

ACHADOS DE FUNDOSCOPIA EM PACIENTES HIV POSITIVOS E SUA CORRELAÇÃO COM NÍVEIS SÉRICOS DE LINFÓCITOS CD4 + E CARGA VIRAL

José Francisco Soranz¹, Maurício André Kadená Silva², Alexandre Amorelli Resende², Humberto Cenci Guimarães³, Janaína Letícia Ghiraldi⁴

RESUMO

Estudos clínicos mostram que mais de 50% dos pacientes aidséticos apresentam, na evolução da SIDA, alguma forma de doença ocular. A retinopatia pelo HIV é mais comum, seguida das retinopatias por agentes oportunistas como o citomegalovírus (CMV) e o *Toxoplasma sp.*, além de muitos outros. O nível de CD4 é um marcador biológico para o aparecimento de quaisquer manifestações clínicas, inclusive as oftalmológicas. As alterações à fundoscopia não são conclusivas em relação à etiologia, necessitando-se de sorologia específica. Porém, o diagnóstico precoce possibilita o tratamento e eleva a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo buscou determinar a incidência das retinopatias em nossos pacientes aidséticos, descrevendo-as, e também, determinar a correlação entre estas e os níveis de CD4 e carga viral. Realizou-se um estudo com 31 pacientes aidséticos com nível de CD4 abaixo ou igual a 250 células/mm³. Eles responderam a um questionário padronizado e se submeteram à fundoscopia indireta. A incidência de retinopatia foi de 12,90% (n=4), provavelmente pela eficiência da recente terapia da SIDA. Três pacientes eram portadores de CMV e um apresentava seqüela imunológica de toxoplasmose. Níveis baixos de CD4 estão relacionados ao aparecimento de retinopatias (p=0,047), mas, níveis altos de carga viral não necessariamente estão relacionados ao surgimento destas (p=0,9848).

Descritores: retinopatia, SIDA, CD4

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 2, n. 2, p. 7-10, 2000

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi identificada como uma doença específica no início dos anos 80 e, em pouquíssimo tempo sofreu inúmeras alterações conceituais. Diferentes reavaliações a respeito das questões envolvidas na doença foram realizadas.

Se antigamente era vista como uma entidade restrita a grupos de homossexuais masculinos, atualmente a principal forma de disseminação do HIV em todo o mundo é a heterossexual.

O HIV é um retrovírus composto de um núcleo envolto por uma membrana contendo o RNA. Possui tropismo seletivo para os

receptores CD4, presentes principalmente na superfície dos linfócitos T. Mas o HIV também pode infectar outras células que não os possuem, particularmente as células neurais, agindo por uma via alternativa e lesando a célula.

O número absoluto de linfócitos CD4 na circulação é tido como um marcador biológico frequentemente utilizado para medir a progressão da doença. Assim é, que o seu declínio está associado com o aumento do risco para o desenvolvimento de um amplo espectro de doenças relacionadas ao HIV, sendo, portanto, um determinante da mortalidade.⁹

Já a carga viral ou viremia é ainda motivo de controvérsias no que se refere ao fato de ser ou não um fator determinante do prognóstico da SIDA.

Estudos clínicos e de autópsia têm mostrado que mais de 50% dos pacientes aidséticos apresentam, na evolução da SIDA, alguma forma de manifestação patológica ocular.¹¹ Inclusive, o envolvimento ocular pode ser a apresentação inicial da AIDS, ou um fator prognóstico importante. Como exemplo, cita-se a coroidite causada pelo *Pneumocystis carinii*, que é um achado precoce no paciente que desenvolverá manifestações pulmonares pelo agente em questão.⁶

Comumente, pacientes atingidos pela SIDA apresentam retinopatia. Mas, há de se salientar que outras alterações oculares podem estar presentes, como as que afetam preferencialmente o nervo óptico e a coróide, causadas pelo *Cryptococcus neoformans*.¹

Contudo, a manifestação ocular mais comum é a retinopatia causada pelo HIV, seguida da decorrente de infecções oportunistas.

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - CCMB / PUC-SP

¹ Professor Assistente do Depto de Cirurgia do CCMP/PUC-SP

² Médico Oftalmologista

³ Médico Residente de Oftalmologia

⁴ Médica Residente de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da USP

Correspondência: Humberto Cenci Guimarães
R. Perdizes, 131, Jardim Paulistano, CEP 18040-720, Sorocaba-SP
Cel.: (15) 9707.5935

Recebido em 18/05/2000

Aceito para publicação em 21/08/2000

A retinopatia causada pelo HIV consiste na presença de pontos algodinosos e, menos freqüentemente, hemorragias na retina, microaneurismas e teleangectasias.^{5,11}

A exata patogenia deste tipo de retinopatia permanece ignorada, provavelmente é multifatorial, possivelmente, uma combinação de depósito de imunocomplexos, alteração vascular decorrente da infecção pelo vírus, lesão local por elementos citotóxicos e anormalidades reacionais.¹¹

Esta retinopatia, geralmente, tem curso assintomático, fazendo-se necessário, ao achado, diagnóstico diferencial com outras retinopatias como a diabética e decorrente de hipertensão arterial, uma vez que os achados pela fundoscopia são semelhantes.¹¹

Freeman e colaboradores publicaram um estudo afirmando que existe associação entre a diminuição de linfócitos T com CD4 e o aparecimento de retinopatia por HIV. Níveis de CD4 abaixo de 250 células/mm³ representam maior probabilidade do aparecimento da retinopatia e de outras anormalidades.⁷ Este achado é comprovado por demais estudos.⁹

Das infecções oportunistas, a retinite causada pelo citomegalovírus (CMV) é, sem dúvida, a mais freqüente. Estima-se que 45% dos pacientes com SIDA, desenvolvem-na após o diagnóstico. Ocorre, geralmente, quando a contagem de CD4 está abaixo de 100 células/mm³.^{2,3,4,9}

Apresenta-se como uma retinite necrótica, associada a hemorragia retiniana e vasculite. A lesão típica é uma zona branca, de margens irregulares, na retina. Quando inativa, a lesão apresenta depósitos de lípidos e cálcio, mais freqüentemente.

O paciente queixa-se de deterioração progressiva da visão, escotomas e fopsias, mas esta infecção pode ser assintomática, especialmente quando afeta somente a periferia da retina.^{2,3,4,11}

Outras infecções oportunistas podem ocorrer, mas são bem menos freqüentes.

A varicela zooster, por exemplo, causa uma inflamação necrotizante na periferia da retina, acompanhada de inflamações de câmara anterior e vítreo. Geralmente, os níveis de CD4 estão abaixo de 50 células/mm³.^{10,11}

A toxoplasmose intraocular é incomum, mas pode ser a primeira indicação de existência de toxoplasmose cerebral. Há diminuição da visão, associada com iridociclite e inflamação do vítreo. Ocorrem, mais comumente, quando os níveis de CD4 estão abaixo de 100 células/mm³.¹¹

Outras alterações oculares em aidéticos são muito menos freqüentes, sendo que a prevalência não ultrapassa 1% nos pacientes com SIDA.¹¹

Incluem coriorretinites causadas por fungos, sífilis ocular, coroidites causadas por micobactéria ou por *Pneumocystis carinii*, herpes zooster oftálmico e neoplasias oculares como sarcoma de Kaposi e linfoma não Hodgking. A sífilis ocular, apesar de rara, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes com SIDA, tem importância particular, uma vez que pode comprometer diferentes estruturas oculares, causando uveíte anterior, vitreíte, retinite, coroidite e papilite.⁸

Apesar de tudo o que foi exposto, em nosso meio, observa-se um índice muito baixo de alterações oculares em aidéticos. Isto, provavelmente, deve-se ao fato de que, via de regra, os aidéticos não são submetidos a fundoscopia, como rotina subsidiária ao exame clínico, a fim de se diagnosticar doenças nas suas formas subclínicas.

Este estudo determinou a incidência de alterações oculares, descrevendo-as, num grupo de pacientes portadores de SIDA e correlacionou os níveis de CD4 circulantes e a carga viral com as alterações encontradas.

METODOLOGIA

Trinta e um pacientes do Ambulatório de SIDA, do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, compuseram o grupo de estudo. O grupo foi composto por 13 mulheres (41,93%) e 18 homens (58,06%), previamente diagnosticados como portadores de SIDA e em acompanhamento específico. (Tabela I)

Tabela I – Percentual de homens e mulheres do grupo de estudo

Sexo	n°	%
Masculino	18	58,06
Feminino	13	41,93
Total	31	100,00

A faixa etária do grupo variou entre 8 e 63 anos, com média de 32,03 +/- 1,72. (Tabela II)

Tabela II – Faixa Etária do Grupo de Estudo

Idade	n°	%
01-10	1	3,13
11-20	0	0,00
21-30	15	48,38
31-40	12	38,70
41-50	2	6,46
51-60	0	0,00
61-70	1	3,23

Os pacientes foram incluídos no estudo de modo aleatório, sem distinção quanto ao sexo ou raça, e sem limite de idade. Também não foram critérios de exclusão o tipo de tratamento para SIDA a que estavam submetidos ou o tempo deste tratamento.

O tempo decorrido desde o diagnóstico definitivo de SIDA dos pacientes variou entre 3 e 120 meses, com média de 52,09 meses +/- 6,70.

Somente constituíram o grupo de estudo, pacientes com nível de CD4 sérico menor ou igual a 250 células/mm³, dosado nos últimos 3 meses, por ser este um nível tido pela literatura médica como limite inferior ao qual surgem as manifestações clínicas da SIDA.

Uma paciente de 8 anos foi incluída no estudo, apesar de apresentar nível sérico de CD4 de 345 células/mm³, porque, em crianças, são comuns as manifestações clínicas que surgem com níveis de CD4 menores ou igual a 500 células/mm³.

Em relação à carga viral, não houve nível sérico limitante para a inclusão, somente havendo necessidade do resultado ser recente (últimos 3 meses).

Antecedentes mórbidos pessoais como diabetes, hipertensão arterial, artrite e lúpus eritematoso constituíram critérios de exclusão, por serem doenças que mais freqüentemente cursam com alterações retinianas visualizadas por fundoscopia, sendo difícil o diagnóstico diferencial com alterações provocadas pela síndrome estudada.

Todos os pacientes que fizeram parte deste estudo, foram primeiramente abordados num de seus retornos para avaliação clínica, no Ambulatório de SIDA do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, por um dos autores. Este, explicava as razões do estudo ao paciente que então preenchia um termo de consentimento, conforme previsto pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da PUC-SP.

A partir de então, o paciente respondia a um questionário padronizado, no qual eram acrescentados dados obtidos de seus

prontuários, tais quais: últimas dosagens séricas de CD4 e carga viral, e tratamento atual.

O paciente era então submetido ao exame de fundoscopia indireta, com prévia dilatação das pupilas, com colírio de fenilefrina a 10%, no Ambulatório de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, sendo o resultado anotado e anexado ao seu questionário.

De posse dos dados, estes foram organizados em tabela, analisados e validados por meio de testes estatísticos.

RESULTADOS

Quatro pacientes do grupo de estudo (n=31) apresentavam alterações retinianas ao exame de fundoscopia indireta, o que representou 12,90% da casuística.

Um paciente com nível de CD4 de 64 células/mm³ e carga viral de 810.000 cópias/ml, apresentava, no olho esquerdo, exudatos em feixe papilo-macular e retina inferior e flebite e periflebite nas principais arcadas, enquanto que, no olho direito, também havia flebite nas arcadas principais, porém, em menor intensidade. Este paciente possuía sorologia positiva para citomegalovírus - CMV (IgM e IgG). Figuras 1 e 2.

Um segundo paciente também com sorologia positiva para citomegalovírus (IgM e IgG), apresentava cicatriz de coriorretinite em região peri-macular do olho direito, sem alterações no olho esquerdo. Seus níveis de CD4 e de carga viral eram, respectivamente, 36 células/mm³ e 1800 cópias/ml.

O terceiro paciente apresentava-se com periflebite em todas as arcadas do olho esquerdo e focos de coriorretinite atrofica acompanhando as mesmas. Seu olho direito não apresentava alterações. Seus níveis séricos de CD4 e de carga viral eram, respectivamente, 84 células/mm³ e 2800 cópias/ml. Ele possuía IgM e IgG positivas para CMV.

Com níveis de CD4 de 131 células/mm³ e de carga viral de 400 cópias/ml, outro paciente apresentava cicatriz de coriorretinite em retina nasal, próximo à papila, no olho direito. O olho esquerdo não apresentava alterações. Este paciente apresentava IgG positiva para toxoplasmoze.

Buscamos, em seguida, verificar se as alterações retinianas encontradas, estavam correlacionadas com baixos níveis de CD4 e altos níveis de carga viral no sangue. Para tanto, comparamos estes níveis com os dos pacientes aidéticos não portadores de alterações retinianas de nosso grupo de estudo. Obtivemos os resultados exibidos no gráfico 1.

Como se pode observar, os níveis de CD4 variaram entre 4 e 345 células/mm³, com média de 140,14 +/- 17,69, nos pacientes sem alterações retinianas. Já entre os quatro pacientes com alterações retinianas, os níveis variaram entre 36 e 131 células/mm³, com média de 78,75 +/- 20,00. Estes dados foram estatisticamente significativos, p = 0,047.

Estabelecemos a mesma correlação em relação aos níveis séricos de carga viral dos pacientes com e sem alterações retinianas.

Os níveis de carga viral dos pacientes sem alterações retinianas variaram entre 400 e 720.000 cópias/ml, com média de 207.985 +/- 46.404; enquanto que os níveis dos pacientes com alterações retinianas variaram entre 400 e 810.000 cópias/ml, com média de 203.750 +/- 202.083. (Gráfico II)

Pode-se notar que as médias dos dois subgrupos de pacientes são muito próximas em valor absoluto. De fato, estes dados não foram estatisticamente significativos, p = 0,9848.

Gráfico I - Níveis séricos de CD4⁺ em pacientes com e sem alterações retinianas.

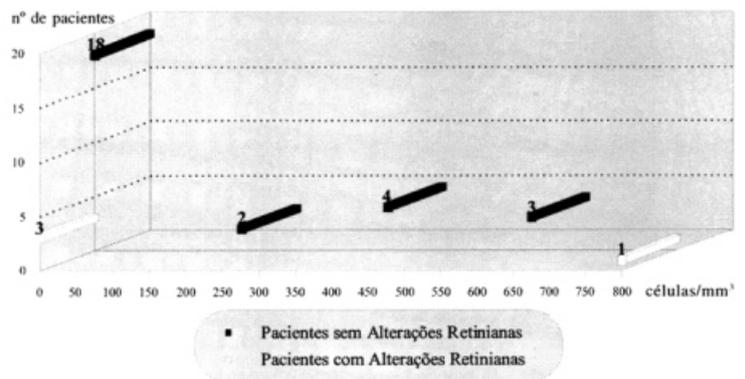
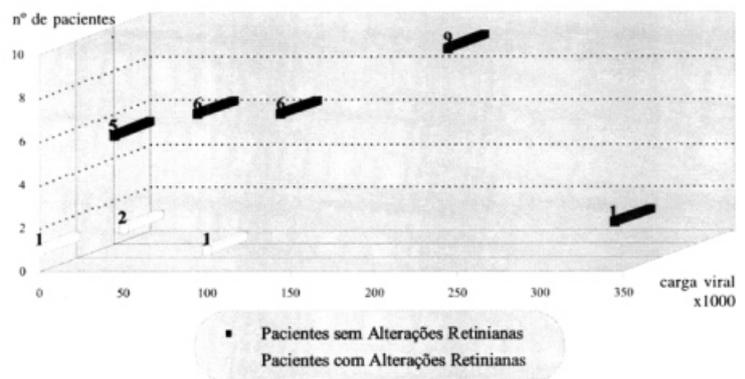


Gráfico II - Níveis séricos de carga viral em pacientes com e sem alterações retinianas.



DISCUSSÃO

Primeiramente, devemos salientar que a incidência de retinopatia encontrada no grupo de estudo (12,90%) é baixa se comparada com os índices relatados na literatura médica.

Este fato poderia ser explicado pela eficiência dos recentes esquemas quimioterápicos utilizados para tratamento da SIDA.

Nossos pacientes faziam uso de um destes três esquemas: monoterapia com um análogo nucleosídeo (AZT ou DDI); dois análogos nucleosídeos associados (AZT, DDI, 3TC e d4T) ou um análogo nucleosídeo associado a um ou mais inibidores de protease (indinavir, saquinavir e ritonavir), nas doses preconizadas pelo Ministério da Saúde.

Um exemplo que fala a favor desta hipótese é o de um de nossos pacientes com sorologia positiva para CMV (IgM e IgG) que, no momento de nossa abordagem inicial, não fazia uso de qualquer medicamento para SIDA, e apresentava, à fundoscopia, lesões retinianas ativas (flebite e periflebite nas principais arcadas e exudatos em feixe papilo-macular). Passados um mês desde a introdução de esquema com AZT e DDI, foi observada regressão dos sinais inflamatórios, restando somente os exudatos.

Concluimos também que, assim como afirma a literatura médica, o nível de CD4 é um marcador biológico eficiente para analisar a progressão da doença, uma vez que em nossa população de estudo, a média dos níveis de CD4 dos pacientes com retinopatias foi de 78,75, muito menor do que a média dos que não apresentavam lesões retinianas (140,14), confirmando que o declí-

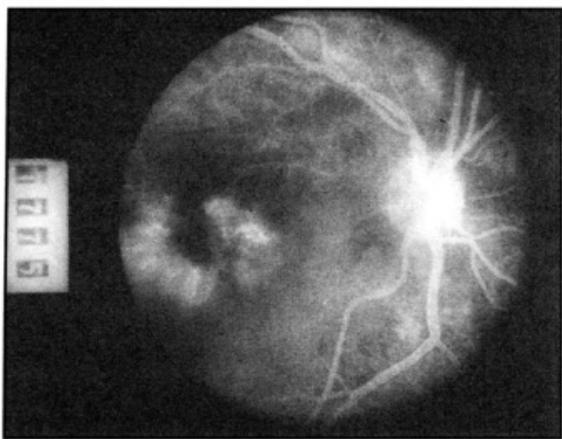


Figura 1 – Foto contrastada evidenciando neurocoriorretinite exsudativa em atividade com edema macular cistóide (olho direito).

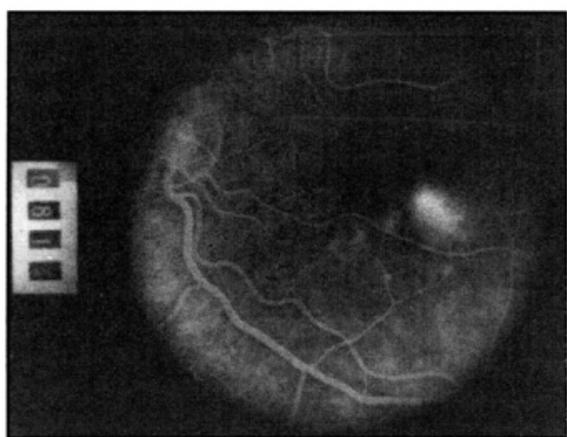


Figura 2 – Foto contrastada evidenciando lesão por coriorretinite exsudativa em região macular inferior (olho esquerdo).

nio deste nível sérico está associado ao surgimento de lesões oculares, especificamente, as retinopatias.

Um fato digno de nota é o de que a alteração retiniana mais encontrada foi a provocada pelo CMV, sendo que todos os pacientes com este tipo de retinopatia (n=3) apresentavam nível sérico de CD4 menor do que 100 células/mm³, dado concordante com o da literatura específica.^{2,3,4,9}

Por outro lado, o mesmo não pode se afirmar com relação à viremia dos pacientes. Neste ponto, assim como a literatura médica, nosso estudo foi inconclusivo.

As médias de viremia dos pacientes com e sem lesões oculares foram bem próximas (207.985 e 203.750, respectivamente), denotando que não havia diferença significativa entre estes valores e que, portanto, é incorreto afirmar que aqueles que apresentam retinopatia têm níveis mais elevados de carga viral no sangue.

É de se supor que, de posse de uma casuística maior e igualmente homogênea, fosse possível se obter uma incidência maior de retinopatias, mas, de qualquer modo, reafirmamos a importância da fundoscopia como exame de rotina no acompanhamento de pacientes HIV positivos, visando sempre o diagnóstico precoce das doenças oculares e seu tratamento eficaz, possibilitando uma qualidade de vida superior a estes pacientes.

SUMMARY

Finding in funduscopy of HIV positive patients and the correlation with total count of CD4+ and HIV viremia

Clinical studies show that more than 50% of the patients with AIDS have retinopathy during the evolution of the illness, caused by cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii* or other opportunistic agents. The level of CD4 is a biological marker of the beginning of any clinical manifestation, which includes ophthalmologic disorders. The changes seen by ophthalmoscopy are not enough to point out the etiology of retinopathy; therefore, it is necessary to carry out a specific serology test. But early diagnosis makes treatment possible and improves the well-being of the patients. The aim of this paper was to determine the incidence of retinopathies in our patients with AIDS and to describe them. We also determined the co-morbidity between them and the levels of CD4 and HIV viremia. The study was carried out with 31 patients whose CD4 level was 250 cells/mm³ or less. They answered a standard questionnaire and were submitted to ophthalmoscopic exams. The incidence of retinopathy was 12,90% (n=4), probably due to the efficiency of the recent therapy for AIDS. Three patients had CMV and one had IgG for toxoplasmosis. Low levels of CD4 are related to retinopathy (p=0,047), but the high HIV viremia is not related to its development (p=0,9848).

Key Words: retinopathy, AIDS, CD4

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CURI, A.L.L.; VIANNA, R.N.G. Neuropatia óptica unilateral secundária à aracnoidite por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com SIDA. *Arq. Bras. Oftalmol.*, v.60, n.2, p.120-2, 1997.
2. DROUET, E.; BOIBIEUX, A.; MICHELSON, S. *et al.* Polymerase chain reaction detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood leucocytes as a predictor of cytomegalovirus disease in HIV-infected patients. *AIDS*, v.7, n.5, p.665-8, 1993.
3. FORSTER, D.J.; DUGEL, P.U.; FRANGIEH, G.T. *et al.* Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, v.110, n.4, p.341-8, 1990.
4. FEKRAT, S.; DUNN, J.P.; LEE, D. *et al.* Cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients with elevated CD4+ counts (letter). *Arch. Ophthalmol.*, v.113, n.1, p.18, 1995.
5. FREEMAN, W.R.; CHEN, A.; HENDERLY, D.E. *et al.* Prevalence and significance of acquired immunodeficiency syndrome-related retinal microvasculopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, v.107, n.3, p.229-35, 1989.
6. FREEMAN, W.R.; GROSS, J.G.; LABELLE, J. *et al.* *Pneumocystis carinii* choroidopathy. A new clinical entity. *Arch. Ophthalmol.*, v.107, n.6, p.863-7, 1989.
7. FREEMAN, W.R.; LERNER, C.W.; MINES, J.A. *et al.* A prospective study of the ophthalmologic findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, v. 97, p.133-42, 1984.
8. HAIDAR, A.; MUCCIOLI, C.; FARAH, M.E. *et al.* Sífilis ocular em pacientes com AIDS. *Arq. Bras. Oftalmol.*, v.61, n.3, p.352-4, 1998.
9. HANSON, D.L.; CHU, S.Y.; FARIZO, K.M. *et al.* Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome - defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. *Arch. Intern. Med.*, v.155, n.14, p.1537-42, 1995.
10. JOHNSTON, W.H.; HOLLAND, G.N.; ENGSTROM, R.E. *et al.* Recurrence of presumed varicella-zoster virus retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, v.116, n.1, p.42-50, 1993.
11. TAY-KEARNEY, M.L.; JABS, D.A. Ophthalmic complications of HIV infection. *Med. Clin. North Am.*, v. 80, n. 6, p. 1471-92, 1996.