recuperação imunitária

Abstract

The infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV), first reported in the United States in 1981, is nowadays one of the main problems in the Portuguese public health, being Portugal one of countries with the highest incidence of the infection in the entire Western and Central Europe.

The infection is now considered a chronic disease, controllable due to development of the highly active antiretroviral therapy, one of the greatest achievements in the history of the disease.

Two or three weeks after the contamination, the infection provokes a viral acute syndrome which leads to seroconversion, and the production of antibodies anti-HIV. Subsequently, there is a period of asymptomatic chronic infection during about 8 to 10 years where occurs an active viral replication, which leads to a progressive destruction of the immune system.

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) occurs later in HIV disease, when the immune system has become severely damaged, allowing opportunistic infections to develop. The ocular involvement is very frequent in this context and a major factor of morbidity.

About 70% of the infected patients will probably develop an ophthalmic complication in one of the disease stages. The ocular disorders may occur at many levels: in the orbit, ocular adnexae, anterior segment and posterior segment of the eye. The external ocular disorders include tumors and opportunistic ocular infections. The anterior segment manifestations comprise keratitis, keratoconjunctivitis sicca and anterior uveitis. The posterior segment disorders include HIV retinopathy and a high number of opportunistic infections of the retina and choroid. The HIV infection may also originate neuro-ophthalmologic manifestations such as visual field defects, papilledema and diplopia.

HIV-infected patient complaints are nonspecific, so the diagnosis is based on characteristic of the ocular lesions, on the presence of systemic manifestations and on the patient immune condition. The correct diagnosis is very important since the ocular disorders may be the first manifestation of the disease or the first sign of an opportunistic infection.

This study is a comprehensive update on the ocular manifestations of the infection, reporting its clinical features, prophylaxis and treatment, as well as on the consequences of the clinical picture modifications after the introduction of the highly active anti-retroviral therapy. Some aspects of the epidemiology of the HIV infection, its history, AIDS defining diseases, diagnosis, treatment and prognosis will be also focused on this study.

Key Words

HIV; Acquired immune deficiency syndrome; Anterior segment; Posterior segment; External ocular disorders, Highly active antiretroviral therapy; CMV; Immune reconstitution syndrome

Manifestações Oculares da infecção pelo VIH

Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), reconhecida pela primeira vez nos Estados Unidos da América em 1981, constitui actualmente um dos problemas dominantes de saúde pública em Portugal, sendo este o país que apresenta a mais elevada taxa de incidência da infecção na Europa Ocidental e Central. Segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, encontravam-se notificados, em 31 de Dezembro de 2008, um total de 34888 casos de infecção VIH/SIDA em Portugal, verificando-se uma tendência crescente de infecção por transmissão sexual (heterossexual), que constituiu, em 2008, cerca de 58% dos casos notificados. Verificou-se, ainda, que a maioria dos infectados corresponde ao sexo masculino e que a faixa etária entre os 20 e 49 anos é a mais acometida pela infecção.

Globalmente, a mais importante via de transmissão deste vírus é a sexual. O consumo de drogas injectáveis, com partilha do material de injeção, constitui uma outra via de contágio importante, assim como a transmissão materno-fetal. Na ausência de profilaxia, estima-se que 15 a 30% das mães infectadas pelo VIH possam transmitir o vírus aos seus filhos durante a gravidez, no parto ou no aleitamento. Todavia, nos países ocidentais, esta situação verifica-se cada vez menos devido à instituição de profilaxia com terapêutica anti-retrovírica e preferência pela cesariana electiva.

A infecção através de transfusão sanguínea ou derivados sanguíneos contaminados é actualmente um evento raro nos países que cumprem rigorosamente a análise do sangue doado. A infecção pode ainda ocorrer num contexto ocupacional.

História natural da doença

A infecção pelo VIH provoca, duas a três semanas após o contágio, e em cerca de 50% dos infectados, a chamada síndrome viral aguda, durante o qual se assiste a um decréscimo

significativo das células T CD4 e a uma acentuada virémia (Fig.1). A seroconversão, com produção de anticorpos anti-VIH, surge logo depois, conduzindo a uma diminuição da carga viral e a uma recuperação da contagem de células CD4, apesar de não se atingirem os níveis pré-infecção. Decorre, depois, um período de infecção crónica assintomática, de cerca de 8 a 10 anos, verificando-se uma activa replicação vírica, da qual resulta uma progressiva destruição do sistema imunitário. No final deste período, pode surgir um conjunto de sintomas ou sinais relacionados com a imunodepressão grave e que não cumprem os critérios de definição de SIDA. A SIDA propriamente dita é definida pelo aparecimento de tumores ou infecções oportunistas.

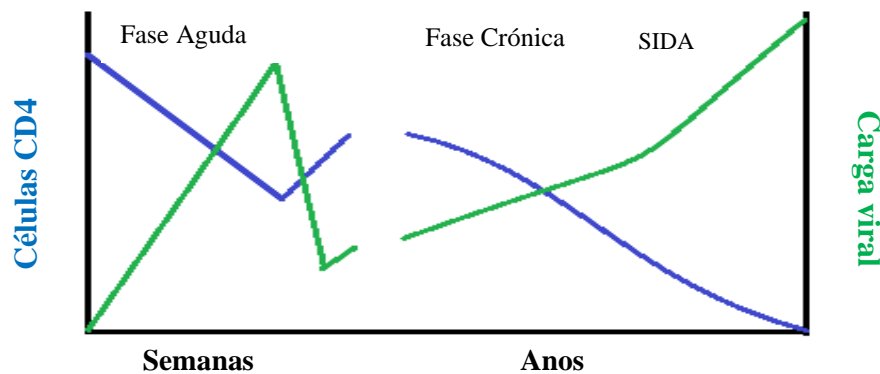


Fig.1. Carga viral e contagem de células CD4 na infecção pelo VIH

Doenças definidoras de SIDA

O sistema classificativo, actualmente aceite, para a infecção pelo VIH em adultos e adolescentes (para crianças com idade inferior a 13 anos existe uma classificação modificada), publicado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em 1993, baseia-se nas condições clínicas e na contagem de células T CD4. Assim, existem três categorias clínicas (A, B e C) (Quadro I) e três subgrupos conforme a contagem de células T CD4 (1, 2 e 3) (Quadro II).

Segundo esta classificação, um indivíduo infectado pelo VIH desenvolve SIDA quando exhibe uma das condições clínicas incluídas na categoria C (doenças definidoras de SIDA) ou apresenta uma contagem de células T CD4 inferior a 200 células/ μ l ou, ainda, quando tem uma percentagem total de linfócitos menor que 14%. A inclusão da contagem de células CD4 como critério definidor de SIDA requer a confirmação laboratorial da infecção. A Europa tem uma definição de SIDA idêntica, não incluindo, contudo, a contagem de células CD4. A *World Health Organization* (WHO) propôs uma definição alternativa para áreas mais carenciadas como são a África e a Ásia.

Quadro I. Categorias clínicas da classificação da infecção VIH pelo CDC.

Categoria A	Infecção assintomática pelo VIH
	Linfadenopatia generalizada persistente
	Infecção aguda pelo VIH com doença associada ou história de infecção aguda pelo VIH
<p>Categoria B</p> <p>Condições sintomáticas não incluídas na categoria C e que devem satisfazer os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Situações atribuídas ao VIH ou indicativas de um defeito da imunidade celular; - Condições consideradas como tendo uma evolução clínica ou que requerem tratamento que é mais complicado pela infecção VIH. <p>Não são os únicos exemplos.</p>	Angiomatose bacilar
	Candidíase orofaríngea
	Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou com pior resposta ao tratamento
	Displasia do colo do útero (moderada ou grave) / carcinoma do colo <i>in situ</i>
	Sintomas sistémicos, tais como febre (38,5°C) ou diarreia com duração > 1 mês
	Leucoplasia oral
	Herpes zoster envolvendo pelo menos 2 episódios ou mais do que um dermatomo
	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Listeriose
	Doença inflamatória pélvica, sobretudo se complicada por abscesso tubar e ovárico
Neuropatia periférica	

Quadro I (cont.). Categorias clínicas da classificação da infecção VIH pelo CDC.

<p style="text-align: center;">Categoria C</p> <p style="text-align: center;">Doenças definidoras de SIDA</p> <p>* Deve cumprir os critérios definidos na categoria B e requer confirmação laboratorial da infecção pelo VIH para ser considerada doença definidora de SIDA</p>	Candidíase dos brônquios, traqueia ou pulmão
	Candidíase esofágica
	Carcinoma invasivo do colo do útero*
	Coccidioidomicose disseminada ou extra-pulmonar
	Criptococose extra-pulmonar
	Criptosporidiose intestinal crónica (duração > 1 mês)
	Doença por citomegalovírus (além do fígado, baço ou gânglios linfáticos)
	Retinite a citomegalovírus (com perda de visão)
	Encefalopatia associada ao VIH
	<i>Herpes Simplex</i> : úlceras crónicas (duração > 1 mês), bronquite, pneumonite ou esofagite
	Histoplasmose disseminada ou extra-pulmonar
	Isosporiase intestinal crónica (duração > 1 mês)
	Sarcoma de Kaposi
	Linfoma de Burkitt, linfoma imunoblástico ou linfoma primário cerebral
	<i>Micobacterium avium complex</i> ou <i>Kansasii</i> , disseminado ou extra-pulmonar
	<i>Micobacterium tuberculosis</i> em qualquer localização (pulmonar* ou extra-pulmonar)
	<i>Micobacterium</i> de outras espécies ou espécies não identificadas, disseminada ou extra-pulmonar
	Pneumonia a <i>Pneumocistis</i>
	Pneumonia recorrente*
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Septicémia a <i>Samonella</i> recorrente	
Toxoplasmose cerebral	
“Wasting syndrome due to HIV”	

Quadro II. Subgrupos conforme a contagem de células CD4

1	≥ 500 Células CD4/ µl
2	200- 499 Células CD4/ µl
3	<200 Células CD4/ µl

Diagnóstico

O diagnóstico precoce de uma infecção pelo VIH é determinante, pois não só permite que a terapêutica se inicie na altura mais adequada, aumentando assim a qualidade e tempo de vida, como também evita que os doentes infectados tenham comportamentos de risco que possam disseminar o vírus a outrem. Os testes utilizados no diagnóstico desta infecção são diversos e têm também uma grande importância na análise de sangue de dadores, derivados de sangue e transplantes de órgãos, de forma a garantir a sua segurança.

O diagnóstico de uma infecção pelo VIH (Quadro III) pode ser feito indirectamente, através da detecção de anticorpos específicos, ou de forma directa, através da demonstração da presença do vírus, de antígenos virais como o p24 ou do genoma viral (Sudharshan & Biswas, 2008). Este último teste é o mais utilizado dos testes de diagnóstico directo. A detecção qualitativa do genoma viral não se usa rotineiramente, tendo aplicabilidade em situações muito particulares, como no caso de recém-nascidos de mães infectadas pelo VIH. Por outro lado, a sua detecção quantitativa não é um instrumento de diagnóstico, mas sim um método que permite determinar a carga viral e, conseqüentemente, uma ferramenta muito útil na monitorização da terapêutica e como marcador prognóstico.

Todavia, são os testes baseados na detecção de anticorpos os mais usados por rotina pela sua elevada sensibilidade e baixo custo. Devido à seronegatividade inicial após uma infecção, que se mantém por três a doze semanas, na maioria dos casos, o teste não deve ser realizado logo após um potencial contacto de risco, pelo perigo de se obterem falsos negativos. Os testes de quarta geração vieram diminuir a duração deste “período de janela” através da detecção simultânea do antígeno p24 e anticorpos anti-VIH. São necessários pelo menos dois tipos de teste para se diagnosticar uma infecção pelo VIH, um teste de pesquisa, que deve ser altamente sensível de forma a minimizar a possibilidade de falsos negativos, e

um teste de confirmação. O teste de pesquisa mais vezes utilizado baseia-se no princípio do ELISA, sendo que todos os resultados “reactivos” devem ser submetidos a um teste de confirmação, mais frequentemente por *Western blot* ou, em alternativa, por imunofluorescência indirecta. Este teste de confirmação permite excluir casos de reactividade não específica. Existem actualmente testes de rastreio alternativos, os testes rápidos para o VIH, bastante proveitosos sempre que o resultado seja necessário em tempo útil, como no serviço de urgência.

Quadro III. Diagnóstico da infecção pelo VIH

Diagnóstico directo	Detecção do vírus (cultura celular)
	Detecção do antígeno p24 (ELISA)
	Detecção do genoma viral (qualitativos e quantitativos)
Diagnóstico indirecto (detecção de anticorpos)	ELISA
	Western Blot
	Testes rápidos
	Imunofluorescência indirecta
Testes de 4ª geração	Detecção do antígeno p24 + detecção de anticorpos

Tratamento

O desenvolvimento da HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) constituiu um marco fundamental na evolução desta doença. Esta, que era uma inexorável e fatal infecção, passou a ser considerada uma doença crónica que, apesar de incurável, é controlável com esta terapêutica. A HAART permitiu reduzir drasticamente a morbilidade e a mortalidade, bem como a incidência das infecções oportunistas, melhorando a qualidade de vida dos doentes. Contudo, os efeitos secundários relacionados com a terapêutica, a Síndrome da Reconstituição Imune e o facto de alterar o curso típico das infecções oportunistas são problemas a ser tidos em conta. Idealmente, o tratamento anti-retrovírico deveria diminuir a carga viral para valores <50 cópias/ml e recuperar o sistema imunitário, bem como melhorar a qualidade de vida do doente.

Um avanço fundamental da terapêutica anti-retrovírica (TARV) combinada prende-se com uma menor probabilidade de se desenvolverem resistências. Esta é uma das principais causas da falência da TARV. É essencial promover a adesão do doente à terapêutica, para que haja um cumprimento escrupuloso do tratamento, pois uma toma descontínua conduz ao desenvolvimento de resistências. Para o tratamento da infecção pelo VIH são usados frequentemente quatro classes de anti-retrovirais: os inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, os inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, os inibidores da protease e os inibidores da fusão. Entretanto surgiram novas classes de fármacos, os inibidores da integrase e os antagonistas do CCR5 (Quadro IV). O esquema terapêutico mais frequentemente utilizado inclui a combinação de dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa com um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa ou um inibidor da protease. Ao longo dos anos, a altura óptima para a iniciação da TARV tem sido um tema controverso e sobejamente discutido entre a comunidade científica. A decisão quanto ao

momento mais adequado para iniciar a TARV baseia-se nos dados clínicos, na contagem de células CD4, na carga viral e no potencial do doente para a adesão. As directrizes actuais sugerem que todos os doentes sintomáticos ou com uma contagem de células CD4 <350 devem ser tratados. O tratamento é recomendado no caso de doentes assintomáticos com contagens inferiores a 500 células, sendo os benefícios do início precoce da terapêutica pouco claros nos doentes com contagens superiores a esta, devendo sempre ter-se em conta o risco de toxicidade a longo prazo e o desenvolvimento de resistências (*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*, 2009). Independentemente da contagem de células CD4, o tratamento está recomendado a todas as grávidas, a doentes com co-infecção pelo vírus da Hepatite B, cujo tratamento para a mesma esteja indicado, e doentes com nefropatia associada à infecção pelo VIH.

Quadro IV. Fármacos anti-retrovíricos.

Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs)	Zidovudina (AZT) Didanosina (DDI) Zalcitabine (ddC) Stavudina (d4T)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina Abacavir
Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa	Tenofovir	
Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs)	Nevirapina Delavirdina	Efavirenze Etravirine*
Inibidores da protease (IPs)	Tipranavir Indinavir Saquinavir Ritonavir Nelfinavir	Amprenavir Fosamprenavir Darunavir Atazanavir Lopinavir + Ritonavir ⁺
Inibidores de fusão	Enfuvirtide	
Inibidores da integrase	Raltegravir*	
Antagonistas do CCR5	Maraviroc*	

*Novos fármacos; ⁺ Potencia o efeito dos restantes Ips.

Manifestações oculares da infecção pelo VIH

A infecção pelo VIH é indubitavelmente uma doença multissistémica. Estima-se que 70% a 80% dos doentes infectados poderá sofrer de uma complicação oftalmológica em algum momento da história natural da doença. O VIH pode afectar o olho directa ou indirectamente pelo surgimento de tumores ou de infecções oportunistas, os quais podem ser potencialmente devastadores. Sendo assim, é de extrema importância que todos os doentes sejam submetidos a regulares avaliações oftalmológicas, pois um diagnóstico precoce e tratamento atempado podem impedir uma perda irreversível da visão. O espectro das complicações oftalmológicas associadas ao VIH é bastante amplo, podendo este acometer a órbita, os anexos oculares, o segmento anterior e o posterior do globo ocular. As manifestações externas incluem tumores dos tecidos perioculares e infecções oculares externas. As manifestações do segmento anterior compreendem queratites, a queratoconjuntivite *sicca* e a uveíte anterior. Já as manifestações do segmento posterior, mais frequentes, incluem a retinopatia associada ao VIH e um grande número de infecções oportunistas da retina e da coróide. A infecção pelo VIH pode ainda originar manifestações neuro-oftalmológicas, tais como defeitos do campo visual, papiledema e diplopia.

Consequências da introdução da terapêutica de alta eficácia

A introdução da HAART veio modificar dramaticamente o curso clínico da infecção pelo VIH, diminuindo a morbilidade e mortalidade, bem como a incidência das infecções oportunistas, melhorando, assim, a qualidade de vida dos doentes. Actualmente, muitas das infecções oportunistas tornaram-se raras nos países industrializados. Isto é particularmente verdade para as infecções que estão associadas com a imunodeficiência grave, como a retinite

por Citomegalovirus (CMV). No entanto, a apresentação clínica das manifestações oculares da infecção pelo VIH difere daquela conhecida na era pré-HAART, o que veio acrescentar dificuldades diagnósticas. Apesar da indiscutível eficácia e vantagem da terapêutica anti-retrovírica, esta introduziu uma nova condição que afecta uma proporção considerável de doentes, constituindo uma das principais causas de perda da visão na era HAART, a doença da reconstituição imune. Esta é uma resposta inflamatória patológica que complica o quadro clínico de 25 a 35% dos indivíduos com infecção pelo VIH, após a recuperação imune conseguida pela terapêutica anti-retrovírica (Nasoodi et al., 2008). A juntar a esta condição, estão os efeitos secundários deletérios dos fármacos anti-retrovíricos.

A incidência da retinite por CMV, a mais frequente das complicações oculares na era pré-HAART, diminuiu aproximadamente 75 a 90 % com a introdução da terapêutica e o seu prognóstico melhorou substancialmente, com um baixo risco de progressão da doença, de descolamento da retina e de evolução para perda da visão (Nasoodi et al., 2008).

Manifestações do segmento anterior e doença ocular externa

As complicações ao nível do segmento anterior são várias, podendo condicionar uma importante morbilidade ocular e afectar a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH. A TARV e a instituição de profilaxia e tratamento das infecções oportunistas conduziram a um aumento da sobrevivência dos doentes e a um conseqüente aumento da prevalência destas manifestações. Por outro lado, mais de 90% dos casos de infecção pelo VIH ocorrem nos países em desenvolvimento, áreas onde o acesso à TARV é limitado e, por conseguinte, verifica-se uma elevada prevalência das mesmas (Jeng et al., 2007). Desta forma, estima-se que mais de 50% dos doentes com infecção VIH manifestam complicações do segmento anterior.

Os anexos oculares compreendem as pálpebras, a conjuntiva e o aparelho lacrimal. As manifestações mais comuns desta área em doentes VIH positivos incluem o Herpes zoster oftálmico, o Sarcoma de Kaposi, o *Molluscum contagiosum* e a microvasculopatia da conjuntiva. As complicações acometendo a órbita são raras em doentes VIH positivos.

Dada a considerável complexidade do assunto em questão, torna-se mais fácil a sua esquematização, se considerado em conjunto, pelo que se referem, em simultâneo, as manifestações do segmento anterior e a doença ocular externa (Quadro V).

Quadro V. Manifestações do segmento anterior e doença ocular externa.

Manifestações do segmento anterior	Doença ocular externa
<p>Secundárias às influências patogénicas do VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecções oportunistas <ul style="list-style-type: none"> a) Virais b) Bacterianas c) Parasitárias d) Fúngicas • Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> a) Sarcoma de Kaposi b) Linfoma c) Neoplasias epiteliais • Outras (Síndrome do olho seco, Síndrome de Stevens- Johnson) <p>Iatrogénicas/ Manifestações pós-tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) “<i>Immune recovery uveitis</i>” b) Uveíte induzida por fármacos 	<p>Secundárias às influências patogénicas do VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecções oportunistas <ul style="list-style-type: none"> a) Virais b) Bacterianas c) Parasitárias d) Fúngicas • Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> a) Sarcoma de Kaposi b) Linfoma c) Neoplasias epiteliais • Outras <ul style="list-style-type: none"> a) Dermatite atópica b) Síndrome do olho seco c) Blefarite d) Microangiopatia conjuntival e) Síndrome de Stevens-Johnson f) Tricomegalia

1) Infecções oportunistas

a) Virais

i) Herpes zoster oftálmico

O herpes zoster é causado pelo Vírus Varicela-Zoster (VVZ) que, após uma exposição inicial (varicela), permanece latente nos gânglios e pode sofrer reativação ulterior em algum momento da vida do indivíduo, causando a zona em resposta a uma cirurgia local/trauma ou a uma alteração da imunidade celular. A infecção por Herpes zoster pode ocorrer em 10 a 20% da população em geral. Nos indivíduos imunodeprimidos, a doença tende a ser mais grave, prolongada, podendo resultar numa infecção visceral ou neurológica, com um consequente aumento da morbidade e mortalidade. O aparecimento de um Herpes zoster com estas características, ou sem uma causa óbvia, num indivíduo jovem aparentemente saudável, obriga a que se exclua a possibilidade de infecção pelo VIH. Episódios de Herpes zoster ocorrem mesmo em doentes VIH com bom estado imunitário e, também, durante a reconstituição imunitária.



Fig. 2. HZO em doente com infecção VIH

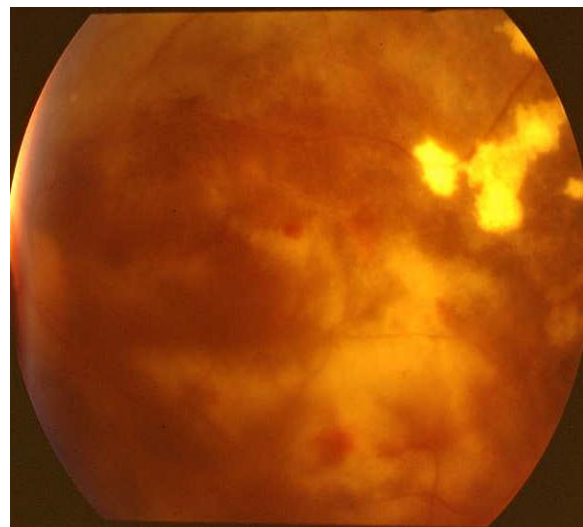


Fig. 3. Necrose retiniana aguda por VVZ

Aproximadamente 5-15% dos indivíduos com infecção pelo VIH estão co-infectados com o vírus Herpes zoster, sendo que apenas metade estão em risco de desenvolver manifestações oculares (Biswas & Sudharshan, 2008).

O Herpes zoster Oftálmico (HZO) resulta da reactivação do vírus ao nível do gânglio trigémio, causando um *rash* vesicular seguindo a distribuição do ramo oftálmico do nervo trigémio, sendo habitualmente precedido de dor e/ou prurido (Fig.2). Pode ainda estar associado a blefarite, conjuntivite, queratite dendriforme ou estromal, episclerite, esclerite, uveíte anterior (por vezes com elevação da pressão intraocular), hipópion hemorrágico, retinite necrotizante (Fig.3) ou encefalite.

Os indivíduos com SIDA podem também desenvolver uma queratite epitelial crónica por VVZ. Segundo alguns autores, estas lesões são pleomórficas, frequentemente com múltiplos componentes e associadas a um espessado e opaco epitélio. O HZO pode também provocar uma queratite ulcerativa periférica em indivíduos com infecção pelo VIH.

O diagnóstico do HZO é sobretudo clínico. Não obstante, para confirmar o diagnóstico estão disponíveis diversos testes, incluindo esfregaços de Tzank, estudos de imunofluorescência, cultura do vírus e PCR.

No caso de indivíduos com VIH, o tratamento do HZO requer uma abordagem inicial agressiva com aciclovir intravenoso, seguida de uma “terapêutica de manutenção” com aciclovir oral, de forma a prevenir as recorrências. O início precoce da terapêutica sistémica pode reduzir a duração das lesões cutâneas e as complicações oculares em cerca de 50%. O tratamento da queratite epitelial crónica é mais complicado, resolvendo-se apenas, em alguns casos, com uma prolongada terapêutica tópica e intravenosa.

Após a resolução das lesões óculo-cutâneas, os doentes podem desenvolver uma grave e debilitante nevralgia pos-herpética. A terapêutica com aciclovir, iniciada nas primeiras 72h após o aparecimento da *rash* cutâneo, pode reduzir o risco de nevralgia.

ii) *Molluscum contagiosum*

O *Molluscum contagiosum*, causado pelo poxvírus, afecta até 5% dos doentes infectados pelo VIH (Biswas & Sudharshan, 2008), sendo mais frequente nestes do que em indivíduos VIH negativos. É a mais comum das manifestações dos anexos oculares. Este vírus, deveras contagioso, é transmitido por contacto directo e tem um tempo de incubação de 6 a 8 semanas. Em oposição ao que se verifica nos indivíduos imunocompetentes, nos doentes infectados pelo VIH as lesões são mais numerosas, extensas, por vezes confluentes, bilaterais e resistentes à terapêutica. Apesar da maior agressividade destas lesões na co-infecção VIH, não se verificam reacções inflamatórias graves. Tais lesões podem ocorrer na pálpebra e na conjuntiva (Fig.4). Casos de *Molluscum contagiosum* na pálpebra foram já referidos como tendo sido a primeira manifestação da infecção pelo VIH.

Nestes casos, as opções terapêuticas incluem o uso de agentes tópicos como o fenol, o ácido tricloroacético ou o nitrogénio líquido. Outros tratamentos, também efectivos, são a incisão com ou sem curetagem, a excisão e a crioterapia. Apesar do tratamento, as lesões da pálpebra podem recorrer em doentes com SIDA, frequentemente dentro de 6 a 8 semanas. A recuperação imunitária secundária à TARV permite uma resolução completa do *Molluscum contagiosum*, mesmo sem terapêutica especificamente direccionada ao vírus.



Fig. 4. *Molluscum contagiosum*

iii) *Vírus Herpes simplex*

O comprometimento ocular ocorre mais comumente com o *Vírus Herpes simplex 1* (VHS1), embora estejam documentados casos de infecção ocular pelo *Vírus Herpes simplex 2* (VHS2) (normalmente associado a infecções genitais). Nos E.U.A, aproximadamente 50 a 90% da população apresenta anticorpos anti-VHS1 (Copeland & Phillipotts, 2009). O contágio é feito através do contacto com as secreções de indivíduos infectados. Similarmente ao VVZ, após uma exposição inicial, o vírus permanece latente nos gânglios sensoriais com subsequente reactivação da doença em caso de comprometimento do sistema imunitário. A infecção pelo VHS pode manifestar-se como blefarite, conjuntivite, queratite epitelial ou do estroma, queratouveíte, iridociclite ou retinite.

O VHS e o VVZ são os agentes etiológicos mais comuns de queratite de causa infecciosa (Ali et al., 2007). Em comparação com a população em geral, a prevalência de queratite herpética é superior nos indivíduos com co-infecção VIH. Existe alguma controvérsia na literatura médica no que respeita à apresentação clínica e evolução da queratite herpética em indivíduos imunocomprometidos, em relação à população em geral. Alguns autores referem não existir diferenças, mencionando apenas um risco aumentado de recorrência. A queratite herpética causa frequentemente ulcerações recorrentes da córnea, normalmente dolorosas, com um típico padrão dendrítico/geográfico. Caracteristicamente, a queratite epitelial acompanha-se de uma conjuntivite folicular e lesões vesiculares das pálpebras. Alguns autores sugerem que, ao contrário das lesões epiteliais, o envolvimento do estroma da córnea é secundário a uma resposta imunopatológica das células T ao antígeno VHS na córnea. Assim sendo, dada a disfunção imunitária dos indivíduos infectados VIH, estes raramente desenvolvem queratite do estroma.

O diagnóstico da infecção pelo VHS é essencialmente clínico. No entanto, estudos laboratoriais como a cultura do vírus, testes de imunofluorescência directa e técnicas de PCR podem auxiliar o diagnóstico.

Para o tratamento das lesões por VHS recorre-se habitualmente à aplicação tópica de trifluridina 1%, vidarabina 3% ou aciclovir. A terapêutica oral com aciclovir é igualmente efectiva. De acordo com o *Herpetic Eye Disease Study Group* (2000), a terapêutica supressiva oral a longo prazo com aciclovir (400 mg, 2 vezes por dia, durante um ano) diminui o risco de recorrência da doença por VHS.

iv) Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV), um vírus de DNA ubiquitário, encontra-se em 50 a 80% da população adulta. Geralmente, em indivíduos imunocompetentes, a infecção é assintomática ou limita-se a uma síndrome mononucleose-*like*. Contudo, em doentes com SIDA, tem uma prevalência de 95 a 100% (Robert & Phillipotts, 2009). Nestes, a primo-infecção ou a reactivação do vírus latente pode provocar uma infecção oportunista de múltiplos sistemas orgânicos, apresentando-se, mais frequentemente a nível ocular, como uma retinite necrotizante. Antes da HAART, a infecção pelo CMV ocorria em 25-40% de todos doentes com SIDA, sendo a mais comum das infecções oportunistas em doentes com uma contagem de células CD4 <50 cél/ μ l (Altaweel & Reed, 2006). A HAART veio permitir uma diminuição significativa da incidência da retinite por CMV.

O contágio ocorre essencialmente através do contacto com as membranas mucosas, sangue, saliva e leite materno, acontecendo mais frequentemente no período peri-natal. A retinite por CMV é a mais comum das infecções oportunistas do olho, envolvendo raramente o segmento anterior. Estão documentados casos de infecção da íris por CMV, bem como de queratite epitelial e do estroma. Depósitos endoteliais da córnea foram descritos em

aproximadamente 80% dos casos de retinite por CMV. A recuperação imunitária após a TARV previne esta infecção.

b) Infecções Bacterianas

Vários estudos foram desenvolvidos no sentido de comparar a flora ocular dos indivíduos VIH positivos em relação aos imunocompetentes. Yamauchi et al. (2005) concluíram que não existem diferenças entre estes dois grupos, e que o tratamento sistémico com claritromicina diminui a prevalência de bactérias na conjuntiva em indivíduos infectados pelo VIH, mesmo naqueles com uma contagem linfocitária CD4 inferior a 50 cél/ μ l. Ainda que não existam significativas diferenças no tocante à quantidade e qualidade da flora bacteriana em relação à população em geral, nos indivíduos VIH positivos gravemente imunodeprimidos existe um risco acrescido de infecção. Os microrganismos mais frequentemente encontrados na conjuntiva incluem a *Candida albicans*, o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*.

Diversas condições associadas ao VIH como a queratoconjuntivite *sicca* e a queratite viral predis põem à ocorrência de queratite bacteriana, na medida em que ocasionam erosões epiteliais na córnea. O consumo de cocaína (ou “*crack*”) pelos doentes com infecção pelo VIH pode também provocar defeitos epiteliais da córnea. Estão documentados diversos casos de queratites espontâneas em indivíduos com SIDA.

A apresentação clínica de uma queratite bacteriana tende a ser mais grave do que a verificada na população em geral, sendo habitualmente bilateral, e correspondendo a um maior risco de perfuração. Feito o diagnóstico, a instituição de uma terapêutica agressiva é mandatária.

i) *Neisseria gonorrhoeae*

A infecção pela *Neisseria gonorrhoeae*, habitualmente transmitida por auto-inoculação acidental, causa conjuntivite membranosa ou pseudo-membranosa podendo complicar-se, resultando em ulceração, cicatrizes e perfuração. A co-infecção pelo VIH pode modificar a resposta a esta bactéria, resultando num quadro clínico mais grave. O diagnóstico desta infecção é feito pela demonstração dos *diplococci* gram-negativos intracelulares em amostras da superfície ocular externa. O tratamento sistémico deve iniciar-se de imediato, habitualmente com ceftriaxone. Note-se que a terapêutica local isolada mostrou ser pouco efectiva.

ii) *Treponema pallidum*

O *Treponema pallidum* é o agente etiológico da sífilis, uma infecção crónica, sistémica, transmitida por via sexual. Tem sido considerada uma doença re-emergente. A sífilis ocular, anteriormente uma manifestação rara da infecção pelo VIH, tem sido cada vez mais observada. Balba et al. (2006) demonstraram uma alta incidência de sífilis ocular em indivíduos seropositivos recebendo TARV, pelo que este diagnóstico deve ser considerado em doentes VIH-positivos que apresentam sintomas visuais, independentemente da contagem de células CD4. Por outro lado, o diagnóstico de sífilis ocular obriga a descartar a possibilidade de co-infecção pelo VIH (Kunkel et al., 2009).

Em indivíduos seropositivos não tratados, o envolvimento ocular pela sífilis tende a ser mais agressivo, frequentemente bilateral, acometendo também o segmento posterior. Apesar do curso mais agressivo, as manifestações oculares da sífilis em indivíduos seropositivos são semelhantes quando comparadas com a população em geral. As repercussões oculares da sífilis são heterogéneas, de difícil diagnóstico se baseado apenas na apresentação clínica, podendo acometer qualquer estrutura do globo ocular, desde a córnea até ao nervo óptico, em

qualquer estágio da doença. As manifestações do segmento anterior e anexos incluem neoplasias da conjuntiva, conjuntivite, gomas sífilíticas, queratite intersticial e uveíte anterior. O *Treponema pallidum* é a causa bacteriana mais comum de uveíte em indivíduos com a infecção pelo VIH, com uma incidência de 0.6% (Biswas & Sudharshan, 2008). Em doentes com uveíte sífilítica, deve realizar-se o teste do VIH, pelo facto de mais de 85% dos casos de uveíte estarem associados a neuro-sífilis em doentes co-infectados pelo VIH. Se o teste for positivo, deve proceder-se ao estudo do Líquido Cefalo-Raquídeo (LCR) (Biswas & Sudharshan, 2008).

O diagnóstico centra-se num elevado nível de suspeição clínica, em testes serológicos não treponémicos (VDRL e RPR) e treponémicos específicos (FTA-ABS, HATTs, TPHA-TP e HMA). A infecção pelo VIH pode condicionar falsos-positivos e falsos-negativos em ambos os testes. Da mesma forma, um teste VDRL negativo na análise do LCR, não exclui a possibilidade de neuro-sífilis, contudo, um teste positivo é útil na monitorização da resposta à terapêutica. O tratamento de eleição em qualquer estágio da doença continua a ser a penicilina G parentérica. Devido à elevada taxa de recidiva, está recomendada vigilância em indivíduos VIH positivos.

iii) Micobactérias

A tuberculose, infecção activa pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é a infecção sistémica oportunista mais comum associada à SIDA. Não obstante, Babu et al. (2006) referem que a tuberculose ocular é relativamente rara em indivíduos com SIDA, podendo ocorrer mesmo com contagens superiores a 200 cél/μl. O facto é que a prevalência da tuberculose em indivíduos com SIDA é substancialmente maior do que na população em geral, o que se atribui à disfunção da imunidade celular. A WHO (2009) estima que 14.8% dos novos casos

de tuberculose em 2007 ocorreram em indivíduos VIH positivos, e que a tuberculose é responsável por cerca de 23% das mortes neste grupo.

As manifestações da tuberculose que acometem o segmento anterior e a superfície ocular são diversas e incluem úlceras, tubérculos, massas granulares e tumores polipóides. Podem observar-se lesões palpebrais, abscessos, celulite pré-septal, conjuntivite, uveíte anterior (com ou sem nódulos na íris), queratite intersticial isolada ou associada a esclerite. A infecção da conjuntiva pode envolver a porção palpebral, bulbar ou os fundos de saco. No estudo desenvolvido por Babu et al. (2006), observaram-se 15 casos de tuberculose ocular de entre 766 casos de infecção pelo VIH/SIDA. Dos 15 doentes afectados, 4 apresentavam doença bilateral (26,66%). As manifestações da tuberculose ocular encontradas incluíam granulomas da coróide em 52,63% dos casos, abscessos sub-retinianos em 36,84%, um caso de panoftalmite (5,26%) e uma situação de massa da conjuntiva (5,26%).

O diagnóstico de tuberculose ocular é bastante complexo. Uma avaliação inicial incluindo uma história detalhada e um cuidadoso exame físico pode contribuir para o diagnóstico, excluindo outras causas de doença granulomatosa. A radiografia do tórax e o teste intradérmico de tuberculina são igualmente importantes. Uma reacção nodular superior a 5 mm considera-se positiva em indivíduos VIH positivos. Contudo, apesar de útil, o teste de tuberculina tem um valor preditivo positivo bastante baixo em indivíduos imunocomprometidos. Ensaios com INF- γ podem ser uma alternativa ao teste intradérmico com tuberculina.

O diagnóstico deve ainda ser confirmado por uma cultura positiva do *Mycobacterium tuberculosis*. Contudo, a obtenção de fluidos intraoculares para cultura nem sempre é possível. De facto, quando a inflamação envolve a retina posterior, a coróide ou o nervo óptico, a biópsia é extremamente difícil, se não impossível. Outra limitação prende-se com o facto de, geralmente, se obterem pequenos volumes e baixas concentrações de bacilos.

Acresce ainda que as técnicas de PCR e cultura dos fluidos oculares são muitas vezes falso-negativas. A PCR é uma técnica promissora no diagnóstico da tuberculose ocular. Contudo, problemas de ordem técnica têm-se constituído como obstáculos ao seu uso generalizado.

Todos os doentes com manifestações intraoculares compatíveis com tuberculose devem ser tratados presuntivamente (Alvarez et al., 2009). A sua exclusão do diagnóstico diferencial de uma inflamação intraocular pode ter consequências catastróficas, pela utilização de agentes imunossupressores muitas vezes usados nestas situações. O esquema terapêutico preconizado segue os mesmos princípios do tratamento da tuberculose em indivíduos imunocompetentes. Deve, assim, iniciar-se com quatro antituberculosos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) durante dois meses, a que se segue uma fase de consolidação de quatro meses com dois antituberculosos (isoniazida e rifampicina). Após a fase inicial, a observação oftalmológica deve verificar uma redução da inflamação intraocular. Caso não se verifique melhoria do quadro clínico, a probabilidade de se tratar de tuberculose é baixa, pelo que a continuidade do tratamento deve ser reavaliada. O uso de anti-inflamatórios não esteróides, em casos leves, e de corticosteróides em situações mais graves deve ser considerado (Alvarez et al., 2009). Em indivíduos com co-infecção VIH, a presença de tuberculose ocular activa requer um início imediato do tratamento anti-retrovírico. Contudo, o momento ideal para iniciar a terapêutica anti-retrovírica não é conhecido. Geralmente, em casos de imunodeficiência grave, a instituição de TARV é precoce. Em doentes mais estáveis, opta-se por completar a primeira fase intensiva de tratamento da tuberculose. Tal permite reduzir o risco da síndrome inflamatório da reconstituição imune, bem como uma mais fácil identificação das causas de reacções adversas dos fármacos.

O *Mycobacterium avium complex* (MAC), uma micobactéria que não causa tuberculose, foi referida como sendo a causa de endoftalmite e hipópion num indivíduo com SIDA e com história de infecção disseminada pelo MAC. Esta micobactéria foi também associada a

nódulos da íris. Recomenda-se a profilaxia primária desta infecção para contagens de células CD4 inferiores a 50 cél/µl recorrendo-se à azitromicina. A interrupção ocorre quando se alcançam contagens de células CD4 superiores a 100, durante 3 meses (Haburchak, 2009).

c) Parasitárias

i) *Microsporidia*

A infecção por este protozoário intra-celular obrigatório surge mais comumente em indivíduos imunocomprometidos. Em doentes com infecção pelo VIH, a microsporidiose ocorre sobretudo quando a contagem de células CD4 está abaixo das 100 cél/µl. A queratoconjuntivite epitelial é a complicação mais frequentemente vista em seropositivos com co-infecção pelo *Microsporidia*, apresentando-se como uma queratite unilateral ou bilateral, com infiltrados intra-epiteliais brancos, uma ligeira reacção da câmara anterior e uma leve conjuntivite. Habitualmente, os doentes referem sensação de corpo estranho, fotofobia, olho seco e redução da acuidade visual.

O diagnóstico baseia-se na biópsia ou em esfregaços conjuntivais ou da córnea. Segundo Martins et al. (2001), a queratoconjuntivite por *microsporidia* pode ser eficazmente resolvida com a instituição da TARV. Contudo, a recuperação imune pós-TARV pode conduzir a uma reactivação da infecção. Não há consenso em relação à melhor terapêutica para a queratoconjuntivite por *microsporidia*. No entanto, alguns estudos sugerem a aplicação de fumagilina ou propamidina ou, ainda, a utilização de albendazole e itraconazole oral.

ii) *Toxoplasma gondii*

Este parasita, adquirido pela inalação ou ingestão do oocistos através do consumo de carne mal cozinhada ou leite não pasteurizado, pode causar, em indivíduos com SIDA, uveíte anterior. Estão descritos casos de nódulos da íris com destruição tecidual e grave inflamação do segmento anterior.

d) Fúngicas

i) *Cryptococcus neoformans*

A infecção intraocular pelo *Cryptococcus neoformans* em doentes com SIDA é incomum, se comparada com o envolvimento do sistema nervoso central e, quando acontece, verifica-se sobretudo no segmento posterior. Portanto, o envolvimento do segmento anterior é um evento muito raro que se manifesta como uma conjuntivite granulomatosa, lesões imitando carcinomas da conjuntiva, irite, infecção do limbo e lesões da pálpebra.

ii) *Histoplasma capsulatum*

Este fungo, adquirido pela inalação de esporos, pode disseminar-se em situações de depressão do sistema imunitário condicionando, por isso, uma elevada taxa de mortalidade em indivíduos com SIDA. No entanto, o envolvimento do segmento anterior ocorre muito raramente.

iii) *Pneumocystis jiroveci*

A infecção ocular por *Pneumocystis jiroveci* é um evento raro, representando menos de 1% das complicações oculares em doentes com infecção pelo VIH. A presença de lesões “placóides” brancas na conjuntiva (Fig.5), num doente com SIDA, pode ser indicativo desta infecção.



Fig. 5. Conjuntivite por *Pneumocystis jiroveci*

2) Neoplasias

a) Sarcoma de Kaposi

Trata-se de um tumor vascularizado de origem mesenquimatosa que afecta a pele e membranas mucosas. Histologicamente apresenta-se como um complexo arranjo de canais capilares e espaços vasculares envolvidos por células fusiformes malignas. Este tumor afecta cerca de 25% dos doentes VIH positivos, sendo que, em aproximadamente 20% dos casos, existe envolvimento da conjuntiva ou das pálpebras (Copeland & Phillipotts, 2009). Vários estudos evidenciam o Herpes Vírus Humano 8 como o agente etiológico do Sarcoma de Kaposi (SK).

Clinicamente, o SK pode envolver a pele das pálpebras, a conjuntiva palpebral, bulbar ou fundos de saco, a carúncula, o saco lacrimal e, mais raramente, a órbita e a glândula lacrimal. O SK da conjuntiva (Fig.6) ocorre mais frequentemente ao nível do fórnix inferior e apresenta-se como uma lesão ligeiramente elevada, com uma coloração avermelhada, lembrando uma hemorragia sub-conjuntival. O SK pode também atingir as pálpebras causando lesões azuladas/arroxeadas, planas ou elevadas (Fig.7).



Fig. 6. Sarcoma de Kaposi da conjuntiva

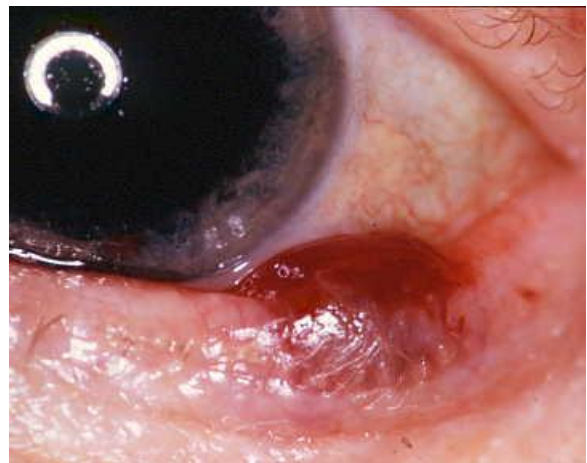


Fig. 7. Sarcoma de Kaposi da pálpebra inferior

O tratamento não é necessário em todas as lesões. A terapêutica paliativa aplica-se apenas nos casos de doença esteticamente inaceitável, acompanhada de dor ou que interfere na função. O tipo de tratamento depende ainda do tamanho e localização do tumor, e inclui a crioterapia, a excisão cirúrgica, a radioterapia local e a quimioterapia.

b) Linfoma

O linfoma não-Hodgkin (LNH) é a segunda neoplasia que mais frequentemente ocorre associada à infecção pelo VIH. Na era pós- HAART este tornou-se um tumor raro, ocorrendo mais comumente quando a contagem de células CD4 decai para valores inferiores a 50 cél/ μ l. No entanto, a sua incidência está aumentada neste grupo populacional (Knowles, 2003).

De entre os diversos subtipos de LNH, aqueles que acometem o sistema nervoso central em doentes imunodeprimidos têm sido associados à infecção pelo vírus Epstein Barr (Grulich & Vajdic, 2005). Em indivíduos com infecção pelo VIH, o LNH tende a ser de um maior grau de malignidade, podendo afectar as pálpebras, a conjuntiva e a órbita. Deve suspeitar-se de LNH na presença de proeminentes células no humor vítreo, com ou sem exsudato sub-retiniano.

O LNH primário pode apresentar-se como uma lesão palpebral eritematosa que rapidamente expande. Perante a suspeita de linfoma deve realizar-se biópsia, bem como uma criteriosa avaliação a fim de excluir doença extra-ocular. O tratamento consiste em radioterapia ou quimioterapia.

c) Carcinoma espinho-celular

O carcinoma espinho-celular (CEC) é o terceiro tumor mais frequentemente associado à infecção pelo VIH, a seguir ao sarcoma de Kaposi e ao linfoma. Porges e Groisman (2003) desenvolveram um estudo que pretendia avaliar a prevalência de infecção pelo VIH de entre

doentes africanos com carcinoma de espinho-celular da conjuntiva ou carcinoma *in situ* (CIN), concluindo que existe uma taxa significativamente elevada de seropositividade para o VIH em doentes com CEC/CIN, comparativamente a um grupo controle com lesões conjuntivais benignas. Um outro estudo revela que, em África, o CEC tem um curso mais agressivo, afectando pessoas jovens, o que se relaciona com a co-infecção pelo VIH, com a alta prevalência de Papiloma Vírus Humano (HPV) e, ainda, com a exposição solar nesta região (Gichuhi & Irlam, 2007). Neste continente, o CEC da conjuntiva e da pálpebra pode representar a manifestação inicial da SIDA em até 50% dos doentes, o que acontece raramente nos países desenvolvidos. Guech-Ongey et al. (2008) concluíram que existe uma incidência significativamente elevada de CEC da conjuntiva em doentes com infecção pelo VIH/SIDA nos E.U.A. Vários estudos relacionam, assim, o CEC com a infecção pelo HPV. Ateenyi-Agaba et al. (2010) detectaram vários tipos de HPV em quase metade dos casos de CEC/displasia.

Apesar de existir uma grande variabilidade na apresentação do CEC da conjuntiva, o padrão clínico típico consiste numa massa branca acinzentada queratinizada, rodeada por abundantes vasos ingurgitados (Fig. 8 e 9). Na presença de um CEC/displasia da conjuntiva, deve realizar-se um teste para o VIH, especialmente em populações de alto risco.



Fig. 8. CEC da conjuntiva

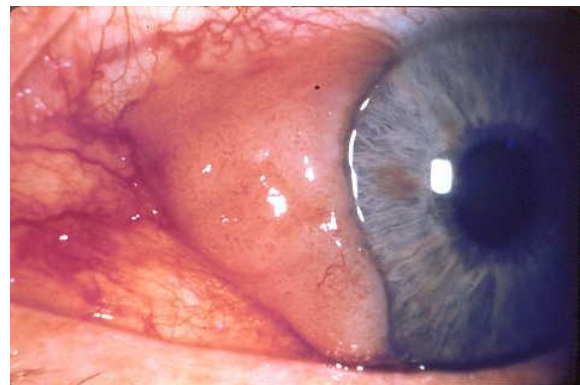


Fig. 9. CEC da conjuntiva

O tratamento das lesões não invasivas consiste numa ampla excisão com crioterapia. É conhecido o efeito benéfico da TARV em lesões invasivas do CEC da conjuntiva, causando uma regressão completa, o que levanta a possibilidade de esta ser uma terapia alternativa à cirurgia radical.

3) Manifestações pós-tratamento / Iatrogénicas

a) “Immune recovery uveitis” (IRU)

A IRU faz parte de um grupo de síndromas inflamatórias da recuperação imunitária descritos em doentes com SIDA, constituindo uma das causas mais importantes de perda da visão da era HAART. Esta condição afecta uma porção substancial de doentes com retinite por CMV, que desenvolve uma recuperação imunitária em resposta à HAART (Kempen et al., 2006). Define-se recuperação imunitária como uma contagem de células CD4 > 100 cél/μl ou perante um aumento ≥ 50 cél/μl acima do valor de base. Vários autores sugerem que a restauração do sistema imunitário decorrente da HAART pode desencadear uma resposta imunitária contra os antígenos virais (CMV) expressos nas células da retina, resultando numa exuberante reacção inflamatória intraocular. Em doentes com retinite unilateral, a IRU atingirá apenas o globo ocular afectado. Este fenómeno pode ocorrer de igual forma com outros agentes patogénicos como o *Toxoplasma Gondii* e o *MAC*.

Geralmente, a IRU é reconhecida por um aumento da inflamação intraocular (Fig.10), várias semanas após o início da HAART, ou posteriormente pela presença de complicações resultantes da inflamação, incluindo a formação de membranas epirretinianas, edema macular, edema do disco óptico, cataratas, sinéquias posteriores e neovascularização da retina ou do disco óptico. A inflamação é mais proeminente no humor vítreo (formação de corpos flutuantes), podendo também atingir o segmento anterior.



Fig. 10. “Immune recovery uveitis”

Em alguns casos pode ser suficientemente grave para causar hipópion. As manifestações clínicas típicas compreendem miodesópsias e a diminuição moderada da visão que se pode tornar mais grave e persistente na presença de complicações da inflamação.

Estão descritos alguns factores de risco que predis põem o desenvolvimento de IRU, tais como o envolvimento de uma extensa área de retina pelo CMV e o uso prévio de injeções intra-vítreas de cidofovir (Kempen et al., 2006). O início da HAART, antes de um controlo prévio da retinite por terapêutica anti-CMV, pode também aumentar a incidência de IRU. Um tratamento anti-CMV agressivo, especialmente durante o período inicial de recuperação imunitária, parece estar associado a um menor risco de IRU, presumivelmente devido ao decréscimo da carga vírica. Todavia, não existe evidência de que o tratamento de manutenção na retinite por CMV inactiva, após a recuperação imune, previna o aparecimento de IRU. Wohl et al. (2005) concluíram que a recorrência da retinite por CMV, após a interrupção da terapêutica anti-CMV, em doentes com recuperação imunitária, é um evento raro, concluindo ainda que a IRU ocorre igualmente nos doentes que mantêm a terapêutica e naqueles em que esta é descontinuada. Embora a evidência seja inconsistente, o tratamento com corticosteróides tem sido recomendado nestes casos.

b) Uveíte induzida por fármacos

Em indivíduos com infecção pelo VIH, uma uveíte (predominantemente anterior) pode ser atribuída aos efeitos secundários de fármacos. A rifabutina, um agente anti-bacilar usado na profilaxia da infecção pelo MAC em doentes com SIDA, ou no tratamento da mesma em combinação com outros fármacos, tem sido associada à uveíte anterior e a reacções inflamatórias do vítreo. O uso concomitante de antifúngicos azóis ou macrólidos aumentam a toxicidade da rifabutina pelo facto de reduzirem o seu metabolismo hepático. Depósitos endoteliais da córnea têm sido descritos como um potencial efeito secundário da terapêutica com rifabutina. Wang et al. (2007) descreveram dois casos de hipópion induzido pela rifabutina em doentes com SIDA e infecção pelo MAC, tratados com claritromicina e rifabutina. A uveíte foi resolvida após a interrupção do fármaco em questão e tratamento com corticosteróides tópicos e midriáticos.

O cidofovir, utilizado no tratamento da retinite por CMV, pode causar uma uveíte anterior em 25 a 30% dos doentes, a que se pode associar hipotonia em 10% dos casos (Copeland & Phillpotts, 2009). Existe alguma controvérsia no que respeita à relação entre a uveíte associada ao uso de cidofovir e estado imunitário dos doentes. Tacconelli et al. (2003) referem que o desenvolvimento de uveíte parece ocorrer mais frequentemente em doentes com SIDA e retinite, nos quais se verificou falência da terapêutica anti-retrovírica. Contudo, outros estudos sugerem que o desenvolvimento de uveíte se relaciona com um bom estado imunitário. O tratamento consiste na aplicação tópica de corticosteróides e agentes midriáticos.

4) Outras manifestações

a) Dermatite atópica

Vários autores consideram que a prevalência da dermatite atópica em indivíduos com infecção pelo VIH é similar à da população em geral. Esta pode ser a primeira manifestação ocular em alguns doentes com infecção VIH. O tratamento da dermatite atópica neste grupo de doentes não difere daquele que está preconizado para doentes imunocompetentes, constando na aplicação tópica de corticosteróides.

b) Síndrome do olho seco

A síndrome do olho seco ocorre em cerca de 10 a 20% dos doentes com infecção pelo VIH, sobretudo em estádios tardios da doença. Pensa-se que esta condição seja causada por fenómenos inflamatórios mediados pelo VIH e eventual destruição das glândulas lacrimais principal e acessórias. O diagnóstico geralmente resulta do teste de Schimer e da coloração com fluoresceína ou rosa bengala. As opções terapêuticas incluem o uso de lágrimas artificiais, pomadas lubrificantes de longa acção e oclusão dos pontos lacrimais (“*punctal plugs*”) em casos graves. Ao contrário do que se verifica em muitas manifestações oculares associadas à infecção VIH/SIDA, a HAART não tem contribuído significativamente para a redução da prevalência do olho seco.

c) Blefarite

Esta é uma condição que é mais comum e tem um curso mais grave em doentes com infecção VIH. Biswas et al. (1997) descreveram a blefarite e úlcera palpebral como a manifestação inicial da infecção VIH. Geralmente manifesta-se por prurido, sensação de corpo estranho, olho vermelho, mesmo sem “crostas” das margens palpebrais.

d) Microangiopatia conjuntival

Cerca de 70 a 80% dos doentes VIH positivos desenvolvem alterações microvasculares da conjuntiva durante o curso da doença (Biswas & Sudharshan, 2008). Estas alterações, mais frequentemente observadas no limbo inferior, incluem a dilatação vascular segmentar, estreitamento das arteríolas, formação de microaneurismas, ocorrência de fragmentos com aspecto em forma de vírgula e granularidade da coluna de sangue. A etiologia destes transtornos microvasculares não está esclarecida, acreditando-se que o aumento da viscosidade plasmática e a deposição de complexos imunes possam estar envolvidos. Sugeriu-se também, como uma possível causa, a infecção directa do endotélio vascular da conjuntiva pelo VIH. Existe uma boa correlação com a ocorrência de microvasculopatia da retina. Estas alterações microvasculares da conjuntiva são assintomáticas e não requerem tratamento.

e) Síndrome de Stevens- Johnson

Estes doentes estão particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de reacções de hipersensibilidade secundárias aos diversos fármacos a que estão expostos, nomeadamente à nevirapina. Uma alterada imunidade celular pode conduzir a um risco aumentado de síndrome de Stevens- Johnson como resposta aos agentes infecciosos.

f) Tricomegalia

A tricomegalia ou hipertricose das pestanas foi descrita em doentes com infecção VIH, especialmente numa fase mais tardia da doença. A sua etiologia exacta não é conhecida, embora alguns autores indiquem a toxicidade dos fármacos e uma elevada carga viral como possíveis causas. Um estudo prospectivo desenvolvido por Almagro et al. (2003) concluiu que não existe uma correlação entre o comprimento das pestanas, a contagem de células CD4, a carga viral e o estado de SIDA. As situações em que se verifica incómodo ou que são cosmeticamente inaceitáveis devem ser sujeitas a tratamento.

Manifestações do segmento posterior

O envolvimento do segmento posterior é a apresentação ocular mais comum da infecção pelo VIH/SIDA, verificando-se em mais de 50% dos doentes (Copeland et al., 2009). As estruturas atingidas compreendem a retina, coróide e disco óptico. As complicações deste segmento podem ser divididas em 4 categorias: vasculopatia da retina, infecções oportunistas, neoplasias incomuns e manifestações neuro-oftalmológicas (Quadro VI).

Geralmente, a clínica inclui miodesópsias, fotópsias, defeitos nos campos visuais e diminuição da acuidade visual. A existência de um defeito pupilar aferente sugere fortemente o acometimento da retina ou nervo óptico. O diagnóstico é fundamentalmente clínico, tendo a fundoscopia um papel importante.

Quadro VI. Manifestações do Segmento Posterior na infecção pelo VIH

- Retinopatia do VIH
- Infecções oportunistas
 - a) Vírus
 - Retinite por CMV
 - Retinopatia necrotizante herpética
 - b) Bactérias
 - *Treponema pallidum*
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - c) Parasitárias
 - *Toxoplasma gondii*
 - d) Fúngicas
 - *Cryptococcus neoformans*
 - *Histoplasma capsulatum*
 - *Pneumocystis jiroveci*
- Neoplasias incomuns
- Manifestações neuro-oftalmológicas

1) Retinopatia do VIH

A retinopatia do VIH constitui a manifestação ocular mais comum em doentes com SIDA, ocorrendo em até 50 a 70% dos indivíduos VIH positivos (Copeland & Phillipotts, 2009). Trata-se de uma microvasculopatia da retina, cuja etiologia se pensa ser similar à da conjuntiva. A prevalência desta condição é inversamente proporcional à contagem de células CD4.

Clinicamente, manifesta-se por manchas algodinosas (Fig.11) localizadas no pólo posterior da retina, com bordos arredondados, frequentemente orientadas ao longo das arcadas vasculares, representando áreas focais de isquémia na camada de fibras nervosas. Outros achados incluem hemorragias intra-retinianas, microaneurismas e manchas de *Roth*. A microvasculopatia pode também resultar na atrofia do nervo óptico, observada em muitos doentes, e adelgaçamento da retina. Estas alterações podem ser a causa de uma prevalência aumentada de várias anormalias da visão, tais como a redução da sensibilidade ao contraste, defeitos nos campos visuais e visão anormal das cores. Geralmente, a microvasculopatia da retina é assintomática e transitória. O diagnóstico é feito por oftalmoscopia. Na maioria das situações, o tratamento não está indicado



Fig. 11. Microvasculopatia da retina

A oclusão da veia central da retina (e seus ramos) ou da artéria central (e seus ramos) é incomum. De facto, os doentes com infecção pelo VIH têm um baixo risco de desenvolvimento de oclusão vascular da retina. Um estudo retrospectivo desenvolvido por Dunn et al. (2005) evidenciou que apenas 1.3% dos doentes com infecção VIH apresentava oclusão vascular da retina, sendo que em 48.5% dos casos se tratava de oclusão da veia central da retina. Existe uma forte associação entre a oclusão das veias retinianas e a presença de microvasculopatia não infecciosa da retina. Gharai et al. (2007) descreveram um caso de oclusão da veia central da retina associada a queratite ulcerativa periférica do olho contra-lateral, como a manifestação inicial da infecção pelo VIH.

2) Infecções oportunistas

a) Vírus

i) Retinite por CMV

Tal como foi anteriormente referido, antes do advento da HAART, a infecção pelo CMV ocorria em 30-40% de todos doentes com infecção pelo VIH (Venkatesh et al., 2008), sendo a mais comum das infecções oportunistas em doentes com uma contagem de células CD4 <50 cél/μl. A HAART veio permitir uma diminuição significativa da incidência de retinite por CMV no mundo ocidental, permanecendo, contudo, a principal causa de morbilidade ocular em países sub-desenvolvidos.

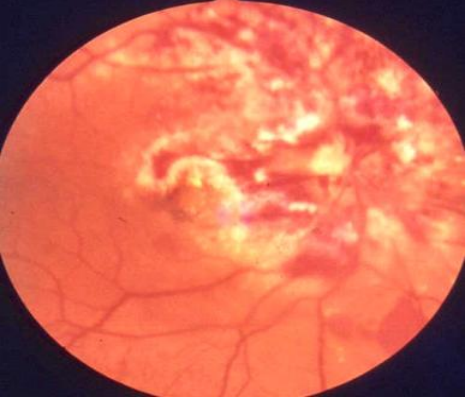
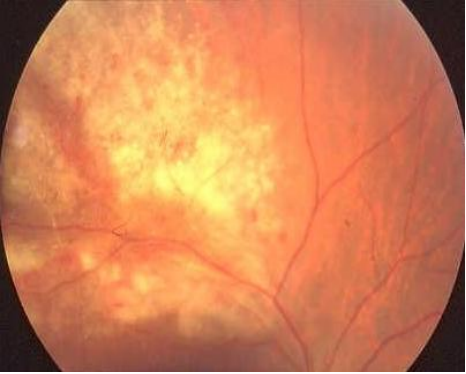
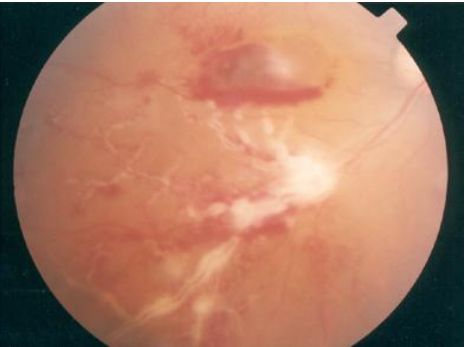
Vários estudos concluíram que o uso da HAART está associado a um menor risco de mortalidade, de desenvolvimento de retinite no globo ocular contra-lateral previamente não afectado, de descolamento da retina e, ainda, a um risco diminuído de perda da acuidade visual. Esta terapêutica possibilitou, assim, um melhor controlo da retinite, um declínio da sua progressão e, conseqüentemente, uma redução das suas complicações. Não obstante, a retinite por CMV permanece uma das principais causas de perda de visão em doentes com SIDA.

O estudo desenvolvido por Thorne et al. (2006a) concluiu que a perda da acuidade visual ocorre frequentemente entre os doentes com retinite por CMV, mesmo na era da HAART, particularmente em doentes que não apresentam recuperação imune ou com uma retinite activa de base. Mesmo em doentes com recuperação imune e que não desenvolveram IRU (os doentes com a menor taxa de perda de visão), as taxas de perda da acuidade visual permanecem elevadas quando comparadas com doentes sem retinite por CMV. Assim sendo, a recuperação imune resultante da HAART reduz, mas não elimina, o risco de perda da visão. Um estudo prospectivo desenvolvido pelos mesmos autores (Thorne et al., 2006b) mostra que as principais causas de perda da visão em doentes com retinite por CMV na era pré-HAART, a retinite envolvendo a mácula ou disco óptico e o descolamento da retina relacionado com a retinite, permanecem as mesmas na era da HAART.

Na maioria dos casos, a retinite por CMV apresenta-se como uma lesão única, geralmente periférica, progredindo centrifugamente a partir desse foco. Novas lesões são relativamente incomuns, mesmo na presença de uma virémia persistente. Esta infecção tem um curso inexorável num contexto de imunodeficiência continuada, com uma progressão dos bordos da lesão de cerca de 24µm/dia em direcção à fóvea (Holland, 2008). Existe uma grande variabilidade na apresentação clínica destas lesões (Quadro VII). A retinite causa extensas áreas de necrose, cicatrização e atrofia. Frequentemente está presente uma vitrite mínima.

A retinite por CMV ocorre quase exclusivamente em doentes com contagens de células CD4 <50 cél/µl. Não obstante, em raros casos, esta infecção pode desenvolver-se em doentes com contagens de células CD4 mais elevadas, logo após a iniciação da HAART. Assim sendo, este diagnóstico não pode ser excluído com base apenas no referido parâmetro.

Quadro VII. Formas clínicas da retinite por CMV

<p style="text-align: center;">Forma clássica</p>  <p style="text-align: center;"><i>“Pizza pie”/“cheese pizza”</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caracteriza-se por necrose retiniana confluyente com hemorragias • Desenvolve-se principalmente na retina posterior • As lesões aparecem ao longo dos vasos retinianos como extensas áreas de um denso infiltrado branco acompanhado de hemorragia, com um aspecto em <i>“Pizza pie”/“cheese pizza”</i> • Sintomas: Perda da acuidade visual ou defeito do campo visual e escotomas
<p style="text-align: center;">Forma indolente</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão granular sem hemorragia ou com hemorragia mínima • Desenvolve-se na retina periférica • Os doentes podem referir miodesópsias ou ser assintomáticos.
<p style="text-align: center;"><i>“Frosted branch angiitis”</i></p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Trata-se de uma apresentação incomum de retinite • Extenso embainhamento vascular • Hemorragias retinianas

O diagnóstico desta afecção é oftalmoscópico, não tendo a serologia qualquer valor diagnóstico. No estudo histopatológico (biópsia coriorretiniana) são visíveis células gigantes com inclusões virais intranucleares bem como necrose retiniana (Fig.12).

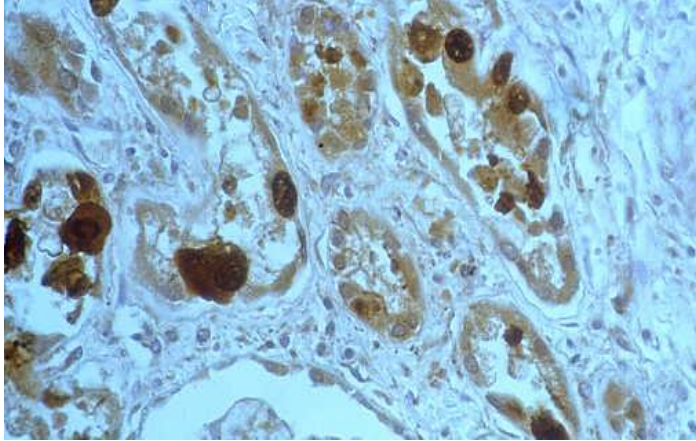


Fig. 12. Estudo histopatológico da retina com infecção pelo CMV

Pelo facto de que em cerca de 15% dos doentes a retinite activa é assintomática, o rastreio oftalmológico está recomendado, com uma frequência que está relacionada com a contagem de células CD4. Assim, os doentes com uma contagem de células CD4 <50 cél/ μ l devem ser submetidos a oftalmoscopia de 3 em 3 meses. Os doentes com contagens > 50 cél/ μ l estão menos propensos a desenvolver retinite por CMV, pelo que a frequência da vigilância é menor, de 6 em 6 meses se contagens entre 50 e 100; ou anualmente se contagens forem superiores a 100 cél/ μ l (Altaweel & Reed, 2006).

O início da HAART constitui a mais importante intervenção terapêutica em casos recém-diagnosticados de retinite por CMV. De facto, ainda que uma recuperação imunitária satisfatória não seja conseguida, os resultados obtidos são substancialmente melhores quando comparados com doentes não tratados (Kempen, 2008). Após o início da HAART, a recuperação imune não é alcançada de imediato sendo, por isso, necessário associar

terapêuticas específicas anti-CMV até que certos parâmetros imunológicos sejam conseguidos. Os anti-víricos actualmente disponíveis no tratamento da retinite por CMV estão descritos no Quadro VIII. Não existe um regime terapêutico ideal, o tratamento é individualizado e depende da localização e extensão da lesão, bem como do estado imunitário do doente e da sua experiência com a HAART. A terapêutica anti-CMV sistémica está associada a uma menor taxa de mortalidade, pelo que todos os doentes que a tolerem devem iniciá-la. Em doentes com lesão da zona 1 (área da retina que se estende 3000 μ m a partir da fóvea), deve optar-se também por um implante intraocular de ganciclovir, devido ao risco de perda permanente e imediata da visão (Jabs, 2008).

Quadro VIII. Anti-víricos utilizados na retinite por CMV

Fármaco	Via	Características
Valganciclovir	Oral	Boa biodisponibilidade Menor custo É um pró-fármaco do ganciclovir, proporcionando níveis semelhantes ao ganciclovir IV Ausência das complicações associadas à administração IV
Ganciclovir	Oral IV Intravítrea Implante i.o.	O implante intraocular é usado em situações ameaçadoras da visão; tem a desvantagem de não tratar lesões não oculares e de não proteger o olho contra-lateral O implante está associado a baixas taxas de progressão da retinite A forma oral tem uma baixa biodisponibilidade
Foscarnet	IV Intravítrea	Terapêutica de segunda linha Foscarnet IV tem efeitos secundários significativos, é caro e requer várias horas por dia para a administração
Cidofovir	IV Intravítrea	Não é utilizado como terapêutica inicial, pela sua associação à IRU. Cidofovir IV está associado a toxicidade renal.

O valganciclovir é o fármaco mais utilizado como terapêutica inicial, pela evidência de eficácia associada a menores efeitos secundários. Lee et al. (2006) descreveram um caso ilustrativo da eficácia e facilidade de administração do valganciclovir. No referido caso, apesar da imunodeficiência grave do doente, não respondendo à TARV, houve tolerância da terapêutica de indução e manutenção com valganciclovir oral, tendo a retinite estabilizado, com recuperação total da acuidade visual.

O implante intraocular de ganciclovir pode ser um tratamento efectivo da retinite por CMV em doentes gravemente imunodeprimidos. Este implante permite uma libertação lenta de ganciclovir no humor vítreo durante aproximadamente 8 meses. Geralmente, não é usado como terapêutica inicial em doentes com retinite recém-diagnosticada. Na presença de uma lesão macular, o implante pode ser uma opção preferível, pela melhor supressão da actividade viral. O estudo retrospectivo desenvolvido por Kappel et al. (2006) sugere que as complicações directamente relacionadas com os procedimentos da implantação ou a presença do implante no olho são incomuns, mas podem acontecer vários anos depois, o que releva a necessidade de uma selecção criteriosa dos doentes e de um cuidadoso seguimento.

A recuperação imune veio permitir a capacidade de descontinuar, de forma segura, a terapêutica anti-CMV específica de manutenção, sem reactivação da infecção. O CDC recomenda a interrupção da profilaxia secundária (terapêutica de manutenção) em doentes com uma subida das células CD4 > 100 cél/ μ l, sustentada, durante pelo menos 3 a 6 meses, em resposta à TARV. A monitorização destes doentes revela-se, assim, fundamental. A contagem de células T CD4 é o parâmetro laboratorial mais frequentemente seguido. Uma carga viral (VIH) elevada, ou o seu aumento, é um indicador adicional de grande importância na avaliação do risco de novas lesões ou de reactivação da doença. Observações oftalmológicas regulares (idealmente de 3 em 3 meses) e o ensinamento aos doentes sobre os sintomas desta infecção constituem boas práticas.

ii) Retinopatia herpética necrotizante

Refere-se a uma entidade causada pelos herpes vírus, mais frequentemente o VVZ, caracterizando-se por uma inflamação grave e necrotizante do segmento posterior. Reconhecem-se dois padrões clínicos: a Necrose Retiniana Aguda (NRA) e a Necrose Retiniana Externa Progressiva (NREP).

Necrose Retiniana Aguda (NRA)

A NRA é uma forma fulminante de retinite necrotizante que pode complicar a infecção pelo VVZ, VHS ou, mais raramente, CMV. O VVZ tem sido associado com mais frequência à NRA, comparativamente às infecções por VHS e CMV. Ocorre mais frequentemente em indivíduos saudáveis e em doentes com SIDA com ligeira disfunção imunitária, geralmente com contagens de células CD4 > 60 cél/μl.

O mecanismo fisiopatológico subjacente à NRA relaciona-se com a virulência destes vírus após a sua reactivação, especialmente em indivíduos imunocomprometidos.

Clinicamente, os doentes com NRA apresentam dor, diminuição da acuidade visual e miodesópias. Geralmente ocorre após caso recente de dermatite por VVZ ou VHS. Na fase inicial da doença, a observação fundoscópica pode revelar pequenas lesões necróticas amareladas na periferia, que rapidamente confluem numa extensa área branca, progredindo em direcção ao pólo posterior (Fig.13). Frequentemente a NRA complica-se de uveíte anterior, vasculite retiniana ou coroideia, vitrite e papilite. Episclerite, esclerite e neuropatia óptica podem também estar presentes. Nesta fase inicial, a gravidade da retinite necrotizante pode resultar em descolamento exsudativo da retina. Não obstante, após a resolução da retinite, pode ocorrer tracção entre o vítreo e a resultante cicatriz da retina necrótica, causando rasgaduras da retina e consequente descolamento regmatogéneo. A doença é bilateral em 30 a 80% dos casos (Banker, 2008).

O tratamento da NRA deve ser agressivo, incluindo o aciclovir (inicialmente por via i.v. e posteriormente por via oral) e corticosteróides. A vitrectomia precoce ou a fotocoagulação laser da retina, após a resolução da retinite, consideram-se medidas benéficas na prevenção do descolamento da retina.

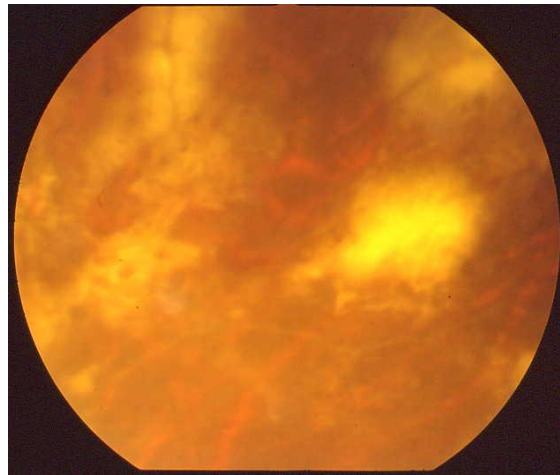


Fig. 13. Necrose retiniana aguda

Necrose Retiniana Externa Progressiva (NREP)

A NREP é uma retinite grave, rapidamente destrutiva, ocorrendo em doentes com SIDA num estágio avançado da doença, com contagens de células CD4 <50 cél/ μ l. Contudo, Vichitvejpaisal et al. (2009) descreveram um caso de NREP em doente com SIDA com contagens > 100 cél/ μ l, em terapêutica anti-retrovírica, mostrando que pode ocorrer um curso mais atípico desta afecção. A prevalência desta doença é significativamente inferior em relação à NRA. Tal como a NRA, a NREP está associada a história de infecção pelo VVZ.

Em geral, as lesões são multifocais, profundas, opacas, irregulares, iniciando-se tendencialmente no pólo posterior e evoluindo rapidamente para toda a retina (Fig.14). Os

doentes apresentam uma ligeira uveíte anterior, sem vitrite ou vasculite da retina. Este quadro pode, contudo, complicar-se e resultar em retinite macular, doença do nervo óptico, hemorragia aguda do vítreo e/ou descolamento da retina. A evolução para perda da visão é frequente e precoce, apesar da instituição de tratamento agressivo.

A terapêutica é semelhante à usada para o tratamento da NRA.

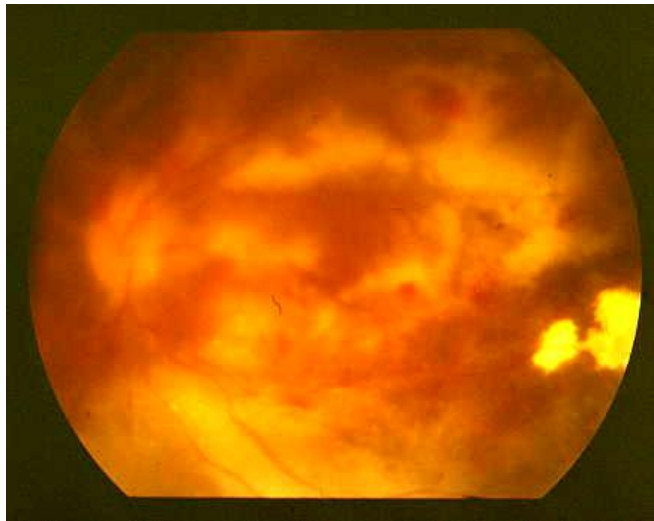


Fig. 14. Necrose retiniana externa progressiva

b) Bactérias

i) *Treponema Pallidum*

Tal como foi anteriormente referido, a sífilis (Fig.15) pode acometer qualquer estrutura do globo ocular, desde a córnea até ao nervo óptico, em qualquer estágio da doença. No entanto, a maioria das complicações oculares verifica-se nos estádios de sífilis secundária e terciária. A apresentação inicial da sífilis é unilateral, com subsequente envolvimento do olho contralateral em 50% dos casos.

Na sífilis secundária podem estar presentes, ao nível do segmento posterior, uma vitrite, corioretinite placóide, retinite, papilite, vasculite retiniana e nevrite óptica. Em situações de sífilis inadequadamente tratada ou não tratada, a doença progride para um terceiro estágio,

que pode estar associado à atrofia óptica, coriorretinite, irite crónica e à pupila de Argyll-Robertson. A abordagem diagnóstica e terapêutica foi explanada anteriormente.

ii) *Mycobacterium tuberculosis*

A tuberculose ocular constitui uma complicação relativamente rara da infecção pelo VIH, manifestando-se de variadas formas. O envolvimento do segmento posterior é comum, podendo apresentar-se como uma vitrite, retinite, coroidite ou vasculite retiniana. Granulomas da coróide ou da retina podem estar presentes. Provavelmente as lesões da coróide são os achados mais frequentes em casos confirmados de tuberculose ocular. Estas lesões unifocais ou multifocais amareladas, acinzentadas ou brancas, sobretudo no pólo posterior, podem ser um sinal precoce de tuberculose disseminada (Fig.16). A tuberculose pode também acometer o nervo óptico mimetizando um quadro de neuropatia óptica isquémica, ou apresentando-se como nevrite óptica ou papilite. Numa situação de inflamação extensa, envolvendo estas estruturas posteriores, pode ocorrer endoftalmite endógena.

A estratégia diagnóstica e terapêutica foram abordadas anteriormente.

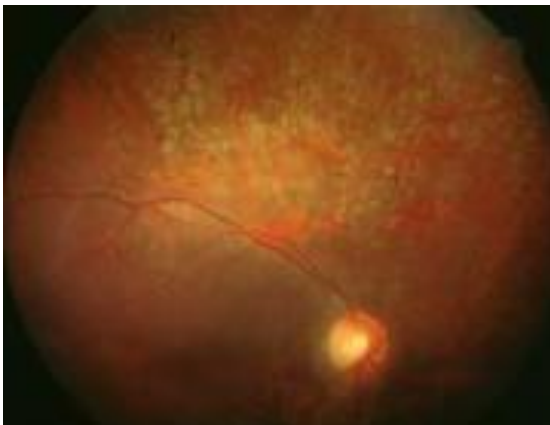


Fig. 15. Sífilis ocular

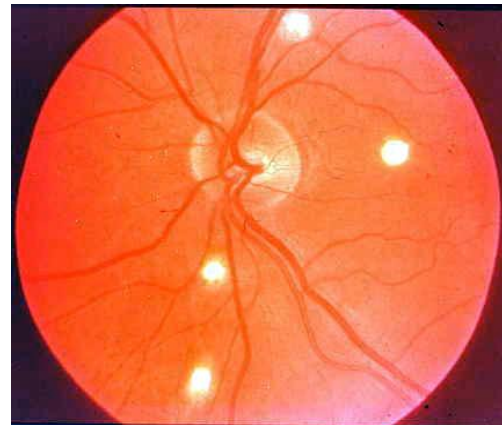


Fig. 16. Tuberculose ocular

c) Parasitárias

i) *Toxoplasma gondii*

Apenas 1 a 2% dos doentes com a infecção pelo VIH desenvolve toxoplasmose ocular. Ainda assim, esta é a causa mais comum de coriorretinite neste grupo de doentes. O estado imune dos doentes desempenha um papel crucial na patogénese da toxoplasmose. Assim, ao contrário do que acontece em indivíduos imunocompetentes, em situações de co-infecção pelo VIH, a toxoplasmose ocular é frequentemente bilateral, multifocal e não está associada ao desenvolvimento de cicatrizes da retina e coróide (Wu et al., 2010). A imunodepressão característica da infecção pelo VIH impede uma adequada reacção inflamatória, dificultando a formação de cicatrizes. De facto, em indivíduos imunocomprometidos a toxoplasmose pode ter um curso mais atípico, podendo causar uma coriorretinite necrotizante (Fig.17) severa ameaçadora da visão. Outras manifestações incluem a irite, vitrite, papilite, neurite retrobulbar e toxoplasmose retiniana externa.

O diagnóstico desta afecção baseia-se na observação fundoscópica de uma característica coriorretinite, diferente da observada no imunocompetente, bem como na eventual evidência serológica da exposição ao *Toxoplasma gondii*. Raramente, o recurso à biópsia da retina pode ser necessário para elucidar o diagnóstico em casos atípicos (Fig.18).

A profilaxia primária está recomendada em indivíduos seropositivos para a toxoplasmose com contagens de células CD4 <100 cél/μl. O esquema de eleição é o trimetoprim/sulfametoxazol, que se interrompe se as contagens de células CD4 excederem as 200 cél/μl durante 3 meses (Haburchak, 2009).

O tratamento da toxoplasmose ocular inclui vários agentes anti-*toxoplasma* como a sulfadiazina, a clindamicina e a pirimetamina (combinada com ácido fólico). A atovaquona e a azitromicina constituem terapêutica de segunda linha no tratamento desta afecção.

Dependendo da reacção da câmara anterior, o uso de corticosteróides tópicos e agentes cicloplégicos poderá ter interesse. A maioria dos casos responde muito bem à terapêutica.

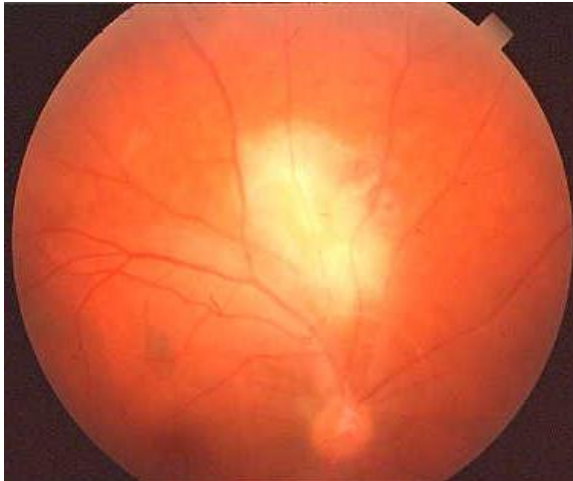


Fig.17. Toxoplasmose ocular

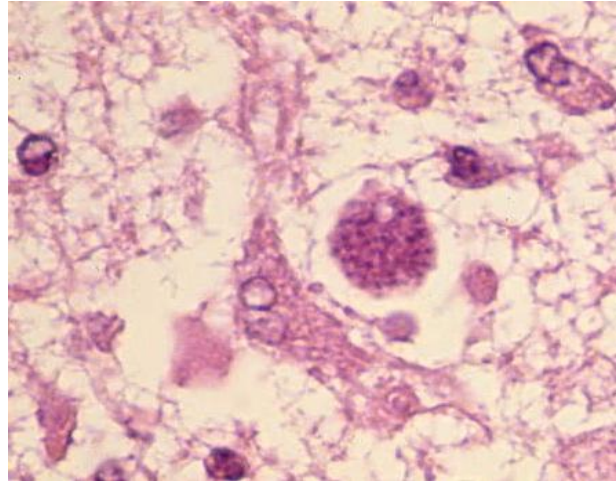


Fig.18. Biópsia coriorretiniana

d) Fúngicas

i) *Cryptococcus neoformans*

Esta infecção, adquirida pela inalação de esporos, tem uma predilecção pelo cérebro e meninges, constituindo a causa mais comum de lesões neuro-oftalmológicas relacionadas com a SIDA. A infecção intraocular ocorre por extensão directa a partir do sistema nervoso central, ou por via sanguínea, a partir de uma infecção criptocócica localizada ou disseminada. A maioria dos casos ocorre em associação com septicemia por *Cryptococcus* com meningite grave. Babu et al. (2008) descreveram um caso de coroidite multifocal bilateral, devido a infecção disseminada por este fungo, num indivíduo com co-infecção pelo VIH.

A manifestação intraocular mais comum é a coriorretinite. Geralmente inicia-se por lesões múltiplas, branco-amareladas, ligeiramente elevadas, associadas a vitrite mínima ou sem evidência de vitrite. Na ausência de tratamento apropriado, estas lesões podem progredir para endoftalmite. Outras lesões podem coexistir, tais como nódulos palpebrais, massas

conjuntivais, irite granulomatosa, retinite necrotizante e nevrite óptica. O diagnóstico baseia-se sobretudo nas manifestações clínicas.

O diagnóstico precoce e tratamento atempado são fundamentais. O fluconazol e o itraconazol têm-se mostrado eficazes no tratamento da coriorretinite criptocócica. A vitrectomia precoce é recomendada em situações de vitrite persistente apesar do correcto tratamento.

ii) *Histoplasma capsulatum*

A histoplasmose aguda tende a ser uma condição benigna e auto-limitada, sendo a sua disseminação incomum. Em indivíduos com infecção pelo VIH, contudo, a histoplasmose disseminada tem um curso fulminante, estando associada a uma elevada mortalidade. O *Histoplasma capsulatum* condiciona mais comumente, a nível ocular, uma coriorretinite.

A tríade típica da histoplasmose ocular compreende a presença de lesões circulares branco-amareladas, uma membrana neovascular coroideia macular (vista como uma mancha verde-acizentada sob a retina) e uma área atrófica ou cicatrizada adjacente ao disco óptico.

O diagnóstico desta infecção baseia-se na clínica. Geralmente, estes doentes desenvolvem neovascularização da coróide que condiciona uma perda significativa da acuidade visual.

O tratamento preconizado para a histoplasmose disseminada inclui a anfotericina B e/ou o cetoconazol. A fotocoagulação laser tem indicação no tratamento de membranas neovasculares coroideias maculares.

iii) *Pneumocystis jiroveci*

Tal como foi referido previamente, a infecção ocular pelo *Pneumocystis jiroveci* constitui menos de 1% das manifestações oculares em doentes VIH positivos. Com mais frequência manifesta-se como uma coroidopatia em indivíduos com infecção disseminada.

Classicamente, o exame fundoscópico revela lesões bilaterais, multifocais, amareladas, bem demarcadas, localizadas sobretudo no pólo posterior, não associadas a vitrite ou com vitrite mínima e sem alterações vasculares da retina (Fig.19). Geralmente os doentes são assintomáticos, podendo, contudo, apresentar uma diminuição ligeira da acuidade visual. Uma cuidadosa história clínica (pneumonia por *P. jiroveci*) e o exame oftalmoscópico sugerem o diagnóstico.

A profilaxia primária desta condição está recomendada para contagens de células CD4 <200 cél/μl, sendo que o esquema de eleição é o trimetoprim/sulfametoxazol. A interrupção faz-se quando contagens superiores a 200 células/μl (durante 3 meses) são alcançadas (Haburchak, 2009).

Geralmente, as lesões oculares respondem na maioria dos casos à terapêutica sistémica com pentamidina ou trimetoprim/sulfametoxazol.

3) Neoplasias incomuns

O LNH constitui a segunda neoplasia oportunista mais prevalente neste grupo de doentes. O linfoma ocular primário pode, tal como anteriormente exposto, acometer o segmento anterior, anexos oculares e órbita. O envolvimento do segmento posterior pode traduzir-se na presença de proeminentes células no humor vítreo com ou sem exsudatos sub-retinianos, retinite necrotizante, coroidite multifocal, vasculite retiniana e vitrite (Fig.20).

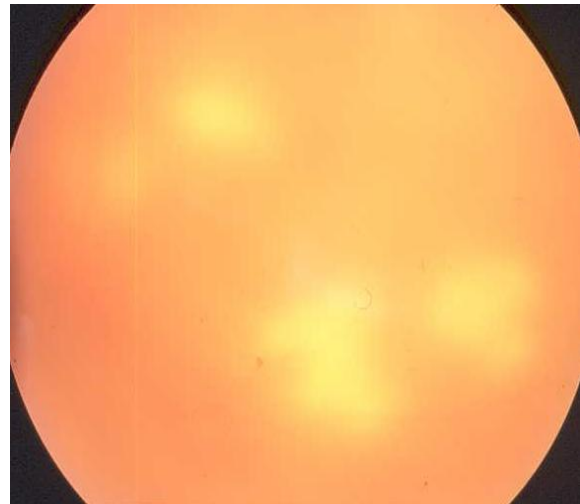
Fig.19. Coroidite por *Pneumocystis jirovecii*

Fig.20. Linfoma ocular primário

4) Alterações neuro-oftalmológicas

As complicações neuro-oftalmológicas são observadas numa porção significativa de indivíduos VIH positivos. Mais frequentemente estão em causa infecções tais como a meningite por *cryptococcus*, neurosífilis e toxoplasmose, ou o linfoma do parênquima cerebral ou das meninges. Clinicamente, podem ser evidentes defeitos do campo visual, papiledema devido ao aumento da pressão intracraniana, paralisias dos nervos cranianos e alterações da motilidade ocular.

Bibliografia

- 1- Ali R, Kim JY, Henderson BA (2007) Adnexal and anterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Int Ophthalmol Clin* 47(2):15-32
 - 2- Almagro M, del Pozo J, García-Silva J, Martínez W, Castro A, Fonseca E (2003) Eyelash length in HIV-infected patients. *AIDS* 17:1695-6
 - 3- Altaweel M, Reed MD (2006) Retinitis, CMV. *eMedicine*
<http://emedicine.medscape.com/article/1227228-overview>. Data de acesso: 25/01/2010
 - 4- Alvarez GG, Roth VR, Hodge W (2009) Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *International Journal of infectious diseases* 13:432-435
 - 5- Ateenyi-Agaba C, Franceschi S, Wabwire-Mangen F, Arslan A, Othieno E, Binta-Kahwa J, van Doorn LJ, Kleter B, Quint W, Weiderpass E (2010) Human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Cancer* 102(2):262-7
 - 6- Babu K, Murthy KR, Rajagopalan N (2008) Primary bilateral multifocal choroiditis as an initial manifestation of disseminated cryptococcosis in HIV-positive patient. *Ocul Immunol Inflamm* 16(4):191-3
 - 7- Babu RB, Sudharshan S, Kumarasamy N, Therese L, Biswas J (2006) Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 142(3):413-8
 - 8- Balba GP, Kumar PN, James AN, Malani A, Palestine AG, Welch JN, Timpone JG (2006) Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 119(5):448.e21-448.e25
 - 9- Banker AS (2008) Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 56:377-83
 - 10- Biswas J, Madhavan HN, Kumarasamy N, Solomon S (1997) Blepharitis and lid ulcer as initial ocular manifestation in acquired immunodeficiency syndrome patients. *Indian J Ophthalmol* 45(4):233-4
 - 11- Biswas J, Sudharshan S (2008) Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 56:363-75
 - 12- Centers for Disease Control and Prevention (1993) Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 41(RR-17)
 - 13- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents (2009)
-

Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR 58(RR04)

- 14- Copeland R, Phillpotts BA (2009) Ocular manifestations of HIV. eMedicine <http://emedicine.medscape.com/article/1216172-overview>. Data de acesso: 15/12/2009
 - 15- Dunn JP, Yamashita A, Kempen JH, Jabs DA (2005) Retinal vascular occlusion in patients infected with human immunodeficiency virus. *Retina* 25 (6):759-66
 - 16- Gharai S, Venkatesh P, Tandon R, Garg S (2007) Peripheral Ulcerative Keratitis and Central Retinal Vein Occlusion as the Initial Manifestation of HIV Infection. *Ocular Immunology and Inflammation* 15:407-9
 - 17- Gichuhi S, Irlam JJ (2007) Interventions for squamous cell carcinoma of the conjunctiva in HIV-infected individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 18(2): CD005643
 - 18- Grulich A, Vajdic C (2005) The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* Volume 37, Number 6, pp.409-419(11)
 - 19- Guech-Ongey M, Engels EA, Goedert JJ, Biggar RJ, Mbulaiteye SM (2008) Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States. *Int J Cancer* 122(11):2590-3
 - 20- Haburchak DR (2009) Prevention of Opportunistic Infections in Patients with HIV. eMedicine <http://emedicine.medscape.com/article/1529727-overview>. Data de acesso: 02/02/2010
 - 21- Herpetic Eye Disease Study Group (2000) Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol* 118:1030-6
 - 22- Holland GN (2008) AIDS and Ophthalmology: The First Quarter Century. *Am J Ophthalmol* 145:397-408
 - 23- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2008) Infecção VIH/SIDA. A situação em Portugal. <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Documents/VIH-SIDAnº140.pdf>. Data de acesso: 15/12/2009
 - 24- Jabs DA (2008) AIDS and Ophthalmology. *Arch ophthalmol* 126(8):1143-6
 - 25- Jeng BH, Holland GN, Lowder CY, Deegan WF, Raizman MB, Meisler DM (2007) Anterior Segment and External Ocular Disorders Associated with Human Immunodeficiency Virus Disease. *Survey of Ophthalmology* 52(4):329-68
 - 26- Kappel PJ, Charonis AC, Holland GN, Narayanan R, Kulkarni AD, Yu F, Boyer DS, Engstrom RE, Kuppermann BD (2006) Outcomes Associated with Ganciclovir Implants in Patients with AIDS-Related Cytomegalovirus Retinitis. *Ophthalmology* 113:673-683
-

-
- 27-** Kempen JH (2008) Medical management of human immunodeficiency virus infection. *Indian J Ophthalmol* 56:385-90
- 28-** Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, Jabs DA (2006) Risk of Immune Recovery Uveitis in Patients with AIDS and Cytomegalovirus Retinitis. *Ophthalmology* 113:684-694
- 29-** Knowles DM (2003) Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 17(3):785-820
- 30-** Kunkel J, Schürmann D, Pleyer U, Rütther K, Kneifel C, Krause L, Reichert M, Ignatius R, Schneider T (2009) Ocular syphilis-indicator of previously unknown HIV-infection. *J Infect* 58(1):32-6
- 31-** Lee CH, Bright DC, Ferrucci S (2006) Treatment of cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir in an acquired immunodeficiency syndrome patient unresponsive to combination antiretroviral therapy. *Optometry* 77:167-176
- 32-** Martins SA, Muccioli C, Belfort R Jr, Castelo A (2001) Resolution of microsporidial keratoconjunctivitis in an AIDS patient treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 131(3):378-9
- 33-** Nasoodi A, Lim LT, Al-Ani A, Quah S, Dinsmore WW (2008) What you can see in your patient's eyes? Review of ocular manifestations of HIV in HAART era. *International Journal of STD&AIDS* 19:4-11
- 34-** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Data de acesso: 12/01/10
- 35-** Porges Y, Groisman GM (2003) Prevalence of HIV with conjunctival squamous cell neoplasia in an African provincial hospital. *Cornea* 22(1):1-4
- 36-** Sudharshan S, Biswas J (2008) Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 56:357-62
- 37-** Tacconelli E, Tumbarello M, Rabagliati R, Scoppettuolo G, Minnella A, Ventura G, Cauda R (2003) Correlation between didanosine-associated uveitis and failing immunorestitution during HAART. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22(2):114-7
- 38-** Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL (2006a) Incidence of and Risk Factors for Visual Acuity Loss among Patients with AIDS and Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ophthalmology* 113:1432-1440
- 39-** Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL (2006b) Causes of Visual Acuity Loss among Patients with AIDS and Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 113:1441-1445
-

-
- 40-** Venkatesh KK, Biswas J, Kumarasamy N (2008) Impact of highly active antiretroviral therapy on ophthalmic manifestations in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 56:391-3
- 41-** Vichitvejpaisal P, Reeponmahar S, Tantisiriwat W (2009) Atypical manifestation of progressive outer retinal necrosis in AIDS patient with CD4+ T-cell counts more than 100 cells/microL on highly active antiretroviral therapy. *J Med Assoc Thai* 92(3):552-6
- 42-** Wang HH, Chung YM, Lin YC, Hu HC, Wong WW (2007) Rifabutin-induced hypopyon uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Chin Med Assoc* 70(3):136-9
- 43-** Wohl DA, Kendall MA, Owens S, Holland G, Nokta M, Spector SA, Schrier R, Fiscus S, Davis M, Jacobson MA, Currier JS, Squires K, Alston-Smith B, Andersen J, Freeman WR, Higgins M, Torriani FJ (2005) The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and the incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 6(3):136-46
- 44-** World Health Organization (2009) Global Tuberculosis Control
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf. Data de acesso: 12/01/2010
- 45-** Wu L, Evans T, García RA (2010) Toxoplasmosis. *eMedicine*.
<http://emedicine.medscape.com/article/1204441-overview>. Data de acesso: 25/02/2010
- 46-** Yamauchi Y, Minoda H, Yokoi K, Maruyama K, Kumakura S, Usui M, Cruz JM, Fukutake K (2005) Conjunctival flora in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ocul Immunol Inflamm* 13(4):301-4
-