



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

LUANA PAULA NOGUEIRA DE ARAÚJO BRANDÃO

**COMPARAÇÃO DA ESTRUTURA RETINIANA POR MEIO DE ANGIOGRAFIA POR
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV**

Recife

2021

LUANA PAULA NOGUEIRA DE ARAÚJO BRANDÃO

**COMPARAÇÃO DA ESTRUTURA RETINIANA POR MEIO DE ANGIOGRAFIA POR
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

Orientador: Profº. Dr. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA.

Coorientador: Profº. Dr. VASCO TORRES FERNANDES BRAVO FILHO.

Recife

2021

Catálogo na fonte:
bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

B817c	Brandão, Luana Paula Nogueira de Araújo Comparação da estrutura retiniana por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica entre indivíduos com e sem infecção pelo HIV / Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão. – 2021. 68 f.; il. Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2021. Inclui referências, apêndice e anexo. 1.HIV. 2. Retina. Tomografia de coerência óptica. I. Lira,Rodrigo Pessoa Cavalcanti. (orientador). II. Título. 617.91 CDD (23.ed.)
-------	--

UFPE (CCS 2021 -209)

LUANA PAULA NOGUEIRA DE ARAÚJO BRANDÃO

**COMPARAÇÃO DA ESTRUTURA RETINIANA POR MEIO DE ANGIOGRAFIA POR
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

Aprovada em: 02 / 09 / 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Josemberg Marins Campos (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar (Examinador Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Virgínia Laura Lucas Torres (Examinadora Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura (Examinadora Externo)
Fundação Altino Ventura

Dedico este trabalho

A Beatriz, fonte inesgotável de amor em minha vida.

A Maitê, semente de esperança em meu ventre.

A meu marido, Pedro Henrique, companheiro de todas
as horas em diferentes etapas de nossas vidas.

A minha família, por ter preenchido minha ausência e
me apoiado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Dr. Tiago Arantes, meu grande exemplo de dedicação à pesquisa científica, meu apoio indispensável desde o mestrado e grande idealizador de minha tese.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Lira, pela confiança em meu trabalho e atenção aos detalhes para correção.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Vasco Bravo Filho, pelos anos de ensinamento em Oftalmologia.

A Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo e demais componentes do ambulatório de Infectologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco pelo apoio no recrutamento de indivíduos interessados em participar da pesquisa.

Aos colegas Rachel, Candice e Emídio pela ajuda na coleta de dados e revisão de literatura.

A Fundação Altino Ventura, minha escola da Oftalmologia, pelas oportunidades oferecidas e pelo estímulo ao desenvolvimento de ciência.

RESUMO

Objetivo: Analisar a vascularização das diversas camadas retinianas, da coriocapilar e do disco óptico por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica, assim como analisar a camada de células ganglionares e a camada de fibras nervosas da retina por meio de tomografia de coerência óptica em indivíduos infectados pelo HIV sem alterações observadas ao exame clínico oftalmológico ou história prévia de doença ocular oportunista em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV. **Materiais e métodos:** Estudo transversal, observacional e analítico, realizado com amostra de 25 indivíduos portadores de HIV, com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 100 células/ μ l desde o diagnóstico de infecção pelo HIV e ausência de sinais de microangiopatia ao exame de fundoscopia e 25 indivíduos no grupo controle sem infecção pelo HIV. Os indivíduos do estudo foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica por *spectral domain* de mácula (SD-OCT) e angiografia por tomografia de coerência óptica de mácula (OCTA), utilizando o sistema AngioVue OCTA (RTVue XR Avanti; Optovue) para extração de dados estruturais de fluxo vascular e espessura de camadas retinianas. **Resultados:** O grupo HIV mostrou ter menor densidade vascular em algumas regiões do plexo superficial ($p < 0,05$) e não houve diferença na densidade vascular do plexo profundo entre os grupos. Não houve diferença da espessura retiniana nas regiões foveal, parafoveal e perifoveal entre o grupo de indivíduos infectados pelo HIV e o grupo controle. Não houve diferença na dimensão da região avascular da fóvea entre os grupos. A área de fluxo e de não fluxo na retina externa e coriocapilar e a densidade vascular do disco óptico e região peripapilar não apresentaram diferença entre os grupos HIV e controle. Não houve diferença da espessura da camada de células ganglionares entre os grupos, mas a camada de fibras nervosas da retina se mostrou mais estreita em várias regiões e a área da rima neural foi menor no grupo HIV. **Conclusão:** A infecção pelo HIV leva à redução da densidade vascular do plexo retiniano superficial, à redução da área da rima neural e ao afinamento da camada de fibras nervosas da retina, mesmo em indivíduos sem microangiopatia evidenciada pelo exame fundoscópico, portando a OCTA é eficaz em evidenciar alterações estruturais da microangiopatia do HIV antes de evidências clínicas, podendo mostrar aumento do risco de mortalidade.

Palavras-chave: HIV; retina; tomografia de coerência óptica.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the vascularization of the different retinal layers, choriocapillary and optic disk by optical coherence tomography angiography, and to evaluate the ganglion cell and retinal nerve fiber layers by optical coherence tomography in HIV-infected individuals without clinical abnormalities observed on clinical ophthalmological examination or previous history of opportunistic eye disease compared to a non-HIV-infected control group. **Methods:** Cross-sectional, observational and analytical study including 25 HIV-infected individuals with CD4+ T lymphocyte count greater than 100 cells/ μ l since the diagnosis of HIV infection and without microangiopathic alterations on fundus examination and 25 healthy individuals. Participants underwent spectral domain optical coherence tomography of the macula (SD-OCT) and optical coherence tomography angiography of the macula (OCTA) examination using the AngioVue OCTA system (RTVue XR Avanti; Optovue) for extracting structural data of vascular flow and thickness of retinal layers. **Results:** HIV group showed lower vascular density in some regions of the superficial plexus ($p < 0.05$) and that there was no difference in the vascular density of the deep plexus between the HIV and control groups. Thickness of the foveal, parafoveal and perifoveal regions between groups showed no statistical difference. Foveal avascular zone was similar between the groups. The flow and non-flow area of external retina and choriocapillary and the vascular density of the optic disc and peripapillary region did not show any statistical difference between the HIV and control groups. There was no difference in the thickness of the ganglion cell layer between the groups, however the retinal nerve fiber layer proved to be thinner in several regions in the HIV group, as well as the area of the optic disc rim. **Conclusion:** HIV infection is associated to vascular density reduction in the superficial retinal plexus, a reduction in the area of the neural rim and thinning of the retinal nerve fiber layer in individuals without microangiopathic alterations on fundus examination. Therefore, OCTA can find retinal changes before clinical evidence, which can predict an increased risk of mortality.

Keywords: HIV; retina; optical coherence tomography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do HIV-1.	18
Figura 2 -	Representação esquemática da classificação do HIV.	19
Figura 3 -	Genoma HIV-1.	20
Figura 4 -	Ciclo de vida do HIV. As duas fases da infecção pelo HIV são fusão e integração. O vírus entra nas células CD4+ por meio de um processo de fusão: algumas cepas virais também entram usando correceptores CXCR4 ou CCR5. O provírus se integra ao DNA do hospedeiro e regula o andamento da produção viral.	21
Figura 5 -	Evolução clínica da infecção pelo HIV em um indivíduo não tratado.	22
Figura 6 -	Retinografia da região macular. A fóvea e foveola estão no centro da mácula. As letras indicam as bordas de: a=umbo; b=fovéola; c=fóvea; c-d=mácula parafoveal; d-e=mácula perifoveal; e=macula.	25
Figura 7 -	Origem e localização do plexo vascular superficial e plexo vascular profundo na retina.	26
Figura 8 -	Fotomicrografia da retina combinada com um diagrama das células retinianas pertinentes. As camadas da retina são identificadas à esquerda e os diferentes tipos de células à direita.	27
Figura 9 -	O epitélio pigmentado, sua relação com os fotorreceptores internamente e com a coriocapilar externamente.	29
Figura 10 -	Retinografia evidenciando microangiopatia pelo HIV com exsudatos algodonosos e hemorragias retinianas.	31
Figura 11 -	Imagem de tomografia de coerência óptica da retina com identificação das diferentes camadas retiniana e da coroide.	34
Figura 12 -	Imagem de angiografia por tomografia de coerência óptica mostrando o plexo vascular superficial da retina.	36
Figura 13 -	Imagem de angiografia por tomografia de coerência óptica mostrando o plexo vascular profundo da retina.	36

Figura 14 -	Exame de tomografia de coerência óptica com mapa de espessura da camada de células ganglionares da retina.	40
Figura 15 -	Exame de tomografia de coerência óptica com mapa de espessura da camada de fibras nervosas da retina.	41
Figura 16 -	Exame de angiografia por tomografia de coerência óptica com a quantificação da densidade vascular superficial e profunda da mácula e espessura macular.	41
Figura 17 -	Imagem do exame de um indivíduo do grupo HIV para avaliação do disco óptico e sua densidade capilar (<i>HD Angio Disc</i>).	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e clínicos dos participantes do estudo	44
Tabela 2 -	Densidade vascular retiniana superficial e profunda dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle)	45
Tabela 3 -	Espessura foveal, parafoveal e perifoveal dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).	46
Tabela 4 -	Avaliação da área avascular da fóvea nos indivíduos infectados pelo HIV e nos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle)	47
Tabela 5 -	Avaliação da área de fluxo e de não fluxo macular na camada coriocapilar e na retina externa nos indivíduos infectados pelo HIV e nos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle)	47
Tabela 6 -	Densidade vascular (%) do disco óptico e da região peripapilar dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle)	48
Tabela 7 -	Espessura da camada de células ganglionares da retina nos indivíduos infectados pelo HIV e nos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle)	48
Tabela 8 -	Área da rima do disco óptico e espessura da camada de fibras nervosas dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle)	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Angiofluoresceinografia
ANOVA	Análise de variância
CD4+	Subtipo de linfócitos T com antígeno de superfície CD4
CD68+	Subtipo de macrófago com antígeno de superfície CD68
CD8+	Subtipo de linfócitos T com antígeno de superfície CD8
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EPR	Epitélio pigmentado da retina
<i>et al.</i>	E outro (s)
ETDRS	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
FDT	Perimetria de frequência duplicada
GALT	Tecido linfóide associado ao Intestino
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICV	Indocianina verde
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
kHz	Quilohertz
µm	Micrômetro
µL	Microlitros
mm	Milímetros
mm ²	Milímetros quadrados
mmHg	Milímetro de mercúrio
n	Número
NA	Não aplicável
nm	Nanômetros

OCT	Tomografia de coerência óptica
OCTA	Angiografia por tomografia de coerência óptica
p10	Protease
p31	Integrase
RNA	Ácido ribonucleico
RPC	Capilares radiais peripapilares
RT	Enzima transcriptase reversa
SD-OCT	Tomografia de coerência óptica por <i>spectral domain</i>
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SSADA	<i>Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography</i>
TARV	Terapia antirretroviral
TD-OCT	Tomografia de coerência óptica por <i>time domain</i>
TM	Testes moleculares
tPA	Fator ativador do plasminogênio
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
XXI	Vinte e um
ZAF	Zona avascular da fóvea
%	Por cento
<	Menor que
>	Maior que
3D	Três dimensões

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Apresentação do problema.....	14
1.2	Objetivos.....	16
1.2.1	Objetivo geral	16
1.2.2	Objetivos específicos.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Epidemiologia da infecção pelo HIV.....	17
2.2	Vírus da imunodeficiência adquirida.....	18
2.3	Fisiopatologia da infecção pelo HIV.....	20
2.4	Diagnóstico da infecção pelo HIV.....	23
2.5	Tratamento da infecção pelo HIV.....	23
2.6	Anatomia da retina.....	24
2.7	Alterações retinianas pelo HIV.....	29
2.8	Tomografia de coerência óptica.....	33
2.9	Angiografia por tomografia de coerência óptica.....	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1	Análise estatística.....	42
4	RESULTADOS.....	44
5	DISCUSSÃO.....	50
6	CONCLUSÃO.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	64
	ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA..	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é capaz de causar alterações nos diferentes tecidos oculares. Na retina, a hipótese mais aceita para essas alterações é que ocorra lesão das camadas internas retinianas relacionada a microvasculopatia retiniana não infecciosa, que inclui exsudatos algodinosos, áreas de extravasamento capilar e isquemia, levando a dano permanente às células ganglionares e à camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e, consequentemente, a alterações da função visual.(1)(2)(3) No nervo óptico, o HIV pode causar edema, neuropatia óptica isquêmica anterior e atrofia óptica.(4)

Um estudo caso controle foi realizado para comparar parâmetros vasculares da retina de indivíduos infectados pelo HIV com grupo controle sem infecção. Foram avaliados calibre vascular, ângulo de ramificação dos vasos e tortuosidade vascular por meio de fotografias da retina analisadas por técnicos treinados com um programa com protocolo padronizado. Indivíduos com HIV apresentaram aumento significativo da tortuosidade vascular, o aumento da carga viral teve relação com redução do calibre arteriolar e da relação arteriolar-venosa.(5) A terapia antirretroviral (TARV) tem sido associada com o aumento do risco de aterosclerose dos vasos.(6)

Outra pesquisa mensurou o calibre dos vasos retinianos por meio de software automatizado aplicado na retinografia e mostrou que pessoas com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) têm variações na vascularização retiniana que são relacionadas com a duração da doença, tratamento com antirretrovirais, alterações hematológicas e gravidade da imunodeficiência. Mostrou ainda que variações do calibre dos vasos retinianos são marcadores para aumento do risco de mortalidade, apresentando maior risco os indivíduos com maior calibre venoso e menor relação arterio-venular.(7)

Redução da espessura da CFNR foi relacionada com a perda de sensibilidade na perimetria de frequência duplicada (FDT) em indivíduos infectados pelo HIV, associação entre cada setor da retina foi mais forte que as medições globais. Este achado reforça a hipótese de que o dano à retina pode ocorrer mesmo sem retinite infecciosa, levando a anormalidades estruturais que são, pelo menos parcialmente, responsáveis por disfunção do campo visual.(8)

Alterações microvasculares da retina interna desde os estágios iniciais da infecção pelo HIV levam a anormalidades estruturais que podem ser refletidas na perda da população axonal, com consequente redução da espessura da CFNR.(2)(9) Estudo realizado com indivíduos portadores de HIV e sem retinopatia ao exame fundoscópico mostrou que indivíduos infectados pelo HIV e com história de contagem de linfócitos CD4+ menor que 100 células/ μ l, por período superior a seis meses, tiveram redução significativa da espessura da CFNR, quando comparados a indivíduos HIV-positivos com CD4+ acima de 100 células/ μ l desde o diagnóstico e a indivíduos não infectados pelo HIV.(1,(10),11)

A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) é capaz de realizar mapeamento vascular retiniano não invasivo em três dimensões (3D) e sem uso de contraste,(12)(13) o sangue que flui através dos vasos provoca uma mudança na reflectância ao longo do tempo e áreas da retina e coroide, gerando imagens com alta resolução de detalhes dos capilares.(14),(15) A resolução das imagens parece ser bem superior à da angiofluoresceinografia (AF) e indocianina verde (ICV).(12)

A OCTA é capaz de investigar mudanças microvasculares resultantes de doenças da retina e glaucoma.(16),(17) As imagens são capturadas desde a membrana limitante interna até a coroide, os plexos vasculares podem ser avaliados separadamente, assim como segmento interno e externo da retina, coriocapilar e outras camadas de interesse. A OCTA fornece tanto informações estruturais quanto funcionais sobre o fluxo sanguíneo.(12)

Estudo analisou olhos glaucomatosos por meio de OCTA e encontrou redução da microvasculatura focal nos pontos correspondentes aos defeitos de campo visual na maioria dos olhos e relação entre a densidade dos vasos peripapilares e a espessura da CFNR.(16),(17) Sinais clínicos de retinopatia do HIV, como hemorragias e manchas algodinosas, são alterações transitórias que podem ser evidenciadas a OCTA mesmo que indetectáveis no exame fundoscópico.(18) Portanto, OCTA pode ser uma ferramenta muito valiosa no rastreamento de microangiopatia do HIV.(18)

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Analisar a vascularização das diversas camadas retinianas, da coriocalilar e do disco óptico por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica, assim como analisar a camada de células ganglionares e a camada de fibras nervosas da retina por meio de tomografia de coerência óptica em indivíduos infectados pelo HIV sem alterações observadas ao exame clínico oftalmológico ou história prévia de doença ocular oportunista em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV.

1.2.2 Objetivos específicos

- Analisar a vascularização da retina superficial, profunda e externa e da coriocalilar em indivíduos infectados pelo HIV em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV;
- Analisar a extensão da zona avascular da fóvea e área de não fluxo foveal em indivíduos infectados pelo HIV em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV;
- Analisar a espessura da retina foveal, parafoveal e perifoveal na mácula em indivíduos infectados pelo HIV em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV;
- Analisar a densidade vascular do disco óptico e da região peripapilar em indivíduos infectados pelo HIV em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV;
- Analisar a área da rima do disco óptico, a espessura da camada de células ganglionares e a espessura da camada de fibras nervosas em indivíduos infectados pelo HIV em comparação a um grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV

Atualmente existem cerca de 37,6 milhões de pessoas vivendo com HIV, surgindo cerca de 1,5 milhão de novas infecções anualmente, resultando em aproximadamente 690 mil mortes por ano. Em 2020, cerca de 73% dos infectados pelo vírus estavam tendo acesso a terapia antirretroviral (TARV).(19)

A infecção pelo HIV e a SIDA fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doença, sendo que a SIDA é de notificação compulsória desde 1986; a infecção pelo HIV em gestantes, desde 2000; e a infecção pelo HIV, desde 2014. Assim, na ocorrência de casos de infecção pelo HIV ou de SIDA, estes devem ser reportados às autoridades de saúde.(20)

No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de SIDA; totalizando, no período de 1980 a junho de 2020, 1.011.617 casos de SIDA detectados no país. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de SIDA no Brasil, que passou de 21,9/100 mil habitantes (2012) para 17,8/100 mil habitantes em 2019, configurando um decréscimo de 18,7%.(20)

Desde o início da epidemia de SIDA (1980) até 31 de dezembro de 2019, foram notificados no Brasil 349.784 óbitos tendo o HIV/SIDA como causa básica. No período de 2009 a 2019, verificou-se uma queda de 29,3% no coeficiente de mortalidade padronizado para o Brasil, que passou de 5,8 para 4,1 óbitos por 100 mil habitantes.(20)

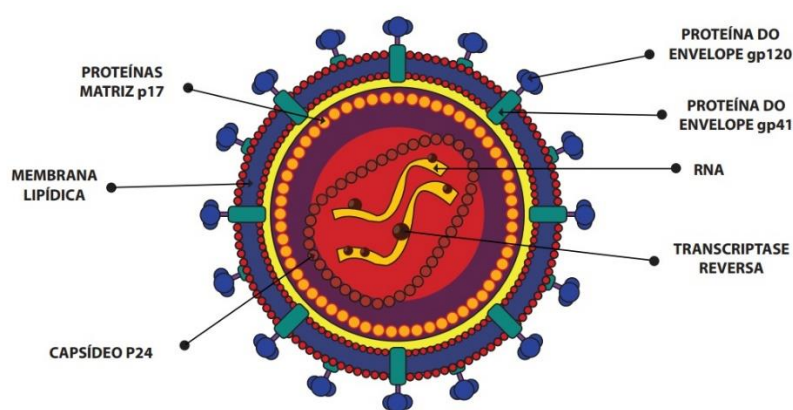
Do total de óbitos por SIDA registrados no Brasil no período entre 1980 e 2019 (n=349.784), 70,4% ocorreram entre homens e 29,6% entre mulheres. A razão de sexos observada em 2019 foi de dois óbitos entre homens para cada óbito entre mulheres, taxa que vem apresentando comportamento linear desde 2003.(20)

No geral, os coeficientes de mortalidade apresentaram queda nos últimos dez anos em todas as faixas etárias, com exceção da faixa de 60 anos ou mais, que mostrou aumento de 38,5%.(20)

2.2 Vírus da imunodeficiência adquirida

O HIV pertencente ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae*. Apresenta em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica ou nucleocapsídeo, um capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica. O vírus tem a forma esférica e mede entre 100 a 120nm de diâmetro.(21)

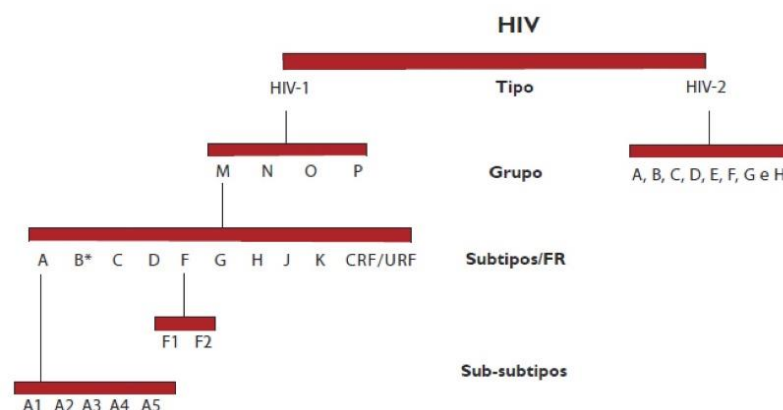
Figura 1 - Estrutura do HIV-1.



Fonte: Ministério da Saúde (2013)

A classificação do HIV é feita por meio da análise filogenética de sequências nucleotídicas dos vírus. O HIV-1 e o HIV-2 são tipos do vírus distantes filogeneticamente.(23) Esses dois tipos são subdivididos em vários clades com virulências variadas, a maior parte das infecções são com HIV-1 grupo M.(23) HIV tipo 2 deriva da África Ocidental, é menos comum e, no geral, menos virulento.(24)(25) A similaridade entre os genomas dos dois vírus é de aproximadamente 50%, suas proteínas têm funções equivalentes, com diferenças na composição de aminoácidos e no peso molecular.(26)

Figura 2 - Representação esquemática da classificação do HIV.

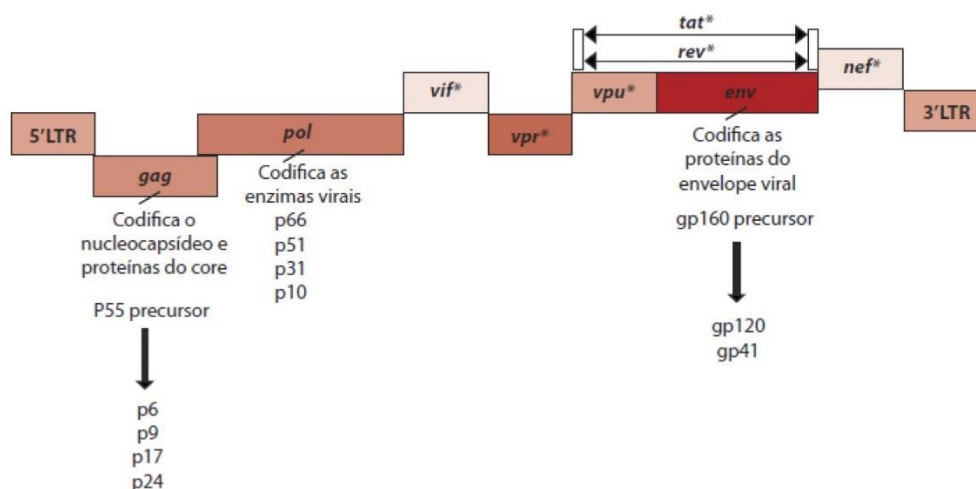


Fonte: Ministério da Saúde (2018)

O genoma do HIV é responsável pela codificação de proteínas estruturais e enzimas virais, os três principais genes do vírus são *gag*, *pol* e *env*. A nomenclatura “gp” é dada para as glicoproteínas e “p” para as proteínas, somada a um número que indica o peso molecular em kilodaltons (kd). O gene *gag*, por exemplo, codifica a p55 e a partir dela outras proteínas menores podem ser formadas. A partir da p55, são formadas proteínas estruturais do capsídeo: p6, p9, p17 e p24.(26),(27)

O gene *pol* codifica as enzimas p66 e p51, subunidades que compõem a enzima transcriptase reversa (RT), necessária à replicação do HIV. A integrase (p31) é outra enzima codificada pelo gene *pol* e tem a função de promover integração do HIV ao genoma do hospedeiro. A protease (p10) é uma enzima envolvida na fisiopatologia da infecção pelo HIV e codificada pelo gene *pol*.(27)(28)

O gene *env* é responsável pela codificação de glicoproteínas do envelope viral. A gp160 é uma proteína precursora, clivada para formar a gp120 e a gp41. A gp120 e a gp41 estão envolvidas no processo de ligação e fusão entre o HIV e as células do hospedeiro.(27)(28)

Figura 3 - Genoma HIV-1.

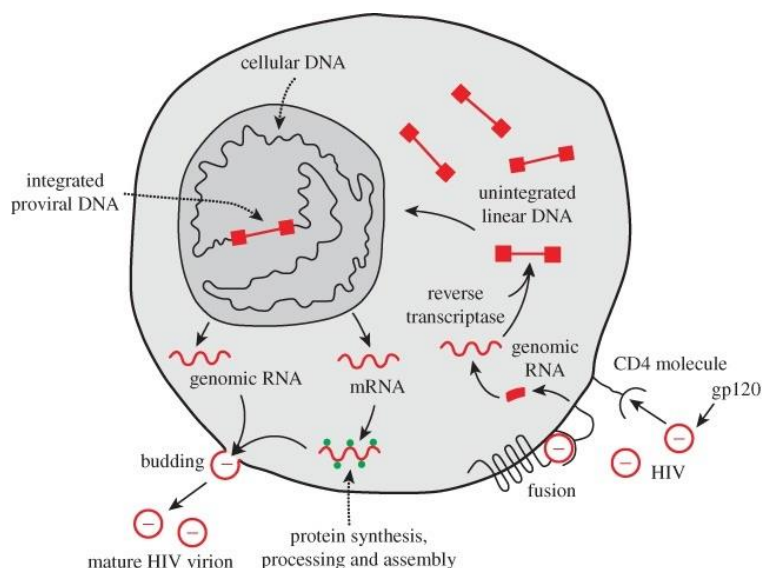
Fonte: Ministério da Saúde (2018)

As principais formas de transmissão do HIV são: vertical (intra-útero, durante o parto ou pela amamentação), sexual, acidentes com material biológico, usuários de drogas injetáveis e transplante de órgãos.(25) A maioria das infecções pelo HIV-1 ocorre por meio das mucosas do trato genital ou retal durante a relação sexual.(29) O principal fator para a transmissão do HIV é a carga viral no sangue do infectado, com uma relação logarítmica direta.(30)

2.3 Fisiopatologia da infecção pelo HIV

O HIV tem como alvo as células que expressam o receptor CD4+ e os receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4: monócitos e macrófagos (CD68+), células T CD4+ e células dendríticas em centros germinativos linfóides e superfícies linfoepiteliais (como vagina, tonsila, reto).(25) A resposta imunológica inata atrai, inicialmente, linfócitos T-CD4+ para o foco da infecção, com a replicação viral é formado um foco de linfócitos T-CD4+ infectados.(29)(31) A partir dessa pequena população de células infectadas, o vírus é disseminado, inicialmente, para os linfonodos locais e depois sistemicamente, atingindo os outros tipos de células e em número suficiente para estabelecer e manter a produção de vírus nos tecidos linfoides.(26)(29)

Figura 4 - Ciclo do HIV. As duas fases da infecção pelo HIV são fusão e integração. O vírus entra nas células CD4+ por meio de um processo de fusão: algumas cepas virais também entram usando correceptores CXCR4 ou CCR5. O provírus se integra ao DNA do hospedeiro e regula o andamento da replicação viral.

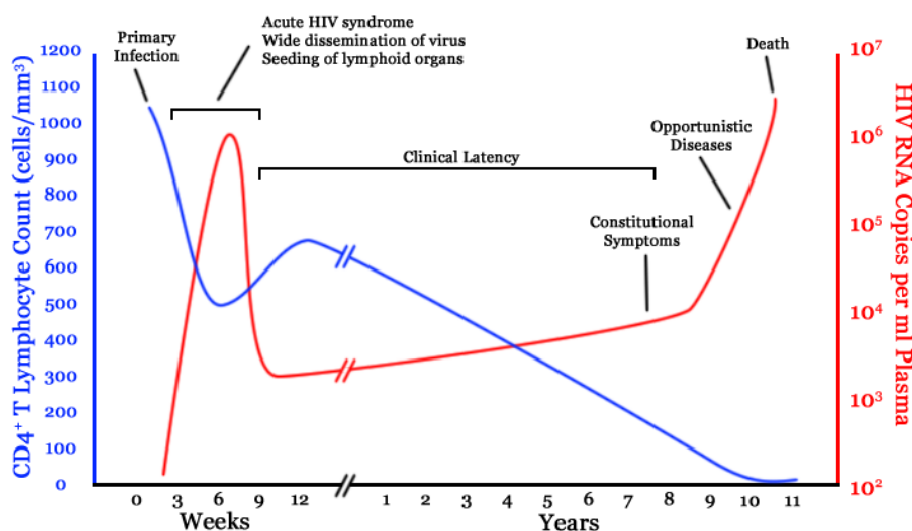


Fonte: Lucas S, Nelson AM (2015)

Na fase inicial da infecção, há uma infecção massiva do sistema linforreticular pelo HIV com perda de células T CD4+, mais grave na mucosa intestinal.(25) Durante a infecção aguda, ocorre uma depleção importante e irreversível de células CD4+ de memória no tecido linfóide associado ao intestino (GALT).(32) Apesar de alguns dados indicarem uma modesta reconstituição imunológica na mucosa gastrointestinal, a terapêutica na fase aguda da infecção surge como uma oportunidade única para se conseguir obter um benefício imunológico duradouro.(33)

Clinicamente, pode haver linfadenopatia e um quadro de mononucleose-like com febre, diarreia, meningoencefalite e pneumocistose pulmonar. Na fase inicial, a carga viral no sangue e nos tecidos é bem alta e ainda não há resposta de anticorpos.(25) Os anticorpos neutralizantes não eliminam o vírus, pois ele tem uma alta frequência de mutação somática, mas a ação dos anticorpos é marcada pela redução da carga viral e recuperação parcial da contagem de células T CD4+ (Figura 2).(26)

Figura 5 - Evolução clínica da infecção pelo HIV em um indivíduo não tratado.



Fonte: Omari M (2010)

A expansão e disseminação sistêmica da doença leva à destruição progressiva de células T CD4+ levando à redução da imunidade. A ativação imune aumenta o número de linfócitos T-CD4+ ativados que servem de alvo para novas infecções, há aumento do número de linfócitos T-CD8+ exercendo controle parcial da infecção, mas não suficiente para impedir progressiva depleção de linfócitos T-CD4+. (29) Nessa fase, pode haver progressão para SIDA, há maior chance de infecções oportunistas e perda do controle imunológico de infecções por vírus oncogênicos, como papilomavírus humano, Epstein-Barr, hepatite B e hepatite C. (35) Também faz parte da patogenia do HIV o dano tecidual direto pela ativação de células mononucleares e dano tecidual sistêmico indireto pela disfunção das células endoteliais e ativação imunológica. (25)

O surgimento de resposta imune celular HIV-específica com síntese de anticorpos anti-HIV leva à queda da carga viral plasmática e à cronicidade da doença. Assim como acontece em outras infecções virais, a primeira classe de anticorpo produzida é a imunoglobulina M (IgM) e, com a cronicidade da infecção, a produção inicial de IgM é substituída pela produção de imunoglobulina G (IgG). (29)

2.4 Diagnóstico da infecção pelo HIV

Os testes utilizados para diagnóstico de HIV podem ser baseados na detecção de anticorpos ou de antígenos. O fluxograma para diagnóstico da infecção deve ser realizado com pelo menos dois testes, o primeiro teste mais sensível, seguido por teste mais específico, objetivando eliminar resultados falso-negativos. Geralmente, os testes iniciais são sorológicos e a elevação da sensibilidade desses testes utilizados fez com que os testes complementares que também detectam anticorpos não sejam considerados os mais adequados para confirmar a infecção em um indivíduo com infecção recente pelo HIV. O ideal é que a infecção recente seja confirmada com testes moleculares.(26)

Além dos testes sorológicos, existem os testes por detecção direta de componentes do vírus, como o antígeno p24, e testes moleculares (TM) que detectam RNA ou DNA pró-viral. A detecção do antígeno p24 do HIV-1, de RNA ou DNA, desempenha um papel importante quando a detecção de anticorpos não é possível.(26) Na infecção aguda, a maioria das pessoas apresentam carga viral elevada associada a ausência de anticorpos, nessa situação os testes moleculares são importantes. Esses testes também são importantes em crianças com idade inferior a 18 meses com exposição perinatal, pois as crianças adquirem anticorpos anti-HIV passivamente.(36)

2.5 Tratamento da infecção pelo HIV

Na falta de tratamento eficaz, a epidemia de HIV teve inicialmente um importante efeito negativo nos indicadores de desenvolvimento, incluindo a expectativa de vida da população.(37) No auge da epidemia de HIV na África Subsaariana, entre 1990 e 2000, a expectativa de vida caiu para 49,5 anos.(38) Em muitos países, HIV e SIDA diminuíram a expectativa de vida em aproximadamente 20 anos.(39) A introdução da TARV em 1996 diminuiu significativamente a mortalidade e as taxas de morbidade.(37) O uso mais difundido de combinação de TARV tem melhorado substancialmente o prognóstico da doença com redução da taxa de mortalidade e melhora na expectativa de vida.(40)

O tratamento da infecção pelo HIV tem dois pontos principais: o momento ideal para iniciar a farmacoterapia e quais medicamentos usar. Atualmente, a TARV tem sido recomendada no estágio inicial da doença, independente da contagem de células T CD4+, pois

evita danos irreversíveis ao sistema imunológico e a outros sistemas orgânicos, melhora a qualidade de vida e reduz o risco de transmissão.(41) A TARV precoce foi associada a uma redução de 44% na morbidade grave do HIV.(42)

Existem diferentes classes de drogas efetivas e com ação em diferentes fases do ciclo viral nas células humanas, elas são usadas combinadas para prevenir resistência às drogas. Em relação aos medicamentos utilizados no início da terapia, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda o uso de três medicamentos combinados. No Brasil, o esquema inicial de preferência deve ser a combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, lamivudina e tenofovir, associados a um inibidor da integrase, dolutegravir.(43)

As medicações utilizadas na TARV reduzem a carga viral sanguínea para níveis indetectáveis em mais de 70% dos indivíduos, permitindo que a contagem de células T CD4+ no sangue aumente para mais perto de níveis normais. Apesar de a carga viral ficar indetectável, ainda não há cura para a infecção pelo HIV; existem níveis baixos difíceis de serem detectados, infecção latente em células mononucleares, podendo haver multiplicação quando a TARV é suspensa.(25)

A toxicidade patológica da TARV foi reduzida com as novas drogas e a experiência do uso. Acidose láctica grave e fatal dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa associada a esteatose hepática microvesicular, atualmente, é rara. As dislipidemias e as síndromes de lipodistrofia ainda são comuns.(44) As toxicidades mais comuns relacionadas a TARV são hepática, renal e cutânea.(25)

Com a restauração do sistema imune ocasionada pela TARV, a redução da carga viral associada ao aumento da contagem de CD4+ e de células T CD8+ podem causar a síndrome inflamatória de reconstituição imunológica.(25)

2.6 Anatomia da retina

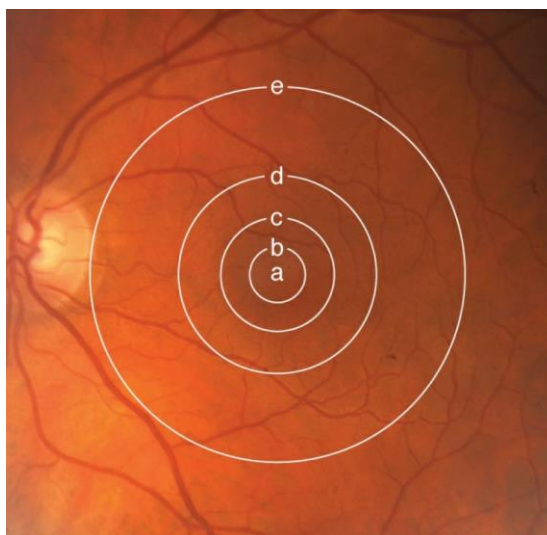
A retina é um tecido derivado do neuroectoderma que reveste o segmento posterior do globo ocular internamente, adere-se firmemente ao disco óptico posteriormente e à ora serrata anteriormente. Tem como principal função transformar o estímulo visual recebido em forma de luz em impulso nervoso que seja levado ao córtex visual. Tem espessura de cerca de

0,4mm próximo ao disco óptico e 0,14mm na periferia e pode ser dividida em retina neurosensorial e epitélio pigmentado da retina.(45)

A mácula é a área central da retina, mede aproximadamente 5,5mm de diâmetro e é centralizada o disco óptico e as arcadas vasculares temporais superior e inferior. Em corte histológico, a mácula apresenta duas ou mais camadas de células ganglionares, sendo responsáveis por metade de todas as células ganglionares na retina.(46)

A região central da mácula (1,5mm de diâmetro) é chamada de fóvea; dentro da fóvea, existe uma região sem vasos retinianos, a zona avascular da fóvea (ZAF). A parte central da fóvea (0,35mm) é a fovéola e, no centro da fovéola, há uma pequena depressão, 150-200µm de diâmetro, conhecida como umbo. Ao redor da fóvea está a parafóvea, um anel de 0,5mm de largura, em que as camadas de células ganglionares, nuclear interna e plexiforme externa são mais espessas. Ao redor dessa zona, está a perifovea, um anel de aproximadamente 1,5mm de largura.(46)

Figura 6 - Retinografia da região macular. A fóvea e fovéola estão no centro da mácula. As letras indicam as bordas de: a=umbo; b=fovéola; c=fóvea; c-d=mácula parafoveal; d-e=mácula perifoveal; e=mácula.



Fonte: McCannel CA, Berrocal AM, Holder GE, Kim SJ, Leonard BC, Rosen RB, *et al* (2019)

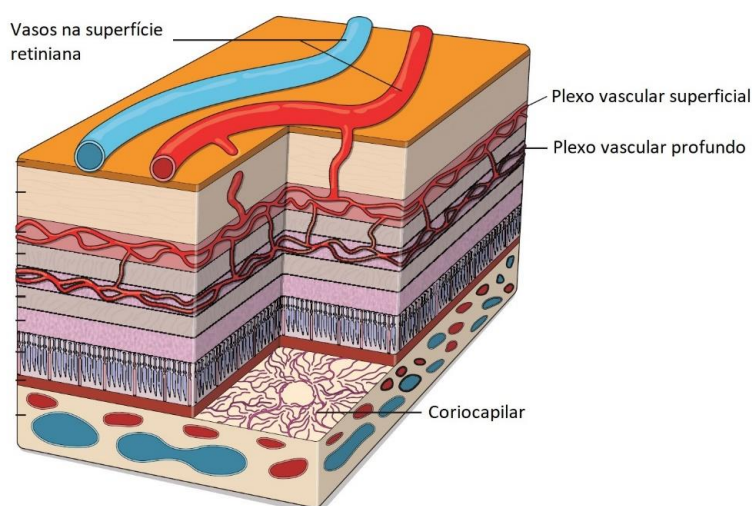
A artéria central da retina é ramo da artéria oftálmica e, ao passar pelo disco óptico, divide-se em 4 ramos, cada um deles supre um quadrante da retina (temporal superior,

temporal inferior, nasal superior e nasal inferior). A retina neurosensorial possui dupla circulação, a interna que é fornecida pelos ramos da artéria central da retina e a externa, por meio da camada coriocalilar. As arteríolas retinianas originadas da artéria central da retina dão origem ao plexo capilar superficial e ao plexo capilar profundo, que suprem a camada de células ganglionares e a camada nuclear interna, respectivamente (Figura 7). (47)

As células endoteliais dos vasos retinianos formam a barreira hematorretiniana interna, camada única de células não fenestradas, cujas junções intercelulares, sob condições fisiológicas, são impermeáveis a macromoléculas. A camada nuclear externa e as outras camadas restantes da retina são perfundidas pela coroide.(47)

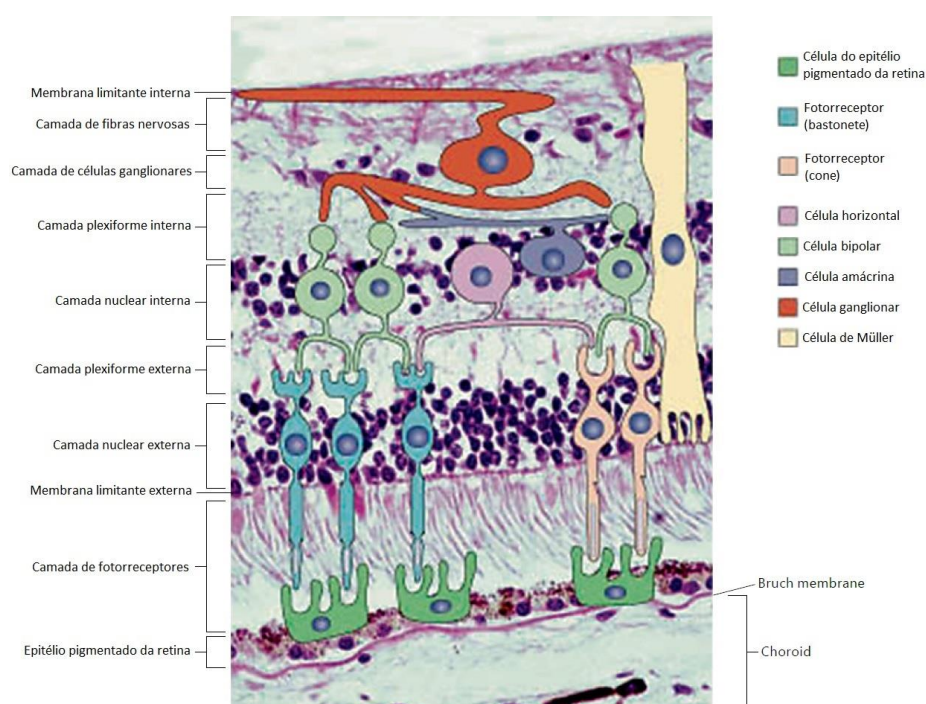
A coroide faz parte do tecido uveal e é responsável pela nutrição da retina externa. A coriocalilar é a camada mais interna da coroide, formada por uma camada de capilares externa ao EPR. As paredes dos vasos são extremamente finas e contêm múltiplas fenestrações, especialmente na superfície voltada para a retina. Os vasos das camadas média e externa da coroide não são fenestradas. A coroide tem alto fluxo sanguíneo, o sangue venoso que sai da coroide ainda tem uma tensão de oxigênio muito alta. As células do EPR estão anatomicamente associadas com os coriocalilares, portanto, expostas a altas tensões de oxigênio, aumentando o risco de dano oxidativo. O fluxo rápido na coroide é importante para dissipar o calor, removendo energia térmica obtida pela absorção da luz.(46)

Figura 7 - Origem e localização do plexo vascular superficial e plexo vascular profundo na retina.



A retina neurosensorial fica entre o epitélio pigmentado da retina (EPR) e o corpo vítreo. Pode ser dividida em nove camadas: camada de fotorreceptores (a mais externa), membrana limitante externa, camada nuclear externa, camada plexiforme externa, camada nuclear interna, camada plexiforme interna, camada de células ganglionares, CFNR e membrana limitante interna (Figura 6).(48)

Figura 8 - Fotomicrografia da retina combinada com um diagrama das células retinianas pertinentes. As camadas da retina são identificadas à esquerda e os diferentes tipos de células à direita.



Fonte: Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC (2015)

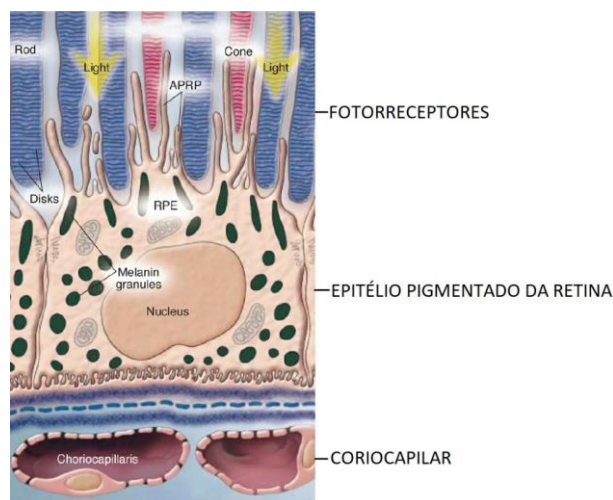
A luz que entra no olho deve atravessar todas as camadas da retina neurosensorial para atingir os fotorreceptores e iniciar a transdução do impulso nervoso responsável pela visão. A camada de fotorreceptores é composta pelos segmentos externos e internos dos cones e bastonetes. O segmento externo contém pilhas de discos com moléculas de pigmento visual e é conectado com segmento interno por meio de um cílio. O segmento interno é dividido em zona elipsoide, rica em mitocôndrias, e mióide, onde ficam os complexos de Golgi e ribossomos.(49)

A membrana limitante externa separa a camada de fotorreceptores da camada nuclear externa, composta pelo corpo celular das células cones e bastonetes. A camada plexiforme externa é formada pelos axônios das células fotorreceptoras e suas sinapses com as células bipolares. A camada nuclear interna é composta por diferentes células. As células bipolares conectam os fotorreceptores aos dendritos. As células horizontais regulam a transdução do sinal por meio de conexão entre cones, bastonetes e células bipolares. As células amácrinas fazem sinapses entre células bipolares, ganglionares ou bipolar/ganglionar. As células de Müller são células gliais estruturais importantes para todas as camadas retinianas. Os corpos celulares dessas células compõem a camada nuclear interna.(50)

Os axônios das células bipolares e amácrinas se conectam aos dendritos das células ganglionares na camada plexiforme interna. A camada de células ganglionares é formada pelos núcleos das células e seus axônios formam a CFNR. A membrana limitante interna é a camada mais superficial da retina formada por prolongamento das células de Müller.(48) Os capilares peripapilares radiais (RPC) correspondem aos vasos mais superficiais da CFNR. (51)

O EPR é formado por uma monocamada de células hexagonais firmemente fixadas entre si por uma série de complexos juncionais laterais. As zônulas ocludentes e as zônulas aderentes não só fornecem estabilidade estrutural, mas também desempenham um papel importante na manutenção da barreira hematorretiniana externa. Cada célula do EPR tem um ápice e uma base; a porção apical envolve os segmentos externos das células fotorreceptoras com processos vilosos. As células do EPR são ricas em melanossomos no citoplasma, importantes na absorção de luz (Figura 8).(46)(47) As células do EPR são importantes para a manutenção da retina neurosensorial por meio da nutrição das camadas externa, facilitando a difusão de nutrientes a partir da coroide, e remoção de resíduos formados na camada de fotorreceptores.(48)

Figura 9 - Epitélio pigmentado da retina, fotorreceptores internamente e coriocapilar externamente.



Fonte: McCannel CA, Berrocal AM, Holder GE, Kim SJ, Leonard BC, Rosen RB, *et al* (2019)

2.7 Alterações retinianas pelo HIV

Na década de 1980, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) causava classicamente Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e resultava em alta taxa de mortalidade.(37) Os indivíduos eram muito vulneráveis a infecções oportunistas, como a retinite por citomegalovírus (CMV), que pode se manifestar de maneira grave e levar a cegueira.(52) A introdução da terapia antirretroviral (TARV) em 1996 diminuiu significativamente a mortalidade e as taxas de morbidade.(37) Embora a deficiência visual induzida pelo CMV tenha sido reduzida com a TARV, a estabilização do sistema imunológico e aumento da expectativa de vida ainda podem levar a distúrbios estruturais e funcionais nos olhos.(53)

Alguns estudos demonstraram que indivíduos com ausência de anticorpos para a proteína p24 do HIV e contagem de células CD4+ abaixo de 200 células/ μ l são mais propensos a ter microangiopatia, indicando estágio mais avançado de imunodeficiência,(54) assim como a relação positiva entre microangiopatia retiniana e maior carga viral do HIV-1.(55) Timothy *et al* sugeriu que a microangiopatia retiniana do HIV também pode se desenvolver em indivíduos sem condição indicadora de SIDA.(56) A terapia antirretroviral suficiente para suprimir a replicação do HIV e aumentar as células T CD4+ para > 100 células / μ l pode reduzir, mas não eliminar, o risco de distúrbio neuroretiniano do HIV.(57)

A infecção crônica pelo HIV pode levar a dano endotelial e a toxicidade da terapia antirretroviral provavelmente contribui para esse dano, tendo como consequências a proliferação da camada íntima e estenose vascular, por exemplo. Revisão sistemática mostrou que biomarcadores, como D-dímero, P-selectina e tPA, indicam ativação endotelial e coagulação e podem representar biomarcadores úteis para a predição de desfechos tromboembólicos em indivíduos infectados pelo HIV.(58)

A ativação imunológica (com alteração metabólica e geração de radicais de oxigênio) e a disfunção endotelial (predispondo a obstrução de pequenos vasos) são apontadas como fatores envolvidos no aumento da incidência de doenças crônicas não definidoras de SIDA: doença isquêmica do coração, acidente vascular encefálico, fibrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, tromboembolismo venoso, distúrbios neurocognitivos, osteopenia óssea e fraturas.(25)

O segmento posterior do olho, representado pela retina, coróide e nervo óptico, está susceptível a alterações em indivíduos infectados pelo HIV. Essas alterações podem ser divididas em causas não infecciosas e infecciosas. Distúrbios ocasionados pelo HIV, como retinopatia do HIV e alterações no nervo óptico, seriam os não-infecciosos, enquanto as lesões causadas por infecções oportunistas, como citomegalovírus, sífilis e toxoplasmose, seriam classificadas como infecciosas.(59)

A retinopatia do HIV é uma doença microvascular não infecciosa caracterizada por afetar os pequenos vasos, podendo causar isquemia focal da retina e formação de lesões clinicamente detectáveis, como exsudatos algodónosos, microaneurismas, hemorragias retinianas, manchas de Roth, telangiectasias vasculares e áreas de não-perfusão capilar.(4)(55)(59) Mesmo com a TARV tendo mudado o quadro do envolvimento ocular de indivíduos portadores do HIV, a microangiopatia ainda é a manifestação retiniana mais comum nesses indivíduos.(55) Ela afeta entre 40% e 60% dos indivíduos HIV-positivos.(60) Um estudo, demonstrou a presença de retinopatia por HIV como um fator de risco independente significativo para mortalidade.(56)

Figura 10 - Retinografia evidenciando microangiopatia pelo HIV com exsudatos algodonosos e hemorragias retinianas.



Fonte: Faria e Arantes TE (2010)

Exsudatos algodonosos são os achados mais precoces e ocorrem em aproximadamente 50-60% dos indivíduos com doença avançada.(4)(61) Eles representam infartos da camada de fibras nervosas e não costumam causar baixa de visão.(4) O mecanismo exato responsável por essa isquemia ainda não está totalmente elucidado. Estudos histopatológicos dos pequenos vasos da retina em indivíduos com SIDA revelaram edema das células endoteliais, duplicação da lâmina basal, vasoconstrição, vasodilatação, perda de pericitos e depósitos de imunocomplexos no endotélio vascular, essas alterações foram mais encontradas próximo aos exsudatos algodonosos.(62)(63) Postula-se ainda que haja infecção de células endoteliais pelo HIV e aumento dos níveis de fibrinogênio, o que causa eventos de coagulação focais e, conseqüentemente, oclusão de capilares.(64) Microangiopatia trombótica pode ocorrer em indivíduos infectados pelo HIV, principalmente em indivíduos com baixas contagens de linfócitos T CD4+.(65)

Microaneurismas não são frequentemente evidenciados pelo exame clínico, mas ocasionalmente podem ser visíveis na angiofluoresceinografia (AF).(60) Avaliação com AF foi realizada em quatro indivíduos portadores do HIV sem anormalidades microvasculares ao exame oftalmoscópico indireto e foram encontrados microaneurismas nos quatro ramos principais da artéria central da retina nos dois olhos dos quatro indivíduos. Em nenhum

indivíduo foram vistas áreas de não perfusão, nem vazamento focal. Achados semelhantes às alterações precoces da retinopatia diabética.(61)

Indivíduos com doença avançada ($CD4^+ < 100$ células/ μ l) estão sob maior risco de desenvolvimento de retinopatia do HIV.(65) A prevalência de microvasculopatia é inversamente proporcional à contagem de linfócitos T $CD4^+$.(60) a maioria dos casos de doença retiniana é vista em indivíduos contagem de linfócitos T $CD4^+$ menor ou igual a 100 células/ μ l.(52) A TARV reduz a incidência de lesões de fundo de olho, independente da contagem de linfócitos T $CD4^+$.(66) Outras alterações microestruturais retinianas associadas ao HIV são relatadas, como aumento da atividade fagocitária do epitélio pigmentado da retina e *down-regulation* nos genes dos cone retinianos.(67)

A maioria dos indivíduos com microvasculopatia do HIV é assintomática.(60) Ocasionalmente, exsudato algodinoso na região macular pode causar escotoma e maculopatia isquêmica pode levar à perda abrupta da visão.(60)(68) Não há indicação de tratamento para a retinopatia do HIV e a microvasculopatia pode ser considerada um marcador de indivíduos com grave comprometimento da imunidade, população sob risco de infecções oportunistas.(60)

Estudo com eletrorretinografia multifocal mostrou atraso generalizado da latência em indivíduos HIV-positivos, principalmente naqueles com baixa contagem de linfócitos T $CD4^+$ (< 100 células/ μ l). Estes achados sugerem disfunção difusa precoce da retina interna como resultado de doença grave do HIV.(69) A eletrorretinografia multifocal é capaz de mensurar a função tanto da retina interna como da externa, é usada para localizar danos focais na retina e tem sido considerada uma ferramenta de diagnóstico confiável.(70)

Mesmo após a introdução da TARV de alta potência, indivíduos infectados pelo HIV têm apresentado alteração da função visual, ainda que lesões fundoscópicas ou infecções oportunistas oculares estejam ausentes.(2)(3)(71)(72) Estudos descreveram a presença de déficits visuais em indivíduos com exame clínico normal e sem história de retinite infecciosa por meio de métodos de avaliação da função visual, como eletrorretinografia multifocal,(69) teste de sensibilidade ao contraste,(2) perimetria Humphrey 24-2(2) e FDT.(8)

Pesquisa multicêntrica realizada com 1351 indivíduos diagnosticados com SIDA segundo protocolo do *Centers for Disease Control and Prevention*(73) e sem retinite avaliou a função visual por meio de teste de sensibilidade ao contraste pelo método de Pelli-Robson e perimetria automatizada acromática Humphrey 24-2. A disfunção visual predominante foi a perda de campo visual. Em relação a função de sensibilidade ao contraste, 12% dos indivíduos ficaram abaixo do percentil 2,5.(2)

Utilizando a tomografia de coerência óptica modelo Stratus, estudo de caso-controle foi capaz de detectar significativa diminuição da espessura da CFNR em indivíduos HIV-positivos em comparação com indivíduos sem a infecção. Quando divididos os indivíduos de acordo com a contagem de linfócitos T CD4+ (maior ou menor que 100 células/ μ l), apenas o grupo com contagem menor que 100 apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle. Também são fatores importantes para danos retinianos a duração do tempo com contagem de CD4+ baixa e a carga viral.(10)

2.8 Tomografia de coerência óptica

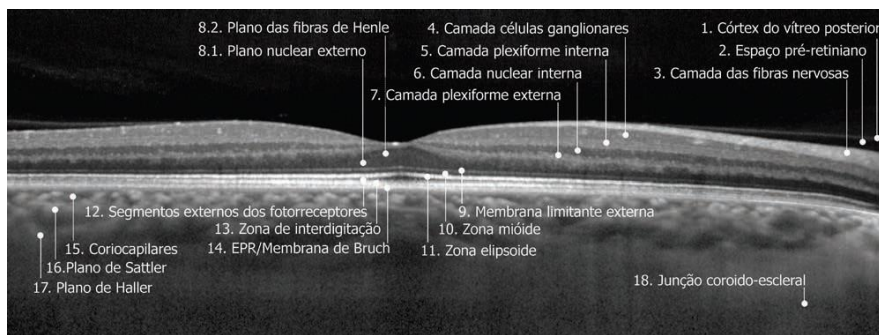
A Tomografia de Coerência Ótica (OCT) revolucionou a prática da Oftalmologia do século XXI. Na prática clínica, a OCT é utilizada para observar estruturas em corte transversal semelhante a um corte histológico *in vivo*. A tecnologia da OCT evoluiu bastante desde os primeiros aparelhos que utilizavam a tecnologia *time domain* OCT (TD-OCT). Na TD-OCT, as informações são adquiridas por meio de uma fonte de diodo que produz luz de baixa coerência e o interferômetro de Michelson, o feixe de luz produzido é dividido em dois componentes – feixe de referência e feixe de varredura, o primeiro é direcionado a um espelho de referência móvel situado a distância conhecida, enquanto o último é direcionado para o olho. Os feixes refletidos são então combinados e o padrão de interferência produzido fornece informação sobre a distância e as características ópticas das estruturas examinadas.(11)

Com o avanço da tecnologia, surgiram as OCT *spectral domain* (SD-OCT) que utiliza um espelho de referência estacionário e tem o sinal da OCT captado por um espectrômetro como detector ou pela variação dos comprimentos de onda da fonte de luz.(11)(75) A vantagem da SD-OCT é a maior velocidade de aquisição de imagens e melhor resolução das imagens. A SD-OCT pode ser até 100 vezes mais rápido que a TD-OCT. Mais recentemente, surgiu uma nova tecnologia de OCT que é denominada *swept-source* OCT, o sistema de aquisição de imagem

apresenta velocidade de aquisição ainda maior, consegue melhor qualidade em imagens de tecidos oculares mais profundos e permite adquirir uma imagem tridimensional macular em 0,6 segundos, enquanto a SD-OCT demora 2,6 segundos. Isto tem bastante importância em doentes com baixa visão e que têm dificuldade em fixar o olhar.(74)(75)(76)

A OCT adquiriu grande importância no estudo da retina. Fornece imagens da retina com elevada resolução, sendo possível identificar as camadas da retina pela diferença de refletividade entre elas (Figura 9).(77) A análise qualitativa da imagem deve ocorrer de forma a associar as estruturas vistas na imagem com a anatomia normal da retina, ordenando desde a interface vitreorretiniana até a coroide.(78) A análise quantitativa permite, por meio da segmentação das camadas retinianas, avaliar medidas de espessura, volume e topografia das diversas regiões anatômicas com elevada reprodutibilidade.(79)

Figura 11 - Tomografia de coerência óptica da retina com identificação das camadas retiniana e da coroide.



Fonte: Carneiro Â (2016)

2.9 Angiografia por tomografia de coerência óptica

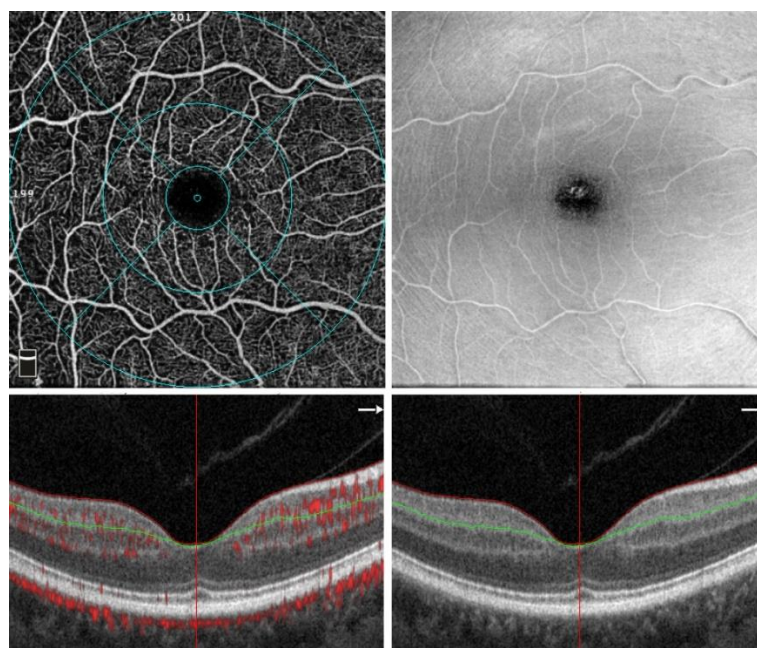
A angiografia por tomografia de coerência óptica é uma técnica de imagem não invasiva que une as informações de varreduras tridimensionais da circulação retiniana e coriocapilar para detectar o fluxo sanguíneo endoluminal.(74) A OCTA aplica varredura de OCT de alta velocidade para detectar o movimento dos eritrócitos dentro dos vasos e construir um mapa de fluxo sanguíneo pela análise de correlação entre as varreduras.(12)(80)

O algoritmo *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography* (SSADA) melhora o sinal da imagem com redução dos ruídos, por meio da divisão do espectro do sinal em quatro partes, sendo a média dos quatro sinais o resultado. A varredura de uma área da retina gera uma representação volumétrica do fluxo sanguíneo da membrana limitante interna até a coroide e permite visualização direta de vasos sanguíneos normais e anormais.(80)

A OCTA se baseia no princípio do olho imóvel, em que apenas as células sanguíneas são as estruturas móveis quando comparadas fotos em sequência.(81) São realizados escaneamentos rápidos ortogonais, horizontal e vertical, para cada olho e, então, são mesclados a fim de minimizar o artefato de movimento.(82) Esta forma de avaliação é baseada em amplitude e analisada pelo algoritmo (SSADA). Ele detecta movimento no lúmen dos vasos sanguíneos pela medida de variação da amplitude do sinal de OCT refletido entre cortes seccionais consecutivos.(81)(83) O sistema AngioVue OCTA utiliza a tecnologia *spectral domain*, fonte de laser diodo de 840nm e o algoritmo SSADA. A taxa de varredura de 70kHz permite que a angiografia seja realizada em um volume de 3 x 3mm em três segundos.(80)(84)

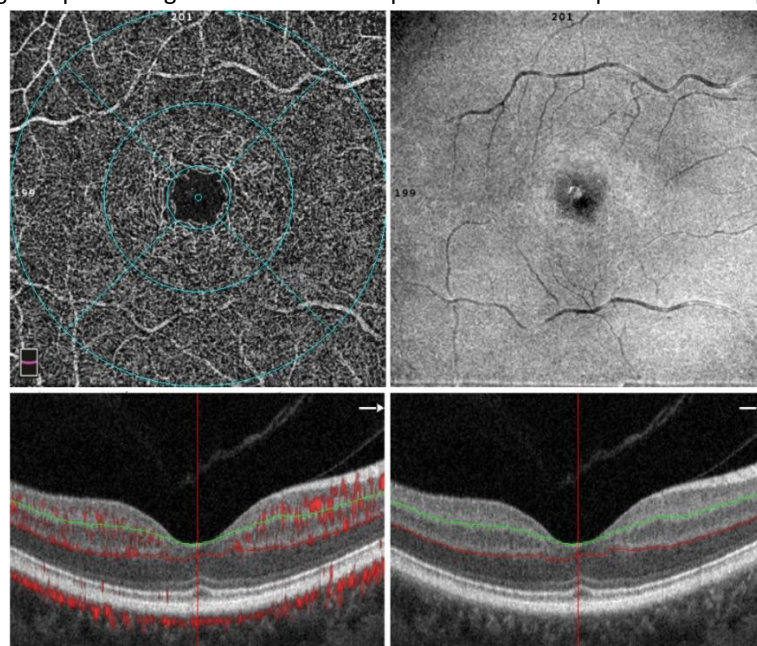
A OCTA fornece visualização em boa resolução da vascularização da retina e coroide em diferentes profundidades, importante para avaliação de doenças vasculares da retina (Figura 11).(14) Além de fornecer detalhes anatômicos aprimorados, a OCTA gera dados sobre o fluxo vascular, importantes para a compreensão da perfusão do tecido na ausência de alterações morfológicas visíveis. Os dados de perfusão fornecidos pela OCTA podem ser importantes no diagnóstico e acompanhamento de doenças oftalmológicas, como glaucoma, neuropatia óptica isquêmica, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética e oclusão da veia retiniana.(80)

Figura 12 - Angiografia por tomografia de coerência óptica mostrando o plexo vascular superficial da retina.



Fonte: Exame realizado em um dos indivíduos do grupo HIV desse estudo.

Figura 13 - Angiografia por tomografia de coerência óptica mostrando o plexo vascular profundo da retina.



Fonte: Exame realizado em um dos indivíduos do grupo HIV desse estudo.

Alterações estruturais da microangiopatia do HIV podem ser evidenciadas pela OCTA em indivíduos com exame fundoscópico e retinografia normais. Essas alterações incluem

aumento da tortuosidade vascular e do espaçamento intercapilar. Isso destaca a melhor sensibilidade da OCTA na detecção de microangiopatia do HIV em comparação com técnicas convencionais de imagem devido à visualização aprimorada da microanatomia retiniana.(18)

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida por meio de estudo transversal, observacional e analítico, realizado no setor Polo de Retina da Fundação Altino Ventura, Recife - Pernambuco no período de Agosto 2018 a Novembro de 2020. A amostra do estudo totalizou 25 indivíduos no grupo de portadores de HIV e 25 no grupo controle, os participantes foram recrutados no ambulatório de Infectologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura (nº 1.795.280 em 27/10/2016) (anexo 1) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco – Centro de Ciências da Saúde/UFPE (nº 2.315.921 em 05/10/2017). Após explicação da pesquisa, os indivíduos que concordarem em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Critérios de inclusão:

- Indivíduos infectados pelo HIV;
- Uso de terapia antirretroviral há pelo menos 6 meses;
- Contagem de linfócitos T CD4+ superior a 100 células/ μ l desde o diagnóstico de infecção pelo HIV;
- Idade entre 20 e 65 anos;
- Acuidade visual corrigida melhor ou igual a 20/25;
- Capacidade de entender os procedimentos do estudo;
- Aceitar a participação no estudo por meio de assinatura do termo de consentimento informado.

Critérios de exclusão:

- Presença de sinais oftalmoscópicos ou história clínica de retinopatia infecciosa, microangiopatia, retinopatia diabética, retinopatia hipertensiva, degeneração macular relacionada à idade ou outras maculopatias;
- Sinais oftalmoscópicos de neuropatia óptica glaucomatosa, incluindo assimetria de escavação maior que 0,2, relação escavação/disco maior que 0,5, presença de diminuição localizada da rima neural ou hemorragia de disco óptico;
- História e/ou evidência clínica de neuropatia óptica;

- Pressão intraocular maior que 22mmHg;
- Erro refracional maior que 4,0 dioptrias esféricas;
- História de trauma ou cirurgia intraocular prévia;
- Indivíduos em uso de terapia imunossupressora sistêmica ou quimioterapia;
- Evidência de alterações neurológicas que pudessem afetar as medidas da OCT, como doença infecciosa ou degenerativa do sistema nervoso central.

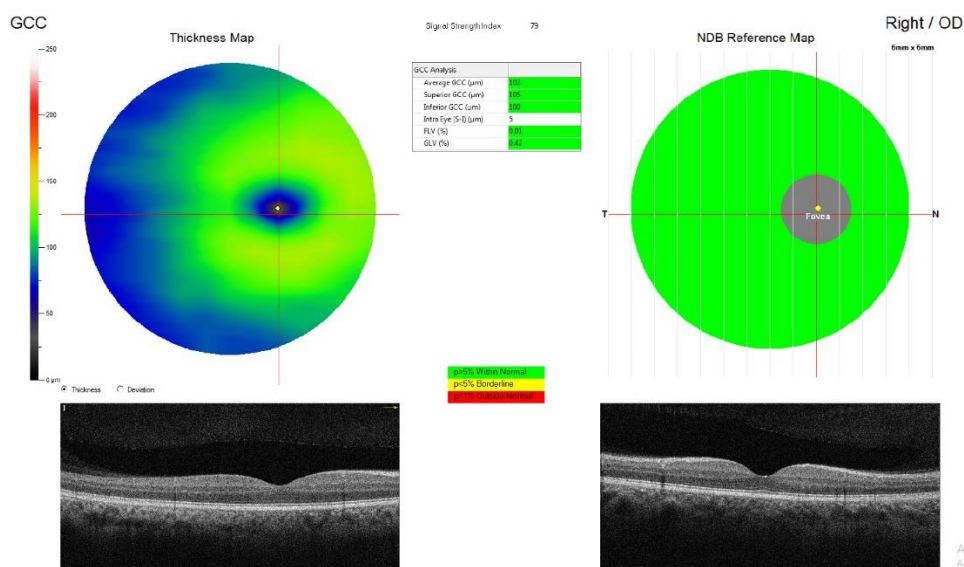
Os participantes do estudo foram submetidos a anamnese no ambulatório de Infectologia do HC-UFPE, pesquisa do histórico clínico dos indivíduos foi realizada junto ao indivíduo e nos prontuários do HC-UFPE. Dosagem de carga viral e linfócitos T CD4+ faz parte da rotina de acompanhamento ambulatorial desses indivíduos, analisados os valores de todo o período de acompanhamento dos indivíduos desde o diagnóstico, assim como o tempo de uso de TARV.

Os participantes recrutados no HC-UFPE foram encaminhados para avaliação oftalmológica no ambulatório da Fundação Altino Ventura. O exame oftalmológico foi composto por medida da acuidade visual com melhor correção óptica usando a tabela ETDRS, avaliação dos reflexos pupilares à luz, exame ocular externo, exame da motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia de segmento anterior com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia sob midríase por oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo.

Após o exame oftalmológico, os participantes foram submetidos ao exame de SD-OCT e OCTA, utilizando o sistema AngioVue OCTA (RTVue XR Avanti; Optovue, Fremont, California, USA). Os dados foram obtidos através do software disponível no sistema AngioVue, o AngioAnalytics (versão 2017.1.0.151). As imagens foram capturadas por um técnico treinado e um único médico oftalmologista experiente fez a análise das imagens e dos parâmetros fornecidos pelo software. Com o objetivo de garantir a reprodutibilidade do exame, foram realizadas três imagens de cada área estudada e utilizada a média das aferições para a análise estatística. Considerados apenas exames com *Scan Quality* maiores e iguais a 5/10. Exames com qualidade de imagem insuficiente devido à má fixação, opacidade de meios ou artefatos foram desconsiderados. As imagens utilizadas foram as de dimensão de 6,0 x 6,0mm centradas na fóvea e de 4,5 x 4,5mm centradas no nervo óptico.

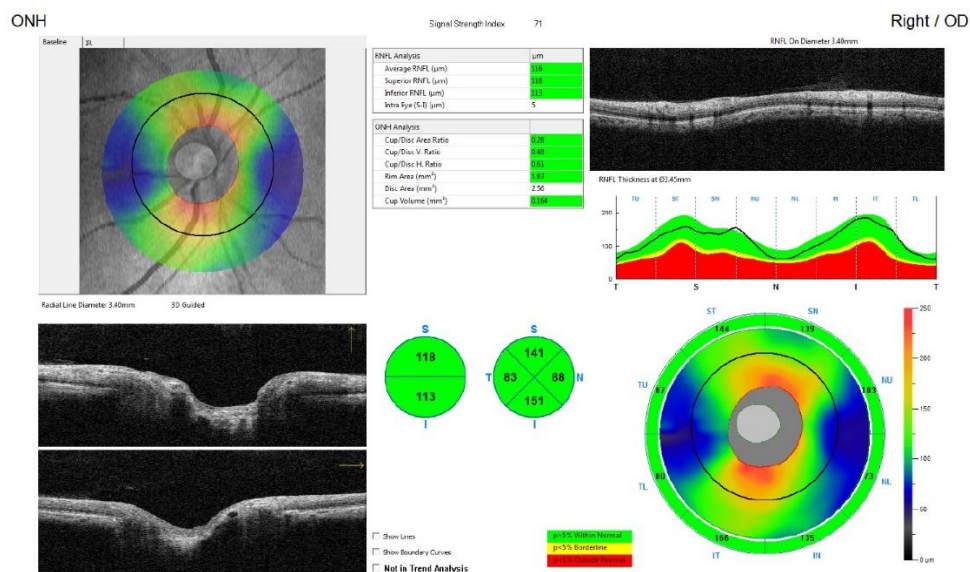
Por meio do exame SD-OCT, foram obtidas imagens da camada de células ganglionares (Figura 14) e da camada de fibras nervosas da retina (Figura 15) com quantificação da espessura dessas camadas. Combinada com a OCTA, foram obtidos dados de densidade vascular superficial e profunda da mácula (fóvea, parafóvea e perifóvea), espessura macular, para e perifoveal (Figura 16), densidade vascular da cabeça do disco óptico e peripapilar e a sua espessura, área da ZAF, área de fluxo e não fluxo da coriocapilar e da retina externa.

Figura 14 - Exame de tomografia de coerência óptica com mapa de espessura da camada de células ganglionares da retina.



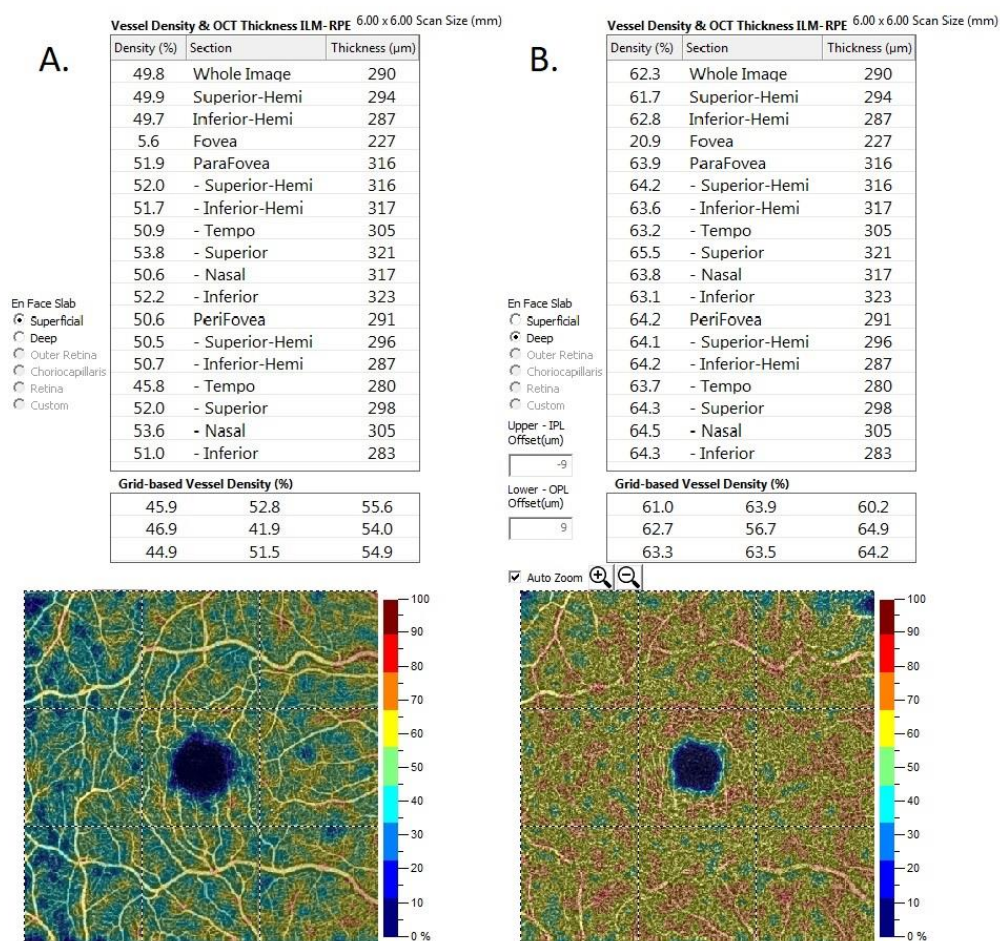
Fonte: Exame realizado em um dos indivíduos do grupo HIV desse estudo.

Figura 15 - Exame de tomografia de coerência óptica com mapa de espessura da camada de fibras nervosas da retina.



Fonte: Exame realizado em um dos indivíduos do grupo HIV desse estudo.

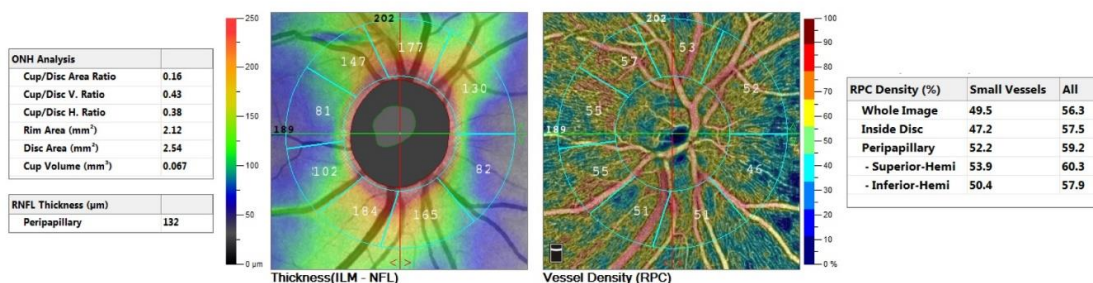
Figura 16 - Exame de angiografia por tomografia de coerência óptica com a quantificação da densidade vascular superficial e profunda da mácula e espessura macular.



Fonte: Exame realizado em um dos indivíduos do grupo HIV desse estudo.

Para a obtenção da OCTA do disco óptico e região peripapilar radial, foram realizados dois escaneamentos ortogonais, um horizontal e outro vertical, com área de 4,5 x 4,5mm centrados na cabeça do disco óptico. A margem do disco óptico é detectada automaticamente, baseada na abertura da membrana de Bruch e a cabeça do disco, e a sua rima é medida neste plano. Os RPC são determinados na OCTA em um diâmetro de 3,4mm da cabeça do disco óptico e 0,75mm de largura entre as linhas internas e externas.(51)

Figura 17 - Imagem do exame de um indivíduo do grupo HIV para avaliação do disco óptico e sua densidade capilar (*HD Angio Disc*).



Fonte: Exame realizado em um dos indivíduos do grupo HIV desse estudo.

3.1 Análise estatística

Os dados foram coletados e organizados em uma planilha no programa Microsoft Excel 2016, versão 16.16.5 e analisados através do programa *Statistical Package for the Social Science*, SPSS, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA, 2017). A significância para toda a análise estatística foi considerada admitindo-se como índice de confiança 5% (p-valor<0,05) para rejeição da hipótese de nulidade.

Os indivíduos do grupo controle não tinham infecção pelo HIV e foram pareados para gênero e idade com o grupo HIV, as variáveis foram comparadas entre os grupos pelos testes de qui-quadrado e análise de variância (ANOVA), respectivamente. Para a análise estatística das variáveis dos exames, foram escolhidos apenas os exames realizados em olho direito, essa escolha foi feita por meio de sorteio.

Os dados foram avaliados quanto à normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov e definida a simetria da distribuição. Os resultados das variáveis numéricas normalmente distribuídas foram expressos pela média e desvio padrão. Os resultados das variáveis numéricas sem distribuição normal foram expressos pela mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas pela frequência absoluta e relativa. Para diferença das médias entre os grupos HIV e controle, foi utilizado o teste t de Student quando as variáveis apresentavam distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as variáveis que não seguiam distribuição normal. Quando encontrada diferença estatisticamente significativa da variável dependente entre os grupos HIV e controle, teste de regressão múltipla foi aplicado para avaliar a influência conjunta da idade nessa variável.

4 RESULTADOS

A amostra do estudo totalizou 50 indivíduos e 50 olhos, visto que apenas o olho direito foi considerado na análise. O grupo HIV foi composto por 25 indivíduos, dos quais 12 (48,0%) eram do gênero feminino e 13 (52,0%) do gênero masculino, a média de idade nesse grupo foi de $45,3 \pm 9,0$ anos. O grupo controle tinha 25 indivíduos, sendo 14 (56,0%) do gênero feminino e 11 (44,0%) do gênero masculino, a média de idade nesse grupo foi de $40,6 \pm 8,6$ anos. Entre os dois grupos não houve diferença em relação à idade ($p=0,068$) e gênero ($p=0,571$). A média da dosagem de linfócitos T CD4+ no diagnóstico da infecção foi de $514,9 \pm 456,1$ células/ μ l, o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV no grupo HIV foi em média $159,5 \pm 92,1$ meses e a média do tempo de uso de TARV foi de $137,2 \pm 84,2$ meses (Tabela 1).

A análise da densidade vascular retiniana nos dois grupos, mostrou que o grupo HIV tem menor densidade vascular nas regiões perifoveal temporal e perifoveal inferior do plexo superficial, com significância estatística na diferença entre os grupos. Já no plexo profundo, não houve diferença na densidade vascular entre os grupos. Apesar de nem todas apresentarem significância estatística; em todas as regiões, exceto no plexo superficial na região foveal, a densidade vascular foi menor no grupo HIV comparado ao grupo controle (Tabela 2). Teste de regressão múltipla mostrou não haver influência conjunta da idade com a infecção pelo HIV nas variáveis densidade vascular perifoveal temporal e perifoveal inferior.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos participantes do estudo.

Característica	HIV	Controle	p-valor
Número de sujeitos	25	25	
Idade, em anos			
média $\pm$ DP	$45,3 \pm 9,0$	$40,6 \pm 8,6$	0,068*
mínimo - máximo	29,0 - 62,0	29,0 - 58,0	
Gênero [n (%)]			
Feminino	12 (48,0%)	14 (56,0%)	0,571*
Masculino	13 (52,0%)	11 (44,0%)	

Linfócitos T CD4+ no diagnóstico, células/ μ l		
média $\pm$ DP	514,9 $\pm$ 456,1	NA
mínimo - máximo	153,0 - 1489,0	
Tempo do diagnóstico de infecção pelo HIV, em anos média $\pm$ DP		
mínimo - máximo	12,8 $\pm$ 8,0 3,0 - 30,8	NA
Tempo em uso TARV, em anos		
média $\pm$ DP	11,0 $\pm$ 7,2	NA
mínimo - máximo	2,0 - 29,0	

DP=desvio padrão; μ l=microlitro; TARV=terapia anti-retroviral; NA=não aplicável; *=teste "t" de Student

Tabela 2 - Densidade vascular retiniana superficial e profunda dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

Densidade Vascular (%)	HIV (n=25)	Controle (n=25)	p-valor
<u>Plexo superficial</u>			
Total do plexo ^b	49,7 (46,0 - 53,0)	51,6 (49,8 - 52,4)	0,119**
Foveal ^a	20,6 $\pm$ 6,5	20,0 $\pm$ 8,2	0,783*
Parafoveal ^b	53,0 (47,1 - 54,0)	53,8 (51,5 - 55,1)	0,173**
Temporal ^b	51,5 (48,1 - 54,5)	53,4 (51,8 - 54,9)	0,112**
Superior ^b	52,3 (44,8 - 56,0)	54,4 (52,5 - 55,8)	0,183**
Nasal ^b	50,5 (45,2 - 54,5)	52,4 (50,1 - 54,1)	0,219**
Inferior ^b	52,9 (48,9 - 57,0)	53,6 (52,0 - 55,6)	0,415**
Perifoveal ^b	50,4 (46,7 - 53,0)	52,5 (50,5 - 53,0)	0,059**
Temporal ^b	46,8 (41,1 - 49,2)	48,4 (46,8 - 50,0)	0,044**
Superior ^b	50,7 (47,3 - 52,6)	52,0 (50,4 - 53,3)	0,132**
Nasal ^b	54,1 (51,0 - 56,8)	55,5 (54,1 - 57,1)	0,105**
Inferior ^a	50,0 $\pm$ 4,4	52,4 $\pm$ 2,3	0,027*
<u>Plexo profundo</u>			
Total do Plexo ^a	50,5 $\pm$ 6,5	53,2 $\pm$ 5,1	0,110*

Foveal ^a	35,7 ± 7,5	36,1 ± 8,9	0,872*
Parafoveal ^a	54,4 ± 5,3	56,8 ± 3,7	0,082*
Temporal ^b	53,1 (50,5 - 60,6)	58,4 (56,2 - 60,3)	0,089**
Superior ^b	54,6 (49,3 - 59,4)	56,6 (54,4 - 58,4)	0,204**
Nasal ^a	55,8 ± 4,9	57,5 ± 3,8	0,183*
Inferior ^a	53,4 ± 5,5	55,5 ± 4,1	0,127*
Perifoveal ^a	51,8 ± 7,1	54,6 ± 5,3	0,125*
Temporal ^a	54,0 ± 5,6	56,7 ± 4,3	0,072*
Superior ^a	51,4 ± 8,2	54,7 ± 5,1	0,096*
Nasal ^a	50,4 ± 7,9	52,9 ± 6,4	0,223*
Inferior ^b	49,3 (44,5 - 58,1)	55,0 (50,6 - 58,7)	0,285**

^a média (desvio padrão); ^b mediana (percentis 25 - 75); * teste “t” de Student; ** teste de Mann-Whitney

A espessura da região macular foi avaliada nas regiões foveal, parafoveal e perifoveal. Não houve diferença significativa da espessura retiniana entre o grupo de indivíduos infectados pelo HIV e o grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3 - Espessura foveal, parafoveal e perifoveal dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

	HIV (n=25)	Controle (n=25)	
Espessura (μm)	Média ± DP	Média ± DP	p-valor
Foveal	255,4 ± 21,6	247,3 ± 18,5	0,169*
Parafoveal	326,4 ± 13,8	327,7 ± 12,0	0,720*
Perifoveal	283,5 ± 13,3	287,5 ± 12,6	0,293*

μm=micrômetro; DP=desvio padrão; *=teste “t” de Student

A região avascular da fóvea foi analisada pela área de não fluxo e pela área e perímetro da zona avascular da fóvea, não houve significância estatística (Tabela 4). Os segmentos mais profundos, retina externa e coriocalilar, foram avaliados por meio dos parâmetros área de fluxo e de não fluxo, não havendo padrão de diferença entre os dois grupos (Tabela 5).

Tabela 4 - Avaliação da área avascular da fóvea nos indivíduos infectados pelo HIV e nos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

	HIV (n=25)	Controle (n=25)	p-valor
Área de não fluxo (mm ²) ^b	0,50 (0,40 - 0,50)	0,50 (0,40 - 0,60)	0,541**
Área da ZAF (mm ²) ^b	0,30 (0,20 - 0,40)	0,30 (0,20 - 0,40)	0,561**
Perímetro da ZAF (mm) ^a	2,07 ± 0,39	2,13 ± 0,40	0,568*

mm²=milímetros quadrados; ZAF=zona avascular da fóvea; mm=milímetros; ^a média (desvio padrão); ^b mediana (percentis 25 - 75); * teste “t” de Student; ** teste de Mann-Whitney

Tabela 5 - Avaliação da área de fluxo e de não fluxo macular na camada coriocalar e na retina externa nos indivíduos infectados pelo HIV e nos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

	HIV (n=25)	Controle (n=25)	p-valor
	Mediana (percentis 25-75)	Mediana (percentis 25-75)	
Retina externa			
Área de fluxo (mm ²)	11,2 (10,6 - 13,3)	11,8 (9,7 - 13,0)	0,897**
Área de não fluxo (mm ²)	24,9 (22,8 - 25,4)	24,3 (23,0 - 26,4)	0,936**
Coriocalar			
Área de fluxo (mm ²)	25,4 (24,8 - 26,0)	25,7 (25,0 - 26,2)	0,624**
Área de não fluxo (mm ²)	10,6 (10,1 - 11,3)	10,4 (9,8 - 11,1)	0,645**

mm²=milímetros quadrados; **=teste de Mann-Whitney

A densidade vascular do disco óptico e região peripapilar avaliada por meio da OCTA não apresentou diferença estatística entre os grupos HIV e controle. (Tabela 6). Não houve diferença da espessura da camada de células ganglionares entre os grupos HIV e controle (Tabela 7), já a camada de fibras nervosas da retina se mostrou mais fina em várias regiões no grupo HIV, com significância estatística (Tabela 8). Apenas na região temporal superior, a espessura da camada de fibras nervosas foi maior no grupo HIV do que no grupo controle, com significância estatística. Houve diferença estatística entre os grupos quando comparada a área da rima do disco óptico, sendo menor no grupo HIV (Tabela 8). Análise com teste de regressão múltipla mostrou não haver influência conjunta da idade com a infecção pelo HIV nas variáveis da camada de fibras nervosas e área da rima do disco.

Tabela 6 - Densidade vascular (%) do disco óptico e da região peripapilar dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

Densidade capilar (%)	HIV (n=25)	Controle (n=25)	p-valor
Disco óptico + Peripapilar ^a	51,1 ± 1,9	50,9 ± 1,6	0,649*
Disco óptico ^a	49,6 ± 4,9	48,7 ± 4,5	0,483*
Peripapilar ^a	53,5 ± 2,5	53,1 ± 2,0	0,505*
Superior			
Temporal ^b	58,5 (57,0 - 59,3)	56,3 (54,0 - 58,5)	0,062**
Nasal ^a	51,3 ± 3,5	50,6 ± 3,0	0,437*
Nasal			
Superior ^a	51,4 ± 4,1	50,4 ± 3,3	0,364*
Inferior ^a	50,4 ± 4,7	49,7 ± 3,5	0,545*
Inferior			
Nasal ^b	54,0 (50,3 - 57,0)	52,7 (51,0 - 54,3)	0,140**
Temporal ^b	60,7 (56,7 - 61,5)	58,3 (55,3 - 60,3)	0,076**
Temporal			
Inferior ^b	52,3 (49,5 - 55,3)	54,0 (50,3 - 56,3)	0,174**
Superior ^b	56,0 (53,3 - 58,5)	57,7 (54,3 - 59,0)	0,156**

^a média (desvio padrão); ^b mediana (percentis 25 - 75); * teste "t" de Student; ** teste de Mann-Whitney

Tabela 7 - Espessura da camada de células ganglionares da retina nos indivíduos infectados pelo HIV e nos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

Espessura da camada de células ganglionares (μm)	HIV (n=25)	Controle (n=25)	p-valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Total	100,7 ± 5,1	100,8 ± 5,5	0,975*
Superior	100,6 ± 5,2	100,5 ± 5,9	0,943*
Inferior	100,8 ± 5,3	101,2 ± 5,4	0,796*

μm=micrometro; DP=desvio padrão; *=teste "t" de Student

Tabela 8 - Área da rima do disco óptico e espessura da camada de fibras nervosas dos indivíduos infectados pelo HIV e dos indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle).

	HIV (n=25)	Controle (n=25)	p-valor
Área da rima do disco óptico (mm²)^a	1,57 ± 0,27	1,77 ± 0,25	0,009*
Espessura da camada de fibras nervosas (µm)			
Total ^b	106,7 (101,5 – 110,0)	118,0 (109,3 – 126,0)	0,001**
Superior			
Temporal ^a	142,0 ± 17,3	132,9 ± 28,2	0,179*
Nasal ^a	113,1 ± 12,5	139,5 ± 18,7	<0,001*
Nasal			
Superior ^b	88,3 (82,9 – 95,8)	117,3 (111,7 – 126,3)	<0,001**
Inferior ^b	80,5 (71,8 – 82,0)	94,7 (84,3 – 114,0)	<0,001**
Inferior			
Temporal ^a	146,5 ± 14,2	145,9 ± 24,5	0,924*
Nasal ^b	122,5 (114,4 – 128,2)	157,3 (151,0 – 179,0)	<0,001**
Temporal			
Superior ^a	87,6 ± 13,0	77,9 ± 12,8	0,012*
Inferior ^a	72,8 ± 9,7	71,2 ± 11,8	0,611*

mm²=milímetros quadrados; µm=micrometro; ^a média (desvio padrão); ^b mediana (percentis 25 - 75); * teste “t” de Student; ** teste de Mann-Whitney

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo, a análise da densidade vascular retiniana no polo posterior mostrou que o grupo HIV tem menor densidade vascular em setores perifoveais do plexo superficial e que não houve diferença na densidade vascular do plexo profundo entre os grupos. Agarwal *et al* (18) também mostraram redução significativa da densidade vascular na mácula da retina superficial de indivíduos infectados pelo HIV em comparação com o grupo controle e essa diferença não foi percebida no plexo retiniano mais profundo. Já Akmaz *et al* encontraram menor densidade vascular e densidade de perfusão em indivíduos infectados pelo HIV tanto no plexo superficial como no plexo profundo da retina.(85) Collins *et al* (86) encontraram valor de densidade vascular do plexo superficial de 77,4% em pacientes infectados pelo HIV, enquanto esse estudo encontrou valor de 49,7%, valor compatível com estudo de Agarwal *et al* (18) que encontrou valor de 53,10%.

Agarwal *et al* sugeriram que a análise da densidade vascular retiniana entre os indivíduos com HIV pode servir como um biomarcador quantitativo para avaliar a gravidade da microangiopatia.(18) Na infecção pelo HIV, pode haver disfunções de fibrinogênio, rigidez leucocitária, agregação e rigidez eritrocitária, determinantes do fluxo sanguíneo, com redução do fluxo de eritrócitos e redução da velocidade dos leucócitos por meio dos capilares retinianos.(9) Estudos usando medidores de fluxo da retina mostram que tais anormalidades podem levar à redução do fluxo sanguíneo microvascular no polo posterior de indivíduos infectados com HIV, o que pode explicar a menor densidade vascular na retina superficial no grupo HIV.(87)(88)

Collins *et al* (86) avaliaram a área da zona avascular da fóvea em pacientes portadores de HIV, entretanto, no grupo estudado de nove pacientes, todos já haviam tido baixa importante de CD4+ e três tinham passado de retinite por CMV, o estudo não mostra grupo controle e no grupo HIV a média da área da zona avascular da fóvea foi de 0,515mm². O presente estudo encontrou média de 0,30mm² no grupo portador de HIV e Akmaz *et al* (85) mostraram média de 0,29mm². Agarwal *et al* (18) compararam grupo com e sem retinopatia do HIV e mostrou média de 0,36mm² e 0,30mm², respectivamente, com significância estatística.

Apesar desse estudo corroborar com Akmaz *et al*(85) não mostrando influência da infecção pelo HIV no tamanho da zona avascular da fóvea quando comparado grupo controle e grupo de indivíduos com HIV, existe estudo evidenciando maior ZAF em indivíduos com infecção pelo HIV em comparação com o grupo controle.(18) Akmaz *et al* sugeriram ter encontrado esse resultado devido aos casos analisados estarem em estágio precoce da doença.(85) O aumento da ZAF entre indivíduos com HIV pode indicar hipóxia relacionada a disfunção endotelial secundária à doença e a outros mecanismos como fatores bioquímicos e hematológicos.(89)(90) Agarwal *et al* (18) relataram expansão da área ZAF tanto em indivíduos portadores de HIV com microangiopatia, como nos sem microangiopatia, expansão atribuída à hipóxia retiniana. A maior área da ZAF encontrada por Collins *et al* (86) pode estar relacionada à presença de retinite e aos períodos de baixa imunidade.

O fluxo sanguíneo nas camadas externas da retina e na coriocapilar foi avaliado nesse estudo por meio da área de fluxo e não fluxo nos tecidos e não houve diferença entre os indivíduos infectados pelo HIV e o grupo controle, o que mostra que a infecção pelo HIV não interfere no fluxo sanguíneo nessas áreas. Esses achados estão de acordo com o estudo realizado por Agarwal *et al*, (18) em que a análise da retina externa e a coriocapilar pela OCTA não revelou anormalidades na comparação entre grupo HIV e grupo controle.

A densidade vascular do disco óptico e região peripapilar avaliada por meio da OCTA não apresentou diferença estatística entre os grupos HIV e controle em nosso estudo. Akmaz *et al* fizeram análise do fluxo vascular do disco óptico em indivíduos infectados pelo HIV e também não foi encontrada diferença no índice de fluxo vascular do disco óptico, mas foi evidenciada significativa redução da densidade vascular peripapilar no grupo HIV comparado ao grupo controle.(85)

Nesse estudo, não houve diferença da espessura da camada de células ganglionares entre os grupos HIV e controle, já a CFNR se mostrou mais estreita na maioria dos quadrantes no grupo HIV, assim como a área da rima do disco óptico, com significância estatística. Esses achados concordam com a literatura, que sugere que os indivíduos com infecção por HIV têm CFNR mais fina em comparação com indivíduos saudáveis e preservação relativa das camadas mais profundas.(91)(92)(93)(94)(95)(92)(92) Existem outros estudos que não encontraram diferença na espessura da CFNR entre indivíduos portadores do HIV e o grupo

controle.(85)(96)(97) Na OCT, o afinamento da camada retiniana reflete degeneração neuronal e a diminuição da densidade de redes capilares mostra atrofia vascular.(85)

Akmaz *et al* sugeriram que exista influência de fatores não estudados como comorbidades, tabagismo, uso de drogas e problemas de adesão ao tratamento, podendo ser a causa de diferentes resultados quanto a espessura da CFNR em indivíduos portadores do HIV.(85) Kozak *et al* (67) mostraram, em estudo histopatológico, existir danos tanto na retina interna como na externa de indivíduos infectados pelo HIV, entretanto esses resultados indicam maior perda de estruturas retinianas superficiais em comparação com as camadas mais profundas em infecções pelo HIV.

Partículas virais do HIV podem causar hipóxia retiniana crônica e a morte celular levar ao afinamento retiniano sem haver sinais clinicamente visíveis de microangiopatia.(95) Por outro lado, a inflamação crônica pode levar a edema celular com aumento da espessura retiniana.(91) Esses dois mecanismos associados podem ser também causa de alguns estudos não terem encontrado afinamento de camadas da retina associado ao HIV. Adicionalmente, segundo Bartsch *et al*, a contagem de CD4+ nos indivíduos infectados pelo HIV não interfere na espessura da CFNR.(92)

Como melhoria da presente pesquisa, estudo prospectivo poderia elucidar a influência do tempo de infecção nas alterações retinianas, podendo ser também avaliado o tempo de uso de TARV como fator para essas alterações. Além disso, a influência da dosagem de CD4+ e carga viral na microangiopatia são os outros fatores importantes a serem estudados. Outros exames de análise funcional da retina poderiam ser associados ao estudo para enriquecer a análise, assim como o aumento da amostra do estudo.

Lai *et al* (56) mostraram que a presença de retinopatia por HIV é um fator de risco independente significativo para a mortalidade desses pacientes. Gangaputra *et al* (7) encontraram as variações do calibre dos vasos retinianos como marcadores para aumento do risco de mortalidade, apresentando maior risco os indivíduos com maior calibre venoso e menor relação arterio-venular.(7) Esse estudo conseguiu encontrar alterações retinianas precoces evidenciadas pelo exame OCTA antes de evidências clínicas, o que mostra a importância do potencial desse exame no acompanhamento dos pacientes portadores de HIV mesmo sem sinais ou sintomas oculares, podendo mostrar aumento do risco de mortalidade.

6 CONCLUSÃO

A infecção pelo HIV está relacionada à redução da densidade vascular no plexo superficial da retina, mesmo em indivíduos sem microangiopatia evidenciada pelo exame fundoscópico. Não há influência da infecção no plexo vascular retiniano profundo nem no fluxo sanguíneo da retina externa e da coriocapilar.

A área da zona avascular da fóvea e o fluxo vascular na mácula foram similares entre os grupos HIV e controle.

A espessura da retina nas regiões foveal, parafoveal e perifoveal também foi similar entre os grupos HIV e controle.

A densidade vascular do disco óptico e da região peripapilar não sofre influência pelo HIV.

Não foi encontrada relação entre a infecção pelo HIV e alteração na espessura da camada de células ganglionares. No entanto, indivíduos infectados pelo HIV apresentaram redução da área da rima neural e afinamento da camada de fibras nervosas da retina mesmo sem alterações microangiopáticas ao exame de fundoscopia.

REFERÊNCIAS

1. Kozak I, Bartsch D-UG, Cheng L, McCutchan A, Weinreb RN, Freeman WR. Scanning laser polarimetry demonstration of retinal nerve fiber layer damage in human immunodeficiency virus-positive patients without infectious retinitis. *Retina* [Internet]. 2007;27(9):1267–73.
2. Freeman WR, Van Natta ML, Jabs D, Sample PA, Sadun AA, Thorne J, *et al.* Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Mar;145(3):453–62.
3. Monteiro MLR, Cunha LP, Costa-Cunha LVF, Maia OO, Oyamada MK. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2009 Aug;50(8):3535–41.
4. K S. Ophthalmic manifestations of HIV infection. *Ind J Pr Doc.* 2006;3:1–7.
5. Tan PB, Hee OK, Cheung C, Yeo TK, Agrawal R, Ng J, *et al.* Retinal vascular parameter variations in patients with human immunodeficiency virus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13):7962–7.
6. Mavroudis CA, Majumder B, Loizides S, Christophides T, Johnson M, Rakhit RD. Coronary artery disease and HIV; Getting to the HAART of the matter. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1147–53.
7. Gangaputra S, Kalyani PS, Fawzi AA, Van Natta ML, Hubbard LD, Danis RP, *et al.* Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: Relationships with disease-associated factors and mortality. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2012;153(3):434–44.
8. Arantes TE, Garcia CR, Tavares IM, Mello PA, Muccioli C. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field function in human immunodeficiency virus-infected patients without retinitis. *Retina* [Internet]. 2012 Jan;32(1):152–9.

9. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Mar;145(3):397–408.
10. Kozak I, Bartsch D-U, Cheng L, Kosobucki BR, Freeman WR. Objective analysis of retinal damage in HIV-positive patients in the HAART era using OCT. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2005 Feb;139(2):295–301.
11. Faria e Arantes TE. Avaliação estrutural e funcional da retina em pacientes infectados pelo HIV através da tomografia de coerência óptica e perimetria de frequência duplicada. Universidade Federal de São Paulo; 2010.
12. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitro*. 2015 Apr;1(1):5.
13. Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, Khurana M, Munce NR, Leung MK, *et al*. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett* [Internet]. 2008 Jul 1;33(13):1530–2.
14. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2015 Jan;133(1):45–50.
15. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, *et al*. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2015 Jul;160(1):35-44.e1.
16. Akagi T, Iida Y, Nakanishi H, Terada N, Morooka S, Yamada H, *et al*. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016 Aug;168:237–49.
17. Ichiyama Y, Minamikawa T, Niwa Y, Ohji M. Capillary Dropout at the Retinal Nerve Fiber Layer Defect in Glaucoma: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Glaucoma* [Internet]. 2016 Sep 2;27599177.
18. Agarwal A, Invernizzi A, Acquistapace A, Riva A, Agrawal R, Jain S, *et al*. Analysis of

- Retinochoroidal Vasculature in Human Immunodeficiency Virus Infection Using Spectral-Domain OCT Angiography. *Ophthalmol Retin.* 2017;1(6):545–54.
19. UNAIDS. Preliminary UNAIDS 2021 epidemiological estimates. *End AIDS epidemic.* 2021;(June):1–3.
 20. Saúde. M da, Saúde. S de V em. Boletim Epidemiológico de HIV e Aids. Brasília/DF; 2020. p. 2020.
 21. Frederik A. Murphy, Claude M. Fauquet, David H.L. Bishop, Said A. Ghabrial, Audrey W. Jarvis, Giovanni P. Martelli, Mike A. Mayo MDS. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses.* Wien S-V, editor. 1995.
 22. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV. 2013.
 23. Geretti AM. HIV-1 subtypes: Epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(1):1–7.
 24. Pepin J. The origins of AIDS. Press CU, editor. *The Origins of AIDS.* Cambridge; 2011. 1–293 p.
 25. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol.* 2015;235(2):229–41.
 26. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. p. 148.
 27. Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, Leonard CW, Bess JW, Swanstrom R, *et al.* Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature* [Internet]. 2009;460(7256):711–6.
 28. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: Mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2012;10(4):279–90.
 29. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: Clues for vaccine development. *Nat Rev*

- Immunol. 2010;10(1):11–23.
30. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258–71.
 31. Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, Learn GH, Giorgi EE, Li H, *et al*. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2009;206(6):1273–89.
 32. Loreto S, Azevedo-Pereira JM. A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farm Port*. 2012;1(2):5–17.
 33. George MD, Reay E, Sankaran S, Dandekar S. Early Antiretroviral Therapy for Simian Immunodeficiency Virus Infection Leads to Mucosal CD4+ T-Cell Restoration and Enhanced Gene Expression Regulating Mucosal Repair and Regeneration. *J Virol*. 2005;79(5):2709–19.
 34. Omari M. Oscillations in a Model for HIV Infection with Three Intracellular Delays and RTI: Delays Can Induce Viral Blips. *Aims. African Institute for Mathematical Sciences*; 2010.
 35. Di Leo Nogueira Costa L, Santos Kennelly A, Azevedo Coelho de Souza D, Silva de Lima UR, Pedrozo Silva de Azevedo C de M. Risco de Câncer em Pacientes que Vivem com HIV/Aids: Revisão Sistemática. *Rev Bras Cancerol*. 2020;66(4).
 36. Bottone PD, Bartlett AH. Diagnosing acute HIV infection. *Pediatr Ann*. 2017;46(2):e47–50.
 37. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2017;18(4):256–66.
 38. UNDP. Human development Report 2013. The Rise of the South: Human Progress in a Diverse World. In: Programme UND, editor. *Afrique contemporaine*. 2013. p. 164.
 39. UNAIDS. THE IMPACT OF AIDS ON PEOPLE AND SOCIETIES. In: Report on the global AIDS

- epidemic. 2006. p. 80–102.
40. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: Recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):17–25.
 41. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA *et al.*. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(4):410–25.
 42. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–22.
 43. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. In 2018.
 44. Hofman P, Nelson AM. The Pathology Induced by Highly Active Antiretroviral Therapy Against Human Immunodeficiency Virus: an Update. *Curr Med Chem.* 2009;13(26):3121–32.
 45. Siqueira RC. Terapia celular nas doenças oftalmológicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(SUPPL. 1):120–7.
 46. McCannel CA, Berrocal AM, Holder GE, Kim SJ, Leonard BC, Rosen RB, *et al.* Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, editor. San Francisco; 2019.
 47. Brar VS, Law SK, Lindsey JL, Mackey DA, Schultze RL, Singh RSJ, *et al.* Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Ophthalmology AA of, editor. San Francisco; 2019.
 48. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. *Dev Ophthalmol.* 2015;55(October):7–17.
 49. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci.* 2001;4(9):877–86.
 50. Souza G da S, Lacerda EM da CB, Silveira V de A, Araújo C dos S, Silveira LC de L. A visão através dos contrastes. *Estud Avancados.* 2013;27(77):45–59.
 51. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Balakrishna N. Radial Peripapillary Capillary

- Density Measurement Using Optical Coherence Tomography Angiography in Early Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(5):438–43.
52. Copeland R. Ocular Manifestations of HIV Infection. <https://emedicine.medscape.com/article/1216172-overview#a1>. 2015.
 53. Stewart MW. Ophthalmologic Disease in HIV Infection: Recent Changes in Pathophysiology and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(12):1–7.
 54. Pivetti-Pezzi P, Tamburi S, Accorinti M, Mezzaroma I, Vullo V, Sorice F, *et al*. Immunological and viral-markers of HIV infection and retinal microangiopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1993;3(3):138–42.
 55. Furrer H, Barloggio A, Egger M, Garweg JG. Retinal microangiopathy in human immunodeficiency virus infection is related to higher human immunodeficiency virus-1 load in plasma. *Ophthalmology*. 2003;110(2):432–6.
 56. Lai TYY, Wong RLM, Luk FOJ, Chow VWS, Chan CKM, Lam DSC. Ophthalmic manifestations and risk factors for mortality of HIV patients in the post-highly active anti-retroviral therapy era. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(2):99–104.
 57. Jabs DA, Drye L, Van Natta ML, Thorne JE, Holland GN. Incidence and long-term outcomes of the human immunodeficiency virus neuroretinal disorder in patients with AIDS. *Ophthalmology*. 2015;122(4):760–8.
 58. Graham SM, Mwilu R, Conrad Liles W. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation and coagulation for prognosis in HIV infection: A systematic review. *Virulence*. 2013;4(6):564–71.
 59. Govender P, Hansraj R, Naidoo KS, Visser L. Ocular manifestations of HIV / AIDS : A literature review (Part 2). *S Afr Optom*. 2011;70(2):81–8.
 60. Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(2):131–57.
 61. Geier SA, Holler K, Nasemann J, Bogner JR, Scheider A, Klauss V, *et al*. Retinal

- microvascular abnormalities in patients with AIDS-related complex or lymphadenopathy syndrome. *AIDS* [Internet]. 1993 May;7(5):746–8.
62. Pepose J, Holland G, Nestor M, Cochran A, Foos R. Síndrome da Imuno-deficiência Adquirida. Mecanismos patogênicos da doença ocular. *Ophthalmology*. 1985;92(4):472–84.
 63. Newsome DA, Green WR, Miller ED, Kiessling LA, Morgan B, Jabs DA, *et al.* Microvascular aspects of acquired immune deficiency syndrome retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(5):590–601.
 64. Engstrom RE, Holland GN, Hardy WD, Meiselman HJ. Hemorheologic abnormalities in patients with human immunodeficiency virus infection and ophthalmic microvasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 1990;109(2):153–61.
 65. Park YA, Hay SN, Brecher ME. ADAMTS13 activity levels in patients with human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathy and profound CD4 deficiency. *J Clin Apher*. 2009;24(1):32–6.
 66. Loo AVP, Sujaya S, Peyman M, Florence S, Subrayan V. Retinal manifestations of patients with human immunodeficiency virus, a multiethnics study in Malaysia. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(6):641–3.
 67. Kozak I, Sasik R, Freeman WR, Sprague LJ, Gomez ML, Cheng L, *et al.* A Degenerative Retinal Process in HIV-Associated Non-Infectious Retinopathy. *PLoS One*. 2013;8(9):1–12.
 68. Cunningham ET, Levinson RD, Jampol LM, Engstrom RE, Lewis H, Holland GN. Ischemic maculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(5):727–33.
 69. Falkenstein IA, Bartsch D-U, Azen SP, Dustin L, Sadun AA, Freeman WR. Multifocal electroretinography in HIV-positive patients without infectious retinitis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Oct;146(4):579–88.
 70. Bearse MA, Adams AJ, Han Y, Schneck ME, Ng J, Bronson-Castain K, *et al.* A multifocal

- electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(5):425–48.
71. Plummer DJ, Sample PA, Arévalo JF, Grant I, Quiceno JI, Dua R, *et al.* Visual field loss in HIV-positive patients without infectious retinopathy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1996 Oct;122(4):542–9.
 72. Quiceno JI, Capparelli E, Sadun AA, Munguia D, Grant I, Listhaus A, *et al.* Visual dysfunction without retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1992 Jan 15;113(1):8–13.
 73. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, *et al.* 1993 Revised Classification System for Hiv Infection and Expanded Surveillance Case Definition for Aids Among Adolescents and Adults. *Clin Infect Dis.* 1993;17(4):802–10.
 74. Carneiro Â. OCT. 1a ed. Oftalmologia SP de, editor. Lisboa; 2016.
 75. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, *et al.* Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express.* 2010;18(19):20029.
 76. Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1371–80.
 77. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, *et al.* Optical coherence tomography: History, current status, and laboratory work. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2425–36.
 78. Lumbruso B, Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). 2a ed. Pub JBM, editor. 2015.
 79. Tan O, Li G, Lu ATH, Varma R, Huang D. Mapping of Macular Substructures with Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis. *Ophthalmology.* 2008;115(6):949–56.
 80. Nagiel A, Sadda SVR, Sarraf D. A promising future for optical coherence tomography

- angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(6):629–30.
81. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. *Atlas OCT-Angio*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2018. 2–7 p.
 82. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ, *et al.* Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express.* 2012;3(6):1182.
 83. Lumbroso B, Huang D, Romano A, Rispoli M, Chen C, Jia Y, *et al.* *Clinical OCT angiography atlas*. 1st ed. New Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. 3–35 p.
 84. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: Quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5780–7.
 85. Akmaz B, Akay F, Güven YZ, Kaptan F, Demirdal T. The long-term effect of human immunodeficiency virus infection on retinal microvasculature and the ganglion cell–inner plexiform layer: an OCT angiography study. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(8):1671–6.
 86. Collins LF, Shantha JG, Nesper PL, Sheth AN, Fawzi AA, Yeh S, *et al.* Assessment of retinal microvascular health by optical coherence tomography angiography among persons with HIV. *AIDS [Internet].* 2021;35(8):1321–4.
 87. Dadgostar H, Holland GN, Huang X, Tufail A, Kim A, Fisher TC, *et al.* Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: In vivo assessment of retinal microvascular blood flow. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(9):3933–8.
 88. Lim MC, Cumberland WG, Minassian SL, Ransome SS, Cornish MJ, Terry BG, *et al.* Decreased macular leukocyte velocity in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):711–9.
 89. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM, Østergaard LJ, Laursen AL. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*

2013;14(1):1–9.

90. Kim A, Dadgostar H, Holland GN, Wenby R, Yu F, Terry BG, *et al.* Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: Altered erythrocyte aggregation and deformability. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(9):3927–32.
91. Kalyani PS, Holland GN, Fawzi AA, Arantes TEF, Yu F, Sadun AA. Association between retinal nerve fiber layer thickness and abnormalities of vision in people with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4).
92. Bartsch DU, Kozak I, Grant I, Knudsen VL, Weinreb RN, Lee BR, *et al.* Retinal nerve fiber and optic disc morphology in patients with human immunodeficiency virus using the Heidelberg retina tomography 3. *PLoS One.* 2015;10(8):1–9.
93. Paul R, Ghosh AK, Nag A, Biswas S, Naiya B, Mondal J. Study of retinal nerve fibre layer thickness and visual contrast sensitivity in HIV positive individuals. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(6):OC01–4.
94. Cetin EN, Sayin Kutlu S, Parca O, Kutlu M, Pekel G. The thicknesses of choroid, macular segments, peripapillary retinal nerve fiber layer, and retinal vascular caliber in HIV-1-infected patients without infectious retinitis. *Retina.* 2019;39(7):1416–23.
95. Faria e Arantes TE, Garcia CR, Mello PA de A, Muccioli C. Structural and Functional Assessment in HIV-Infected Patients Using Optical Coherence Tomography and Frequency-Doubling Technology Perimetry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(4):571-576.e2.
96. Demirkaya N, Wit FWNM, Van Den Berg TJTP, Kooij KW, Prins M, Schlingemann RO, *et al.* HIV-associated neuroretinal disorder in patients with well-suppressed HIV-infection: A comparative cohort study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1388–97.
97. Arcinue CA, Bartsch DU, El-Emam SY, Ma F, Doede A, Sharpsten L, *et al.* Retinal thickening and photoreceptor loss in HIV eyes without retinitis. *PLoS One.* 2015;10(8):1–15.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DA RETINA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV POR MEIO DE ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERENCIA OPTICA**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora: LUANA PAULA NOGUEIRA DE ARAUJO BRANDAO, com endereço: Fundação Altino Ventura, Rua da Soledade, 170, Boa Vista, Recife-PE. Telefone: (81) 33024300, e-mail: luanapna@gmail.com para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar) e está sob a orientação de: DR RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA. Também participa desta pesquisa: DR. VASCO TORRES FERNANDES BRAVO FILHO e DR. TIAGO EUGENIO FARIA E ARANTES.

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubricue as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o(a) sr.(a) não será penalizado(a) de forma alguma. O(a) Senhor(a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- A pesquisa será realizada com pacientes infectados pelo HIV e com pacientes em infecção (grupo controle), tem como objetivo geral avaliar os vasos e a espessura da retina e a espessura da camada de fibras nervosas por meio do exame angiografia por tomografia de coerência óptica, chamada também de angioOCT ou OCTA.
- O exame ocular será realizado na Fundação Altino Ventura (Rua da Soledade, 170, Boa Vista, Recife-PE) e será semelhante a uma consulta de rotina com Oftalmologista, com exame do olho na lâmpada de fenda, teste de medida da visão, medida de pressão intraocular, exame de fundo de olho para avaliar a retina. Não terá custos adicionais pelo exame oftalmológico, sendo os custos arcados pelo grupo de pesquisa.
- A angiografia por tomografia de coerência óptica é um exame não invasivo que permite a visualização da estrutura dos vasos da retina do olho, não causa dor e não representa risco à saúde dos olhos. Este exame será realizado no mesmo dia do exame ocular na Fundação Altino Ventura e também não terá custos, sendo os custos arcados pelo grupo de pesquisa.
- A sua participação não causará riscos à sua saúde física ou mental. Os riscos inerentes ao estudo são mínimos, podendo o paciente referir desconforto visual durante o exame.
- Os benefícios esperados com sua participação não são imediatos e mesmo que não diretamente são: encontrar alterações nos vasos da retina precocemente pelo exame de angiografia por tomografia de coerência óptica.
- Se for da vontade do paciente sair do estudo, ele pode fazer isso a qualquer momento.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas, exames e fotos) ficarão armazenados em (pastas de arquivo e computador pessoal), sob a responsabilidade do (pesquisador), no endereço (acima informado), pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Em caso de dúvidas relacionadas a este estudo ou qualquer intercorrência, você poderá consultar a pesquisadora Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão, por meio do telefone (81) 33024300 ou na Fundação Altino Ventura, Rua da Soledade, 170, Boa Vista, Recife-PE.

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento).

Local e data _____

Assinatura do participante (ou responsável legal): _____

Impressão digital
(opcional)



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DA RETINA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV POR MEIO DE ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Pesquisador: Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60705016.9.0000.5532

Instituição Proponente: FUNDACAO ALTINO VENTURA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.795.280

Apresentação do Projeto:

Avaliar a vascularização da mácula, com análise das áreas de fluxo e não-fluxo da retina e coroide em pacientes infectados pelo HIV; 2. Analisar a espessura retiniana na mácula e a da camada de fibras nervosas da retina peripapilar em pacientes infectados pelo HIV; 3. Pesquisar a relação da vascularização e espessura macular e da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar com a evolução imunológica dos pacientes, representada pela contagem de linfócitos

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a vascularização das diversas camadas retinianas e da coriocapilar por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica e a camada de fibras nervosas da retina pelo OCT em pacientes infectados pelo HIV sem alterações observadas ao exame clínico oftalmológico ou história prévia de doença ocular oportunista

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para os participantes desta pesquisa são mínimos devido a ausência de procedimentos invasivos, o paciente pode se queixar de leve desconforto durante o exame oftalmológico ou OCTA. Além disso, será realizada análise das

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA



Continuação do Parecer: 1.795.280

informações colhidas por meio do protocolo de pesquisa (história clínica, exame físico e exames complementares não-invasivos) e, em nenhum momento, serão divulgados dados pessoais dos sujeitos pelos quais eles possam ser identificados.

Benefícios:

A retina é uma importante parte do organismo humano atingida pelo HIV, por meio desta pesquisa pode ser encontrada maneira de detectar alterações nos vasos da retina precocemente pelo exame de angiografia por tomografia de coerência óptica, assim como determinar a influência da imunidade, por meio da contagem de linfócitos T CD4, nessas alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Espera-se contribuir o estabelecimento da angiografia por tomografia de coerência óptica como ferramenta no diagnóstico precoce de microvasculopatia retiniana pelo HIV.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados para a pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_804797.pdf	05/10/2016 12:04:32		Aceito
Outros	anuenciahope.pdf	05/10/2016 12:01:53	Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão	Aceito
Outros	anuenciafav.pdf	05/10/2016 12:00:55	Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão	Aceito
Outros	anuenciahuoc.pdf	05/10/2016 12:00:12	Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/10/2016 11:59:09	Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.pdf	05/10/2016 00:22:47	Luana Paula Nogueira de Araújo	Aceito

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA



Continuação do Parecer: 1.795.280

Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/10/2016 00:22:47	Brandão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	05/10/2016 00:17:40	Luana Paula Nogueira de Araújo Brandão	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 27 de Outubro de 2016

Assinado por:
 Maria das Graças de Souza Melo
 (Coordenador)

Endereço: Rua da Soledade, 170**Bairro:** Bairro Boa Vista**CEP:** 50.070-040**UF:** PE**Município:** RECIFE**Telefone:** (81)3302-4324**E-mail:** comitedeetica.fav@hotmail.com