

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

GUILHERME TRINDADE MARTINS MOREIRA DA SILVA
RENATO GONÇALVES DOS SANTOS JUNIOR

UMA REVISÃO SOBRE O HIV NA OFTALMOLOGIA

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

GUILHERME TRINDADE MARTINS MOREIRA DA SILVA
RENATO GONÇALVES DOS SANTOS JUNIOR

UMA REVISÃO SOBRE O HIV NA OFTALMOLOGIA

Projeto de Pesquisa apresentado à
Unigranrio como parte dos requisitos para a
conclusão da disciplina “Trabalho de Conclusão do
Curso II”.

Orientador: Professor Esper Escobar Saud

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

GUILHERME TRINDADE MARTINS MOREIRA DA SILVA
RENATO GONÇALVES DOS SANTOS JUNIOR

UMA REVISÃO SOBRE O HIV NA OFTALMOLOGIA

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

DUQUE DE CAXIAS

2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, ao nosso orientador Dr. Esper, a Aurora, a Marina e a Maria Juana, pelo apoio nesta trajetória longa.

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é uma manifestação tardia da infecção causada pelo HIV, a qual leva a imunossupressão progressiva e severa, principalmente da imunidade celular, com subsequente desregulação imunológica. Tais desregulações resultam em infecções oportunistas, neoplasias e outras manifestações patológicas. O envolvimento ocular no HIV é polimorfo, já que compreende alterações da microcirculação, infecções oportunistas, tumores, linfomas e/ou alterações neuro-oftalmológicas, sendo potencialmente ameaçador à visão. As infecções oportunistas que mais comumente afetam a visão são Sífilis, Toxoplasmose, Micobacterioses e Citomegalovírus, sendo esta última a principal causa de aumento de morbidade ocular relacionada a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida no Brasil e no mundo. Sabendo que HIV é um grave problema de saúde pública mundial e que nos últimos 10 anos teve sua frequência aumentada em pessoas de diversas faixas etárias, é de suma importância incentivar esse rastreio para que as consequências da imunossupressão possam ser prevenidas com a administração da Terapia Antirretroviral mediante um diagnóstico precoce. Este trabalho visa categorizar no geral as manifestações oftalmológicas no paciente com HIV, evidenciando seus métodos de diagnóstico e tratamento, tendo na Terapia Antirretroviral, uma forma de prevenção. Este é um trabalho qualitativo e descritivo, do tipo revisão bibliográfica, com estratégia de pesquisa na qual inclui a revisão na literatura de artigos científicos publicados em revistas especializadas e sites de notícia por meio de buscas nas bases de dados Scielo, ScienceDirect, BVS, PubMed e LILACS. Para a confecção deste, foram utilizados 93 artigos dos 105 selecionados inicialmente. No decorrer do texto, as manifestações foram divididas de acordo com a localidade de acometimento, sendo do segmento anterior, posterior e neuro-oftalmológicas para melhor abordagem do assunto. Cerca de 40 a 50% dos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida eram acometidos pela retinopatia do Citomegalovírus na era pré Terapia Antirretroviral e esta, ainda é a maior causa de morbidade ocular nos países em desenvolvimento. Destaca-se que 19% dos pacientes ainda não sabem seu estado sorológico de acordo com estimativas da Associação Universal da AIDS e 23% não possuem acesso a terapia antirretroviral, o que pode influenciar, inclusive, a evolução das patologias oftalmológicas. Como as manifestações oculares são muito diversas e relativamente frequentes no caso da infecção pelo HIV, o exame oftalmológico regular deve estar entre os principais cuidados preventivos a fim de evitar danos irreversíveis à visão.

Palavras-chave: Manifestações oftalmológicas; Alterações neuro-oftalmológicas; HIV; AIDS; TARV.

ABSTRACT

The Acquired Immunodeficiency Syndrome is a late manifestation of the infection caused by HIV, which leads to progressive and severe immunosuppression, mainly of cellular immunity, with subsequent immune dysregulation. Such dysregulations result in opportunistic infections, neoplasms and other pathological manifestations. The ocular involvement in HIV is polymorphic, since it comprises microcirculation alterations, opportunistic infections, tumors, lymphomas and/or neuro-ophthalmological alterations, being potentially threatening to vision. The opportunistic infections that most commonly affect vision are Syphilis, Toxoplasmosis, Mycobacteriosis and Cytomegalovirus, the latter being the main cause of increased ocular morbidity related to Acquired Immunodeficiency Syndrome in Brazil and worldwide. Knowing that HIV is a serious public health problem worldwide and that in the last 10 years its frequency has increased in people of different age groups, it is extremely important to encourage this screening so that the consequences of immunosuppression can be prevented with the administration of Antiretroviral Therapy through an early diagnosis. This work aims to categorize in general the ophthalmological manifestations in patients with HIV, highlighting their methods of diagnosis and treatment, with Antiretroviral Therapy as a form of prevention. This is a qualitative and descriptive work, of the bibliographic review type, with a research strategy which includes the literature review of scientific articles published in specialized journals and news sites through searches in the Scielo, ScienceDirect, BVS, PubMed databases and LILACS. For the making of this, 93 articles of the 105 initially selected were used. Throughout the text, the manifestations were divided according to the location of involvement, being in the anterior, posterior and neuro-ophthalmologic segments for a better approach to the subject. About 40 to 50% of patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome were affected by Cytomegalovirus retinopathy in the pre-Antiretroviral Therapy era and this is still the biggest cause of eye morbidity in developing countries. It is noteworthy that 19% of patients still do not know their serological status according to estimates by the Universal AIDS Association and 23% do not have access to antiretroviral therapy, which can even influence the evolution of ophthalmic pathologies. The ocular manifestations are very diverse and relatively frequent in the case of HIV infection, regular eye examination should be among the main preventive care in order to avoid irreversible damage to vision.

Keywords: Ophthalmological manifestations; Neuro-ophthalmological alterations; HIV; AIDS; ART

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia do olho.....	17
Figura 2 - Herpes-zóster oftálmico. (A) Rash maculopapular; (B) vesículas, crostas e edema periorbitário.	19
Figura 3 - Ceratite por Herpes Simplex. A: Lesões estreladas; B: Leito de uma úlcera dendrítica corada com fluoresceína; C: Margens de uma úlcera dendrítica manchada com rosa Bengala; D: Úlcera geográfica; E: alterações epiteliais persistentes após a resolução da infecção ativa; F: Cicatriz subepitelial residual.	22
Figura 4 - Molusco contagioso, nódulo na margem da pálpebra.....	23
Figura 6 - Ceratite intersticial sífilítica. (a) mancha salmão; (b) "vasos fantasmas" em doença inativa; (c) hemorragia corneana intraestromal a partir de vasos reperfundidos; (d) cicatriz residual regular	26
Figura 7 - Imagem da lâmpada de fenda da córnea esquerda mostrando uma úlcera periférica da córnea e um nódulo fortemente vascularizado.	27
Figura 8 - (A) Caso 1. É mostrada uma massa conjuntival bulbar contígua com uma úlcera periférica da córnea com 80% de adelgaçamento do estroma. (B) A pálpebra superior com eversão mostra reação papilar difusa com necrose tarsal lateralmente. (C) Caso 2. Olhar para baixo mostra conjuntiva bulbar ulcerada. (D) A pálpebra superior evertida mostra aspecto difuso aveludado, com áreas brancas e fibrosas de necrose envolvendo a borda superior do tarso.	27
Figura 9 - Ceratite por microsporídeo. (A) Ceratite epitelial pontuada difusa; (B) infiltrados estremais profundos.....	29
Figura 10 - Lesões imitando carcinomas da conjuntiva.	31
Figura 11 - Sarcoma de Kaposi da conjuntiva.....	32
Figura 12 - Carcinoma espinocelular. A: Lesão relativamente pequena; B: lesão gelatinosa maior corada com rosa de Bengala.....	34
Figura 13 - Uveíte anterior induzida por Rifabutina em paciente HIV-positivo de 67 anos. (a, b) Fotografia colorida do segmento anterior do olho esquerdo, mostrando hipópico congestão conjuntival e fibrina na cápsula anterior do cristalino.....	36
Figura 14 - Manchas algodonsas; que são a manifestação retiniana não infecciosa mais comum da AIDS	40
Figura 15 - Retinite por citomegalovírus. (A) Retinite indolente; (B) doença fulminante;	42
Figura 16 - Retinite clássica ou fulminante por CMV.....	43

Figura 17 - Variedade granular de retinite por CMV	43
Figura 18 - Retinite por CMV, variante <i>Frosted branch angiitis</i>	44
Figura 19 - Retinite por citomegalovírus. Grande ruptura retiniana posterior com descolamento raso e localizado	45
Figura 20 - A Esquerda: Necrose retiniana aguda. A Direita: necrose externa retiniana progressiva.....	46
Figura 21 - Tubérculos coroidais múltiplos devido à tuberculose ocular.....	48
Figura 22 - Lesão de massa solitária devido à tuberculose ocular	48
Figura 23 - Retinocoroidite toxoplasmática frequentemente se apresenta como uma zona de clareamento e espessamento da retina com virite.....	50
Figura 24 - Envolvimento do nervo óptico e da retina por criptococos	51
Figura 25 - Síndrome de histoplasmose ocular presumida; (a) histo spots periféricos; (b) atrofia peripapilar circunferencial e histo spots; (c) estrias lineares.	53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS	13
2.1 GERAL	13
2.2 ESPECÍFICOS	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4. VISÃO GERAL SOBRE O HIV	14
5. MANIFESTAÇÕES OCULARES E O HIV.....	16
6. MANIFESTAÇÕES OCULARES DO SEGMENTO ANTERIOR E DOENÇA OCULAR EXTERNA.....	17
6.1 INFECÇÕES OPORTUNISTAS	18
6.2 NEOPLASIAS	31
6.3 MANIFESTAÇÕES PÓS-TRATAMENTO / IATROGÉNICAS.....	35
6.4 OUTRAS MANIFESTAÇÕES	38
7. MANIFESTAÇÕES OCULARES DO SEGMENTO POSTERIOR.....	40
7.1 RETINOPATIA DO HIV	40
7.2 INFECÇÕES OPORTUNISTAS.....	41
8. ALTERAÇÕES NEURO-OFTALMOLÓGICAS	54
9. DISCUSSÃO	57
10. CONCLUSÃO.....	59
11. REFERÊNCIAS	60

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus com genoma RNA, da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae*. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que necessitam, para multiplicar-se, de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode, então, integrar-se ao genoma do hospedeiro (HENRY, 2006).

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou do inglês AIDS) é uma manifestação tardia da infecção causada pelo HIV. Esta infecção leva a imunossupressão progressiva, severa, principalmente da imunidade celular, com subsequente desregulação imunológica. Tais desregulações e supressões imunológicas resultam em infecções oportunistas, neoplasias e outras manifestações patológicas (CDC, 1985).

O HIV é um grave problema de saúde pública mundial e, nos últimos 10 anos, teve sua frequência aumentada tanto em pessoas com mais de 60 anos, quanto naqueles com idade entre 15 e 29 anos de idade (BARBOSA *et al.*, 2019). Quando não tratada, a doença é marcada pelo declínio progressivo das células que compõem o sistema imune, especialmente no número de linfócitos T CD4⁺ circulantes, o que, em um período variável de anos leva à morte por falência imune e infecções oportunistas (VARGAS *et al.*, 2007). Nos idosos, que já possuem no envelhecimento uma deficiência imunológica, há um sinergismo com a SIDA, favorecendo as infecções supracitadas (MOSENA *et al.*, 2015).

Problemas relacionados com a SIDA podem se manifestar em diferentes estruturas do globo ocular e de seus anexos. Apesar do HIV poder ser isolado de todos os fluidos e tecidos oculares, as principais manifestações ocorrem por infecções oportunistas ou pela agudização de um processo preexistente (SOUZA & RODRIGUES, 1997).

O acometimento ocular na SIDA é potencialmente ameaçador para a visão. Dentre as infecções oportunistas podemos citar Sífilis, Toxoplasmose, Micobacterioses e pelo Citomegalovírus (CMV), sendo esta última a principal causa de aumento de morbidade ocular relacionada a SIDA, no Brasil e no mundo (VARGAS *et al.*, 2007).

Dentre as alterações sinérgicas ao envelhecimento, evidencia-se que o estado inflamatório crônico causado pela infecção crônica do HIV leva a alterações que propiciam o surgimento de catarata e outras opacidades na córnea, além de alterar o teste de cristalização lacrimal, favorecendo o olho seco (BARBOSA *et al.*, 2019).

A incidência de glaucoma tende a aumentar com a idade, entretanto, a infecção pelo HIV está associada à redução da pressão intraocular (PIO). Estudos recentes mostram correlação entre o surgimento de glaucoma de PIO normal e HIV (BARBOSA *et al.*, 2019).

A partir de 1990 foram introduzidos esquemas terapêuticos compostos por combinações de inibidores da transcriptase reversa, nucleosídeos e não nucleosídeos e/ou inibidores de protease, a fim de controlar a replicação do HIV-1 e, assim, aumentar a contagem de linfócitos T CD4+, reconstituindo o sistema imunológico. Esse esquema, conhecido como Terapia Antirretroviral (TARV), resultou em significativo aumento na sobrevida dos pacientes (VARGAS *et al.*, 2007).

Os efeitos adversos oculares relacionados às drogas do esquema antirretroviral, apesar de raros, são descritos na literatura médica. O principal fármaco implicado em alterações oculares dose dependentes é a Didanosina (DDI), que não é mais medicamento de escolha. A Zidovudina (AZT) tem relato de um caso em 1991 de edema cistódeo, e os medicamentos recentes como Ritonavir, Tenofovir e Lamivudina não possuem efeito ocular adverso descrito até o momento (BARBOSA *et al.*, 2019).

Os últimos estudos mostraram que em pessoas que fazem corretamente o esquema antirretroviral tem frequência semelhante de acometimento ocular que os imunocompetentes, seja por doenças oportunistas que tem sua incidência diminuída, seja pelo envelhecimento causado pelo estado inflamatório (BARBOSA *et al.*, 2019).

As manifestações oculares que acompanhavam aproximadamente 70-80% dos pacientes HIV positivos antes da introdução da TARV afligem os anexos oculares, os segmentos anterior e posterior do olho (AHMED, 2005). Eles podem ser gerados pelo próprio vírus HIV, através de microangiopatia, retinite, distúrbio neuroretiniano, ou por infecções oportunistas, como retinite por CMV ou tumores, tal como sarcoma de Kaposi e linfoma no estágio profundo de imunodeficiência (LINZEROVÁ, 2018).

Segundo TAN *et al.* (2014), as manifestações não relacionadas com infecções oportunistas apresentam os seguintes mecanismos assumidos: distúrbio de perfusão, infecção das células endoteliais com HIV, acúmulo de imunocomplexos circulantes, influência tóxica do tratamento da patologia básica, levando a danos na parede vascular, e no caso de manifestações oculares, violação da barreira hemato-retiniana.

Segundo a Associação Universal da AIDS (UNAIDS) estima-se que há 38 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV até o fim de 2019, e destas, 67% obtiveram acesso ao tratamento com a terapia antirretroviral e 19% não conheciam o diagnóstico. Esta monografia justifica-se como uma forma de incentivo ao rastreio do HIV, para que as patologias que serão

listadas mais a frente, possam ser prevenidas com a administração da TARV mediante um diagnóstico precoce, já que o HIV teve sua frequência aumentada tanto em pessoas com mais de 60 anos, quanto naqueles com 15 e 29 anos de idade, nos últimos 10 anos.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

2.1.1 Categorizar as manifestações oftalmológicas no paciente com HIV, evidenciando seus métodos de diagnóstico e tratamento, tendo na TARV, uma forma de prevenção.

2.2 ESPECÍFICOS

2.2.1 Listar as patologias oftalmológicas em pacientes com SIDA divididas por localização de acometimento.

2.2.2 Descrever as manifestações clínicas, formas de diagnóstico e tratamento das patologias listadas.

2.2.3 Demonstrar a eficácia do início da terapia antirretroviral precoce.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta monografia foi escrita a partir de uma abordagem qualitativa e descritiva do tipo revisão bibliográfica, com estratégia de pesquisa na qual inclui a revisão na literatura de artigos científicos publicados em revistas especializadas e sites de notícia por meio de buscas nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Public/Publisher MEDLINE (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os descritores utilizados na busca foram: “manifestações oculares do HIV”, “alterações oftalmológicas do HIV”, “oftalmologia e SIDA”, “oftalmopatias relacionadas ao HIV”, “oftalmologia e HIV”, “alterações oftalmológicas em imunocomprometidos”, “HIV”, “terapia antirretroviral e oftalmologia”, “câncer oftalmológico relacionado ao HIV”, “Citomegalovírus e HIV”, “Micobactérias e HIV”, “Infecções oportunistas na SIDA”, “fisiologia da SIDA” sem filtro para período, idioma em inglês, ou português. Não foram utilizados filtros para tipos de estudos.

Após a seleção de 105 artigos, foi realizada uma leitura inicial de seus resumos a fim de verificar a coerência com o tema a ser pesquisado e, obedecendo os critérios de inclusão, foram selecionados um total de 93 artigos utilizados até o momento.

4. VISÃO GERAL SOBRE O HIV

Os primeiros relatos de AIDS foram publicados na década de 80 pelo *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) com a descrição de casos de uma pneumonia rara causada pelo *Pneumocystis Carinii*, atualmente conhecido como *Pneumocystis jirovecii*, e de Sarcoma de Kaposi, que acometia prioritariamente adultos do sexo masculino, homossexuais, usuários de droga injetáveis e hemofílicos que apresentavam algum comprometimento imunológico (CDC, 1981a; 1981b; 1982).

A identificação em 1981 de um grupo de jovens adultos com manifestações clínicas incomuns posteriormente atribuídas à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana - I (HIV-I) foi seguida dentro de um ano pela publicação de manifestações oculares típicas: manchas algodinosas, citomegalovírus e sarcoma de Kaposi conjuntival (HOLLAND *et al.*, 1982).

Em 1983, o HIV-1 foi isolado de pacientes com AIDS pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, recebendo os nomes de *Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado à Linfadenopatia (LAV) e *Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III (HTLV-III), respectivamente nos dois países. Em 1986, foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2. Nesse mesmo ano, um comitê internacional recomendou o termo *Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) para denominá-lo, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos (VALENTE *et al.*, 2005).

A síndrome da imunodeficiência celular adquirida rapidamente se tornou o foco mundial de numerosas pesquisas de doenças oculares, ensaios clínicos randomizados e séries de casos detalhando o manejo ideal das complicações oculares do HIV. Após 1996, as manifestações

oculares foram modificadas pela melhora do estado imunológico alcançado por muitos pacientes que foram tratados com a TARV (HOLLAND, 2008).

A infecção pelo HIV continua sendo um problema clínico significativo para os oftalmologistas e as manifestações oculares ocorrem principalmente em adultos, mas também podem ocorrer em crianças.

5. MANIFESTAÇÕES OCULARES E O HIV

As alterações oculares desenvolvidas por cerca de 70% dos pacientes infectados pelo HIV, podem ser classificadas da seguinte forma (CUNNINHAN, 2004; KANSKI, 2016):

1 - Quanto ao tipo de infecção oportunista:

- Protozoários: doença disseminada pelo *Pneumocystis carini* e Toxoplasmose.
- Vírus: retinite por CMV e lesões invasivas persistentes pelo vírus *Herpes simplex*.
- Fungos: Criptococose e Candidíase.
- Bactérias: Micobactéria atípica e Tuberculose extra-pulmonar.

2- Quanto as complicações oculares:

- Microangiopatia retiniana
- Infecções oportunistas
- Tumores
- Lesões neuroftalmológicas

3- Quanto a sua localização:

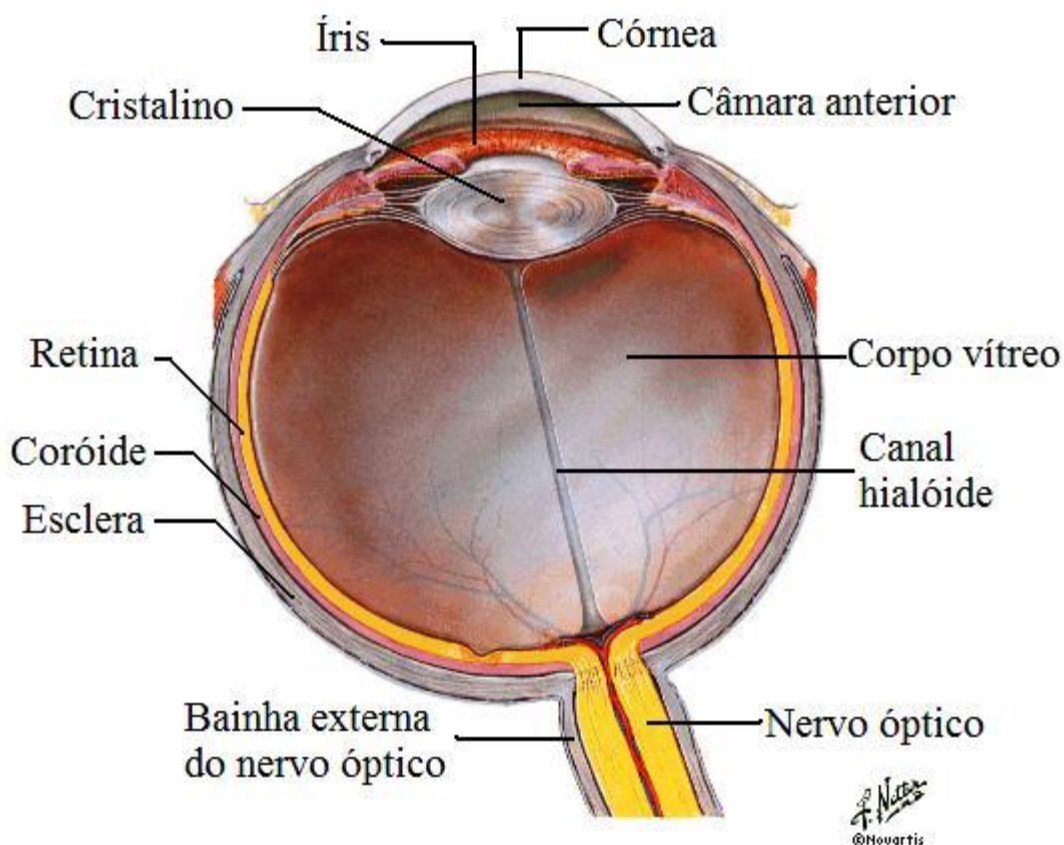
- Em anexo ocular: Herpes zoster ocular, sarcoma de Kaposi, *Molluscum contagiosum*, carcinoma de células escamosas, linfoma cutâneo, hipertricose, microvasculopatia conjuntival, conjuntivite, celulite preseptal, ceratoconjuntivite seca.
- Em segmento anterior: Ceratite infecciosa viral, bacteriana e fúngica e iridociclite.
- Em segmento posterior: microvasculopatia retiniana, infecção retiniana (CMV, varicela zoster, herpes simples, toxoplasmose, bacteriana, fúngica), coroidite infecciosa, linfoma intraocular, oclusão de artéria ou veia retiniana.
- Em órbita: Linfoma, celulite e sarcoma de Kaposi.
- Manifestações neuro-oftalmológicas: Papiledema, neurite óptica, atrofia óptica, paralisia de nervo craniano, desordem de motilidade ocular, defeito de campo visual.

6. MANIFESTAÇÕES OCULARES DO SEGMENTO ANTERIOR E DOENÇA OCULAR EXTERNA

O segmento anterior inclui a córnea, a câmara anterior e a íris (Figura 1). Mais da metade dos pacientes com HIV apresentam complicações do segmento anterior. As complicações visualmente importantes mais comuns incluem olhos secos, infecção da córnea e inflamação da câmara anterior. Os sintomas comuns incluem irritação, dor, sensibilidade à luz e diminuição da acuidade visual (HOLLAND, 1983).

Os anexos oculares compreendem as pálpebras, a conjuntiva e o aparelho lacrimal. As manifestações mais comuns desta área em pacientes com HIV incluem o Herpes Zóster Oftálmico, o Sarcoma de Kaposi, o *Molluscum contagiosum* e a microvasculopatia da conjuntiva.

Figura 1 - Anatomia do olho



Fonte - NETTER, 2015.

6.1 INFECÇÕES OPORTUNISTAS

6.1.1 VIRAIS

HERPES ZOSTER OFTÁLMICO

O Herpes Zóster Oftálmico (HZO) é caracterizado por uma erupção vésico-bolhosa sobre o ramo oftálmico do nervo trigêmeo. Embora o HZO afete mais comumente indivíduos na sexta e sétima década de vida, pode ser uma manifestação inicial da infecção pelo HIV em pessoas jovens. O HZO afeta 5 a 15% dos pacientes portadores de HIV (CUNNINHAN, 1998).

As manifestações oculares do HZO são diversas e praticamente todas as partes do globo ocular podem ser afetadas. Os possíveis achados da superfície ocular incluem conjuntivite, episclerite e esclerite. Na córnea, essas alterações podem ser a nível do epitélio, estroma ou endotélio, podendo levar a neovascularizações e cicatrização severa. A reação da câmara anterior pode ser observada na forma aguda e pode levar à atrofia da íris em uma fase tardia. A necrose retiniana e a neurite óptica são mais raras, mas podem ser complicações do segmento posterior. (ANDRADE *et al.*, 2019)

A apresentação clínica do HZO é caracterizada pela dor, que pode ser intensa, na região inervada pela primeira divisão do nervo trigêmeo. Os sinais presentes são *rash* maculopapular na fronte (Figura 2A) com desenvolvimento progressivo de vesículas, pústulas e crostas. Já o edema periorbitário pode se espalhar para a hemiface contralateral à lesão inicial (Figura 2B), causando a impressão errônea de que a condição é bilateral (KANSKI, 2016).

Figura 2 - Herpes-zóster oftálmico. (A) Rash maculopapular; (B) vesículas, crostas e edema periorbitário.



Fonte - KANSKI, 2016.

O Tratamento oral consiste no uso do Aciclovir, na dose de 800 mg, cinco vezes ao dia por 7-10 dias. As alternativas terapêuticas incluem Valaciclovir 1 g três vezes ao dia, Fanciclovir 500 mg três vezes ao dia e Brivudina 125 mg uma vez ao dia. O tratamento tópico é feito com Aciclovir ou Penciclovir pomada com uma combinação de esteroides e antibiótico, como Fucidin-H® (Ácido Fusídico a 2% e Hidrocortisona a 1 %), podendo ser usado três vezes ao dia até que as crostas se destaquem, apresentando aspecto farináceo (KANSKI, 2016).

VÍRUS HERPES SIMPLEX

O HSV é envolvido por uma cápsula cuboidal e possui um genoma de DNA de fita dupla linear. Os dois subtipos são HSV-1 e HSV-2, e residem em quase todos os gânglios neuronais. Geralmente, o HSV-1 causa infecção acima da cintura, principalmente rosto, lábios e olhos, enquanto o HSV-2 causa infecção adquirida venérea, como herpes genital. Raramente o HSV-2 pode ser transmitido ao olho por meio de secreções infectadas, venérea ou no nascimento, como conjuntivite neonatal. (FAROOQ & SHUKLA, 2012)

As recorrências de ceratite por herpes simplex são mais comuns em pacientes com SIDA, mas o curso clínico e a incidência diferem pouco da ceratite por HSV em indivíduos imunocompetentes. (HODGE & MARGOLIS, 1997)

A infecção primária, geralmente ocorre na infância, após 6 meses de idade devido aos anticorpos maternos e é disseminada por transmissão de gotículas ou, com menos frequência, por inoculação direta. A maioria das infecções primárias com HSV são subclínicas ou causam apenas febre moderada, mal-estar e sintomas do trato respiratório superior. Pode-se desenvolver

blefarite e conjuntivite folicular, mas geralmente são leves e autolimitadas. O tratamento, se necessário, envolve pomada de aciclovir tópico para os olhos e/ou creme para lesões cutâneas e, ocasionalmente, antivirais orais. Não há evidências de que o tratamento antiviral nesta fase reduza a probabilidade de doença recorrente (KANSKI, 2016).

O vírus herpes simplex (HSV) pode causar ulcerações dolorosas e frequentemente recorrentes da córnea com uma ramificação característica ou padrão dendrítico no exame com lâmpada de fenda. A ceratite por HSV geralmente está associada a cicatrizes e irite da córnea, nesses casos, parece exigir um tratamento prolongado e recorre com frequência. (WILHELMUS *et al.*, 1998)

A doença recorrente, ou seja, reativação na presença de imunidade celular e humoral, ocorre da seguinte forma: após a infecção primária, o vírus é transportado para o gânglio sensorial desse dermatomo onde a infecção latente é estabelecida. O vírus latente é incorporado ao DNA do hospedeiro e não pode ser erradicado com o tratamento atualmente disponível. A reativação subclínica pode ocorrer periodicamente, durante a qual o HSV é eliminado e os pacientes são contagiosos. Uma variedade de fatores de estresse, como febre, alteração hormonal, radiação ultravioleta, trauma ou lesão do trigêmeo podem causar reativação clínica, quando o vírus se replica e é transportado nos axônios sensoriais para a periferia. O padrão da doença depende do local de reativação, que pode estar distante do local da doença primária. Centenas de reativações podem ocorrer durante a vida e a taxa de recorrência ocular após um episódio é de cerca de 10% em 1 ano e 50% em 10 anos. Quanto maior o número de ataques anteriores, maior o risco de recorrência. Fatores de risco para doença grave, que pode ser frequentemente recorrente, incluindo doença ocular atópica, infância, imunodeficiência ou supressão, desnutrição, Sarampo e Malária. O uso inadequado de esteroides tópicos pode aumentar o desenvolvimento de ulceração geográfica (KANSKI, 2016).

A ceratite epitelial, dendrítica ou geográfica, está associada à replicação viral ativa. Dentre os sintomas, destacam-se o desconforto leve a moderado, vermelhidão, fotofobia, lacrimejamento e visão turva (KANSKI, 2016).

Dentre os sinais mais comumente presentes estão as células epiteliais opacas inchadas dispostas em um padrão pontilhado ou estrelado, a descamação central que resulta em uma úlcera de ramificação linear, mais frequentemente localizada centralmente, os ramos da úlcera têm botões terminais característicos e seu leito se cora bem com fluoresceína. As células carregadas de vírus na margem da úlcera coram com rosa de Bengala e isso pode ajudar na distinção de diagnósticos alternativos, particularmente uma abrasão da córnea recorrente atípica (KANSKI, 2016).

Após a cura, pode haver erosões epiteliais pontilhadas persistentes e epitélio irregular que se instalam espontaneamente e não devem ser confundidos com infecção ativa persistente. Uma aparência epitelial espiralada comumente resulta de instilação antiviral tópica assídua, especialmente prolongada. A cicatriz subepitelial (Figura 3) pode persistir por semanas após a cura do epitélio; em alguns casos, podem ocorrer cicatrizes leves, que tendem a se tornar mais evidentes após cada recorrência e podem, eventualmente, ameaçar substancialmente a visão. (KANSKI, 2016)

O tratamento da doença por HSV é predominantemente com análogos de nucleosídeos (purina ou pirimidina) que interrompem o DNA viral. A maioria das úlceras dendríticas são autolimitadas, embora a cicatrização e a vascularização possam ter efeitos negativos. Os medicamentos usados com mais frequência são o Aciclovir 3% pomada e Ganciclovir 0,15% gel, cada um administrado cinco vezes ao dia (KANSKI, 2016). O Aciclovir oral, 400 mg duas vezes ao dia por 1 ano, diminui o risco de ceratite por HSV recorrente em 50% dos casos (WILHELMUS *et al.*, 1998).

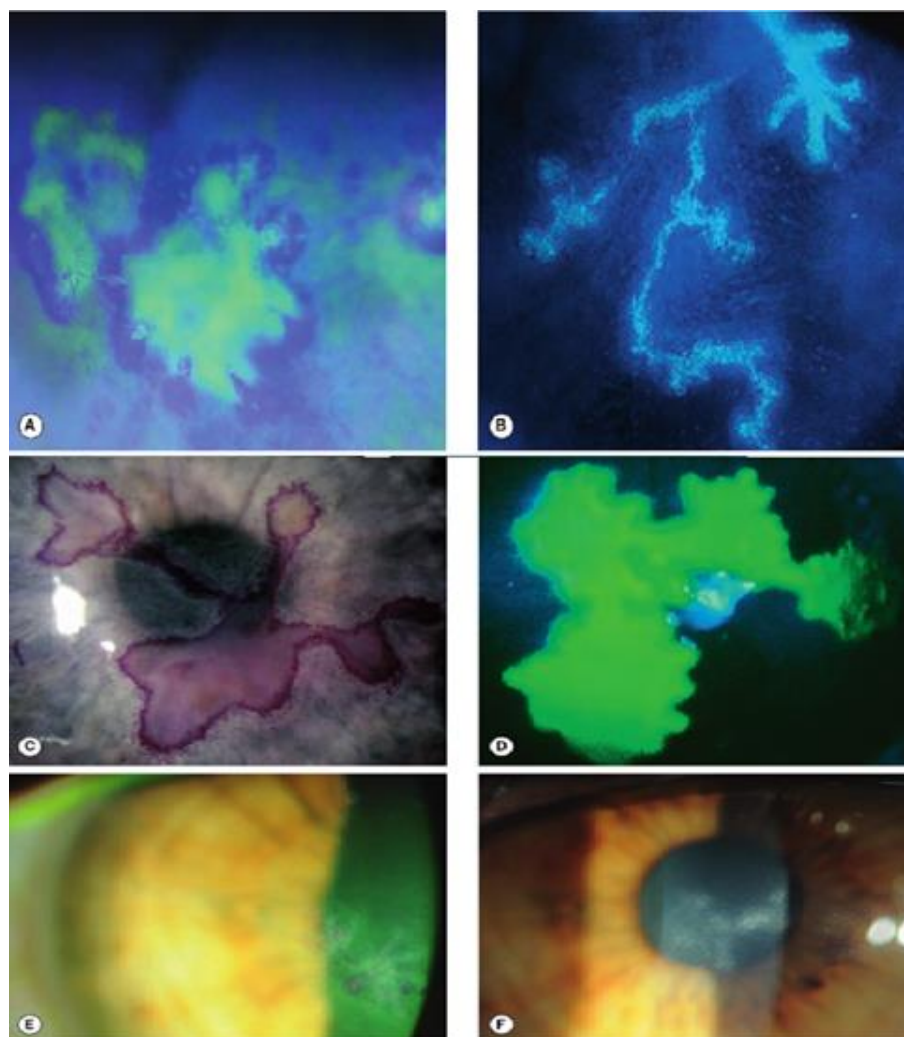
O desbridamento pode ser usado para casos resistentes. Os sinais de toxicidade do tratamento incluem erosões pontilhadas superficiais, ondas de epitélio em espiral, conjuntivite folicular e, raramente, oclusão punctal. A monoterapia com Interferon não parece ser mais eficaz do que os antivirais, mas a combinação de um antiviral nucleosídeo com interferon ou desbridamento parece acelerar a cicatrização (KANSKI, 2016).

Lesões cutâneas podem ser tratadas com creme de Aciclovir cinco vezes ao dia, como no herpes labial, e se for extenso, um antiviral oral pode ser administrado (KANSKI, 2016).

Cicloplegia, por exemplo Homatropina 1% uma ou duas vezes ao dia pode ser administrada para melhorar o conforto, se necessário. A profilaxia antibiótica tópica é recomendada por alguns médicos. Os esteroides tópicos não são usados, a menos que a ceratite disciforme seja significativa. (KANSKI, 2016)

Se o tratamento do glaucoma for necessário, os derivados da prostaglandina provavelmente devem ser evitados, pois podem promover a atividade do vírus do herpes e inflamação em geral. (KANSKI, 2016)

Figura 3 - Ceratite por Herpes Simplex. A: Lesões estreladas; B: Leito de uma úlcera dendrítica corada com fluoresceína; C: Margens de uma úlcera dendrítica manchada com rosa Bengala; D: Úlcera geográfica; E: alterações epiteliais persistentes após a resolução da infecção ativa; F: Cicatriz subepitelial residual.



Fonte - KANSKI, 2016.

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

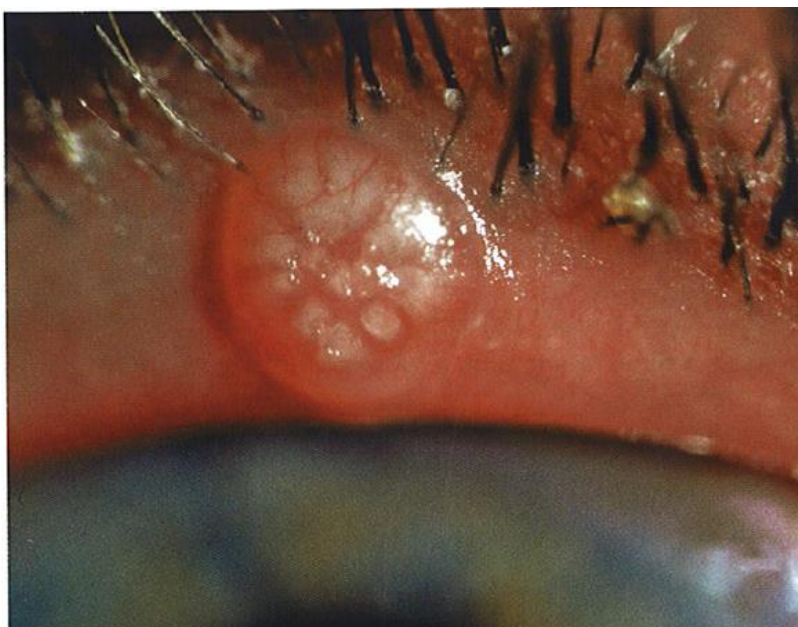
O Molusco Contagioso cutâneo é uma infecção viral cutânea comum, causada por um vírus DNA da família *Poxviridae*, sendo mais frequentemente encontrado em crianças, também podendo ser encontrada em adolescentes por transmissão sexual uma vez que geralmente aparece na região genital (WOUDEN *et al.*, 2017).

Molusco Contagioso extragenital ocorre quase exclusivamente em pacientes infectados pelo HIV ou pacientes imunocomprometidos. Basicamente, em pessoas saudáveis é uma doença autolimitada que pode ser curada naturalmente. O tratamento é indicado para acelerar o processo de cicatrização e evitar a propagação para outras áreas do corpo e para outras pessoas. Em contrapartida, o Molusco Contagioso se comporta de maneira diferente em pacientes

infectados pelo HIV, quanto mais a imunodeficiência progride, mais comum fica a resistência à terapia (WOUDEN *et al.*, 2017).

Diferentemente do que se verifica nos indivíduos imunocompetentes, nos doentes infectados pelo HIV as lesões por Molusco são mais numerosas, extensas, por vezes confluentes, bilaterais e resistentes à terapêutica (CHAUDHARY; KULKARNI, 2008). Tais lesões podem ocorrer na pálpebra e na conjuntiva (Figura 4).

Figura 4 - Molusco contagioso, nódulo na margem da pálpebra



Fonte – CHAUDHARY & KULKARNI, 2008.

Muitas opções de tratamento, como destruição física das lesões com crioterapia, extração e curetagem, agentes tópicos e tratamento sistêmico têm sido usados para o Molusco Contagioso. No entanto, não existe um tratamento padrão e sua escolha depende da extensão e localização das lesões e da cooperação dos pacientes. Nas lesões de pálpebra e de conjuntiva as opções de tratamento incluem excisão com lâmina, cauterização, crioterapia ou laser (KANSKI, 2016).

7.1.2 BACTERIANAS

A uveíte ocorre com várias infecções crônicas observadas com frequência em pacientes com HIV, incluindo Tuberculose, Sífilis, Histoplasmose, Coccidioidomicose e Toxoplasmose, podendo ser o primeiro sinal. A uveíte inexplicada em um paciente infectado pelo HIV deve levar à busca de uma infecção subjacente. Os sinais clínicos de uveíte anterior incluem células

na câmara anterior, precipitados ceráticos, sinéquias posteriores e hipópio. (AHMED et al. 2006)

Conjuntivite e uveíte ocorreram em pacientes infectados pelo HIV em associação com artrite reativa, também conhecida como síndrome de Reiter (WINCHESTER, 1987). Esta síndrome, consistindo em oligoartropatia assimétrica, uretrite e conjuntivite ou uveíte, é de etiologia desconhecida, mas pode representar uma resposta anormal do hospedeiro a um agente infeccioso. Embora a associação de artrite reativa e doença HIV possa ser apenas uma ocorrência casual, o desarranjo do sistema imunológico celular pode desempenhar um papel patogênico (LEE et al., 1986).

TREPONEMA PALLIDUM

O *Treponema pallidum* é o agente etiológico da Sífilis, uma infecção crônica, sistêmica, transmitida por via sexual, a qual tem sido considerada uma doença reemergente. A Sífilis ocular, anteriormente uma manifestação rara da infecção pelo HIV, tem sido cada vez mais observada (FURTADO et al., 2018).

As repercussões oculares da Sífilis são heterogêneas, 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. O acometimento da Sífilis no segmento anterior do olho pode envolver a conjuntiva, esclera e a córnea. (KISS & DAMICO & YOUNG, 2005)

Os cancros sífilíticos da pálpebra e gomas da conjuntiva na sífilis terciária foram descritos, mas são raros. A conjuntivite leve é comum na sífilis secundária, embora muitas vezes ofuscada pelos sintomas sistêmicos do mesmo período. Uma conjuntivite semelhante à sarcoidose com granulomas também pode ocorrer. Em todos esses casos, a demonstração da presença do organismo é o meio mais seguro de diagnóstico (KISS & DAMICO & YOUNG, 2005; FURTADO, 2018).

Embora ambas sejam raras, a episclerite isolada é mais comum durante o estágio secundário enquanto a esclerite isolada é mais comum durante o estágio terciário da Sífilis. A esclerite sífilítica pode ser nodular ou difusa (ALDAVE & KING & CUNNINGHAM, 2001).

A ceratite sífilítica da córnea é uma inflamação unilateral ou bilateral do estroma da córnea que é imunomediada e não é ulcerativa, nem supurativa. O processo inflamatório pode durar anos, levando à neovascularização e apresentando uma córnea cicatrizada após o desaparecimento da inflamação, com a presença de vasos “fantasmas”. Por essas razões, a ceratite sífilítica pode prejudicar gravemente a visão. O mecanismo imunológico para isso

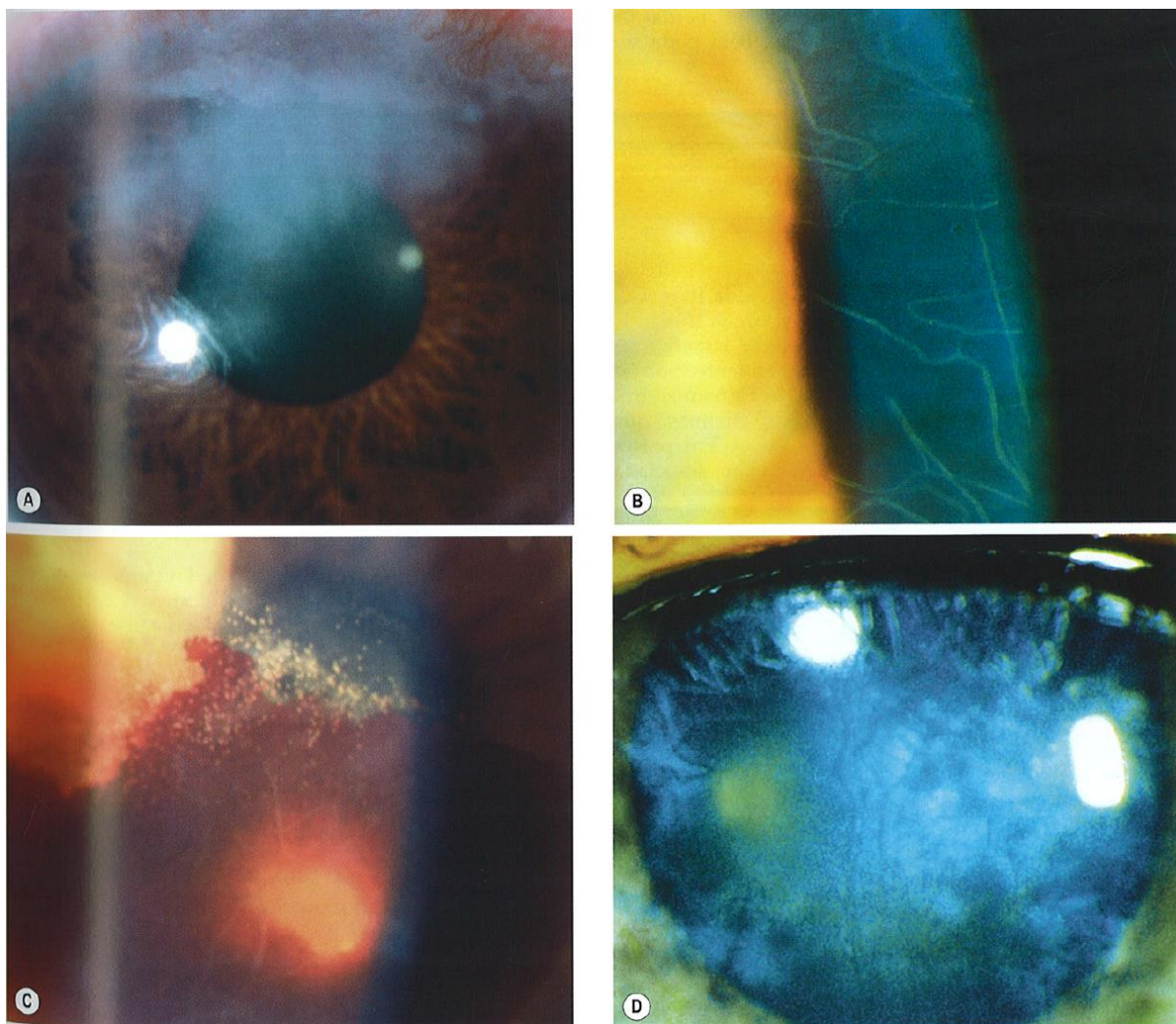
recebe mais crédito pelo fato de que a ceratite intersticial não responde à Penicilina, mas melhora com esteroides (KISS & DAMICO & YOUNG, 2005).

Antes do advento dos antibióticos, a maioria das ceratites intersticiais era frequentemente causada por Sífilis, sendo 10% por sífilis sexualmente adquirida e 90% por sífilis congênita. Desde então, o *herpes simplex* substituiu a sífilis como a causa mais comum de ceratite intersticial ativa, enquanto ela continua a ser a principal causa de ceratite intersticial inativa (KISS & DAMICO & YOUNG, 2005).

Segundo o Kanski (2016), os sinais em ordem cronológica da ceratite intersticial sífilítica ocorrem da seguinte forma:

- Limbite associada à vascularização estromal profunda com infiltração celular e turvação que podem obscurecer os vasos ainda perfundidos, dando a característica aparência de "mancha salmão" (Figura 6a).
- Uveíte granulomatosa anterior que pode ser escondida pela córnea turva.
- Após vários meses a córnea começa a clarear e os vasos se tornam não perfundidos ("vasos fantasmas" – Figura 6b).
- Se a córnea posteriormente se tornar inflamada, os vasos podem ser perfundir novamente com sangue e, raramente, sangrar no estroma (Figura 6c).
- O estágio de cicatrização é caracterizado pelos "vasos fantasmas", cicatriz estromal profunda como pluma (Figura 6d), e, algumas vezes, adelgaçamento, astigmatismo e ceratopatia em faixa.

Figura 5 - Ceratite intersticial sífilítica. (a) mancha salmão; (b) "vasos fantasmas" em doença inativa; (c) hemorragia corneana intraestromal a partir de vasos reperfundidos; (d) cicatriz residual regular



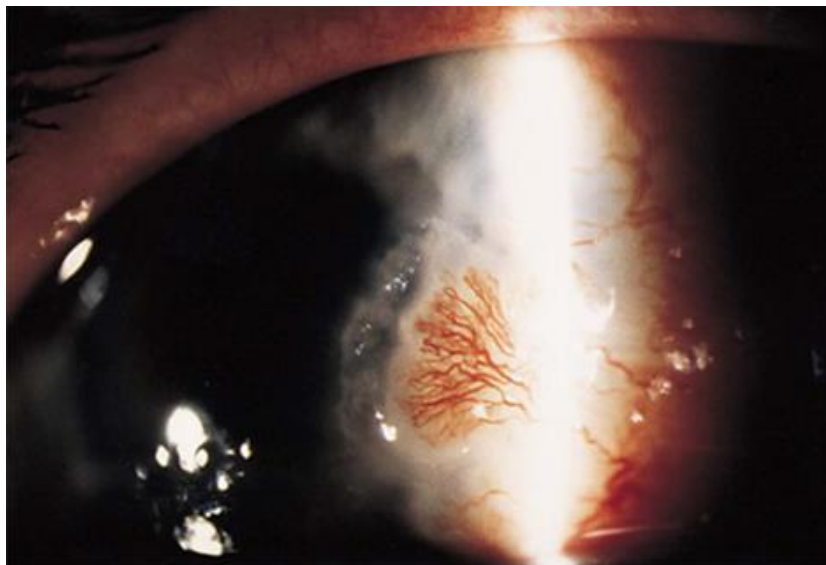
Fonte - KANSKI, 2016.

MICOBACTÉRIAS

A infecção ativa pelo *Mycobacterium tuberculosis* é a infecção sistêmica oportunista mais comum associada à SIDA. Mesmo que a tuberculose ocular possa ocorrer em pessoas com contagens de linfócitos superiores a 200 células/ μl , o fato 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 (BABU et al., 2006)

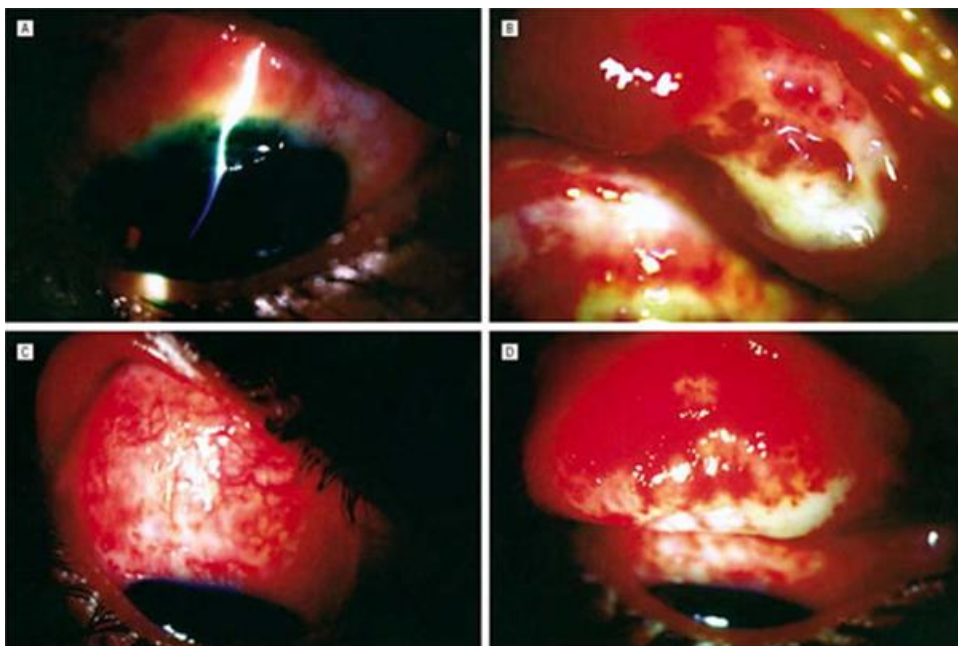
As manifestações da Tuberculose que acometem o segmento anterior e a superfície ocular são as úlceras (Figuras 7 e 8), os tubérculos, as massas granulares e os tumores polipóides. Podem observar-se lesões palpebrais, abscessos, celulite pré-septal, conjuntivite, uveíte anterior, queratite intersticial isolada ou associada a esclerite (KANSKI, 2016).

Figura 6 - Imagem da lâmpada de fenda da córnea esquerda mostrando uma úlcera periférica da córnea e um nódulo fortemente vascularizado.



Fonte - ROSENBAUM, 1998.

Figura 7 - (A) Caso 1. É mostrada uma massa conjuntival bulbar contígua com uma úlcera periférica da córnea com 80% de adelgaçamento do estroma. (B) A pálpebra superior com eversão mostra reação papilar difusa com necrose tarsal lateralmente. (C) Caso 2. Olhar para baixo mostra conjuntiva bulbar ulcerada. (D) A pálpebra superior evertida mostra aspecto difuso aveludado, com áreas brancas e fibrosas de necrose envolvendo a borda superior do tarso.



Fonte - FERNANDES, 2003.

Antes da introdução da tecnologia de PCR, um diagnóstico definitivo de tuberculose ocular era frequentemente indescritível porque exigia a demonstração dos bacilos em tecidos oculares ou secreções por microscopia ou cultura (ALBERT & RAVEN, 2016).

Uma história completa, incluindo exposições e sintomas sistêmicos, exame físico, esfregaço e cultura de escarro, teste de PPD e radiografia de tórax devem ser realizados, sendo que o PPD tem menos probabilidade de ser reativo em pacientes imunossuprimidos. Com o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico de biologia molecular, o diagnóstico baseado na detecção do DNA micobacteriano via PCR tornou-se o método de escolha. Também há relatos de testes para antígenos da tuberculose, como o antígeno do fator de cordão, por meio de ensaio imunoenzimático. O PCR produz resultados muito mais rápidos do que as culturas de micobactérias, que podem levar várias semanas para um resultado positivo (ALBERT & RAVEN, 2016).

Os ensaios de liberação de Interferon Gama (IGRA) são testes de diagnóstico baseados no sangue que detectam a presença de infecções por micobactérias ativas e latentes no corpo. O IGRA demonstrou uma sensibilidade comparável ou superior à do PCR no imunocompetente e uma resposta mais robusta do que o PCR nos imunocomprometidos, infectados com HIV e em terapia medicamentosa imunossupressora (ALBERT & RAVEN, 2016).

Uma vez feito o diagnóstico de tuberculose ocular, a terapia sistêmica deve ser iniciada imediatamente. O tratamento é bem-sucedido na grande maioria dos casos, com resolução subsequente dos sintomas, inflamação e, frequentemente, uma melhora na acuidade visual para níveis próximos aos pré-mórbidos (ALBERT & RAVEN, 2016). A terapia antirretroviral também é feita de forma rápida em pacientes graves, entretanto nos mais estáveis pode-se esperar completar a primeira fase do tratamento para tuberculose. (ALVAREZ et al., 2009).

A prevalência crescente de resistência adquirida de micobactérias aos medicamentos em resposta à quimioterapia incompleta também deve ser mantida em mente com pacientes que não respondem à terapia antituberculosa convencional (BLODI et al., 1989)

O *Mycobacterium avium complex* (MAC), uma micobactéria que não causa tuberculose, foi referida como sendo a causa de endoftalmite e hipópio 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 do antibiótico ocorre quando se alcançam contagens de células CD4 superiores a 100, durante 3 meses (HABURCHACK, 2009).

6.1.3) PARASITAS

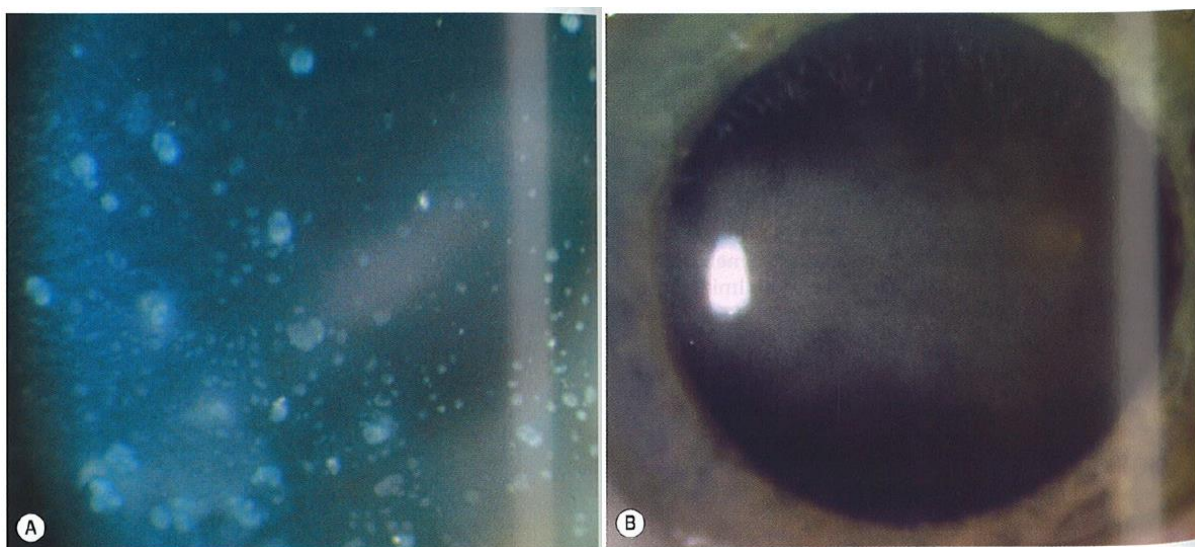
MICROSPORIDIA

Microsporidia são parasitas do filo unicelular obrigatoriamente intracelulares, previamente reconhecidos como protozoários, porém reclassificados como fungo. Eles raramente causam doença em pessoas imunocompetentes e até o advento da SIDA o microsporídio era raramente patogênico para os humanos. A infecção generalizada mais comum é a enterite, enquanto a manifestação ocular mais comum é a ceratoconjuntivite (PETTERSON, 1998).

O diagnóstico baseia-se na biópsia ou em esfregaços conjuntivais ou da córnea, evidenciando os esporos característicos e os parasitas intracelulares (PETTERSON, 1998).

Segundo Kanski (2016), os sinais clínicos presentes incluem ceratite epitelial pontuada difusa (Figura 9A) e a ceratite estromal profunda progressiva lenta unilateral (Figura 9B). A escleroceratite e endoftalmite são raras.

Figura 8 - Ceratite por microsporídio. (A) Ceratite epitelial pontuada difusa; (B) infiltrados estromais profundos



Fonte - KANSKI, 2016.

Segundo Martins *et al.* (2001), a terapia medicamentosa da doença epitelial é com Fumagilina tópica. A associação da TARV para SIDA também pode auxiliar na resolução. A doença estromal é tratada com uma combinação de Fumagilina tópica e Albendazol 400 mg diariamente por duas semanas, repetindo após duas semanas como segundo tratamento,

devendo monitorar os pacientes de perto para hepatotoxicidade. O tratamento com Fumagilina de longa duração pode ser necessário e é difícil erradicar os parasitas em pacientes imunocomprometidos (KANSKI, 2016). A ceratoplastia pode ser indicada, apesar de a recorrência de doença acontecer a periferia do enxerto; a crioterapia no tecido residual pode reduzir esse risco.

TOXOPLASMA GONDII

Este parasita, adquirido pela inalação ou ingestão dos oocistos através do consumo de carne malcozida 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 (AHMED *et al.*, 2006).

6.1.4) FUNGOS

PNEUMOCYSTIS JIROVECI

A Pneumocistose é uma pneumonia causada por um fungo semelhante a uma levedura, denominado *Pneumocystis jirovecii*, originalmente conhecido como *Pneumocystis carinii* (GOLDBERG *et al.*, 2005).

Este fungo afeta em especial os pulmões, entretanto pode haver manifestações disseminada, incluindo olhos, se enquadrando nas infecções extrapulmonares. “Estima-se que na era pré-TARV, 1% dos pacientes com SIDA com CD4 abaixo de 200 células/L tinham coroidite por *Pneumocystis* sp., segundo Goldberg *et al.* (2005). A Pneumocistose foi diagnosticada em pacientes em uso de Pentamidina em aerossol como profilaxia da doença tendo sido, então, considerada um fator de risco para disseminação e seu uso foi restringido pelo CDC em 1989 (GOLDBERG *et al.*, 2005).

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

O envolvimento do segmento anterior é um evento muito raro que se manifesta como uma conjuntivite granulomatosa, lesões imitando carcinomas da conjuntiva (Figura 10), irite, infecção do limbo e lesões da pálpebra (RIBEIRO & BISOL & MENEZES, 2010).

Figura 9 - Lesões imitando carcinomas da conjuntiva.



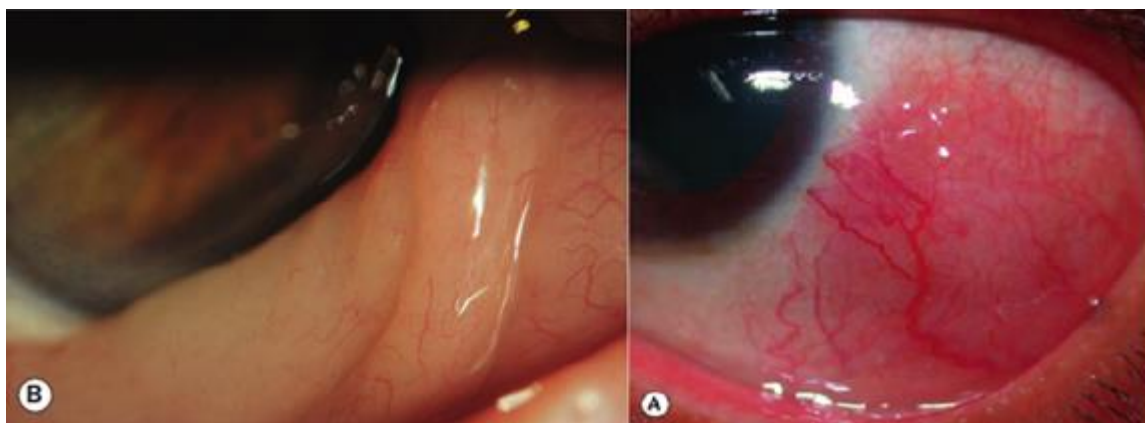
Fonte - RIBEIRO & BISOL & MENEZES, 2010.

6.2 NEOPLASIAS

SARCOMA DE KAPOSI

O sarcoma de Kaposi é um tumor de crescimento lento, tipicamente encontrado em pacientes com SIDA, mas ocasionalmente em idosos e quando há imunossupressão de longo prazo. Um vermelho brilhante vascular, placa ou nódulo púrpura é visto, às vezes lembrando, ou associado, a hemorragia conjuntival (Figura 11). A histologia revela uma proliferação de células fusiformes, canais vasculares e células inflamatórias. Se houver necessidade de tratamento, a terapia sistêmica da SIDA deve ser otimizada, com radioterapia local, excisão e quimioterapia local ou sistêmica como opções adicionais (KANSKI 2016).

Figura 10 - Sarcoma de Kaposi da conjuntiva.



Fonte - KANSKI, 2016.

Segundo Moraes (2002), este tumor afeta cerca de 25% dos doentes HIV positivos, sendo que, em aproximadamente 20% dos casos, existe envolvimento da conjuntiva ou das pálpebras. Vários estudos evidenciam o *Herpes Vírus Humano 8* como o agente etiológico do Sarcoma de Kaposi.

O tratamento não é necessário em todas as lesões e depende ainda do tamanho e localização do tumor. A terapêutica inclui a crioterapia, a excisão cirúrgica, a radioterapia local e a quimioterapia (KANSKI 2016).

LINFOMA

A maioria dos linfomas relacionados ao HIV ocorre em um estágio avançado de imunossupressão. Os linfomas primários do sistema nervoso central (SNC) são, na maioria dos casos, vistos apenas na autópsia. Além disso, o diagnóstico clínico precoce é difícil devido ao amplo espectro de doenças associadas à SIDA. A incidência de linfoma não Hodgkin (LNH) em pacientes com SIDA é estimada em até 20%, embora o olho raramente seja o local primário. O LNH de grandes células tem duas formas de envolvimento intraocular. Uma forma origina-se de fora do SNC com metástases para o olho e a outra forma surge de dentro do SNC e do olho e é geralmente referida como linfoma primário do sistema nervoso central (JAHNKE *et al.*, 2007).

A imunossupressão é um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma ocular e os locais comuns de envolvimento ocular são o vítreo, a retina, o epitélio pigmentar da retina (EPR) e a cabeça do nervo óptico ou qualquer combinação desses locais. Deve suspeitar-se de LNH na presença de proeminentes células no humor vítreo, com ou sem exsudato sub-retiniano (VON BAUMGARTEN *et al.*, 2018).

O LNH primário pode apresentar-se como uma lesão palpebral eritematosa que rapidamente se expande. Diante da suspeita de linfoma deve realizar-se biópsia, bem como uma criteriosa avaliação a fim de excluir doença extraocular (AMARO et al., 2007).

Segundo VON BAUMGARTEN et al. (2018), o tratamento do linfoma não Hodgkin primário do sistema nervoso central é controverso. Em pacientes com a doença limitada ao olho, o tratamento pode ser local ou também pode ser aplicado profilaticamente ao SNC. A radioterapia isolada é atualmente menos utilizada como terapia única e sua associação com quimioterapia sistêmica é uma boa opção. A quimioterapia sistêmica, intratecal e metotrexato intravítreo também podem ser utilizados em casos selecionados.

CARCINOMA ESPINHO-CELULAR

A neoplasia escamosa da superfície ocular descreve um espectro de lesões epiteliais benignas, pré-malignas e malignas lentamente progressivas da conjuntiva e da córnea. (KANSKI 2016). O surgimento desse tipo de neoplasia ocorre normalmente em pessoas idosos, entretanto em pessoas com AIDS, tende a ocorrer em pessoas mais jovens, na faixa de 6 a 22 anos. A infecção pelo Papilomavirus humano, especialmente o tipo 16, foi implicada em alguns casos. (YACHOAN, 2014)

O carcinoma espinhocelular (Figura 12) é o terceiro tumor mais frequentemente associado à infecção pelo HIV, a seguir do sarcoma de Kaposi e do linfoma. (PORGES & GROISMAN, 2003)

O diagnóstico pode ser feito a partir da visualização de uma massa ocular, às vezes acompanhada por sintomas como conjuntivite. Os sinais são variáveis e a correlação clínica com a gravidade histológica não é confiável. A maioria tende a se desenvolver com uma fissura interpalpebral, particularmente no limbo, embora qualquer parte da conjuntiva ou córnea possa estar envolvida. A lesão pode parecer carnosa, gelatinosa, leucoplásica ou papilomatosa, os vasos superficiais ou alimentadores podem ser proeminentes ou a aparência pode ser avascular. (KANSKI 2016)

Figura 11 - Carcinoma espinocelular. A: Lesão relativamente pequena; B: lesão gelatinosa maior corada com rosa de Bengala.



Fonte - KANSKI 2016.

Segundo Biswas & Sudharshan (2008), as características clínicas mais comumente observadas do carcinoma espinocelular conjuntival são sobreposição da córnea (90%), taxas de crescimento rápido (com uma taxa de 1 mm em 83%), tumores maiores que 1 cm (17%), alterações na cor conjuntival (66%) e localizações nasais (66%). Quando o tumor é encontrado no limbo, a gonioscopia deve ser realizada para descartar a extensão intraocular.

As investigações incluem biomicroscopia ultrassônica ou tomografia de coerência óptica do segmento anterior para estimar a profundidade da invasão, citologia esfoliativa e citologia de impressão. A histologia mostra o seguinte espectro: Displasia epitelial conjuntival - as células displásicas estão confinadas às camadas epiteliais basais; Carcinoma in situ as células displásicas envolvem toda a espessura do epitélio; e Carcinoma de células escamosas - Invasão do estroma subjacente (KANSKI, 2016).

Com o início da vacinação eficiente para o HPV, espera-se um decréscimo na incidência de carcinoma espinocelular, podendo se tornar um importante fator de prevenção (YACHOAN, 2014).

A excisão com margens de 2–4 mm e avaliação da integridade da eliminação, geralmente com a seção de congelção intra-operatória, tem sido a abordagem padrão convencional. A excisão histológica completa está associada à recorrência de 5–33%. As medidas adjuvantes reduzem a recorrência e incluem crioterapia, braquiterapia ou quimioterapia tópica com colírio de mitomicina C, 5-fluorouracil e interferon alfa-2b, sendo os dois últimos mais bem tolerados. (KASNKI, 2016).

6.3 MANIFESTAÇÕES PÓS-TRATAMENTO / IATROGÊNICAS

Conforme exposto anteriormente, as condições comuns associadas à inflamação intraocular em pacientes infectados com o HIV incluem infecções oportunistas, ou uveíte tubercular, neoplasias, como linfoma intraocular e uveíte de recuperação imunológica (AHMED, 2006). Com menos frequência, os medicamentos antirretrovirais sistêmicos e intraoculares administrados em pacientes com infecção pelo HIV podem desencadear uveíte induzida por medicamentos, tais como o Cidofovir e a Rifabutina. Acredita-se que alguns desses casos sejam imunomediados. No entanto, uma toxicidade química direta de drogas direcionadas aos tecidos oculares e, secundariamente, resultando em inflamação, pode desempenhar um papel em sua patogênese.

O Cidofovir di-hidratado é um análogo de nucleotídeo que atua efetivamente contra o CMV humano, bloqueando a síntese do DNA viral pela inibição competitiva da DNA polimerase viral. Segundo TESTI *et al.* (2019), os efeitos colaterais oculares foram associados à administração intravítrea e parenteral de Cidofovir. A uveíte induzida por este fármaco é tipicamente uma uveíte granulomatosa anterior, que pode ser unilateral ou bilateral, frequentemente associada a sinéquias posteriores e hipotonia ocular. Os pacientes podem ser assintomáticos ou queixar-se de fotofobia e visão turva. A hipotonia se manifesta em até 22% dos pacientes tratados com Cidofovir e pode ser complicada por maculopatia exsudativa, descolamento do corpo ciliar e derrame coróide, levando à perda visual grave.

O mecanismo da uveíte induzida por Cidofovir parece estar relacionado à exposição cumulativa aos níveis circulantes do fármaco e à toxicidade direta do medicamento no cenário de recuperação imune. O aumento do número de células T CD4 + após terapia retroviral combinada pode ser ativado pela droga, levando a uma resposta inflamatória resultando em uveíte (BAINBRIDGE, 1999)

O tratamento da uveíte induzida por Cidofovir não implica necessariamente a descontinuação da TARV. Corticosteroides tópicos e agentes midriáticos são eficazes no controle da inflamação em quase todos os pacientes. No entanto, a maioria dos pacientes tem um curso de inflamação recidivante crônica exacerbado por infusões subsequentes de Cidofovir. Em caso de uveíte grave não controlada ou hipotonia acentuada persistente, o Cidofovir deve ser descontinuado em favor de medicamentos antivirais alternativos (TESTI *et al.*, 2019).

A Rifabutina é comumente usada para profilaxia do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pacientes com AIDS e baixa contagem de células T CD4 +, e para tratamento de

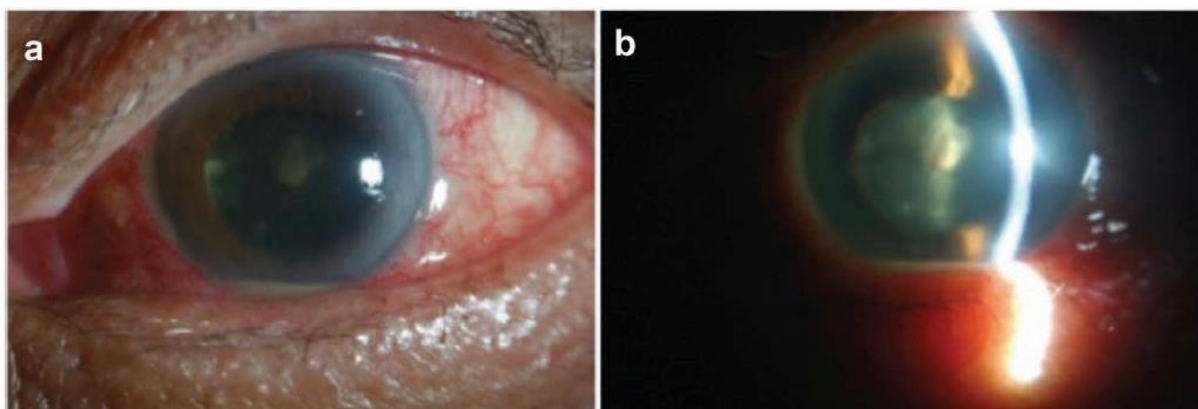
doença micobacteriana não tuberculosa em combinação com outros medicamentos. Também é recomendada no tratamento da tuberculose pulmonar em pacientes com HIV (SUDHARSHAN *et al.*, 2020).

Uveíte induzida por Rifabutina foi relatada em pacientes imunocomprometidos tratados com uma dose diária entre 300 e 1800 mg. A menos que usada em combinação com outros medicamentos, o desenvolvimento de uveíte é raro quando o medicamento é administrado em dosagem profilática. (SIEGAL *et al.*, 1999)

Pode se manifestar como uveíte anterior não granulomatosa, unilateral ou bilateral, frequentemente associada a hipópio. Raramente, o envolvimento do segmento posterior pode ocorrer na forma de vasculite retiniana e panuveíte, ou pode estar associada a uveíte intermediária (TESTI *et al.*, 2019).

A patogênese da uveíte associada à Rifabutina (Figura 13) foi correlacionada tanto à toxicidade química direta da droga quanto à deposição de complexo imune. A erradicação do MAC pela Rifabutina pode produzir uma resposta inflamatória contra as proteínas da parede celular de organismos mortos, resultando na formação de imunocomplexos, análogo aos da Rifampicina, que induz dano autoimune mediado pelo complemento de uma maneira dose dependente. (SIEGAL *et al.*, 1999).

Figura 12 - Uveíte anterior induzida por Rifabutina em paciente HIV-positivo de 67 anos. (a, b) Fotografia colorida do segmento anterior do olho esquerdo, mostrando hipópio congestão conjuntival e fibrina na cápsula anterior do cristalino



Fonte - TESTI *et al.*, 2019.

Semelhante à uveíte induzida por Cidofovir, os pacientes que desenvolvem uveíte durante a terapia com Rifabutina geralmente respondem bem ao tratamento tópico com corticosteroides e agentes cicloplégicos. A descontinuação do tratamento com Rifabutina é

necessária em caso de uveíte refratária ao tratamento anti-inflamatório ou em doença recorrente (URBAN *et al.*, 2014).

A *Immune recovery uveitis* (IRU) é geralmente reconhecida por uma reação inflamatória intraocular não infecciosa em pacientes com AIDS e retinite por citomegalovírus várias semanas após o início da TARV. A inflamação está associada a um aumento nas contagens de linfócitos T CD4 + de pelo menos 50 células / mm³ para o nível de 100 células / mm³ (URBAN *et al.*, 2014). A IRU é predominantemente um distúrbio inflamatório do segmento posterior que resulta em diminuição moderada da acuidade visual e moscas volantes no olho afetado. É atualmente uma das causas mais comuns de perda de visão em pacientes com retinite por CMV relacionada à AIDS (LEEAMORNSIRI & CHOOPONG & TESAVIBUL, 2013).

A definição atual de IRU inclui pelo menos cinco critérios principais: (1) ser um paciente com AIDS, (2) receber TARV, (3) alcançar uma reconstituição imunológica indicada pelo aumento da contagem de células T CD4 + acima de 100 células / mm³ por pelo menos dois meses, (4) tendo retinite por CMV preexistente que está atualmente no estado inativo, e (5) desenvolvendo uma inflamação intraocular que não pode ser explicada pela toxicidade do medicamento ou uma nova infecção oportunista (URBAN *et al.*, 2014).

Segundo Karavellas *et al.* (2000), a gravidade da inflamação depende do grau de reconstituição imune, da extensão da retinite por CMV, da quantidade de antígeno de CMV intraocular e do tratamento anterior. Algumas semanas após o início da TARV e o aumento da contagem de linfócitos T CD4 +, surge um exsudato na câmara anterior e uma névoa vítrea, de natureza transitória. As reações inflamatórias podem melhorar, mas em alguns pacientes a uveíte se desenvolverá e pode ser complicada por papilite ou alterações maculares (NGUYEN *et al.*, 2000).

O tratamento da IRU depende da localização da inflamação intraocular, da gravidade da inflamação e da presença de complicações oculares, particularmente Edema Macular Cistóide (CME). A inflamação na câmara anterior é tratada com corticosteroides tópicos como em outras formas de uveíte anterior. Se a IRU for uma vitrite leve isolada sem CME, esses olhos podem ser observados, pois a inflamação do vítreo pode ser transitória. A uveíte de recuperação imunológica com inflamação vítrea mais grave ou CMV é tipicamente tratada com corticosteroides perioculares ou corticosteroides orais, sem recorrência da retinite por CMV. A principal vantagem dos corticosteroides perioculares é a produção de níveis terapêuticos locais de drogas para evitar os problemas potenciais da corticoterapia sistêmica nos pacientes imunossuprimidos (URBAN *et al.*, 2014).

6.4 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

MICROANGIOPATIA CONJUNTIVAL

Segundo Biswas & Sudharshan (2008), cerca de 70% dos pacientes têm alguma forma de alteração microvascular conjuntival assintomática. Isso inclui dilatação e estreitamento vascular segmentar, formação de microaneurisma, fragmento vascular em forma de vírgula e granularidade visível na coluna de sangue. Esses são vistos mais comumente perto do limbo inferior e têm uma boa correlação com a ocorrência de microvasculopatia retinal. A causa exata não é conhecida, mas estipula-se que seja devido ao aumento da viscosidade plasmática, endotelite ou deposição de imunocomplexos. Nenhum tratamento é necessário (BISWAS & SUDHARSHAN, 2008).

SÍNDROME DO OLHO SECO

A etiologia da doença do olho seco em pacientes com HIV é geralmente considerada devido à infiltração linfocitária, mediada pelo HIV, da glândula lacrimal, embora muitas infecções oportunistas e condições subjacentes possam contribuir para o agravamento dos sintomas. Isso leva à destruição dos ácinos lacrimais e do sistema ductal, bem como ao dano direto da conjuntiva. A ceratoconjuntivite resultante contribui para um estado inflamatório crônico, promovendo ainda mais a secreção de citocinas, destruição e disfunção da glândula lacrimal e perda da produção de lágrimas (STERN *et al.*, 2004). O mecanismo exato da diminuição da produção de lágrimas na ceratoconjuntivite permanece desconhecido, mas sabe-se que a secreção de citocinas impede a transmissão neural que normalmente resulta na produção de lágrimas (NIZAMUDDIN, 2018).

Segundo STERN *et al.* (2004) e DECARLO *et al.* (1995), a prevalência da doença do olho seco entre os pacientes com HIV não é clara, com estimativas variando de 20% a 85% dos pacientes com HIV. No geral, embora a infecção pelo HIV e os medicamentos antirretrovirais sejam ambos conhecidos por contribuir para a doença do olho seco, mais investigações devem ser feitas para estabelecer a prevalência e investigar a fisiopatologia subjacente (NIZAMUDDIN, 2018).

DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica tem uma prevalência de aproximadamente 10% na população geral e pode ser a primeira manifestação ocular em alguns indivíduos após a infecção pelo HIV. O tratamento da doença atópica das pálpebras em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV consiste em corticosteroides tópicos (BISWAS & SUDHARSHAN, 2008).

7. MANIFESTAÇÕES OCULARES DO SEGMENTO POSTERIOR

7.1 RETINOPATIA DO HIV

A retinopatia por HIV é uma doença microvascular não infecciosa caracterizada por manchas algodonosas, microaneurismas, hemorragias retinianas, alterações vasculares telangiectáticas e áreas de não perfusão capilar. Essas alterações microvasculares são a manifestação retiniana mais comum da doença por HIV e são clinicamente aparentes em cerca de 70% das pessoas com doença por HIV avançada. Elas também são vistas em aproximadamente 40% dos pacientes com doença por HIV em estágio intermediário sintomático e em aproximadamente 1% daqueles com infecção por HIV assintomática (JABS et al., 1989).

Manchas algodonosas (Figura 14) ocorrem em aproximadamente 50-60% dos pacientes com doença avançada por HIV e são o achado mais precoce e mais consistente na retinopatia do HIV (NEWSOME et al., 1984).

Figura 13 - Manchas algodonosas; que são a manifestação retiniana não infecciosa mais comum da AIDS



Fonte - NEWSOME et al., 1984.

Elas representam infartos da camada de fibra nervosa e não são diferentes de manchas algodonosas observadas em outros distúrbios sistêmicos, como diabetes mellitus e hipertensão sistêmica. Eles não ameaçam a visão, embora tenhamos visto vários pacientes com doença avançada de HIV que apresentavam pequenos defeitos no campo visual correspondentes às

manchas algodinosas. Mesmo que possam ser confundidos com lesões de retinite precoce por citomegalovírus (CMV), manchas algodinosas geralmente podem ser distinguidas por seu tamanho menor, localização superficial, falta de progressão e tendência a remitir em semanas a meses (FREEMAN *et al.*, 1983).

Hemorragias são vistas menos comumente do que manchas algodinosas e estima-se que ocorram em cerca de 20% dos pacientes com doença por HIV avançada e em aproximadamente 3% dos pacientes com doença por HIV levemente sintomática. Elas podem envolver ambos a camada de fibra nervosa e a retina mais profunda e podem aparecer como hemorragias em forma de chama, pontos ou manchas (AHMED, 2006).

Alterações vasculares telangiectáticas podem ser observadas em pacientes com HIV e frequentemente estão associadas a microaneurismas e áreas de não perfusão capilar podem acompanhar essas alterações. Oclusões de veias e artérias retinianas também têm sido observadas em pacientes com HIV. Portanto, indivíduos com oclusões vasculares inexplicáveis devem ser considerados para o teste de HIV (AHMED, 2006).

7.2 INFECÇÕES OPORTUNISTAS

7.2.1 VIRAIS

RETINITE POR CMV

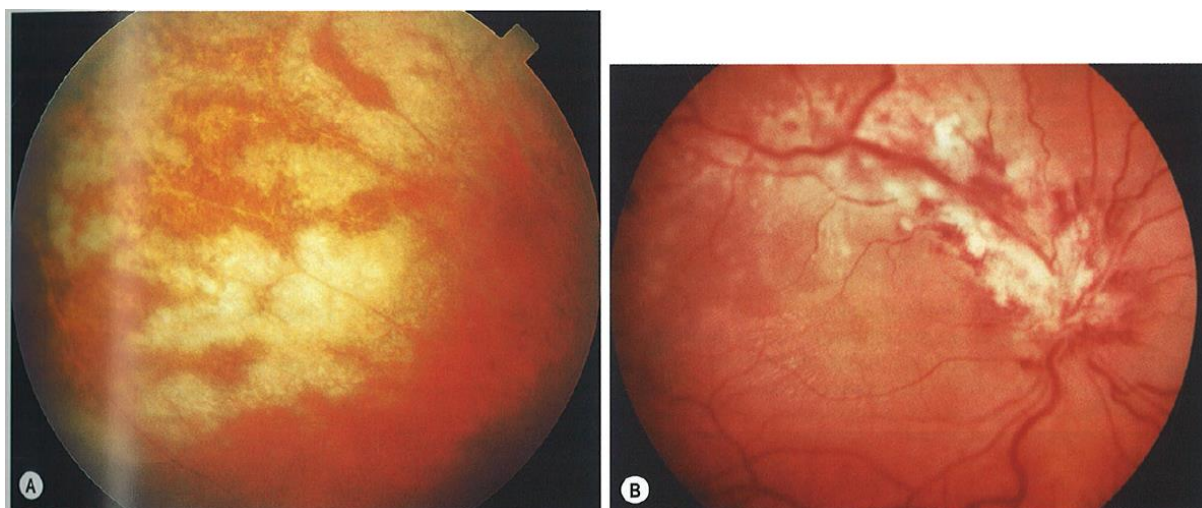
A retinite por CMV ocorre apenas nos indivíduos infectados pelo HIV com os níveis mais graves de imunodeficiência. É, portanto, uma manifestação tardia da AIDS. Na era pré-TARV, os pacientes raramente sobreviviam por mais de um a dois anos após o diagnóstico de retinite por CMV (HOLLAND, 2008).

Segundo Holbrook (2003), a retinite por citomegalovírus é a infecção oportunista ocular relacionada à AIDS mais comum e pode se desenvolver em até 40 a 50% dos pacientes com AIDS antes da Terapia antirretroviral de elevada eficácia (HAART) e é a principal causa de morbidade ocular nos países em desenvolvimento.

Pode ser unilateral no início, mas geralmente até metade dos casos desenvolverão doença bilateral. A retinite por citomegalovírus ocorre quase exclusivamente em pacientes cujas contagens de CD4 + menores do que 50 células / mm³. No entanto, seu diagnóstico não pode ser excluído com base apenas na contagem de CD4 +. Em casos excepcionalmente raros, a retinite por CMV pode se desenvolver em pacientes com contagens elevadas de CD4 + logo após o início da TARV (BALDASSANO *et al.*, 1995).

Segundo Kanski (2016), dependendo do tamanho dos vasos infectados, a retinite pode ser fulminantemente hemorrágica e exsudativa e seguir as principais arcadas vasculares (Figura 15 B), ou superficial e periférica, conhecida como indolente (Figura 15A). As lesões seguem uma distribuição vascular porque o vírus tem tropismo endotelial. Nos descolamentos da retina associado a grandes rupturas posteriores pode ocorrer na doença não controlada (Figura 19) e necessita de vitrectomia e aplicação de óleo de silicone.

Figura 14 - Retinite por citomegalovírus. (A) Retinite indolente; (B) doença fulminante;



Fonte - KANSKI, 2016.

Segundo Banker (2008), existem três formas clínicas de retinite por CMV. A forma clássica é caracterizada por necrose retiniana confluenta com hemorragia que se desenvolve principalmente na retina posterior (Figura 16). As lesões aparecem ao longo dos vasos retinianos como extensas áreas de um denso infiltrado branco acompanhado de hemorragia, com um aspecto em “torta de pizza” ou “queijo cottage com *ketchup*”. A borda de avanço dessas lesões geralmente é muito nítida e se espalha de forma contígua. Normalmente, ao longo de várias semanas, as lesões não tratadas progridem para necrose de espessura total com gliose retiniana resultante e atrofia epitelial pigmentar. Os pacientes geralmente apresentam perda de campo visual ou acuidade visual e escotoma.

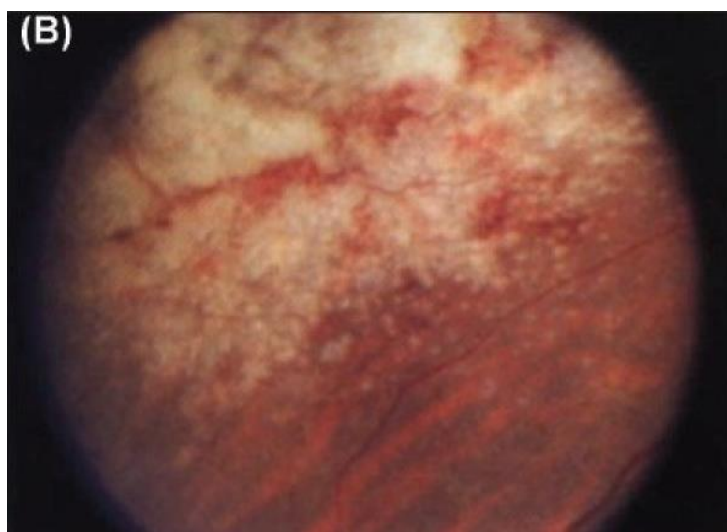
Figura 15 - Retinite clássica ou fulminante por CMV



Fonte - BANKER, 2008.

Em contraste, a forma indolente é reconhecida como uma lesão granular na retina periférica, frequentemente com pouca ou nenhuma hemorragia (Figura 17). Os pacientes podem notar moscas volantes ou podem ser assintomáticos (BANKER, 2008). É caracterizada por leve opacificação granular que pode estar associada a algumas hemorragias *punctatas*, mas não há vasculite (KANSKI, 2016).

Figura 16 - Variedade granular de retinite por CMV



Fonte - BANKER, 2008.

Uma terceira apresentação, que é incomum, é a *Frosted branch angiitis* (Figura 18). Segundo Mao et al. (2016), a aparência típica do fundo de olho dessa apresentação é a vasculite

retiniana disseminada bilateralmente com revestimento severo dos vasos retinianos, lembrando ramos congelados de uma árvore, especialmente na periferia. A presença de Irite ou vitrite leve a moderada é comum. A causa dessa vasculite é desconhecida, e pode iniciar com deposição de imunocomplexos por reação de hipersensibilidade a vários agentes infecciosos. Além do CMV, também pode ocorrer secundária a outras causas de inflamação intraocular, como Sarcoidose, Esclerose múltipla, Toxoplasmose, Sífilis e doença de Behçet.

Figura 17 - Retinite por CMV, variante *Frosted branch angiitis*



Fonte - BANKER, 2008.

O descolamento de retina reumatogênico é uma complicação, relatado em até 30 % dos pacientes com retinite por CMV e pode ocorrer durante a fase ativa ou curada da doença. O descolamento da retina associado a grandes rupturas posteriores (Figura 19) pode ocorrer na doença não controlada (KANSK, 2016). No entanto, desde o advento da HAART, a incidência de descolamento de retina diminuiu em aproximadamente 60 a 77% no mundo ocidental. (FREEMAN *et al.*, 1997) Várias abordagens, incluindo vitrectomia via pars plana (PPV) com gás ou tamponamento de óleo de silicone, flambagem escleral e demarcação a laser têm sido eficazes no reparo de descolamentos de retina relacionados à retinite por CMV.

Figura 18 - Retinite por citomegalovírus. Grande ruptura retiniana posterior com descolamento raso e localizado



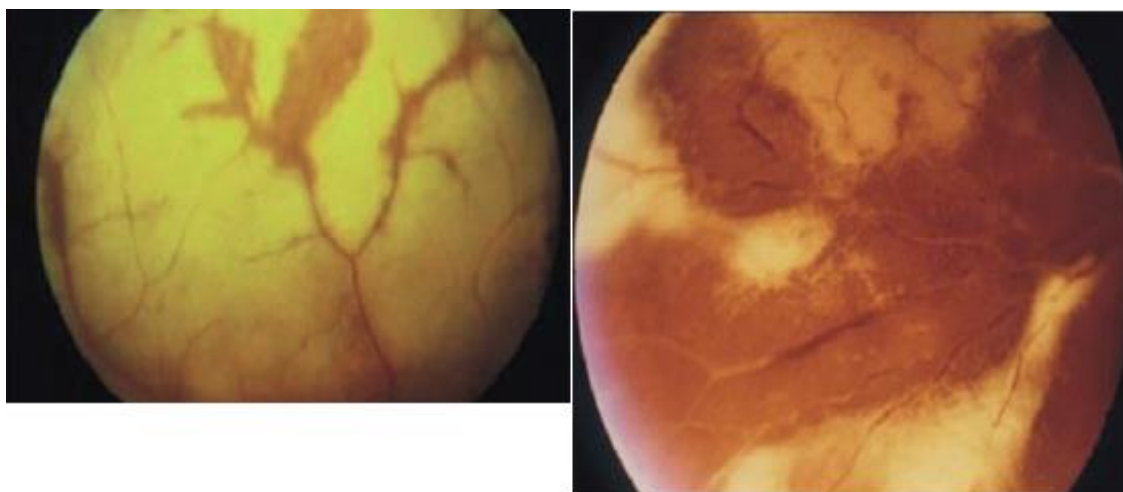
Fonte - KANSKI, 2016.

O tratamento da retinite por CMV é individualizado e depende da localização da retinite ativa e do estado imunológico do paciente. Os agentes anti-CMV atualmente disponíveis incluem Ganciclovir e seu pró-fármaco Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Fomivirsen, implante de Ganciclovir e Valganciclovir oral (BANKER, 2008). Com a introdução da TARV eficaz, observou-se que a incidência de retinite por CMV diminuiu em cerca de 75% (JACOBSON et al., 2000).

RETINOPATIA NECROTIZANTE HERPÉTICA

A retinopatia herpética necrotizante (NHR) é um espectro contínuo de inflamação do segmento posterior induzida por Herpesvirus, mais comumente o Vírus varicela zoster (VZV). Seus dois padrões clínicos mais reconhecíveis são Necrose Retiniana Aguda (ARN) e Necrose Retiniana Externa Progressiva (PORN) (Figura 20). Normalmente, o primeiro ocorre em pessoas saudáveis e pacientes com HIV com apenas disfunção imunológica leve e contagens de CD4 + elevadas, enquanto o último geralmente se desenvolve naqueles que estão gravemente imunossuprimidos. Além do VZV, Vírus *herpes simplex* e CMV, foram isolados em pacientes com ARN e *herpes simplex* em olhos com PORN (ORMEROD et al., 1998).

Figura 19 - A Esquerda: Necrose retiniana aguda. A Direita: necrose externa retiniana progressiva.



Fonte - BANKER, 2008.

O tratamento médico agressivo com antivirais sistêmicos apropriados pode melhorar o resultado visual em longo prazo em pacientes com NHR. O tratamento inclui Aciclovir intravenoso por 7 a 10 dias seguido por Aciclovir oral por 6 semanas. Após a resolução da retinite, o laser profilático é considerado benéfico para prevenir o descolamento da retina. No entanto, a perda visual devido à infecção progressiva, derrame da bainha do nervo óptico ou, na maioria dos casos, descolamento de retina ocorre em até 70 a 85% dos pacientes. O descolamento de retina requer vitrectomia, tamponamento intravítreo com óleo de silicone e fotocoagulação com endolaser (BISWAS et al. 2002).

7.2.2 BACTÉRIAS

TREPONEMA PALLIDUM

O envolvimento do segmento posterior geralmente ocorre na sífilis secundária tardia. Nesse estágio da doença pode ocorrer vitrite, retinite necrosante, coriorretinite, vasculite retiniana e neurite óptica (KOUNDANYA, 2021). O envolvimento ocular pode ser unilateral ou bilateral e está associado à evidência de infecção do sistema nervoso central (SNC) em até 85% dos pacientes (MCLEISH, 1990). Além disso, um terço dos pacientes com infecção ocular e do SNC manifestam Neurosífilis sintomática. Essa alta correlação apoia a recomendação atual da punção lombar e avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com sífilis ocular e HIV (MULLER, 2004).

A sífilis pode se manifestar como uma retinite necrosante ou não necrotizante na mácula, na periferia média e na retina periférica. Manchas de retinite podem se tornar confluentes e

frequentemente estão associadas a vasculite e oclusão vascular. A retinite sífilítica pode se assemelhar à necrose retiniana aguda ou à necrose retiniana externa progressiva, entretanto, ao contrário desses mimetizadores, a retinite necrosante sífilítica é apenas lentamente progressiva e mostra uma boa resposta à penicilina intravenosa. Lesões confluentes da placóide também podem ocorrer na sífilis. O descolamento retiniano exsudativo é uma manifestação incomum da sífilis ocular (KISS & DAMICO & YOUNG, 2005).

Segundo Kanski (2016), a uveíte posterior engloba as retinites, coroidites e vasculites retinianas. Algumas lesões podem se originar primariamente da retina ou da coróide, mas com frequência há envolvimento de ambas, ou seja, a coriorretinite.

A uveíte é a apresentação oftalmológica mais comum da sífilis, geralmente com descolamento seroso superficial da retina e vitrite significativa. A coriorretinite sífilítica pode ocorrer 6 semanas após a infecção primária e frequentemente ocorre após a resolução de outros sinais de sífilis secundária ou, alternativamente, pode ser o único sinal sistêmico da sífilis. As manifestações variam amplamente: a inflamação pode ser granulomatosa ou não granulomatosa; pode envolver o segmento anterior, o segmento posterior ou ambos; e pode ser unilateral ou bilateral (KOUNDANYA, 2021).

Segundo MAJUMDER et al. (2017), a Sífilis pode afetar o nervo óptico de um ou ambos os olhos, manifestando principalmente como perineurite, neurite óptica anterior ou retrobulbar e papiledema. Essas manifestações podem aparecer no disco óptico como neurorretinite, palidez ou uma lesão inflamatória sólida. A neurite óptica sífilítica pode ser subdividida em neurite óptica anterior, em que a cabeça do nervo óptico parece inflamada e está frequentemente associada a inflamação no vítreo posterior e neurite retrobulbar em que a cabeça do nervo óptico pode parecer normal, mas um defeito pupilar aferente relativo e visão de cores diminuída sugerem função deficiente do nervo óptico.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Embora a tuberculose pulmonar seja a infecção oportunista sistêmica mais comum observada em casos de AIDS, a incidência de tuberculose ocular é muito baixa. Geralmente se apresenta como tubérculos coroidais multifocais com lesões amarelas discretas principalmente no pólo posterior, conforme presente na Figura 21 (BABU et al., 2006).

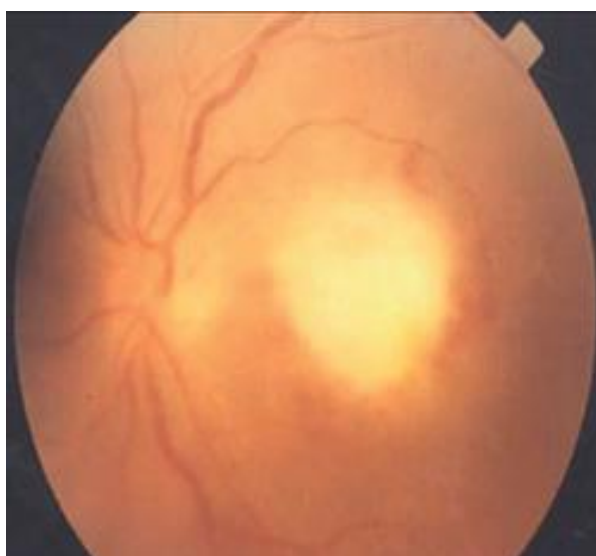
Figura 20 - Tubérculos coroidais múltiplos devido à tuberculose ocular



Fonte - BANKER, 2008.

Pode estar associada a um descolamento retiniano exsudativo com inflamação vítrea variável. Ocasionalmente, entretanto, pode se apresentar como uma grande lesão solitária (Figura 22) semelhante a um granuloma do pólo posterior. (BANKER, 2008)

Figura 21 - Lesão de massa solitária devido à tuberculose ocular



Fonte - BANKER, 2008.

A tuberculose pode também acometer o nervo óptico mimetizando um quadro de neuropatia óptica isquêmica, ou apresentando-se como nevrite óptica ou papilite. Numa situação de inflamação extensa, envolvendo estas estruturas posteriores, pode ocorrer endoftalmite endógena (BANKER, 2008).

As estratégias diagnóstica e terapêutica foram abordadas anteriormente. O tratamento com medicamentos antituberculosos sistêmicos de longo prazo é eficaz na maioria dos casos. O espectro da tuberculose ocular, no entanto, está mudando na era atual da HAART. Recentemente, houve um relato de agravamento da tuberculose ocular em pacientes com HIV após a terapia antirretroviral (RATHINAM & LALITHA, 2006).

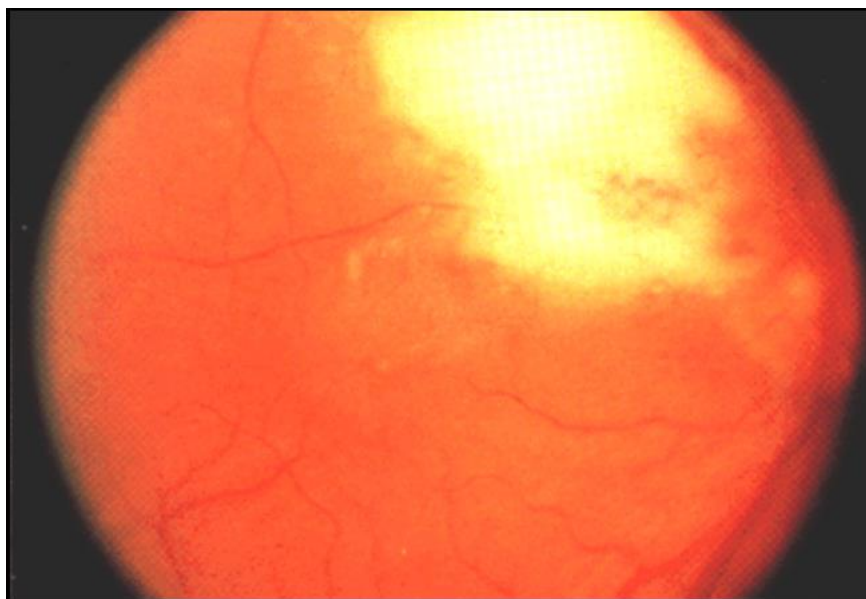
7.2.3 PARASITÁRIAS

TOXOPLASMA GONDII

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário parasita, cujo ciclo de vida inclui as formas encistada e ativa. Em contraste com suas apresentações em indivíduos imunocompetentes, a toxoplasmose em pacientes infectados por HIV tem maior probabilidade de causar infecção retinocoroidal focal ou multifocal, com pouca vitrite associada. O acometimento ocular pode ser bilateral e a vitreorretinopatia proliferativa pode acompanhar os estágios posteriores do distúrbio. Em indivíduos imunocompetentes esta infecção quase sempre representa a recorrência de uma lesão congênita, enquanto nos pacientes com HIV geralmente não apresentam evidência de uma cicatriz retinocoroidal preexistente, sugerindo uma infecção adquirida recentemente (HOLLAND, 1989).

A retinocoroidite por *Toxoplasma* pode ser confundida com outras formas de retinite, mas geralmente pode ser diferenciada pela presença de áreas intensas, de clareamento retiniano acompanhadas de vitrite (Figura 23).

Figura 22 - Retinocoroidite toxoplasmática frequentemente se apresenta como uma zona de clareamento e espessamento da retina com virite.



Fonte - SNIDER et al, 1983.

O grau de hemorragia retiniana associada é geralmente menor do que aquele observado em indivíduos com retinite por CMV não tratada. A angiografia de fluoresceína pode demonstrar mais vazamento com toxoplasmose ativa do que com infecção por CMV. A toxoplasmose comumente envolve o SNC em pacientes com doença avançada por HIV e resulta em manifestações neurológicas em 10-40% dos indivíduos afetados (SCHIMTZ et al., 1991). Lesões grandes e envolvimento bilateral são mais comuns em pacientes imunocomprometidos (MOSHFEGHI, 2004).

Os estudos sorológicos têm sido relativamente não confiáveis para o diagnóstico de toxoplasmose em pacientes infectados pelo HIV. Os títulos de anticorpos IgG anti-Toxoplasma em pacientes com Toxoplasmose às vezes são baixos na presença de doença; quando altos, eles não distinguem a toxoplasmose antiga da ativa. Além disso, os pacientes infectados pelo HIV com toxoplasmose do SNC podem não ter níveis crescentes detectáveis de títulos de anticorpos séricos. No entanto, segundo Wong (1984), a toxoplasmose é improvável em um paciente com um anticorpo IgG anti-Toxoplasma negativo.

O diagnóstico é feito pela fundoscopia indireta, associada à dosagem de IgG e IgM plasmática. O tratamento é feito como na toxoplasmose sistêmica: Atovaquona 750mg, a cada 8 horas, por cerca de 3 a 4 semanas, é a 1ª escolha para os pacientes com AIDS; Bactrim F (sulfametoxazol 800mg + trimetoprima 160mg), a cada 12 horas, por 45 dias, ou Daraprim

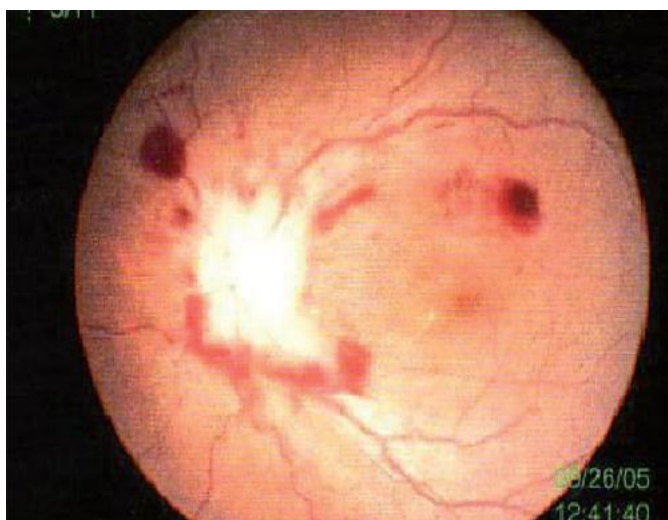
(pirimetamina), dose de ataque, 50mg VO, a cada 12 horas, e dose de manutenção, 25mg VO, a cada 12 horas, associada ao ácido folínico 5mg/d e sulfadiazina 2g VO, dose única; depois, 1g VO, a cada 6 horas, por 3 a 4 semanas (KOVACS, 1992; BARBOSA *et al.*, 2015).

7.2.4 FÚNGICAS

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

A meningite por *Cryptococcus* é a causa mais comum de lesões neuro-oftalmológicas relacionadas à AIDS. A coroidite criptocócica pode ser multifocal, solitária ou confluyente e pode estar associada a nódulo palpebral, massa conjuntival, irite granulomatosa, massa de íris, vitrite, retinite necrotizante, endoftalmite e neurite óptica (Figura 24) (MUCCIOLI *et al.*, 1995).

Figura 23 - Envolvimento do nervo óptico e da retina por criptococos



Fonte 1 - BANKER, 2008.

HISTOPLASMA CAPSULATUM

O *Histoplasma capsulatum* é um pequeno fungo micelial dimórfico gram-positivo. O organismo entra no corpo através do trato respiratório por inalação de esporos. A histoplasmose aguda tende a ser benigna e autolimitada, afetando principalmente o sistema pulmonar. A infecção pode ser subclínica. Na histoplasmose disseminada, o organismo se espalha de forma hematogênica, produzindo lesões por todo o corpo, principalmente no sistema reticuloendotelial do fígado, baço, linfonodos e medula óssea. Os fatores de risco que contribuem para a disseminação da infecção incluem um sistema imunológico defeituoso, como

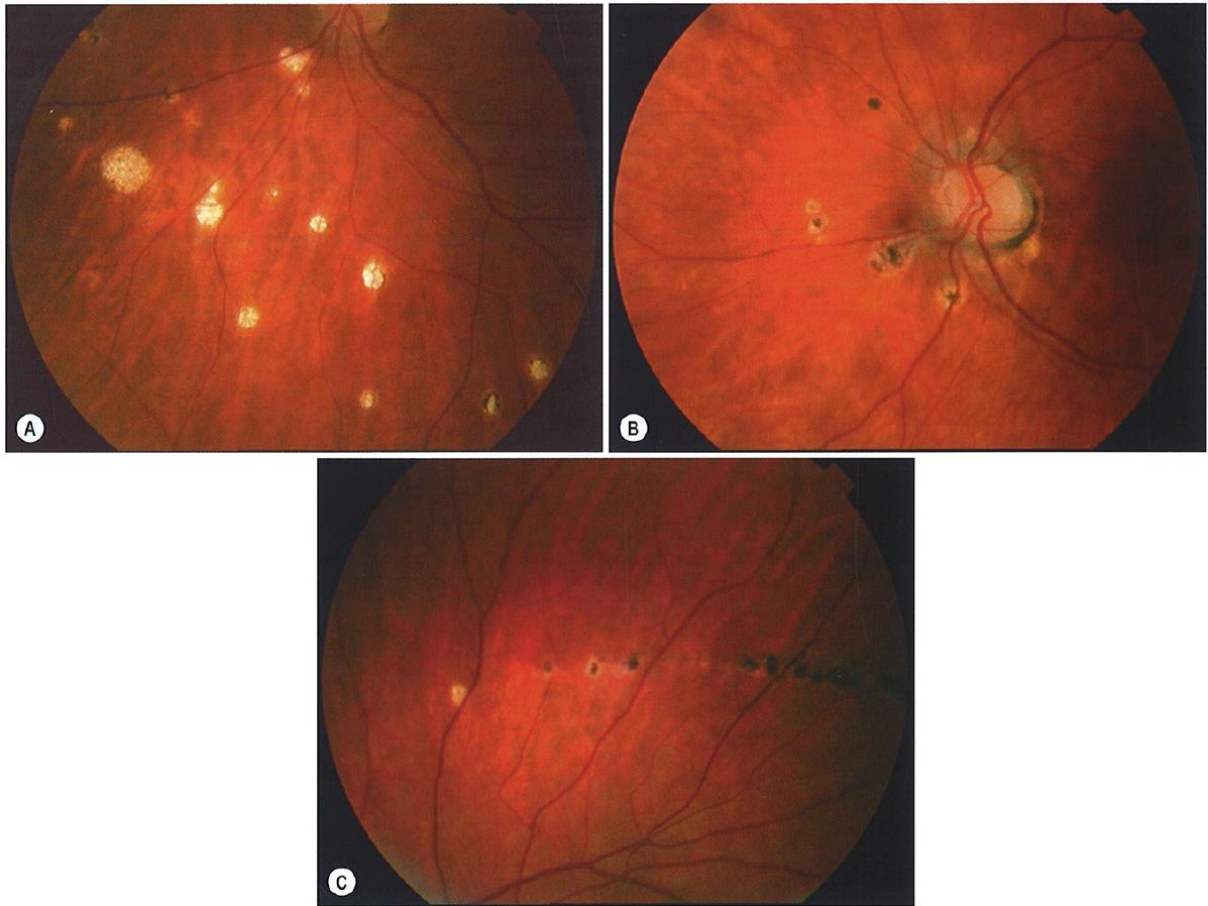
o observado na AIDS ou em doenças malignas; um sistema imunológico imaturo em bebês; ou imunossupressão iatrogênica. A histoplasmose disseminada é incomum em adultos imunocompetentes (MITTAL *et al.*, 2018).

Presume-se que as manifestações oculares da histoplasmose resultem de cicatriz coriorretiniana focal após o desaparecimento da infecção sistêmica e da resposta inflamatória. Os achados típicos incluem lesões coriorretinianas atróficas em relevo, atrofia peripapilar e ausência de inflamação vítrea (FOWLER, 2011).

A neovascularização coroidal é a causa mais comum de perda de visão e estima-se que ocorra em menos de 5% dos olhos afetados. Acredita-se que a coriorretinite multifocal ocorra em pacientes com capacidade imunológica suficiente para localizar e responder à infecção por *H. capsulatum*. As lesões coriorretinianas são geralmente pequenas, menores que 400 µm de diâmetro, e aparecem ovais e branco-creme, com bordas distintas (FOWLER, 2011).

Segundo KANSKI (2018), as lesões atróficas, também chamadas de *Histo spots* são descritas como lesões amarelo-esbranquiçadas, pequenas, arredondadas, levemente irregulares, com cerca de 200 µm de diâmetro, geralmente associadas a grumos de pigmentos no seu interior ou nas margens das cicatrizes. As lesões são dispersas na periferia média da retina (Figura 25A) e no fundo posterior. A atrofia peripapilar pode ser difusa (Figura 25B), focal ou uma combinação de ambas. Além disso, estrias lineares na periferia mediana (Figura 25C) são encontradas em 5% dos casos.

Figura 24 - Síndrome de histoplasmoze ocular presumida; (a) histo spots periféricos; (b) atrofia peripapilar circunferencial e histo spots; (c) estrias lineares.



Fonte - KANSKI, 2016.

8. ALTERAÇÕES NEURO-OFTALMOLÓGICAS

As manifestações neuro-oftálmicas da infecção por HIV podem envolver a via visual aferente ou eferente e podem ocorrer em pacientes assintomáticos ou em pacientes com sintomas neurológicos não visuais (FEROZE, 2019). O envolvimento neuro-oftálmico é causado por infecções oportunistas, anormalidades vasculares, LNH, e a própria infecção. Também foi relatado que a toxicidade medicamentosa de novos agentes terapêuticos afeta a via visual. Os pacientes podem apresentar queixas de dor de cabeça, perda de visão, visão dupla, perda de campo visual e dificuldade de leitura (FRIEDMAN, 1991).

Alternativamente, anormalidades no sistema visual podem ser descobertas em avaliações de triagem de rotina. A avaliação clínica pode revelar papiledema ou atrofia óptica, anormalidades pupilares, paralisias de nervos cranianos, distúrbios da motilidade ocular e anormalidades retinianas, além de retinopias infecciosas que são bem descritas em outras publicações (FEROZE, 2019).

Segundo Krasenbaum (2017), a dor é um sintoma significativo em mais de 50% dos pacientes com HIV, comumente afetando a cabeça e o pescoço. Embora as dores de cabeça possam ocorrer secundariamente a infecções associadas ao HIV ou linfoma, acredita-se que possam ser resultantes de citocinas inflamatórias, alterações no metabolismo da serotonina cerebral, alterações no glutamato cerebral ou secundárias aos próprios antirretrovirais.

Na neuropatia óptica em indivíduos infectados pelo HIV, o envolvimento do nervo óptico parece ser independente da contagem de células T CD4 + (FRIEDMAN, 1991). Os pacientes podem ter uma neuropatia óptica primária ou pode aparecer como uma neuropatia óptica isquêmica anterior, que nas configurações de retinopatia do HIV pode ser causada por infartos na camada de fibras nervosas da retina.

O vírus HIV pode ser detectado em até 80% dos nervos ópticos e presume-se que a degeneração axonal pode resultar de infecção direta ou secundariamente de macrófagos infectados que invadem os nervos ópticos e liberam mediadores inflamatórios ou fatores neurotróficos. Clinicamente, neuropatia óptica está presente em cerca de 30% dos pacientes com sintomas neurológicos. Embora a neuropatia óptica possa ser causada por infecção primária, causas infecciosas ou neoplásicas secundárias devem ser descartadas para fazer esse diagnóstico. (SADUN et al., 1995) Segundo Gordon e Danesh-Meyer (2020), numerosos relatos de casos na literatura documentam neuropatia óptica ou neurite óptica secundária à Sífilis, CMV, VZV, Criptococose, Toxoplasmose e Tuberculose. Em pacientes em que se

acredita que a neuropatia óptica seja secundária ao próprio HIV, houve raros relatos de danos reversíveis, com recuperação após HAART.

A neuropatia óptica no contexto da Sífilis implica em Neurosífilis e pode ter várias apresentações clínicas. As manifestações mais comuns incluem perineurite, neuropatia óptica unilateral ou bilateral e edema do disco óptico, com ou sem função do nervo óptico preservada. Embora a neuropatia óptica secundária à Sífilis esteja mais comumente associada à vitirite, em pacientes com HIV com contagens baixas de CD4 ela pode ocorrer isoladamente, sem evidência de inflamação. Além disso, tanto a neuropatia óptica anterior com inchaço do nervo óptico quanto a neuropatia óptica retrobulbar podem ocorrer (FONOLLOSA et al., 2009).

A avaliação neuro-oftálmica é geralmente recomendada para pacientes com diagnóstico diferencial de perda de visão do nervo óptico ou envolvimento da retina. Os pacientes que não recebem a TARV são propensos a doenças infecciosas que afetam a retina e a coróide, mais comumente CMV, Herpesvírus e Toxoplasmose e menos comumente Criptococose, Tuberculose, Pneumocystis ou Sífilis (AHMED, 2006).

Segundo Furrer et al. (2003) e Pivetti-pezzi et al. (1997), a própria infecção por HIV pode levar a anormalidades microvasculares afetando a retina, o disco óptico e a córnea, além de causar um distúrbio neuroretiniano no qual há afinamento da camada de fibras nervosas da retina. O envolvimento microvascular da retina varia de sinais e sintomas leves a hemorragias de manchas algodinosas. O fluxo sanguíneo na microvasculatura retinal está diminuído em indivíduos infectados pelo HIV, particularmente no pólo posterior. O dano isquêmico extenso devido ao envolvimento microvascular pode levar à atrofia do disco óptico secundária à perda da camada de fibra nervosa. Oclusões vasculares retinianas também podem ser secundárias a infecção ou hiperviscosidade (FURRER *et al.*, 2003).

A meningite no cenário de infecção por HIV pode ocorrer secundária a doenças infecciosas, mas também pode se manifestar com sintomas de aumento secundário da pressão intracraniana e papiledema, ou envolvimento direto do nervo óptico com neurite ou neuropatia (GORDON & DANESH-MEYER, 2020).

Segundo Palau et al. (2014), o Criptococo é a causa mais comum de meningite em indivíduos infectados pelo HIV e pode levar à neuropatia óptica por meio de efeitos diretos ou indiretos. Além disso, a hipertensão intracraniana, pode ser encontrada em até 75% dos indivíduos com meningite criptocócica, podendo levar secundariamente a edema do disco óptico. A perda visual é geralmente aguda ou subaguda e pode ocorrer uma rápida progressão para a percepção de perda de luz ao longo dos dias. O nervo óptico pode estar envolvidos por

infiltração direta, inflamação difusa, vasculite com isquemia secundária, aracnoidite ou papiledema e comumente apresentam envolvimento cerebral concomitante.

A meningite tuberculosa ocorre em até 5% dos pacientes com tuberculose e pode ocorrer no contexto da infecção pelo HIV, com mortalidade de até 50% dos casos (TOROK, 2015). A TB ocular é uma apresentação bem conhecida da tuberculose, sendo os tubérculos da coróide as manifestações mais comuns. Em pacientes infectados pelo HIV, a TB ocular ocorre em todas as faixas de contagem de CD4. A apresentação mais comum é com uveíte, mas também pode ocorrer granulomas do nervo óptico (SUDHARSHAN *et al.*, 2013).

Segundo Lee et al. (2006), a Toxoplasmose ocular se apresenta mais comumente como coriorretinite, mas o envolvimento do nervo óptico pode ocorrer como papilite ou coriorretinite justapapilar. Além disso, o envolvimento orbital em pacientes com HIV pode apresentar perda de visão e proptose. Em pacientes infectados com HIV, a maioria dos casos ocorre como doença recém-adquirida ou de organismos recentemente disseminados para o olho, em vez de sequela tardia de toxoplasmose congênita.

O HIV aumenta o risco de linfoma não Hodgkin e linfoma de Hodgkin; no entanto, o uso da HAART está associado a uma redução no LNH (LILLY & FEDORIW, 2019). A manifestação neuro-oftálmica do LNH pode ser variável e incluir infiltração orbital resultando em proptose dolorosa. As características neuro-oftálmicas produzidas por doenças malignas em pacientes com HIV dependem do tamanho, localização e velocidade de crescimento da lesão. Apesar dos avanços recentes na terapia de linfomas agressivos e associados ao HIV, os pacientes com linfoma plasmablastico, em sua maioria, apresentam prognósticos ruins (JAHNKE *et al.*, 2007).

9. DISCUSSÃO

Este estudo teve o enfoque descritivo das manifestações oftalmológicas do HIV mais prevalentes em diversos continentes. Observamos divergências na literatura referente a incidência de manifestações e ao manejo clínico de certas patologias e complicações o que pode refletir a evolução natural das pesquisas e o uso de novos tratamentos.

As manifestações oculares são comuns na SIDA e aproximadamente 50% a 60% dos pacientes podem desenvolver tais alterações no curso da doença. O envolvimento ocular no HIV é polimorfo, já que compreende alterações da microcirculação, infecções oportunistas tumores, linfomas e/ou alterações neuro-oftalmológicas.

A partir da revisão bibliográfica dos artigos selecionados, considerando publicações desde a década de 80, pôde-se observar uma expressiva modificação nas manifestações e no curso clínico da infecção pelo HIV após a introdução da HAART, pois levou a diminuição da sua morbimortalidade, bem como da incidência das infecções oportunistas, melhorando, assim, a qualidade de vida dos doentes.

Nas infecções que estão associadas com a imunodeficiência grave, como a retinite por CMV que foi a complicação ocular mais frequente na era pré-HAART, foi notória a redução da morbimortalidade. No entanto, apesar da eficácia e vantagem terapêutica antirretroviral serem indiscutíveis, a HAART pode ocasionar, em alguns pacientes, danos visuais devido a resposta a recuperação imune.

O aumento da contagem de células T CD4 + proporciona uma resposta inflamatória patológica que pode complicar o quadro clínico dos indivíduos com coinfeção pelo HIV e pelo CMV (URBAN et al., 2014). Além desta condição, foi descrito, os efeitos deletérios secundários de alguns fármacos antivirais, como Cidofovir e a Rifabutina, que podem causar novas lesões, como por exemplo as uveítes. Com isso, a recuperação parcial do sistema imunológico após o início da TARV eficaz pode modificar a apresentação clínica da infecção oportunista oftálmica e afetar a resposta ao tratamento.

Em pacientes com doença por HIV em estágio inicial, ou seja, com contagem de CD4 + acima de 300 células / mm³, as síndromes oculares associadas à imunossupressão são incomuns (HOLLAND, 2008). Entretanto, infecções oculares associadas a Infecções Sexualmente Transmissíveis, como vírus *herpes simplex*, Gonorreia e Clamídia, podem ser mais frequentes em pessoas infectadas pelo HIV. Portanto, o rastreio do HIV na presença dessas infecções é importante.

As manifestações oculares são muito diversas e relativamente frequentes no caso da infecção pelo HIV, o exame oftalmológico regular deve estar entre os cuidados preventivos desses pacientes, com o objetivo de evitar danos irreversíveis à visão. Isso também permite o monitoramento indireto da compensação a longo prazo da condição imunológica do paciente com HIV, a eficácia do tratamento e qualquer desenvolvimento aplicável de resistência ou adesão do paciente.

10. CONCLUSÃO

Com a categorização realizada por ordem de acometimento: seguimento anterior, posterior e neuro-oftalmológico, as manifestações oftalmológicas em pacientes com HIV, juntamente com suas peculiaridades classificatórias, formas de diagnóstico e tratamento específico seguindo as alterações relacionadas a TARV, pode-se notar uma maior morbidade ocular pela infecção por CMV, em se tratando das infecções oportunistas.

Foi demonstrado que, em pacientes imunocomprometidos por consequência da SIDA, as manifestações oftalmológicas podem surgir devido às infecções oportunistas, processo fisiológico do envelhecimento, depósito de imunocomplexos e neoplasias, podendo ter um desfecho desfavorável mesmo com tratamento. Entretanto, a incidência dessas manifestações é inversamente proporcional a contagem de linfócitos T CD4+, ou seja, quando a contagem é alta, a incidência se aproxima dos pacientes imunocompetentes.

Destacamos, que o acesso universal a terapia retroviral, o incremento dos programas de prevenção, aliados ao conhecimento, das alterações oftalmológicas decorrentes da infecção pelo HIV, por parte dos estudantes e das equipes multidisciplinares envolvidas e do paciente, constituem medidas indispensáveis ao melhor controle desta patologia.

“...Aplicarei os regimes para o bem do doente, segundo meu poder e entendimento... e vos ensinarei minha arte, quando quiserdes aprendê-la...” (Hipócrates).

É importante incentivar a prevenção, a educação, e a pesquisa da infecção pelo HIV. Desta forma beneficiaremos, o principal envolvido em todas estas ações, o paciente.

11. REFERÊNCIAS

ACHARYA, Pavana Krishnaraj. Ocular Manifestations in Patients with HIV Infection/AIDS who were Referred from the ART Centre, Hassan, Karnataka, India. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, [S.L.], p. 1756-1760, 2012. JCDR Research and Publications.

AHMED, I., AI, E., CHANG, E. et al.: Ophthalmic manifestations of HIV. HIV insite knowledge base chapter [online]. University of California, San Francisco, USA. August 2005; Content reviewed January 2006.

ALBERT, Daniel M.; RAVEN, Meisha L.. Ocular Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 10-1128, 1 dez. 2016. American Society for Microbiology.

ALDAVE, Anthony J.; KING, Julie A.; CUNNINGHAM, Emmett T.. Ocular syphilis. *Current Opinion In Ophthalmology*, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 433-441, dez. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ALVAREZ, Gonzalo G.; ROTH, Virginia R.; HODGE, William. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *International Journal Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 432-435, jul. 2009. Elsevier BV.

AMARO, Miguel Hage; MUCCIOLI, Cristina; ABREU, Mariza Toledo. Ocular masquerade syndrome due to intraocular lymphoma - two forms of retinal pigment epithelium involvement: case reports. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 521-525, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO).

ANDRADE, Fabio Mendonca Xavier; BEZERRA, Fernanda Machado; SANTOS, Myrna Serapiao dos; ARAUJO, Maria Emilia Xavier dos Santos. Perfil clínico e achados oftalmológicos no Herpes Zoster Oftálmico. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, [S.L.], v. 78, n. 3, p. 170-174, 2019. GN1 Genesis Network.

BABU, Rajesh B.; SUDHARSHAN, Sridharan; KUMARASAMY, Nagalingeswaran; THERESE, Lily; BISWAS, Jyotirmay. Ocular Tuberculosis in Acquired Immunodeficiency

Syndrome. American Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 142, n. 3, p. 413-418.2, set. 2006. Elsevier BV

BAINBRIDGE, J W B; RAINA, J; SHAH, S M; AINSWORTH, J; PINCHING, A J. Ocular complications of intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Eye, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 353-356, maio 1999. Springer Science and Business Media LLC.

BALDASSANO, Vincent; DUNN, James P.; FEINBERG, Judith; JABS, Douglas A.. Cytomegalovirus Retinitis and Low CD4+ T-Lymphocyte Counts. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 333, n. 10, p. 670-670, 7 set. 1995. Massachusetts Medical Society.

BANKER, Alays. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. Indian Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 377, 2008. Medknow.

BARBOSA, Annamaria Ciminelli et al. Ophthalmologic manifestations of elderly patients with human immunodeficiency virus infection. Revista Brasileira de Oftalmologia, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 91-97, nov. 2019. GN1 Genesis Network.

BARBOSA, Matheus Azevedo; ANGELIN, Leônidas Gomes; SAIKAWA, Gustavo Issamu Asai; OLIVEIRA, Cayo Julius Cesar de; SILVA, Suelen Santos da; VENDRUSCOLO, Jeane Weber; MARINELLO, Poliana Camila; FUJITA, Thiago Cezar; ROCHA, Sergio Paulo Dejato da; WATANABE, Maria Angelica Ehara. POTENCIAIS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS EM ESTUDO PARA A TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: uma revisão bibliográfica. Revista de Patologia Tropical, Goiás, v. 44, n. 1, p. 1-11, 2 abr. 2015. Universidade Federal de Goiás.

BARRETO, Rodrigo de Pinho Paes; BIANCARDI, Ana Luiza; NASCIMENTO, Emília Matos; PEREIRA, Basílio de Bragança; MORAES JUNIOR, Haroldo Vieira de. Uso de ciclosporina 0,05% tópica no tratamento do olho seco de pacientes portadores do vírus HIV. Revista Brasileira de Oftalmologia, [S.L.], v. 68, n. 2, p. 83-89, abr. 2009. FapUNIFESP (SciELO).

BISHT, Divya; PANDE, Ranjana. Study of ocular manifestations in tuberculosis and its association with HIV AIDS in a tertiary care hospital. Indian Journal Of Tuberculosis, [S.L.], v. 67, n. 3, p. 320-326, jul. 2020. Elsevier BV.

BISWAS J, MADHAVAN HN, KUMARASAMY N, SOLOMON S. Blepharitis and lid ulcer as initial ocular manifestation in acquired immunodeficiency syndrome patients. Indian J Ophthalmol. 1997 Dec;45(4):233-4.

BISWAS J, FOGLA R, GOPAL L, NARAYANA KM, BANKER AS, KUMARASAMY N, MADHAVAN HN. Current approaches to diagnosis and management of ocular lesions in human immunodeficiency virus positive patients. Indian J Ophthalmol. 2002 Jun;50(2):83-96. PMID: 12194584.

BISWAS, Jyotirmay; SUDHARSHAN, S. Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. Indian Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 363, 2008. Medknow.

BLODI, Barbara A.; JOHNSON, Mark W.; MCLEISH, William M.; GASS, J. Donald M.. Presumed Choroidal Tuberculosis in a Human Immunodeficiency Virus Infected Host. American Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 605-607, nov. 1989. Elsevier BV.

Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1981a; 30: 305-08.

Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1981b;30:205-52.

CDC. Testando doadores de órgãos, tecidos e sêmen para anticorpos para o vírus linfotrópico T humano tipo III / vírus associado à linfadenopatia. MMWR 1985; 34: 294

CHAUDHARY, Mayur; KULKARNI, Meena. Molluscum contagiosum in human immunodeficiency virus infected patients. Indian Journal Of Dental Research, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 155-178, 2008. Medknow.

COSTA, Daniella Socci da; SILVA, Rodrigo Tavares Schueler e; KLEJNBERG, Tatiana; JAPIASSU, Ricardo; TURCHETTI, Remo; MORAES JUNIOR, Haroldo Vieira de. Tuberculose ocular: relato de casos. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, [S.L.], v. 66, n. 6, p. 887-890, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO).

CULBERTSON, William W.. INFECTIONS OF THE RETINA IN AIDS. International Ophthalmology Clinics, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 108-118, 1989. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

CUNNINHAN Jr ET, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. N Engl Med 1998;339:236-44

DECARLO DK, PENNER SL, SCHAMERLOH RJ, FULLARD RJ. Dry eye among males infected with the human immunodeficiency virus. J Am Optom Assoc. 1995 Sep;66(9):533-8.

FAROOQ, Asim V.; SHUKLA, Deepak. Herpes Simplex Epithelial and Stromal Keratitis: an epidemiologic update. Survey Of Ophthalmology, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 448-462, set. 2012. Elsevier BV.

FERNANDES, Merle. Unilateral Tuberculous Conjunctivitis With Tarsal Necrosis. Archives Of Ophthalmology, [S.L.], v. 121, n. 10, p. 1475, 1 out. 2003. American Medical Association (AMA).

FEROZE KB, Wang J. Ocular manifestations of HIV. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC; 2019

FREEMAN, William R.; LERNER, Chester W.; MINES, Jonathan A.; LASH, Roger S.; NADEL, Alfred J.; STARR, Michael B.; TAPPER, Michael L.. A Prospective Study of the Ophthalmologic Findings in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. American Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 97, n. 2, p. 133-142, fev. 1984. Elsevier BV.

FREEMAN, William R.; QUICENO, Jose I.; CRAPOTTA, Joseph A.; LISTHAUS, Alan; MUNGUIA, David; AGUILAR, Marisa Flores. Surgical Repair of Rhegmatogenous Retinal

Detachment in Immunosuppressed Patients with Cytomegalovirus Retinitis. *Ophthalmology*, [S.L.], v. 99, n. 3, p. 466-474, mar. 1992. Elsevier BV.

FREEMAN, William R.; VAN NATTA, Mark L.; JABS, Douglas; SAMPLE, Pamela A.; SADUN, Alfredo A.; THORNE, Jennifer; SHAH, Kayur H.; HOLLAND, Gary N.. Vision Function in HIV-Infected Individuals without Retinitis: report of the studies of ocular complications of aids research group. *American Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 145, n. 3, p. 453-462, mar. 2008. Elsevier BV.

FONOLLOSA, Alex; GIRALT, Joan; PELEGRÍN, Laura; SÁNCHEZ-DALMAU, Bernat; SEGURA, Antonio; GARCÍA-ARUMÍ, José; ADAN, Alfredo. Ocular Syphilis—Back Again: understanding recent increases in the incidence of ocular syphilitic disease. *Ocular Immunology And Inflammation*, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 207-212, jan. 2009. Informa UK Limited.

FURRER, Hansjakob; BARLOGGIO, Antonio; EGGER, Martin; GARWEG, Justus G. Retinal microangiopathy in human immunodeficiency virus infection is related to higher human immunodeficiency virus-1 load in plasma. *Ophthalmology*, [S.L.], v. 110, n. 2, p. 432-436, fev. 2003. Elsevier BV.

GOLDBERG, Daniel E.; SMITHEN, Lindsay M.; ANGELILLI, Allison; FREEMAN, William R.. HIV-ASSOCIATED RETINOPATHY IN THE HAART ERA. *Retina*, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 633-649, jul. 2005.

GORDON, Lynn K.; DANESH-MEYER, Helen. Neuro-Ophthalmic Manifestations of HIV Infection. *Ocular Immunology And Inflammation*, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 1085-1093, 21 jan. 2020. Informa UK Limited.

HENRY, I. Z. R. Worldwide Molecular Epidemiology of HIV. *Rev Saúde Pública*, v. 40, n. 2, p. 331-345, 2006.

HODGE, William G.; MARGOLIS, Todd P.. Herpes Simplex Virus Keratitis among Patients Who Are Positive or Negative for Human Immunodeficiency Virus. *Ophthalmology*, [S.L.], v. 104, n. 1, p. 120-124, jan. 1997. Elsevier BV.

HODGE, William G; SEIFF, Stuart R; MARGOLIS, Todd P. Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to patients who are HIV negative. San Francisco General Hospital of the University of California, San Francisco, California. Ophthalmology, [S.L.], v. 105, n. 5, p. 895-900, maio 1998. Elsevier BV.

HOLBROOK, Janet T.. Visual Loss in Patients With Cytomegalovirus Retinitis and Acquired Immunodeficiency Syndrome Before Widespread Availability of Highly Active Antiretroviral Therapy. Archives Of Ophthalmology, [S.L.], v. 121, n. 1, p. 99, 1 jan. 2003. American Medical Association (AMA).

HOLLAND, Gary N.; GOTTLIEB, Michael S.; YEE, Robert D.; SCHANKER, Howard M.; PETTIT, Thomas H.. Ocular Disorders Associated with a new Severe Acquired Cellular Immunodeficiency Syndrome. American Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 93, n. 4, p. 393-402, abr. 1982. Elsevier BV.

HOLLAND, Gary N.; PEPOSE, Jay S.; PETTIT, Thomas H.; GOTTLIEB, Michael S.; YEE, Robert D.; FOOS, Robert Y.. Acquired Immune Deficiency Syndrome. Ophthalmology, [S.L.], v. 90, n. 8, p. 859-873, ago. 1983. Elsevier BV.

HOLLAND, Gary N.. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. International Ophthalmology, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 399-402, dez. 1989. Springer Science and Business Media LLC.

HOLLAND, Gary N.. AIDS and Ophthalmology: the first quarter century. American Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 145, n. 3, p. 397-408, mar. 2008. Elsevier BV.

JACOBSON, M. A.; STANLEY, H.; HOLTZER, C.; MARGOLIS, T. P.; CUNNINGHAM, E. T.. Natural History and Outcome of New AIDS-Related Cytomegalovirus Retinitis Diagnosed in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 231-233, 1 jan. 2000. Oxford University Press

JAHNKE K, THIEL E, ABREY LE, NEUWELT EA, KORFEL A. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma: an update. Clin Ophthalmol. 2007;1(3):247-258.

KARAVELLAS, Marietta P; SONG, Mikyoung; MACDONALD, J.Christopher; FREEMAN, William R. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *American Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 130, n. 1, p. 57-64, jul. 2000. Elsevier BV.

KISS, Szilárd; DAMICO, Francisco Max; YOUNG, Lucy H.. Ocular Manifestations and Treatment of Syphilis. *Seminars In Ophthalmology*, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 161-167, jan. 2005. Informa UK Limited.

KOVACS, J. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *The Lancet*, [S.L.], v. 340, n. 8820, p. 637-638, set. 1992. Elsevier BV.

KRASENBAUM, Lynda J.. A Review of HIV and Headache: a cross-sectional study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 57, n. 10, p. 1631-1632, nov. 2017. Wiley.

LEEAMORNSIRI, Supinda; CHOOPONG, Pitipol; TESAVIBUL, Nattaporn. Frosted branch angiitis as a result of immune recovery uveitis in a patient with cytomegalovirus retinitis. *Journal Of Ophthalmic Inflammation And Infection*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 52, 2013. Springer Science and Business Media LLC.

LEE, David A.; BARKER, Susan M.; SU, W.P. Daniel; ALLEN, George L.; LIESEGANG, Thomas J.; ILSTRUP, Duane M.. The Clinical Diagnosis of Reiter's Syndrome. *Ophthalmology*, [S.L.], v. 93, n. 3, p. 350-356, mar. 1986. Elsevier BV.

LEE, Mun-Wai; FONG, Kee-Siew; HSU, Li-Yang; LIM, Wee-Kiak. Optic nerve toxoplasmosis and orbital inflammation as initial presentation of AIDS. *Graefe'S Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology*, [S.L.], v. 244, n. 11, p. 1542-1544, 17 mar. 2006. Springer Science and Business Media LLC.

LIESEGANG, T. Herpes Zoster Ophthalmicus Natural History, Risk Factors, Clinical Presentation, and Morbidity. *Ophthalmology*, [S.L.], v. 115, n. 2, p. 3-12, fev. 2008. Elsevier BV.

LILLY, Amy J.; FEDORIW, Yuri. Human Immunodeficiency Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Surgical Pathology Clinics*, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 771-782, set. 2019. Elsevier BV.

LINZEROVÁ, Dominika; STEPANOV, Alexander; NĚMČANSKÝ, Jan. Ocular Manifestations in Patients with HIV infection. *Czech And Slovak Ophthalmology*, [S.L.], v. 74, n. 6, p. 234-239, 1 dez. 2018. Czech Society of Ophthalmology of the CzMA.

KANSKI JJ; *Oftalmologia Clínica uma abordagem sistemática; oitava edição: 2016*

MAO, Feifei; WU, Jianhua; SUN, Huiyu; YOU, Qisheng; LI, Dan. Frosted branch angitis in an AIDS patient with cytomegalovirus retinitis. *International Journal Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 52, p. 9-11, nov. 2016. Elsevier BV.

MATOS, K. T. F.; SANTOS, M. C. M.; MUCCIOLI, C.. Manifestações oculares do paciente infectado pelo HIV atendido no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 323-326, dez. 1999. Elsevier BV.

MAJUMDER, Parthoprattim Dutta; CHEN, Elizabeth J.; SHAH, Janika; HO, Dawn Ching Wen; BISWAS, Jyotirmay; YIN, Leo See; GUPTA, Vishali; PAVESIO, Carlos; AGRAWAL, Rupesh. Ocular Syphilis: an update. *Ocular Immunology And Inflammation*, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 117-125, 11 out. 2017. Informa UK Limited.

MANSOUR AM. Neuro-ophthalmic findings in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Neuroophthalmol*. 1990 Sep;10(3):167-74.

MITTAL, Jamie; PONCE, Maria G.; GENDLINA, Inessa; NOSANCHUK, Joshua D.. Histoplasma Capsulatum: mechanisms for pathogenesis. *Fungal Physiology And Immunopathogenesis*, [S.L.], p. 157-191, 2018. Springer International Publishing.

MOSENA, Carolina Ramos; PINHEIRO, Marcus Vinicius Vieira; ALHADEFF, Paula Azevedo; NEIVA, Thyarles Tomich; FELBERG, Sérgio. Evaluation of tear film function,

ocular surface and tear film in HIV-seropositive patients. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 152-159, 2015. GN1 Genesis Network.

MORAES, Haroldo V.. Ocular manifestations of HIV/AIDS. *Current Opinion In Ophthalmology*, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 397-403, dez. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)

MUCCIOLI, Cristina; BELFORT, Rubens; NEVES, Renato; RAO, Narsing. Limbal and Choroidal Cryptococcus Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 120, n. 4, p. 539-540, out. 1995. Elsevier BV.

NEWSOME, David A.; GREEN, W. Richard; MILLER, Earl D.; KIESSLING, Lou Ann; MORGAN, Basil; JABS, Douglas A.; POLK, B. Frank. Microvascular Aspects of Acquired Immune Deficiency Syndrome Retinopathy. *American Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 98, n. 5, p. 590-601, nov. 1984. Elsevier BV.

NGUYEN, Quan Dong; KEMPEN, John H; BOLTON, Stephen G; DUNN, James P; A JABS, Douglas. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *American Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 129, n. 5, p. 634-639, maio 2000. Elsevier BV.

NIZAMUDDIN, Imran; KOULEN, Peter; MCARTHUR, Carole. Contribution of HIV Infection, AIDS, and Antiretroviral Therapy to Exocrine Pathogenesis in Salivary and Lacrimal Glands. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 2747, 13 set. 2018. MDPI AG.

ORMEROD, L. David; LARKIN, Julie A.; MARGO, Curtis A.; PAVAN, Peter R.; MENOSKY, Matthew M.; HAIGHT, Daniel O.; NADLER, Jeffrey P.; YANGCO, Bienvenido G.; FRIEDMAN, Scott M.; SCHWARTZ, Robert. Rapidl y Progressiv e Herpeti c Retina l Necrosis: a blindin g diseas e c of advance dds. *Clinical Infectious Diseases*, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 34-45, jan. 1998. Oxford University Press

PALAU, Angelina Espino Barros; MORGAN, Michael L.; FOROOZAN, Rod; LEE, Andrew G.. Neuro-ophthalmic presentations and treatment of Cryptococcal meningitis-related

increased intracranial pressure. *Canadian Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 473-477, out. 2014. Elsevier BV.

PIVETTI-PEZZI, P; ACCORINTI, M; CIAPPARONI, V; VULLO, V; AIUTI, F.
Antiretroviral therapy and HIV-related retinal microangiopathy, *AIDS*: December 11, 1997 - Volume 11 - Issue 15 - p 1890-1891

PORGES, Yair; GROISMAN, Gabriel M.. Prevalence of HIV With Conjunctival Squamous Cell Neoplasia in an African Provincial Hospital. *Cornea*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-4, jan. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

RATHINAM, S R; LALITHA, P. Paradoxical worsening of ocular tuberculosis in HIV patients after antiretroviral therapy. *Eye*, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 667-668, 1 dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC

RIBEIRO, Alexandre Sampaio de Abreu; BISOL, Tiago; MENEZES, Marcela Sant'Ana. Síndrome oculoglandular de Parinaud causada por esporotricose. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 317-322, out. 2010. FapUNIFESP (SciELO).

RIVERO, Maria E.. Acquired Immunodeficiency Syndrome–Related Intraocular B-Cell Lymphoma. *Archives Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 117, n. 5, p. 616, 1 maio 1999. American Medical Association (AMA).

ROSENBAUM, Pearl S.. Atypical Mycobacterial Panophthalmitis Seen With Iris Nodules. *Archives Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 116, n. 11, p. 1524, 1 nov. 1998. American Medical Association (AMA).

SADUN, Alfredo A.; PEPOSE, Jay S.; MADIGAN, Michele C.; LAYCOCK, Keith A.; TENHULA, Wendy N.; FREEMAN, William R.. AIDS-related optic neuropathy: a histological, virological and ultrastructural study. *Graefe'S Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology*, [S.L.], v. 233, n. 7, p. 387-398, jul. 1995. Springer Science and Business Media LLC.

SCHMITZ K, FABRICIUS EM, BROMMER H, EMMINGER C. PRÄVALENZ, Morphologie und Therapie der Toxoplasmoseretinochorioiditis bei Aids [Prevalence, morphology and therapy of toxoplasmosis chorioretinitis in AIDS]. *Fortschr Ophthalmol.* 1991;88(6):698-704. German.

SIEGAL, Frederick P.; EILBOTT, David; BURGER, Harold; GEHAN, Kevin; DAVIDSON, Bruce; KAELL, Alan T.; WEISER, Barbara. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex. *Aids*, [S.L.], v. 4, n. 5, p. 433-442, maio 1990. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SNIDER, William D.; SIMPSON, David M.; NIELSEN, Surl; GOLD, W. M. Jonathan; METROKA, Craig E.; POSNER, Jerome B.. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Annals Of Neurology*, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 403-418, out. 1983. Wiley.

SOUZA NV; RODRIGUES M de LV. Manifestações oculares de doenças sistêmicas. *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 79-83, jan./mar. 1997

SUDHARSHAN, Sridharan; KALEEMUNNISHA, Sheikh; BANU, Akbar Ashraf; SHRIKRISHNA, Sankaran; GEORGE, Amala e; BABU, B Rajesh; DEVALEENAL, Bella; KUMARASAMY, Nagalingeshwaran; BISWAS, Jyotirmay. Ocular lesions in 1,000 consecutive HIV-positive patients in India: a long-term study. *Journal Of Ophthalmic Inflammation And Infection*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-7, 3 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

SUDHARSHAN, Sridharan; NAIR, Nivedita; CURI, Andre; BANKER, Alay; KEMPEN, Johnh. Human immunodeficiency virus and intraocular inflammation in the era of highly active anti-retroviral therapy – An update. *Indian Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 68, n. 9, p. 1787, 2020. Medknow.

STERN, Michael e; GAO, Jianping; SIEMASKO, Karyn F; BEUERMAN, Roger W; PFLUGFELDER, Stephen C. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental Eye Research*, [S.L.], v. 78, n. 3, p. 409-416, mar. 2004. Elsevier BV.

TAN, S., DUAN, H., XUN, T. et al.: HIV-1 impairs human retinal pigment epithelial barrier function: possible association with the pathogenesis of HIV-associated retinopathy. *Lab Invest*, 94 (7); 2014: 777–787

TESTI, Ilaria; AGARWAL, Aniruddha; AGRAWAL, Rupesh; MAHAJAN, Sarakshi; MARCHESI, Alessandro; MISEROCCHI, Elisabetta; GUPTA, Vishali. Drug-induced Uveitis in HIV Patients with Ocular Opportunistic Infections. *Ocular Immunology And Inflammation*, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 1069-1075, 18 dez. 2019. Informa UK Limited.

TOROK, M. E.. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin*, [S.L.], v. 113, n. 1, p. 117-131, 18 fev. 2015. Oxford University Press

URBAN, Beata; BAKUNOWICZ-ŁAZARCZYK, Alina; MICHALCZUK, Marta. Immune Recovery Uveitis: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment. *Mediators Of Inflammation*, [S.L.], v. 2014, p. 1-10, 2014. Hindawi Limited.

VALENTE, A. M. M.; REIS, A. F.; MACHADO, D. M. et al. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 49, n. 6, p. 871-881, 2005.

VARGAS, Márcia Abelin; RODRIGUES, Maria de Lourdes Veronese; FIGUEIREDO, José Fernando de Castro; SOUZA, Nivaldo Vieira de. Condições oftalmológicas de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida com longo tempo de seguimento. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 85-89, fev. 2007. FapUNIFESP (SciELO).

VON BAUMGARTEN, Louisa; ILLERHAUS, Gerald; KORFEL, Agnieszka; SCHLEGEL, Uwe; DECKERT, Martina; DREYLING, Martin. The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. *Deutsches Aerzteblatt Online*, [S.L.], v. 25, n. 110, p. 419-426, 22 jun. 2018.

WILHELMUS, Kirk R.; BECK, Roy W.; MOKE, Pamela S.; DAWSON, Chandler R.; BARRON, Bruce A.; JONES, Dan B.; KAUFMAN, Herbert E.; KURINIJ, Natalie; STULTING, R. Doyle; SUGAR, Joel. Acyclovir for the Prevention of Recurrent Herpes Simplex Virus Eye Disease. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 339, n. 5, p. 300-306, 30 jul. 1998. Massachusetts Medical Society.

WINCHESTER, Robert. The Co-occurrence of Reiter's Syndrome and Acquired Immunodeficiency. *Annals Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 106, n. 1, p. 19, 1 jan. 1987. American College of Physicians.

WONG, Brian. Central-Nervous-System Toxoplasmosis in Homosexual Men and Parenteral Drug Abusers. *Annals Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 36, 1 jan. 1984. American College of Physicians.

WOUDEN, Johannes C van Der; SANDE, Renske van Der; KRUITHOF, Emma J; SOLLIE, Annet; VAN SUIJLEKOM-SMIT, Lisette Wa; KONING, Sander. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], p. 375-386, 17 maio 2017. Wiley.

WONS, Juliana; KEMPEN, John; GARWEG, Justus G.. HIV-induced Retinitis. *Ocular Immunology And Inflammation*, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 1259-1268, 23 set. 2020. Informa UK Limited.

YACHOAN, Robert. Cancers in People with HIV and AIDS. *Cancers In People With Hiv And Aids*, New York, v. 5, n. 25, p. 345-348, 10 jun. 2014. Springer New York.

YAMAUCHI, Yasuyuki; MINODA, Hiroshi; YOKOI, Katsutoshi; MARUYAMA, Katsuhiko; KUMAKURA, Shigeto; USUI, Masahiko; CRUZ, Jose M. C.; FUKUTAKE, Katsuyuki. Conjunctival Flora in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ocular Immunology And Inflammation*, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 301-304, jan. 2005. Informa UK Limited.