



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS

MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Manifestações oftalmológicas em uma casuística de pacientes com
infecção pelo HIV e diagnóstico de sífilis em atividade em
acompanhamento em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro,
Brasil.**

Alexandre de Carvalho Mendes Paiva

Rio de Janeiro

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS

MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**Manifestações oftalmológicas em uma casuística de pacientes com
infecção pelo HIV e diagnóstico de sífilis em atividade em
acompanhamento em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro,
Brasil.**

Alexandre de Carvalho Mendes Paiva

Sob orientação do Professor

Walter de Araújo Eyer-Silva

Dissertação submetida como requisito
parcial para obtenção do Grau de
Mestre em Infecção HIV/AIDS e
Hepatites Virais na Área de Doenças
Infecciosas e Parasitárias.

Rio de Janeiro

2022

P142 Paiva, Alexandre de Carvalho Mendes
Manifestações oftalmológicas em uma casuística de
pacientes com infecção pelo HIV e diagnóstico de
sífilis em atividade em acompanhamento em um
Hospital Universitário no Rio de Janeiro, Brasil. /
Alexandre de Carvalho Mendes Paiva. -- Rio de
Janeiro, 2022.
111f

Orientador: Walter de Araújo Eyer-Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2022.

1. Sífilis. 2. Neurosífilis. 3. Vírus da
Imunodeficiência Humana. 4. Uveíte Posterior. I.
Eyer-Silva, Walter de Araújo, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Alexandre de Carvalho Mendes Paiva

**Manifestações oftalmológicas em uma casuística de pacientes com
infecção pelo HIV e diagnóstico de sífilis em atividade em
acompanhamento em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro,
Brasil.**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em
Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 24/05/2022

BANCA EXAMINADORA

Orientador: _____

Prof. Dr. Walter de Araújo Eyer-Silva

1º Examinador: _____

Prof. Dr. André Luiz Land Curi

2° Examinador: _____

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry

Suplente: _____

Prof. Dr. Julio César Tolentino Júnior

Suplente: _____

Profa. Dra. Ana Luiza Biancardi

Suplente: _____

Prof. Dr. Mário Martins dos Santos Motta

DEDICATÓRIA

Para minha esposa Michelle de Costa Ferreira e ao meu filho Emmanuel da Costa Ferreira Paiva, pela transformação de sonhos em realidade.

AGRADECIMENTOS

- À minha esposa Michelle da Costa Ferreira, por estar comigo em minha vida e nessa opção de vida.
- À UNIRIO, à oportunidade de ter feito parte de uma linha de pesquisa que representa o Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, escola onde me formei em Medicina e me especializei em Oftalmologia e onde, agora, tenho a oportunidade de concluir mais essa etapa e deixar essa pequena contribuição à Instituição.
- Aos meus pais Sueli de Carvalho Mendes Paiva e Francisco Antônio Paiva, por todo o esforço dedicado a mim ao longo da vida e pela priorização da educação como base de minha criação.
- Ao professor Walter de Araújo Eyer-Silva, pela presteza, paciência e disponibilidade nas orientações.
- Ao Dr. André Luiz Land Curi, pela preceptoria durante o fellowship em uveíte na Fundação Oswaldo Cruz, fundamental para meu aprendizado e crescimento nesta área.
- Aos professores Mario Martins dos Santos Motta e Giovanni Nicola Umberto Italiano Colombini, pela minha formação de médico oftalmologista.
- À Dra Ana Luiza Biancardi pelos ensinamentos do fellow em uveíte, pela amizade e pelos valiosos conselhos, importantes para a condução deste trabalho e para a vida.
- Ao Dr. Ricardo de Souza Carvalho, médico do setor de Imunologia do HUGG, pela contribuição vital a este trabalho, encaminhamento de pacientes, realização de punções lombares e principalmente pela disponibilidade aos sábados auxiliando na realização e interpretação dos testes estatísticos.
- À Dra Kelma Macedo Pohlmann Simões, oftalmologista do HUGG, pela orientação ao longo de meus anos de residência médica e mestrado, pelo auxílio durante o atendimento e interpretação de imagens clínicas de cada paciente envolvido neste trabalho e pela parceria no Ambulatório de Uveíte do HUGG.

- Ao Dr. Marcos Davi de Sousa, infectologista do HUGG, por toda a ajuda, apoio e empenho em fazer a amostra de pacientes crescer.
- À Iana de Sales Farias, querida funcionária da Oftalmologia do HUGG, por toda a atenção e carinho que lida com os residentes do setor, e pelo empenho diário para auxiliar na realização deste trabalho.
- Ao meu cunhado Michel da Costa Ferreira, pela formatação e cuidado com a apresentação desse manuscrito.

RESUMO

Introdução: A sífilis é uma infecção sexualmente transmitida causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Sua história natural é comumente dividida em quatro fases: primária, secundária, terciária e latente. O acometimento ocular é variável, e envolve o segmento anterior, cristalino, nervo óptico, trato uveal, vasos da retina e vias ópticas. A uveíte é a manifestação intraocular mais comum da doença. A incidência da sífilis ocular aumentou sobremaneira na última década, em especial em pacientes com infecção pelo HIV. Pacientes com HIV podem evoluir com quadros mais graves, bilaterais e com mau prognóstico visual.

Objetivos: Estudar a frequência de sífilis ocular e de alterações oculares em pacientes com infecção pelo HIV e com o diagnóstico de sífilis ativa e/ou neurosífilis em acompanhamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), através de exame oftalmológico e da realização de tomografia de coerência óptica (OCT). Identificar associação entre variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais (inclusive líquóricas), sociais e comportamentais com a sífilis ocular.

Metodologia: Estudo transversal e descritivo de uma série de casos de pacientes com infecção pelo HIV e com diagnóstico de sífilis ativa e/ou de neurosífilis, realizado no Departamento de Oftalmologia do HUGG, no período compreendido entre agosto de 2020 e setembro de 2021. Foi realizada anamnese e obtenção de dados clínicos e laboratoriais. O exame físico oftalmológico foi composto de: medida de acuidade visual corrigida, avaliação das pupilas, biomicroscopia de segmento anterior, biomicroscopia de fundo de olho e oftalmoscopia binocular indireta sob midríase. Em seguida, foi realizado exame de OCT de área macular. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software IBM SPSS27.0. O nível de significância estatística para todas as análises foi fixado em 0,05.

Resultados: De 40 pacientes avaliados, sífilis ocular foi encontrada em 7 (17,5%). Quatro pacientes (57%) exibiram bilateralidade. Cinco pacientes (72%) eram do sexo masculino (todos HSH) e dois (28%) eram do sexo feminino. A mediana da idade foi de 42 anos (IQ 33 – 49). Não foi encontrada associação estatística entre sífilis ocular e linfócitos T-CD4, carga viral plasmática do HIV e anormalidades líquóricas. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o tempo de uso de TARV ($p=0,034$) e de diagnóstico da infecção pelo HIV ($p=0,009$) entre as

populações com e sem sífilis ocular. As principais queixas foram: embaçamento visual (n=4; 57,1%), escotoma central (n=3; 42,8%) e floaters (n=2; 28,5%). Um paciente foi assintomático. Dentre os 11 olhos com sífilis ocular, um (9%) apresentou AV corrigida menor ou igual a 20/200. Os achados oculares foram: uveíte posterior (n=7; 100%), celularidade vítrea anterior (n=6; 85,7%), epitelite (n=4; 57,1%); vasculite (n=3; 42,8%) papilite (n=3; 42,8%), pseudorretinose pigmentar (n=3; 42,8%), DPAR (n=2; 28,5%) palidez de papila (n=2; 28,5%) e retinite cicatricial (n=1; 14,2%). As alterações ao exame de OCT foram: hiperreflectividade de coroide (n=4; 57,1%), ruptura da junção IS/OS (n=3; 42,8%), nodulação do EPR (n=2; 28,5%) e atrofia de EPR (n=2; 28,5%).

Conclusão: Este estudo determinou a frequência de sífilis ocular e de alterações oculares por meio de exame físico e de OCT de pacientes infectados pelo HIV com diagnóstico de sífilis ativa e/ou neurosífilis, mesmo se assintomáticos.

Palavras-chave: Sífilis; Neurosífilis; Vírus da Imunodeficiência Humana; Uveíte Posterior.

ABSTRACT

Introduction: Syphilis is a sexually transmitted disease caused by the spirochete *Treponema pallidum*. Its natural history is commonly divided into four stages: primary, secondary, tertiary and latent. Any eye structure can be involved, including anterior segment, lens, optic nerve, uveal tract, retinal vasculature and optic pathways. Uveitis is the most common manifestation of the disease. Ocular syphilis incidence has increased significantly in the last decade, especially in HIV infected patients, which may develop more severe, bilateral and a poor visual prognosis.

Objectives: To study ocular changes and ocular syphilis frequencies in patients with HIV infection diagnosed with active syphilis and/or neurosyphilis followed up at Gaffrée e Guinle University Hospital, through ophthalmologic examination and OCT. To identify association between demographic, clinical, laboratorial (including liquoric), social and behavioral variables with ocular syphilis.

Methods: Cross-sectional study of a case series of HIV infected outpatients and diagnosed with active syphilis and/or neurosyphilis, carried out at the Gaffrée e Guinle University Hospital Ophthalmology Department from August 2020 and September 2021. Clinical and laboratorial data were obtained through a detailed anamnesis. Ophthalmologic physical examination consisted of: corrected visual acuity measurements, pupil assessment, anterior segment biomicroscopy, fundus biomicroscopy and indirect binocular ophthalmoscopy under mydriasis. Then, macular optical coherence tomography (OCT) scans were performed. Statistical analyzes were performed using the statistical software IBM SPSS 27.0. The level of statistical significance for all analyzes was set at 0,05.

Results: Ocular syphilis was found in seven patients (17,5%). Four patients (57%) showed bilaterality. Five patients (72%) were male (all of them MSM) and two (28%) were female. Mean age was 42 years (IR 33 - 49). There was no statistical association between ocular syphilis and CD4 T cells blood counts, HIV plasmatic viral load, and liquor abnormalities. Statistically significant difference was found between ARV use duration ($p=0,034$) and HIV infection diagnosis duration ($p=0,009$) in patients with and without ocular syphilis. The main complaints were: blurred vision ($n=4$; 57,1%), central scotoma ($n=3$; 42,8%) and floaters ($n=2$; 28,5%). One patient was asymptomatic. Among the eleven eyes with ocular syphilis, one (9%) presented

visual acuity equal or worse than 20/200. Ocular findings were: posterior uveitis (n=7; 100%), anterior vitreous cells (n=6; 85,7%), epithelitis (n=4; 57,1%), vasculitis (n=3; 42,8%), papillitis (n=3; 42,8%), pseudoretinitis pigmentosa (n=3; 42,8%), RAPD (n=2; 28,5%), pale optic disc (n=2; 28,5%) and scarring retinitis (n=1; 14,2%). OCT alterations were: choroid hipereflectivity (n=4; 57,1%), IS/OS junction disruption (n=3; 42,8%), RPE nodulation (n=2; 28,5%) and RPE atrophy (n=2; 28,5%).

Conclusion: This study determined ocular syphilis and its alterations through physical examination and OCT of HIV infected patients diagnosed with active syphilis and/or neurosyphilis, even if asymptomatic.

Keywords: Syphilis; Neurosyphilis; HIV; Uveitis, posterior.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – angiografia fluoresceínica

aids – Acquired Immunodeficiency Syndrome

ASPPC – Acute Syphilitic Posterior Placoid Chorioretinitis

AV – Acuidade visual

AZOR – Acute Zonal Occult Outer Retinopathy

BHE – Barreira Hematoencefálica

CAAE – Certificado de apresentação de apreciação ética

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CV – carga viral

DPAR – Defeito pupilar aferente relativo

DR – descolamento de retina

ELISA – Enzyme-Linked Immunossorbent Assay

EPR – Epitélio pigmentar da retina

ERG – eletrorretinograma

ETDRS – Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

FTA-Abs – Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HSH – Homens que mantêm relações sexuais com outros homens

HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

ICG-A – Indocyanine Green Angiography

Junção IS/OS – junção dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MLE – Membrana limitante externa

NSA – neurosífilis assintomática

OCT – Optical Coherence Tomography

PL – punção lombar

PVHIV - Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana

RPR – Rapid Plasmatic reagin

SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SINAN – Sistema de Informações de Agravos de Notificação

SISCEL – Sistema de Informação de Exames Laboratoriais

SNC – Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia antirretroviral de alta eficácia

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TPHA – *Treponema pallidum* haemagglutination test

UDI – usuários de drogas intravenosas

USR – Unheated Serum Reagin

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da casuística de sete pacientes com diagnóstico de sífilis ocular.

Tabela 2: Características líquóricas da casuística de sete pacientes com diagnóstico de sífilis ocular.

Tabela 3: Características do exame oftalmológico de onze olhos com sífilis ocular.

Tabela 4: Características do exame de OCT da casuística de sete pacientes com diagnóstico de sífilis ocular.

Tabela 5: Semiologia oftalmológica de sete pacientes e onze olhos com sífilis ocular.

Tabela 6: Resultados comparativos entre população com e sem sífilis ocular utilizando Teste U de Mann-Whitney.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparação do tempo de uso de terapia antirretroviral entre as populações com e sem sífilis ocular utilizando o Teste U de Mann-Whitney.

Gráfico 2: Comparação do tempo de infecção pelo HIV entre as populações com e sem sífilis ocular utilizando o Teste U de Mann-Whitney.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Retinografias mostrando aspecto fundoscópico normal em paciente com baixa acuidade visual bilateral devido a retinite externa sífilítica. A: olho direito; B: olho esquerdo.

Figura 2: Autofluorescência demonstrando áreas hiperautofluorescentes ao redor das arcadas vasculares. A: olho direito; B: olho esquerdo.

Figura 3: Imagens de OCT de mácula evidenciando ruptura de zona elipsoide (extensão da ruptura é indicada pela barra branca). E: olho direito; F: olho esquerdo.

Figura 4: Pseudoretinose pigmentar periférica em paciente com sífilis ativa de tempo de evolução indeterminado.

Figura 5: Nodularidade de EPR e ruptura de zona elipsoide.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Testes diagnósticos imunológicos de sífilis.

Quadro 2: Tratamento da sífilis de acordo com a fase evolutiva da doença.

Quadro 3: Indicações de tratamento da neurosífilis em PVHIV.

Quadro 4: Tratamento da neurosífilis.

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO	20
1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV NO BRASIL	20
1.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA SÍFILIS ADQUIRIDA NO BRASIL	22
1.3 A SÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV	23
1.3.1 DEFINIÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍFILIS EM PESSOAS VIVENDO COM O HIV	23
1.3.2 DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS	25
1.3.3 TRATAMENTO DA SÍFILIS ADQUIRIDA	26
1.3.4 A NEUROSSÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV	27
1.4 SÍFILIS OCULAR EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV	28
1.4.1 MANIFESTAÇÕES CONJUNTIVAS DA SÍFILIS OCULAR	30
1.4.2 MANIFESTAÇÕES ORBITÁRIAS DA SÍFILIS OCULAR	30
1.4.3 MANIFESTAÇÕES PALPEBRAIS DA SÍFILIS OCULAR	31
1.4.4 MANIFESTAÇÕES EPISCLERAIS E ESCLERAIS DA SÍFILIS OCULAR	31
1.4.5 MANIFESTAÇÕES DA SÍFILIS OCULAR NA MOTILIDADE OCULAR	32
1.4.6 MANIFESTAÇÕES DA SÍFILIS OCULAR NO SEGMENTO ANTERIOR	33
1.4.6.1 CÓRNEA	33
1.4.6.2 UVEÍTE ANTERIOR	34
1.4.6.3 ÍRIS E CORPO CILIAR	34
1.4.6.4 CRISTALINO	35
1.4.6.5 PUPILAS	35
1.4.7 MANIFESTAÇÕES DA SÍFILIS OCULAR NO SEGMENTO POSTERIOR	36
1.4.7.1 DISCO ÓPTICO	36
1.4.7.2 VASOS DA RETINA	37
1.4.7.3 RETINA, VÍTREO E COROIDE	38
1.4.7.3.1 CORIORRETINITE	38
1.4.7.3.2 VÍTREO	40

1.4.7.3.3 ACOMETIMENTO DA RETINA.....	41
1.4.7.3.3.1RETINITE	41
1.4.7.3.3.1.1 RETINITE NECROSANTE.....	41
1.4.7.3.3.1.2 RETINITE SIFILÍTICA EXTERNA	42
1.4.7.3.3.1.3 PSEUDORRETINOSE PIGMENTAR.....	43
1.4.7.3.3.1.4 PRECIPITADOS RETINIANOS SUPERFICIAIS	44
1.4.7.3.3.1.5 RETINITE MULTIFOCAL	45
1.4.7.3.3.2 DESCOLAMENTO DE RETINA EXSUDATIVO.....	45
2) OBJETIVOS	47
2.1 OBJETIVO GERAL	47
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
3) METODOLOGIA	48
3.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	48
3.2 ASPECTOS ÉTICOS	48
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	48
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
3.5 COLETA DE DADOS	49
3.6 CRITÉRIOS PARA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	51
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
4) RESULTADOS	52
5) DISCUSSÃO	62
6) LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	77
7) CONCLUSÕES	78
8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
9) ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO HUGG	89
10) APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	90
11) APÊNDICE B – PRODUTO FINAL	95

1) INTRODUÇÃO

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV NO BRASIL

De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/aids do Ministério da Saúde (MS) do ano de 2020, no Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos do vírus da imunodeficiência humana (HIV – do inglês: *human immunodeficiency virus*) e 37.308 casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids – do inglês: *Acquired Immunodeficiency syndrome*) – notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (Siscel) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) –, com uma taxa de detecção de 17,8/100 mil habitantes, totalizando, no período de 1980 a junho de 2020, 1.011.617 casos de aids detectados no país. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de aids 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%. Como a notificação da infecção pelo HIV ainda está sendo absorvida pela rede de vigilância em saúde, não são calculadas as taxas referentes a esses dados, uma vez que a notificação da infecção pelo HIV começou a fazer parte da lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças (Portaria de Consolidação no 4, de 28 de setembro de 2017) em 2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

De 2007 até junho de 2020, foram notificados no Sinan 342.459 casos de infecção pelo HIV no Brasil. Nesse período, foi notificado no Sinan um total de 237.551 (69,4%) casos em homens e 104.824 (30,6%) casos em mulheres. A razão de sexos para o ano de 2019 foi de 2,6 (M:F), ou seja, 26 homens para cada dez mulheres. Entre os homens, verificou-se que 51,6% dos casos foram decorrentes de exposição homossexual ou bissexual, configurando o fator de risco de exposição denominado homens que mantêm relações sexuais com outros homens (HSH) e 31,3% heterossexual, e 1,9% se deram entre usuários de drogas injetáveis (UDI). Entre as mulheres, nota-se que 86,6% dos casos se inserem na categoria de exposição heterossexual e 1,3% na de UDI (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

No ano de 2019, foram notificados 41.919 casos de infecção pelo HIV, sendo 4.948 (11,8%) casos na região Norte, 10.752 (25,6%) no Nordeste, 14.778 (35,3%) no Sudeste, 7.639 (18,2%) no Sul e 3.802 (9,1%) no Centro-Oeste. Como a infecção pelo HIV é compulsória somente desde 2014, uma análise epidemiológica rigorosa sobre a tendência da infecção no Brasil fica prejudicada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

De 1980 a junho de 2020, foram identificados 1.011.617 casos de aids no Brasil. O país tem registrado, anualmente, uma média de 39 mil novos casos de aids nos últimos cinco anos. O número anual de casos de aids vem diminuindo desde 2013, quando se observaram 43.368 casos; em 2019 foram registrados 37.308 casos. De 2000 a junho de 2020, registrou-se um total de 802.078 casos de aids no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

A taxa de detecção de aids vem caindo no Brasil nos últimos anos. Em 2011, essa taxa foi de 22,2 casos por 100 mil habitantes; em 2015, de 20,1; em 2017, passou para 18,6; e em 2019, chegou a 17,8 casos por 100 mil habitantes. Em um período de dez anos, a taxa de detecção apresentou queda de 17,2%: em 2009, foi de 21,5 casos por 100 mil habitantes e, em 2019, como mencionado, de 17,8 casos a cada 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

No Brasil, de 1980 até junho de 2020, foram registrados 664.721 (65,7%) casos de aids em homens e 346.791 (34,3%) em mulheres. No período de 2002 a 2009, a razão de sexos, expressa pela relação entre o número de casos de aids em homens e mulheres, manteve-se em 15 casos em homens para cada dez casos em mulheres, em média. No entanto, a partir de 2010, observa-se um aumento na razão de sexos, que chegou a 23 casos de aids em homens para cada dez casos em mulheres em 2017, razão que se manteve em 2018 e em 2019. Entre os homens, observou-se que a taxa de detecção de aids apresentou aumento entre 2005 e 2011, passando de 24,9 para 28,5 casos/100 mil habitantes, e redução a partir de 2012. Em 2019, a detecção de aids entre homens foi de 25,2 casos a cada 100 mil habitantes. Já entre as mulheres, observou-se tendência de queda dessa taxa nos últimos dez anos, que passou de 16,6 casos/100 mil habitantes em 2009, para 10,5 em 2019, representando uma redução de 36,7% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

Desde o início da epidemia de aids (1980) até 31 de dezembro de 2019, foram notificados no Brasil 349.784 óbitos tendo o HIV/aids 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. Do total de óbitos por aids registrados no Brasil no período entre 1980 e 2019 (n=349.784), 70,4% ocorreram entre homens (n=246.091) e 29,6% entre mulheres (n=103.558). A razão de sexos observada em 2019 foi de dois óbitos entre homens para cada óbito entre mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

1.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA SÍFILIS ADQUIRIDA NO BRASIL

No período de 2010 a junho de 2020, foram notificados no Sinan um total de 783.544 casos de sífilis adquirida, dos quais 52,7% ocorreram na região Sudeste, 22,2% no Sul, 13,0% no Nordeste, 6,8% no Centro-Oeste e 5,2% no Norte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

Em 2019, o número total de casos notificados no Brasil foi de 152.915. Na estratificação por regiões, observaram-se 70.291 (46,0%) casos notificados na região Sudeste, 35.554 (23,3%) na região Sul, 24.163 (15,8%) na região Nordeste, 12.286 (8,0%) na região Centro-Oeste e 10.621 (6,9%) na região Norte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

Entre 2018 e 2019, observou-se que o Brasil e algumas regiões apresentaram redução em suas taxas de detecção de sífilis adquirida. No país, a redução foi de 4,5% (de 76,2 para 72,8 casos por 100.000 habitantes). Embora se observe uma diminuição dos casos de sífilis em quase todo o país, cabe ressaltar que parte dessa redução pode estar relacionada à identificação de problemas de transferência de dados entre as esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), o que pode ocasionar diferença no total de casos entre as bases de dados municipal, estadual e federal de sífilis. O declínio no número de casos também pode decorrer de uma demora na notificação e alimentação das bases de dados do Sinan, devido à mobilização local dos profissionais de saúde ocasionada pela pandemia de covid-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

Em oposição à tendência nacional, o Estado do Rio de Janeiro e sua capital apresentaram taxas de detecção superiores: (95,5 casos/100.000 habitantes e 108,7/100.000 habitantes, respectivamente). Em 2019, a maior parte das notificações de sífilis adquirida ocorreu em indivíduos entre 20 e 29 anos (36,2%), seguidos por aqueles na faixa entre 30 e 39 anos de idade (21,8%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

No período de 2010 a 2019, observa-se um incremento na taxa de detecção para todas as faixas etárias até 2018, com posterior redução em 2019, ressaltando a tendência mais acentuada de aumento na faixa etária de 20 a 29 anos, que em 2018 alcançou 165,4 casos por 100.000 habitantes e em 2019 está em 163 casos por 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

De 2010 a 2019, em relação à distribuição por sexo, observa-se que 438.097 (41,1%) ocorreram em homens e 628.874 (58,9%) em mulheres; destas, 295.923 (47,1%) foram notificadas como sífilis adquirida e 332.951 (52,9%) como sífilis em gestante. Em 2010, a razão de sexos (M:F) era de 0,2 (dois casos em homens para cada dez casos em mulheres); em 2019, foi de 0,7 (sete casos em homens para cada dez casos em mulheres), razão que vem se mantendo estável desde 2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

1.3 A SÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV

1.3.1 DEFINIÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍFILIS EM PESSOAS VIVENDO COM O HIV

A sífilis é uma doença sistêmica infecciosa, caracterizada por apresentar uma variedade de sinais e sintomas, intercalados por períodos de latência. Classicamente, é descrita como a “grande imitadora”, devido a enorme diversidade e complexidade de apresentações clínicas, o que a faz ser confundida com outras doenças (KLEIN, 2019; PINHO QUEIROZ, 2020). Seu agente etiológico, o *Treponema pallidum*, é uma bactéria da ordem Spirochaetales. Na maioria dos casos é transmitida pela via sexual, porém a transmissão transplacentária, por hemotransfusões, por contato com lesões ativas e por inoculação direta acidental são também descritas. (PEELING, 2017; PINHO QUEIROZ, 2020)

Após a penetração na pele, o *T. pallidum* ganha acesso à circulação sanguínea ou linfática, disseminando-se por todos os tecidos e órgãos do corpo, inclusive para o Sistema Nervoso Central (SNC). (PEELING, 2017) A sífilis adquirida pode ser classificada em: sífilis precoce (composta pelas fases primária, secundária e latente precoce), quando a infecção é menor ou igual a 12 meses, e sífilis tardia (sendo esta composta pelas fases latente tardia e terciária), quando a infecção ocorreu após 12 meses do contágio (PRATAS, 2018).

Apesar de ter sofrido uma queda dramática durante o século XX com o advento da penicilina (MUSTAPHA, 2018), a incidência de sífilis aumentou na última década, especialmente em HSH (PEELING, 2017; TIAGY 2019) e em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV). A sífilis potencializa a transmissão do HIV, ao: quebrar a integridade do epitélio mucoso, possibilitando uma via de entrada para o vírus; promover um influxo local de linfócitos T CD4+ (MUSTAPHA, 2018; TIAGY, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c). O uso de terapia antirretroviral de alta eficácia (TARV) tem sido associado ao aumento da incidência de sífilis, devido a comportamentos sexuais de risco em um contexto de recuperação imune (TIAGY, 2019).

A sífilis tende a ser mais severa em PVHIV, com manifestações atípicas ou mais agressivas. As apresentações clínicas de cada estágio geralmente são semelhantes às dos pacientes sem infecção pelo HIV. No entanto, podem ocorrer: múltiplos cancros primários; sobreposição de estágios clínicos (por exemplo, lesões primárias e secundárias ocorrendo simultaneamente); maior número de recorrências, a despeito do tratamento adequado; maior frequência de secundarismo, com sintomas constitucionais mais exuberantes e lesões cutâneas mais agressivas; maior predisposição às manifestações oftalmológicas e neurológicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c; LANG, 2018; PINHO QUEIROZ, 2020). Esse agravamento clínico é determinado pelo quadro de imunodeficiência e por alterações nas respostas imunológica inata e adquirida, provocadas por medicações antirretrovirais. (LANG, 2018)

1.3.2 DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS

O diagnóstico de sífilis exige uma correlação entre dados clínicos, resultados de testes laboratoriais, histórico de infecções passadas e investigação de exposição recente. Apesar de suspeição clínica, não há sinal ou sintoma patognomônico da doença. Logo, para a confirmação do diagnóstico é necessária a solicitação de testes diagnósticos imunológicos, que são subdivididos em: treponêmicos e não treponêmicos. Os testes treponêmicos são os primeiros a se tornarem reagentes, e na maioria das vezes assim permanecem pelo resto da vida. São úteis para o diagnóstico, porém não estão indicados para monitoramento de resposta ao tratamento. Os testes não-treponêmicos são quantificáveis e úteis para o diagnóstico e para acompanhamento de resposta ao tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c). O quadro 1 esquematiza os testes diagnósticos treponêmicos e não treponêmicos.

Quadro 1 – Testes diagnósticos imunológicos de sífilis.

TESTES IMUNOLÓGICOS	Não treponêmicos	VDRL RPR TRUST USR	Quantificáveis (ex.: 1:2, 1:4, 1:8). Importantes para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento.
	Treponêmicos	FTA-Abs ELISA/EQL/CMIA TPHA/TPPA/MHA-TP Teste Rápido (TR)	São os primeiros a se tornarem reagentes. Na maioria das vezes, permanecem reagentes por toda a vida, mesmo após o tratamento. São importantes para o diagnóstico, mas não estão indicados para monitoramento da resposta ao tratamento.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) do Ministério da Saúde de 2020.

Dentre os testes treponêmicos, estão disponibilizados: testes rápidos, testes de hemaglutinação (TPHA, do inglês *T. pallidum haemagglutination test*), testes de imunofluorescência indireta (FTA-Abs, do inglês *Fluorescent treponema lAntibody-Absorption*) e ensaios imunoenzimáticos (como os testes ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent tAssay*). Dentre os testes não-treponêmicos, encontram-se: o VDRL (do inglês *Venereal Disease Research Laboratory*), o RPR (do inglês *Rapid Plasma Reagin*) e o USR (do inglês *Unheated-Serum Reagin*) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

O diagnóstico de sífilis é confirmado mediante a constatação de um teste treponêmico e um teste não-treponêmico reagentes, exceto quando houver presença de cicatriz sorológica, ou seja, tratamento anterior para sífilis com documentação da queda da titulação em pelo menos duas diluições (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

Os critérios diagnósticos para PVHIV são os mesmos utilizados para pacientes que não possuem infecção pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

1.3.3 TRATAMENTO DA SÍFILIS ADQUIRIDA

O quadro 1 traz os esquemas terapêuticos utilizados para a sífilis, de acordo com a fase evolutiva da doença.

Quadro 2- Tratamento da sífilis de acordo com a fase evolutiva da doença.

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA* (EXCETO PARA GESTANTES)	SEGUIMENTO (TESTE NÃO TREPONÊMICO)
Sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 15 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Sífilis tardia: sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas ^b . Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 30 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Neurossífilis	Benzilpenicilina potássica/cristalina 18–24 milhões UI, 1x/dia, EV, administrada em doses de 3–4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2g IV, 1x/dia, por 10–14 dias	Exame de LCR de 6/6 meses até normalização
Notas: ^a A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para tratamento adequado das gestantes. ^b A regra é que o intervalo entre as doses seja de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso esse intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deve ser reiniciado (WHO, 2016).			

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) do Ministério da Saúde de 2020.

Os critérios terapêuticos para PVHIV são os mesmos utilizados para pacientes que não possuem infecção pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

1.3.4. A NEUROSSÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV

A neurosífilis é o resultado clínico da infecção do SNC pelo *T. pallidum*, resultante de sua invasão através da barreira hematoencefálica (BHE). Cerca de 40% dos indivíduos não tratados podem vir a desenvolvê-la. Sua incidência tem sido estimada em 0,47 a 2,1 casos por 100.000 pessoas (PEELING, 2017; DUTTA MAJUMDER, 2017; LONGO, 2019). A infecção pelo HIV acelera a progressão para neurosífilis, e pode significar um risco duas vezes maior de seu desenvolvimento (PEELING, 2017; LONGO, 2019; PINHO QUEIROZ, 2020). Apesar de apresentar expressiva queda em relação à era pré-antibiótica, aproximadamente 3,5% dos pacientes com sífilis clinicamente manifesta ou com sintomas oftalmológicos apresentam diagnóstico de neurosífilis baseado na análise líquórica (DOMBROWSKI, 2015).

A punção lombar (PL) para pesquisa de neurosífilis em PVHIV está indicada em casos de: presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos; evidência de sífilis terciária ativa; e falha ao tratamento clínico independentemente da história sexual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

A neurosífilis pode ser classificada em assintomática (NSA) e sintomática; e em precoce (ocorre em um a dois anos após a infecção primária) e tardia. A neurosífilis precoce é caracterizada por uma meningite assintomática, evidenciada apenas por um aumento de celularidade líquórica. Entretanto, pode ser sintomática, cursando com cefaleia, sinais meníngeos, paralisia de nervos cranianos, cegueira e surdez. A forma tardia, cujos dados advêm da era pré-antibiótica, inclui a forma parética generalizada e a tabes dorsalis. Atualmente, acontece com mais raridade. PVHIV são propensos a apresentar manifestações neurológicas de forma mais precoce (LONGO, 2019).

A despeito da sorologia para HIV, títulos de VDRL sérico maiores ou iguais a 1/32 são preditivos de neurosífilis. Para PVHIV, uma contagem de linfócitos T CD4+ igual ou inferior a 350 células/mL representa um fator de risco adicional (PINHO QUEIROZ, 2020).

As espiroquetas que invadem o SNC podem vir a ser depuradas do líquido cefalorraquidiano mesmo sem tratamento. Entretanto, PVHIV podem apresentar dificuldade em realizar esse *clearance*. Isso foi demonstrado por estudos nos quais esses pacientes foram tratados com Penicilina Benzatina intramuscular em regimes adequados para o estágio da doença e apresentaram reativação da neurosífilis após o tratamento (BERRY, 1987; FLOOD, 1998; PINHO, 2020).

O quadro 2 mostra as indicações de tratamento da neurosífilis em PVHIV, que são as mesmas que em pacientes não infectados pelo HIV, e o quadro 3 mostra o tratamento adequado para essa condição.

Quadro 3 – Indicações de tratamento da neurosífilis em PVHIV.

Todos os casos com VDRL reagente no LCR, independentemente da presença de sinais e sintomas neurológicos e/ou oculares
Casos que apresentem VDRL não reagente no LCR, com alterações bioquímicas no LCR
E
presença de sinais e sintomas neurológicos e/ou oculares e/ou achados de imagem do SNC característicos da doença
E
desde que os achados não possam ser explicados por outra doença

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) do Ministério da Saúde de 2020.

Quadro 4 – Tratamento da neurosífilis.

NEUROSSÍFILIS	TRATAMENTO
Primeira escolha	Benzilpenicilina potássica/cristalina, 3 a 4 milhões UI, 4/ 4h, IV, ou por infusão contínua, totalizando 18– 24 milhões por dia, por 14 dias.
Alternativo	Ceftriaxona 2 g, IV, 1x/ dia, por 10 a 14 dias.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) do Ministério da Saúde de 2020.

1.4 SÍFILIS OCULAR EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV

O acometimento ocular da sífilis varia de acordo com a fase evolutiva da doença (KLEIN, 2019). Trinta e oito a 80% dos pacientes com sífilis ocular possuem manifestações sistêmicas associadas à fase secundária (HAMZE, 2020). Podem ocorrer alterações em qualquer estrutura do bulbo ocular e seus anexos, tais como sistema lacrimal, pálpebras, conjuntiva, córnea, esclera, cristalino, trato uveal, pupilas, retina e nervo óptico (KLEIN, 2019).

A uveíte é a manifestação ocular mais comum, ocorrendo em 0,6 a 2% dos pacientes com a doença sistêmica, podendo acontecer a partir de aproximadamente seis semanas após a infecção (PRATAS, 2018; TIAGY, 2019; PINHO QUEIROZ, 2020). Essa frequência aumenta sobremaneira em PVHIV, chegando de 9 a 15% (PRATAS, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c), sendo a panuveíte e o envolvimento do nervo óptico os achados oculares mais comuns nessa população, seguidos pela uveíte posterior (TIAGY, 2021; SUDHARSHAN, 2020a; VADBONCOEUR, 2019). A uveíte anterior isolada é pouco associada a PVHIV, sendo mais comum em pacientes sem infecção pelo HIV (SUDHARSHAN, 2020a).

Os fatores de risco para a sífilis ocular se sobrepõem, e seguem a mesma linha dos fatores de risco para a coinfeção HIV/sífilis. Dentre eles se incluem relações heterossexuais com múltiplos parceiros, HSH e uso de drogas (PEELING, 2017; SUNDARSHAN 2020). Antes do surgimento do HIV, a prevalência de sífilis ocular era cerca de 1%. (GAUDIO, 2006). Atualmente, estudos recentes demonstram que 25-75% dos pacientes com sífilis ocular são PVHIV (HAMZE, 2020).

A infecção pelo HIV é capaz de modificar os sintomas e a apresentação clínica da sífilis ocular, devido ao quadro de imunossupressão. Cargas virais detectáveis e elevadas, assim como baixos níveis de linfócitos T CD4+ circulantes, são preditores eficazes de sífilis ocular (LEE, 2015; HAMZE, 2020). PVHIV sem uso de TARV podem apresentar quadros oculares mais severos, bilaterais e com predominância no segmento posterior (BALBA, 2006). Apesar desse fato, um aumento na incidência de casos de doença ocular tem sido reportado após a introdução da TARV, demonstrando que a reconstituição imune alcançada não oferece efeito protetor (BALBA, 2006; SUNDARSHAN, 2020). Adicionalmente, PVHIV apresentam maior risco de falhas terapêuticas e de reativação da sífilis

ocular, a despeito do tratamento correto instituído (ORMEROD, 2001; SUNDARSHAN, 2020).

Todo caso de sífilis ocular deve ser considerado como neurossífilis (SUNDHARSHAN, 2020). O olho, assim como o restante do SNC, é isolado do sistema imune, além de apresentar eficientes barreiras à penetração de antimicrobianos (ORMEROD, 2001). Adicionalmente, existe elevado nível de correlação entre sífilis ocular e neurossífilis, especialmente em PVHIV, (ORMEROD, 2001; BASEWICZ, 2019) fato corroborado pela também forte associação entre sífilis ocular e pleocitose líquórica (BALBA, 2006; BASEWICZ, 2019; WANG, 2018).

O diagnóstico de sífilis ocular é confirmado mediante apresentação clínica sugestiva associada a um teste não-treponêmico e a um teste treponêmico positivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c). A baixa sensibilidade do VDRL (70%) em diagnosticar sífilis primária e tardia aliada à possibilidade de resultados falso-negativos torna de extrema importância a solicitação de testes treponêmicos, como o FTA-Abs, para o diagnóstico (SUNDARSHAN, 2020; TRAN, 2005; MOTLAGH, 2019).

1.4.1 MANIFESTAÇÕES CONJUNTIVAS DA SÍFILIS OCULAR

A manifestação conjuntival mais comum da sífilis é a conjuntivite, vista mais comumente no contexto do secundarismo. É marcada por importante congestão vascular e quemose, e frequentemente é acompanhada por outras manifestações da sífilis secundária, como rash cutâneo. Formas menos frequentes de envolvimento da conjuntiva incluem escleroconjuntivite sífilítica e a conjuntivite granular ou pseudotracomatosa (SPEKTOR, 1981). Cancros e envolvimento conjuntival devido a tarsite gomataosa também podem ocorrer. A incidência de acometimento conjuntival pela sífilis foi reduzida de forma dramática após o advento da penicilina (DUTTA MAJUMDER, 2017).

1.4.2 MANIFESTAÇÕES ORBITÁRIAS DA SÍFILIS OCULAR

Gomas orbitárias são uma condição muito rara, especialmente após o advento da penicilina. Gomas profundas podem causar oftalmoplegia, exoftalmia e

neuropatia óptica compressiva. Outros sintomas incluem cefaleia e proptose. Também pode ocorrer como uma condição periosteal, cursando com espessamento dessa estrutura de forma precoce, e tardiamente evoluindo com necrose, com possível perfuração cutânea e posterior formação de uma cavidade. Apresenta resposta dramática à terapia antimicrobiana (SNIDERMAN, 1940).

1.4.3 MANIFESTAÇÕES PALPEBRAIS DA SÍFILIS OCULAR

Os cancros palpebrais são uma rara manifestação ocular da sífilis primária. As lesões são tipicamente cancros simples, se apresentando como ulcerações firmes, indolores e não pruriginosas. Podem ser confundidas com neoplasias ulcerativas palpebrais e com calázio (CILLINO, 2019). Podem se apresentar de forma isolada (JEYAKUMAR, 1989) ou associada a outras manifestações da sífilis ocular. Já foram reportadas em PVHIV (CILLINO, 2019).

Gomas palpebrais são lesões típicas da sífilis terciária. Inicialmente são indolores e causam edema palpebral, podendo ser confundidas com hordéolos e calázios. Às vezes evoluem rapidamente, causando ulceração palpebral. Ectrópio, lagoftalmo e perfuração palpebral podem ocorrer nesse contexto (CASSADY, 1950). A infiltração difusa do tarso por uma goma sífilítica é conhecida como tarsite sífilítica (KHALIL, 1937).

1.4.4 MANIFESTAÇÕES EPISCLERAIS E ESCLERAIS DA SÍFILIS OCULAR

A episclerite e a esclerite anterior por sífilis são achados raros. Quando presentes, usualmente são manifestações da fase secundária ou das fases tardias da doença. A base fisiopatológica é o infiltrado linfocítico com vasculite (SHAIKH, 2015).

O quadro clínico da episclerite por sífilis consiste em hiperemia ocular setorial associada a ardência e desconforto oculares. Segundo algumas séries, a episclerite nodular é a apresentação mais comum (WATSON, 1976; WILHELMUS, 1987). A ausência de sinais patognomônicos e a raridade desta condição tornam o diagnóstico muito difícil. Episódios longos, recorrentes e intratáveis podem apontar

para a sífilis como causa subjacente. O diagnóstico definitivo consiste na positividade de testes sorológicos treponêmicos e não treponêmicos (YOON, 2005).

Justamente por seu caráter raro, é difícil o estabelecimento da incidência da esclerite sífilítica. A forma nodular anterior é a mais comum, e se caracteriza por dor de forte intensidade, hiperemia ocular e lesões esclerais nodulares. Infecção pelo HIV e HSH são fatores de risco bem estabelecidos para esta condição. Pode ser a primeira manifestação da sífilis, especialmente em fases tardias e em PVHIV, que podem exibir um quadro clínico mais severo (LEE 2013; SHAIKH, 2015; ESCOTT, 2015; FENOLLAND, 2016). Esclerite nodular anterior por sífilis em PVHIV já foi descrita como manifestação da síndrome de reconstituição imune (MOLONEY, 2004).

A esclerite posterior sífilítica possui um quadro clínico marcado por dor ocular, dor à movimentação ocular, cefaleia, fotofobia, restrição da motilidade ocular, hiperemia ocular e baixa acuidade visual. Os sinais clínicos são variados, e incluem descolamento seroso de retina, edema de disco óptico, infiltrados sub-retinianos, descolamento de coroide, efusão uveal e massa coroidal (WIN, 2005; MACHADO, 2009). Raramente o acometimento gomatoso da esclera pode ocorrer (DUTTA MAJUMDER, 2017).

1.4.5 MANIFESTAÇÕES DA SÍFILIS OCULAR NA MOTILIDADE OCULAR

No tocante à motilidade ocular, os nervos oculomotor, troclear, abducente e facial podem ser envolvidos pela sífilis, gerando diferentes distúrbios oculomotores (KOMAMURA, 2019; PIURA, 2019). Paralisias oculomotoras como manifestação inicial da sífilis são eventos raros, tendo sido relatados 25 casos nos últimos 40 anos (PIURA, 2019). Destas, a do nervo oculomotor foi a mais comum, gerando sintomas como estrabismo divergente, ptose, midríase e hipotropia. A paralisia do nervo abducente costuma ser a menos comum. Paralisia facial periférica bilateral por sífilis já foi relatada (PIURA, 2019; JANHKE, 2021).

A invasão do SNC pelas espiroquetas acontece em qualquer estágio da sífilis. Enquanto a neurosífilis sintomática é mais comum após dois anos de evolução, a meningite sífilítica usualmente ocorre antes desse período. Entretanto, como a maioria dos pacientes são assintomáticos, quadros de neurosífilis sintomática

costumam ser diagnosticados em fases tardias e na fase terciária (PIURA, 2019). O acometimento dos nervos cranianos segue esse padrão, já que se dá através de uma inflamação por contiguidade, iniciada pelas leptomeninges (KOMAMURA, 2019).

A infecção pelo HIV muda esse cenário, uma vez que quadros de neurosífilis em PVHIV podem ser mais agressivos, atípicos e precoces. Dessa forma, paralisias oculomotoras por sífilis que se apresentem isoladas, múltiplas, ou associadas a paralisias de demais nervos cranianos devem alertar para infecção concomitante pelo HIV (PIURA, 2019).

1.4.6 MANIFESTAÇÕES DA SÍFILIS OCULAR NO SEGMENTO ANTERIOR

1.4.6.1 CÓRNEA

A ceratite intersticial é uma rara manifestação da sífilis na era pós-antibiótica. Consiste em uma inflamação não supurativa do estroma corneano, resultante de reação imunológica direcionada a antígenos treponêmicos depositados na córnea (KASETSUWAN, 2015; DUTTA MAJUMDER, 2017). Classicamente é bilateral, tem predileção por pacientes adultos jovens, e cursa com lacrimejamento e fotofobia (DUTTA MAJUMDER, 2017). Pode cursar com edema corneano e neovascularização (KASETSUWAN, 2015).

Quando em fases tardias da doença, ocorrem opacidades cicatriciais com grande comprometimento à acuidade visual do indivíduo (KASETSUWAN, 2015). As sequelas da ceratite intersticial foram relacionadas ao aparecimento de glaucoma (BRITTEN, 1964) e de sinequias anteriores periféricas bilaterais em toda a extensão do ângulo iridocorneano. A crise de fechamento angular resultante já foi descrita como a única manifestação de sífilis ocular (MATSUO, 2000).

É importante ressaltar que a ceratite intersticial usualmente não responde à penicilina (DUTTA MAJUMDER, 2017). Já foi demonstrado sucesso terapêutico com a combinação de corticosteroides orais e ciclosporina (ORSONI, 2004).

A ceratite linear migrans sífilítica se apresenta como uma linha de opacidade no estroma profundo corneano, associada a precipitados ceráticos. Essa linha pode

mudar de posição, viajando de limbo a limbo, ou até mesmo se aprofundando no tecido corneano, acometendo o endotélio (WRIGHT, 1963).

1.4.6.2 UVEÍTE ANTERIOR

A uveíte anterior relacionada à sífilis pode ser a primeira manifestação da sífilis ocular (SUDHARSHAN, 2020a; WEI PAN, 2010; TSAN, 2016). A forma mais comum é uma uveíte anterior não granulomatosa, com precipitados ceráticos finos, associada a uma inflamação leve a moderada do segmento anterior. Entretanto, o tipo granulomatoso com precipitados ceráticos em gordura de carneiro, assim como formas severas com considerável reação inflamatória podem ocorrer, levando a complicações como sinequias posteriores, hipertensão ocular, glaucoma e catarata (FURTADO, 2018; BASEWICZ, 2019; TSAN, 2016; SUDHARSHAN, 2020a). Casos de uveíte anterior com hifema e hipópio são muito raros, porém já foram relatados como apresentação inicial da sífilis ocular (COLAZZO 2021; DEIBERT 2020).

. A uveíte anterior isolada é pouco observada em PVHIV, sendo mais comum sua ocorrência junto à inflamação do segmento posterior, configurando um quadro de panuveíte (FURTADO, 2018; SUDHARSHAN 2020a).

1.4.6.3 ÍRIS E CORPO CILIAR

Roséolas irianas são nódulos irianos vascularizados que surgem no contexto do secundarismo, podendo estar associadas a manifestações sistêmicas desse estágio, como rash cutâneo (SCHWARTZ, 1980; ALDAVE 2001). São manifestações raras da sífilis, porém podem ser as primeiras. Também podem ser o primeiro sinal de disseminação de espiroquetas (SCHWARTZ, 1980).

Essencialmente, as roséolas são alterações hiperêmicas dos vasos irianos já existentes, se manifestando como lesões vermelhas, brilhantes e engurgitadas. Via de regra, têm caráter transiente, desaparecendo após alguns dias, sem deixar traços. Roséolas recorrentes ou tardias podem aparecer em estágios tardios da doença, e frequentemente se associam a outros sinais inflamatórios e sequelas oculares (SCHWARTZ, 1980).

Pápulas irianas se desenvolvem a partir das roséolas e consistem em lesões em forma de pirâmide, de cor e tamanho variáveis. Ocorrem nas bordas pupilar e ciliar da íris, e podem ser únicas ou múltiplas. Usualmente as pápulas aparecem no curso de uma uveíte anterior sífilítica, persistem por vários dias a semanas e por fim deixam um ponto atrófico e despigmentado na íris. Pápulas precoces podem ser superficiais ou profundas, e podem se associar a sinequias posteriores. Pápulas antigas podem necrosar e, raramente, sangrar (SCHWARTZ, 1980).

As gomas irianas são resultados tardios da inflamação do segmento anterior pela sífilis. São lesões pouco vascularizadas, características da sífilis terciária ou tardia. A maioria pode acometer o corpo ciliar e o ângulo iridocorneano. Usualmente, são seguidas de necrose (SCHWARTZ, 1980; ALDAVE, 2001).

1.4.6.4 CRISTALINO

O deslocamento do cristalino causado pela sífilis ainda mantém fisiopatologia obscura. É postulado que a reação inflamatória, através de mediadores celulares e humorais, seja capaz de enfraquecer a zônula. Mecanismos de dano zonular diretamente causados pelas espiroquetas também são implicados (RAPKIN 1986; KOELMAN, 1989).

Os mecanismos acima enunciados podem estar implicados na relação existente entre sorologia positiva para sífilis e deslocamento traumático do cristalino. O enfraquecimento das zônulas pelas espiroquetas pode levar à subluxação ou à luxação do cristalino mesmo mediante traumas mínimos. É postulado também que pacientes com sífilis apresentam maior risco de abuso de álcool, e, por conseguinte, de traumas oculares (RAPKIN, 1986; KOELMAN, 1989).

1.4.6.5 PUPILAS

A anormalidade pupilar mais comum causada pela sífilis é a Pupila de Argyll-Robertson, caracterizada pelo achado bilateral de pequenas pupilas que não contraem quando expostas à luz, porém contraem mediante estímulo visual para perto. É observada com frequência na sífilis terciária e é considerada um achado altamente específico de neurosífilis tardia, fazendo parte de síndromes como tabes

dorsalis e ataxia sensitiva. Entretanto, sua observação tem sido rara após o advento da penicilina (DICTER, 2022).

Postula-se que a fisiopatologia envolva um acometimento cerebelar pelas espiroquetas, comprometendo as vias do reflexo pupilar fotomotor, porém poupando as vias responsáveis pela miose à acomodação. Danos ocasionados nesses locais afetam as fibras pupilares eferentes localizadas na região dorsal do núcleo de Edinger Westphal (DICTER, 2022).

A despeito da estreita relação com neurosífilis, as pupilas de Argyll-Robertson também podem ser observadas em quadros de esclerose múltipla, encefalites, diabetes mellitus e alcoolismo crônico (DUTTA MAJUMDER, 2017).

Pupilas tônicas de Adie também podem ser observadas em casos de neurosífilis. Nestes casos, o quadro clínico inclui anisocoria, hipersensibilidade colinérgica à pilocarpina 0,125%, movimentos pupilares vermiformes, atonia iriana setorial e redução dos reflexos pupilares à estimulação luminosa e à acomodação, o que diferencia do quadro clássico das pupilas de Argyll-Robertson. Quadros unilaterais são mais raros que os bilaterais (CAMORIANO, 2011).

O envolvimento do nervo óptico pela sífilis pode cursar com defeito pupilar aferente relativo (DPAR), como em casos de neurite óptica anterior, neurite óptica retrobulbar e neurorretinite (DUTTA MAJUMDER, 2017; ABDELKHAIM, 2018). A Síndrome de Claude-Bernard-Horner e a oftalmoplegia internuclear também são anormalidades pupilares a serem notadas nos pacientes com sífilis (YANOFF, 2019).

1.4.7 MANIFESTAÇÕES DA SÍFILIS OCULAR NO SEGMENTO POSTERIOR

1.4.7.1 DISCO ÓPTICO

O envolvimento do disco óptico pela sífilis pode ser a primeira manifestação da sífilis ocular em PVHIV (APINYWASISUK, 2016). Pode ser unilateral ou bilateral, e ocorrer nos estágios secundário ou terciário da doença (ALDAVE, 2001). O espectro clínico é amplo, e inclui neurorretinite, perineurite, neurite óptica anterior ou retrobulbar, neuropatia óptica isquêmica anterior, papiledema, papilite e palidez de papila (MIOARA-LAURA, 2019; DUTTA MAJUMDER, 2017). Raramente, o disco

óptico pode se apresentar com lesões sífilíticas gomatosas, cujo aspecto é sólido e inflamatório (DUTTA MAJUMDER, 2017; RASOOL, 2017). As lesões gomatosas e a atrofia óptica são manifestações do nervo óptico que ocorrem mais comumente na fase terciária da sífilis (ALDAVE, 2001).

Nos quadros de edema de papila, frequentemente o disco óptico apresenta-se com margens mal definidas e elevadas, com ausência de hemorragias, exsudatos e manchas algodinosas peripapilares (APINYWASISUK, 2016). Vasculite retiniana pode estar associada (LEE, 2015).

A neurite óptica é rara no contexto da sífilis ocular (SMITH, 2006) e se caracteriza por baixa acuidade visual súbita (DUTTA MAJUMDER, 2017). A forma anterior cursa com edema de papila, porém na forma retrobulbar o disco óptico aparece sem alterações. Um DPAR é um importante sinal de deterioração da função do nervo óptico nesses casos (DUTTA MAJUMDER, 2017). A aparência do disco óptico por si só não é suficiente para diferenciar a neurite óptica devido à sífilis das demais causas (APINYWASISUK, 2016). Achados clínicos inflamatórios associados, como vitreíte e uveíte anterior, orientam para o diagnóstico de sífilis (DUTTA MAJUMDER, 2017; MIOARA-LAURA, 2019).

Pacientes com perineurite por sífilis usualmente são assintomáticos, ou apresentam constrição do campo visual periférico com preservação do campo visual central (APINYWASISUK, 2016; DUTTA MAJUMDER, 2017). Edema de papila não é regra, porém, quando presente, geralmente é bilateral, o que inclui essa condição no diagnóstico diferencial de papiledema (PARKER, 2012).

A neuroretinite por sífilis é definida pelo achado de edema de papila acompanhado de edema retiniano adjacente ou exsudatos maculares, que podem se desenvolver de duas a seis semanas após o início dos sintomas. A apresentação clínica inclui baixa acuidade visual, discromatopsia, DPAR e escotomas centrais, cecocentrais ou aumento da mancha cega em exames de campimetria (ORMEROD, 2001; KLEIN, 2019; ABDHELKAIM, 2016). Em PVHIV, o quadro pode ser marcante, evoluindo com edema retiniano importante, vasculite oclusiva e descolamento de retina seroso (ORMEROD, 2001).

1.4.7.2 VASOS DA RETINA

A vasculite retiniana pela sífilis pode acometer artérias, veias, arteríolas e capilares (DUTTA MAJUMDER, 2017). Pode ser unilateral ou bilateral. Se associa a quadros de panuveíte, uveíte anterior, uveíte posterior e papilite. Diferentes graus de vitreíte podem ser observados (ORMEROD, 2001; MORAMARCO, 2020). Embora comumente observada nas uveítes sífilíticas de caráter agudo, também pode ocorrer de forma crônica e recorrente em PVHIV (ORMEROD, 2001).

Sua distribuição também assume diferentes padrões, podendo ser restrita ao pólo posterior, periférica ou difusa (BASEWICZ, 2019). Algumas formas de apresentação são sutis, visíveis apenas à angiografia fluoresceínica (AF), que demonstra um *staining* vascular. Outras, porém, cursam com marcante tortuosidade vascular, embainhamento venoso, exsudação, hemorragia e fibrose perivasculares, além de edema macular (WRICKEMASINGUE, 2009; DUTTA MAJUMDER, 2017; YOKOI, 2004). Oclusões venosas e arteriais também são relatadas, incluindo da artéria central da retina (YOKOI, 2004; KHAN, 2017).

1.4.7.3 RETINA, VÍTREO E COROIDE

1.4.7.3.1 CORIORRETINITE

A coriorretinite com vitreíte é a manifestação fenotípica mais comum da uveíte posterior por sífilis (DUTTA MAJUMDER, 2017; TIAGY 2021). Tipicamente envolvem o pólo posterior e a média periferia. As lesões são inicialmente pequenas, medindo um diâmetro de disco óptico ou metade desse valor, porém depois podem coalescer para formar lesões largas e confluentes (DUTTA MAJUMDER, 2017). Lesões multifocais são caracterizadas por infiltrados coriorretinianos agrupados, amarelados e mal definidos. Vitreíte significativa pode acompanhar esses quadros (ORMEROD, 2001).

Pode ocorrer nas fases secundária ou terciária da doença sistêmica, e sua forma de apresentação é variável, podendo ter um início agudo, com importante comprometimento da acuidade visual, ou insidioso, com sintomas sutis, configurando uma uveíte posterior crônica (ORMEROD, 2001; ALDAVE, 2001). Diferentes combinações com papilite, retinite e vasculite retiniana podem estar

presentes tanto em casos de uveíte posterior como em casos de panuveíte (ORMEROD, 2001; PINHO QUEIROZ, 2020).

A coriorretinite posterior placóide sífilítica aguda (ASPPC – do inglês: *acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis*) é uma apresentação distinta da coriorretinite por sífilis (BURKHOLDER, 2014). Este termo foi cunhado por Gass e colaboradores em 1990 para descrever o fenótipo desta condição: lesão placóide grande, amarelada, circular ou oval, situada ao nível da retina externa, incluindo o epitélio pigmentar da retina (EPR). Tipicamente se localiza no pólo posterior, raramente se estendendo além das arcadas vasculares. Pode apresentar bordas em atividade (GASS, 1990; PICHI, 2014).

Dentre os mecanismos fisiopatológicos propostos, postula-se que a disseminação de espiroquetas leva a uma reação inflamatória a nível do complexo EPR-coroide-fotorreceptor, resultando na aparência placóide da lesão, assim como na disfunção dos fotorreceptores. Deposição de imunocomplexos solúveis no EPR também tem sido implicada na patogênese da ASPPC. Pode haver combinação dos dois mecanismos (GASS, 1990; BURKHOLDER, 2014; PICHI, 2014).

Os pacientes com ASPPC se queixam de baixa acuidade visual (AV), fotopsias e perda de campo visual. Além do quadro fundoscópico clássico, diferentes graus de vitreíte, vasculite e papilite podem estar presentes (SUDHARSHAN, 2020a; YANG, 2015), além de uveíte anterior (PICH, 2014).

A avaliação multimodal com tomografia de coerência óptica (OCT – do inglês: *optical coherence tomography*), AF, angiografia com indocianina verde (ICG-A, do inglês: *indocyanine green angiography*) e autofluorescência é essencial para o diagnóstico de ASPPC (PICH, 2014; PICH 2020; BURKHOLDER, 2014; SUDHARSHAN, 2020a).

Achados comuns da ASPPC à OCT são: (1) modularidade hiperrefletiva e espessamento do EPR na área correspondente à lesão; (2) disrupção e perda da junção dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores (junção IS/OS) acima da área de alteração do EPR; e (3) disrupção da membrana limitante externa da retina (MLE). Hiperrefletividade punctata de coroide e fluido subretiniano são outras alterações possivelmente evidenciadas pela OCT (PICH, 2014; PICH, 2020; BURKHOLDER, 2014).

A AF traz uma importante característica para o diagnóstico da ASPCC: hipofluorescência precoce seguida de hiperfluorescência tardia por *staining*, ocasionalmente com hipofluorescência punctata num padrão de “manchas de leopardo” (PICHI, 2014; TRAN, 2005). Adicionalmente, este exame pode evidenciar vasculite e papilite que podem acompanhar o quadro clínico da ASPCC (BURKHOLDER, 2014). A ICG-A pode revelar hipocianescência em áreas correspondentes às lesões, o que sugere inflamação ao nível da coroide. Alguns autores postulam que essa alteração advém da deposição de material degradado dos fotorreceptores e do EPR (BENHAMOU, 2003; BURKHOLDER, 2014).

A autofluorescência demonstra aumento da fluorescência no interior das lesões, o que é consistente com o acúmulo de lipofuscina (BURKHOLDER, 2014), deposição subretiniana de complexo EPR-fotorreceptor e fagocitose incompleta dos segmentos externos dos fotorreceptores (PICHI, 2014).

Além de ser muito associada à coinfeção HIV/sífilis, a ASPCC é um indicador de controle adequado da infecção pelo HIV, estando associada a elevadas contagens de linfócitos CD4+ (PICHI, 2020; SUDHARSHAN, 2020a). No entanto, apesar da força dessa correlação, não há diferenças significativas entre as características clínicas e o prognóstico da ASPCC entre pacientes sem HIV e PVHIV (BURKHOLDER, 2014; PICHI, 2014). Adicionalmente, os quadros de ASPCC podem se apresentar com VDRL baixo ou até mesmo negativo em alguns pacientes (PICHI 2014; ORMEROD, 2001).

Uma manifestação rara da coroidite sífilítica é o granuloma de coroide, alteração comumente encontrada nos quadros de tuberculose ocular. Fenotipicamente se caracteriza por uma lesão coroidal elevada acompanhada por retinite de espessura total sobrejacente. Este achado, aliado à positividade de testes treponêmicos e não-treponêmicos, orienta para a etiologia sífilítica (DOGRA, 2020; TIAGY, 2021).

1.4.7.3.2 VÍTREO

A uveíte intermediária é uma manifestação da sífilis ocular que comumente ocorre no secundarismo (ALDAVE, 2001). O edema macular é uma complicação presente (SAHIM, 2016; BALCI, 2019).

Em oposição à uveíte posterior e à panuveíte, a relação entre uveíte intermediária e coinfecção HIV/sífilis é pouco frequente na literatura. A maioria dos estudos comparando a população sem HIV com PVHIV mostra que a uveíte intermediária é mais frequente na primeira (FURTADO, 2018; HAMZE, 2020; WELLS, 2018). Uveíte intermediária isolada em paciente sem o vírus HIV e sem manifestações sistêmicas da sífilis já foi reportada (BALCI, 2019). Entretanto, formas atípicas com vitreíte densa como sítio inflamatório primário da sífilis ocular em PVHIV já foi descrita em dois pacientes (KUO, 1998).

1.4.7.3.3 ACOMETIMENTO DA RETINA

1.4.7.3.3.1 RETINITE

A retinite causada pela sífilis se apresenta sob diversos fenótipos. Pode ser acompanhada por numerosas outras alterações da sífilis ocular, como a panuveíte, papilite, edema de disco óptico, vitreíte, vasculite, neuroretinite, coroidite multifocal e esclerite posterior (HUGHES, 2010). Em muitas séries, a retinite é o achado da sífilis ocular mais encontrado (HAMZE, 2020; YANG, 2012; HUGHES, 2010).

1.4.7.3.3.1.1 RETINITE NECROSANTE

A retinite necrosante sífilítica consiste em infiltrados retinianos branco-acinzentados extensos, com bordas lisas e curvas. Possuem localização periférica e muitas vezes podem assumir configuração circunferencial e confluenta. Vitreíte densa comumente acompanha o quadro (FONOLLOSA, 2014; SUDHARSHAN, 2020a; TRAN, 2005).

A retinite necrosante por sífilis pode ser indistinguível das retinites causadas pelos vírus da família herpes, além de ter também como diagnóstico diferencial a retinite por citomegalovírus em PVHIV que estejam imunocomprometidos (ORMEROD, 2001; FONOLLOSA, 2014; SUDHARSHAN, 2020a; TRAN, 2005; TIAGY, 2021). O diagnóstico se torna ainda mais desafiador em PVHIV, uma vez que os testes sorológicos para sífilis podem ser negativos nesta população (SHINHA, 2016).

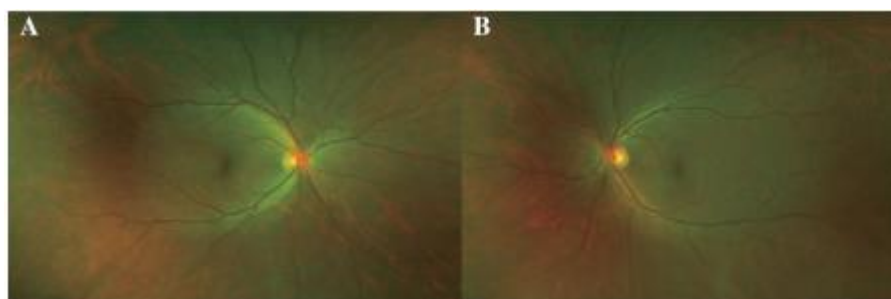
Trata-se de um tipo de retinite que é mais comum em PVHIV em relação a pacientes HIV negativos. Porém, não há consenso na literatura se o nível de imunossupressão das PVHIV influencia em seu desenvolvimento. Enquanto algumas séries encontraram forte associação entre essa alteração e contagens de linfócitos T CD4+ menores que 200 células/mm³ (TUCKER, 2011) ou menores que 250 células/mm³ (SUDHARSHAN, 2020a), outras demonstraram não haver essa associação (FONOLLOSA, 2014).

Por vezes, um quadro de NRA por sífilis pode se instalar, com reação inflamatória do segmento anterior, vitreíte, um ou mais focos de necrose retiniana com configuração circunferencial e evidências de vasculopatia oclusiva. A demora do diagnóstico e da instituição da terapia antimicrobiana podem resultar em cegueira irreversível nesses casos (SHINHA, 2016; AGARWAL, 2018; ZAMBON, 2009).

1.4.7.3.3.1.2 RETINITE SIFILÍTICA EXTERNA

Retinopatia sífilítica externa tem sido reportada como uma manifestação da uveíte por sífilis. Essa entidade se assemelha à retinopatia externa oculta zonal aguda (AZOOR – do inglês: *acute zonal occult outer retinopathy*), enfatizando mais uma vez o caráter simulador da sífilis ocular. É necessário um elevado índice de suspeição para o diagnóstico, uma vez que o aspecto fundoscópico pode ser normal (INOUE, 2020; KIM, 2014). As figuras 1 mostra retinografias sem alterações em paciente com baixa acuidade visual devido a retinite externa sífilítica.

Figura 1 – Retinografias mostrando aspecto fundoscópico normal em paciente com baixa acuidade visual bilateral devido a retinite externa sífilítica. A: olho direito; B: olho esquerdo.

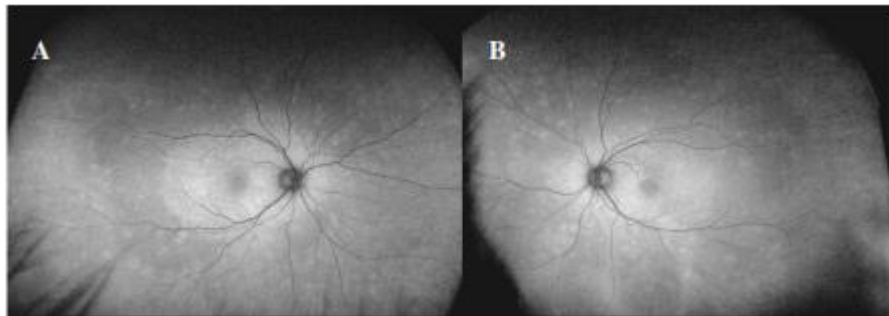


Fonte: Inoue S. *et al.*, 2020.

Exames complementares são fundamentais para subsidiar o diagnóstico. A autofluorescência revela áreas hiperautofluorescentes e a OCT mostra disrupção da

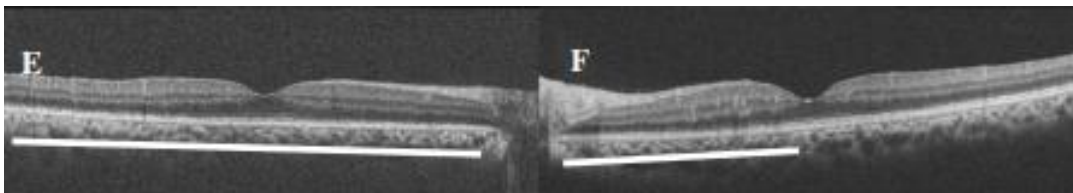
junção IS/OS (INOUE 2020; KIM, 2014). Estudos de eletrofisiologia retiniana demonstram redução da amplitude das ondas a e b ao eletrorretinograma (ERG) macular focal (INOUE, 2020) e ao ERG multifocal (KIM, 2014). Essas alterações são correspondentes às áreas com disrupção da junção IS/OS (KIM, 2014). As figuras 2 e 3 mostram, respectivamente, autofluorescência e OCT de dois olhos com retinite externa sífilítica.

Figura 2 – Autofluorescência demonstrando áreas hiperautofluorescentes ao redor das arcadas vasculares. A: olho direito; B: olho esquerdo.



Fonte: Inoue S. *et al.*, 2020.

Figura 3 – Imagens de OCT de mácula evidenciando disrupção de zona elipsoide (extensão da disrupção é indicada pela barra branca). E: olho direito; F: olho esquerdo.



Fonte: Inoue S. *et al.*, 2020.

A sífilis sempre deve ser considerada em pacientes com diagnóstico de AZOOR, uma vez que a disfunção retiniana pode ser revertida com a instituição correta do tratamento antimicrobiano (INOUE, 2020; KIM, 2014).

1.4.7.3.3.1.3 PSEUDORRETINOSE PIGMENTAR

A pseudorretinose pigmentar por sífilis é uma uveíte posterior crônica que usualmente ocorre nas fases tardias da doença. Sem o tratamento eficaz prévio, ocorre uma disseminação de espiroquetas pela retina, causando retinite, vitreíte e finalmente disfunção retiniana. (ZHANG, 2017). Dependendo da extensão do

processo inflamatório inicial, extensas áreas de retina disfuncional podem ocorrer, levando o paciente à nictalopia e à cegueira (WELLS, 2018).

O aspecto fundoscópico da pseudoretinose pigmentar sífilítica inclui atenuação vascular retiniana, palidez de disco óptico, atrofia difusa de EPR e acúmulo de pigmento que pode se apresentar em formato de espículas, à semelhança da retinose pigmentar verdadeira (ORMEROD, 2001; HAMEL, 2006).

Entretanto, alguns dados clínicos orientam o diagnóstico para a etiologia sífilítica, como: ausência de histórico familiar para retinose pigmentar; campos visuais atípicos; ERG deprimido, podendo estar extinto ou não, a depender da extensão retiniana acometida; início tardio ou súbito; baixa AV severa à apresentação e; sinais inflamatórios como vasculite, retinite e coriorretinite concomitantes (HECKENLIVELY, 1977; FUJIWARA, 2018). O exame de autofluorescência pode ser valioso para o diagnóstico, por mostrar alterações do EPR compatíveis com a etiologia sífilítica: hiperautofluorescência, correspondentes a áreas de EPR em sofrimento, e pontos de hipoautofluorescência, que indicam atrofia do EPR. (JUMPER, 2012).

Uma vez que é uma manifestação tardia da sífilis, pacientes com pseudoretinose pigmentar podem apresentar sorologia não treponêmica negativa (ORMEROD, 2001).

1.4.7.3.3.1.4 PRECIPITADOS RETINIANOS SUPERFICIAIS

Os precipitados retinianos superficiais são lesões pequenas (cerca de 50-150 micrômetros de tamanho), arredondadas ou ovais e de coloração branca-amarelada. Esses infiltrados acompanham outros achados da uveíte sífilítica, como vasculite retiniana, retinite e ASPPC (FU, 2010; PATHENGAY, 2021). Podem migrar durante a evolução da infecção e de seu tratamento (DAVIS, 2014). São fortes indicadores de sífilis ocular, inclusive em PVHIV (WICKREMASINGHE, 2009; FU, 2010; YANG, 2012).

Alguns autores postulam que esses infiltrados são constituídos de agregados de células inflamatórias e se formam devido a uma resposta ocular exagerada à sífilis num contexto de reconstituição imune após início de TARV em PVHIV

(REDDY, 2006). Outros defendem a hipótese que são coleções de espiroquetas e exsudatos retinianos, ou granulomas (YANG, 2012).

1.4.7.3.3.1.5 RETINITE MULTIFOCAL

A retinite multifocal sífilítica, de forma contrária aos precipitados retinianos superficiais, ocupa a espessura total da retina. Foi observada em casos de uveíte posterior sífilítica inadvertidamente tratada com corticosteroides, sem cobertura antimicrobiana adequada contra o *Treponema pallidum*.

1.4.7.3.3.2 DESCOLAMENTO DE RETINA EXSUDATIVO

O descolamento de retina (DR) exsudativo é uma manifestação que pode ocorrer na sífilis secundária e na sífilis terciária (ALDAVE, 2001). Sua ocorrência justifica a alcunha de “grande simuladora” para a sífilis ocular, pois essa forma de apresentação mimetiza outras condições oculares, como coriorretinopatia serosa central (DUTTA MAJUMDER, 2017) e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (LIN, 2019). Os principais relatos na literatura indicam seu acontecimento num contexto de retinite sífilítica (JUMPER, 2000; DIAZ-VALLE, 2005). É importante considerar o diagnóstico de esclerite posterior sífilítica mediante encontro de DR exsudativo, especialmente se associado também a edema de disco óptico, efusão uveal e massa coroidal (WIN 2005; MACHADO 2009).

O prognóstico visual é muito variável, podendo haver recuperação satisfatória da AV e resolução do fluido subretínico (DIAZ-VALLE, 2005, JUMPER, 2000). Entretanto, é uma manifestação que usualmente cursa com prognóstico pobre. As principais causas de baixa visual definitiva são exsudação persistente, atrofia coriorretiniana e progressão para DR tracional ou regmatogênico (DUTTA MAJUMDER, 2017).

Exsudação subretínica e DR neurosensorial podem acompanhar quadros de ASPPC de forma precoce, imediatamente após os sintomas. A resolução costuma ser espontânea e possui excelente evolução com o tratamento antimicrobiano (PICHI, 2014, BURKHOLDER, 2014).

Não existe associação firmada entre coinfecção HIV/sífilis e a ocorrência de DR exsudativo (DUTTA MAJUMDER, 2017; ALDAVE, 2001; JUMPER, 2000), porém este achado denota sífilis ocular atípica, o que deve encorajar o rastreio para infecção pelo HIV nestes casos (DIAZ-VALLE, 2005).

2) OBJETIVOS

2.1) OBJETIVO GERAL

Descrever alterações oculares em pacientes com infecção pelo HIV e com o diagnóstico de sífilis ativa e/ou neurosífilis em acompanhamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

2.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar a frequência de sífilis ocular na casuística de pacientes com infecção pelo HIV e diagnóstico de sífilis em atividade.

Descrever e quantificar a frequência de queixas oftalmológicas e de anormalidades ao exame oftalmológico e ao exame de OCT, na casuística.

Identificar variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais (inclusive líquóricas), sociais e comportamentais associadas com o diagnóstico ou com as manifestações de sífilis ocular na casuística.

3) METODOLOGIA

3.1) TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo descritivo e transversal de uma série de casos de pacientes com infecção pelo HIV e com diagnóstico de sífilis ativa e/ou neurosífilis, que foram encaminhados para avaliação oftalmológica independentemente de apresentarem sintomatologia ocular. Os pacientes incluídos no estudo foram encaminhados ao Departamento de Oftalmologia do HUGG pelo Ambulatório de Imunologia Clínica do mesmo hospital, no período compreendido entre agosto de 2020 e setembro de 2021. Os pacientes foram divididos em duas populações: com e sem o diagnóstico de sífilis ocular, o que possibilitou comparar as características de cada grupo através dos testes estatísticos específicos para cada tipo de variável.

3.2) ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUGG (CAAE: 30687020.6.0000.5258), com número de aprovação 4.004.730, datado do dia 04 de maio de 2020 (**Anexo A**). Todos os pacientes incluídos no estudo leram, compreenderam e concordaram, de forma voluntária, em participar deste estudo e em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**).

3.3) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de ambos os sexos com idade entre 18 e 65 anos vivendo com o HIV (diagnosticados por meio de dois testes rápidos em sequência ou um teste imunoenzimático de terceira ou de quarta geração confirmado por teste molecular e/ou western blot/imunoblot/imunoblot rápido), (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) em acompanhamento no Ambulatório de Imunologia do HUGG, que tenham sido diagnosticados com sífilis em atividade. Foi considerado como diagnóstico de sífilis em atividade a confirmação laboratorial por meio da reatividade de um teste treponêmico (FTA-Abs) e de um teste não treponêmico (VDRL) em pacientes sem tratamento para sífilis ou que tenham apresentado indicação clínica de retratamento e falha terapêutica, tais como ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (para casos de sífilis recente, primária e secundária) ou 12

meses (para casos de sífilis tardia) após o tratamento adequado; aumento da titulação em duas diluições ou mais; persistência ou recorrência de sinais e sintomas clínicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

3.4) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes previamente tratados para sífilis que apresentaram teste não treponêmico não reagente ou queda na titulação de duas diluições em até seis meses para sífilis recente e queda na titulação em duas diluições em até 12 meses para sífilis tardia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c). Pacientes com cicatriz sorológica para sífilis. Pacientes gestantes e/ou em puerpério remoto ou tardio; Pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial; Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo I ou tipo II; Pacientes com doenças autoimunes ou collagenoses; Pacientes com outras uveítes infecciosas ativas. Pacientes com histórico de outras uveítes infecciosas. Pacientes com dificuldade de colaboração ao exame oftalmológico. Pacientes submetidos a cirurgias oftalmológicas nos últimos três meses; Pacientes com degeneração macular relacionada à idade, coriorretinopatia serosa central e distrofias retinianas.

3.5) COLETA DE DADOS

A avaliação oftalmológica foi realizada exclusivamente no Departamento de Oftalmologia do HUGG, sempre pelo mesmo profissional médico oftalmologista (Alexandre Paiva) e posteriormente por mesmo oftalmologista especializado em retina e vítreo (Kelma Macedo).

Após assinatura do TCLE por cada paciente, as avaliações tiveram início com a realização de anamnese oftalmológica detalhada, composta de queixa principal, história da doença atual, história patológica pregressa, história oftalmológica e história familiar.

Foram coletados os seguintes dados que, posteriormente, foram inseridos em planilha do programa Microsoft Office Excel Plus 2016: idade, sexo, categoria de exposição à infecção por sífilis (relações sexuais homossexuais, relações sexuais heterossexuais, ou por meio do uso de drogas intravenosas) e seu estágio (sífilis precoce ou sífilis de tempo indeterminado), tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, e uso e tempo de uso de TARV.

Adicionalmente, foram checados resultados de exames laboratoriais referentes à titulação de VDRL sérico, carga viral plasmática do HIV e a contagem de células T CD4⁺ por mm³ de sangue periférico, coletados à época de realização do exame oftalmológico. Carga viral superior a 40 cópias/mL foi considerada como detectável. Foram igualmente avaliados os resultados de VDRL, FTA-Abs e celularidade líquóricas em pacientes que preencheram critérios e aceitaram realizar a punção lombar. O líquido foi considerado anormal quando da presença de VDRL e/ou celularidade maior ou igual a 20 células/microlitro, desde que acompanhada por teste de FTA-Abs positivo (MATHEW, 2021).

O exame físico oftalmológico foi constituído pelas seguintes etapas, nessa ordem: medida da acuidade visual corrigida – utilizando-se a tabela do ETDRS (*Early treatment of Diabetic Retinopathy Study*), exame das pupilas sob penumbra para avaliação dos reflexos fotomotor direto e consensual, pesquisa de DPAR por meio da técnica *swinging flash light*, exame da motilidade ocular extrínseca e da convergência ocular, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo de olho e oftalmoscopia binocular indireta, ambas sob midríase.

A biomicroscopia do segmento anterior foi realizada em lâmpada de fenda (Zeiss AT 020, Germany). As alterações foram registradas em câmera fotográfica acoplada. A aferição da pressão intraocular foi realizada por meio de tonometria de aplanção de Goldmann, após instilação prévia de uma gota de colírio anestésico (Proximetacaína 5mg/mL) e de uma gota de colírio de fluoresceína a 1% em cada olho.

A biomicroscopia de fundo de olho e a oftalmoscopia binocular indireta foram feitas sob midríase em todos os participantes do estudo, alcançada através da instilação de uma gota de colírio de Tropicamida 10mg/mL e de uma gota de colírio de Fenilefrina 10mg/mL. Após um intervalo de 30 minutos para obtenção de midríase satisfatória, a biomicroscopia de fundo de olho foi realizada com uma lente de não contato *Volk Double Aspheric* de 78dioptrias. A oftalmoscopia binocular indireta foi realizada por meio da utilização de lente *Volk Double Aspheric* de 20 dioptrias. As alterações fundoscópicas encontradas no exame oftalmológico acima descrito foram registradas pelo retinógrafo digital pertencente ao HUGG (Carl Zeiss Meditec AG modelo FF450 plus, 07740 Jena, Germany).

Após a conclusão do exame físico, foi realizado exame de OCT no tomógrafo de coerência óptica domínio espectral Cirrus HD-OCT modelo 5000 (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin CA 94568). Por meio do algoritmo High Definition 5 Line foram obtidos cortes transversais da área macular a 0 e 90 graus. Nos pacientes com achados clínicos compatíveis com sífilis ocular, foi realizada avaliação complementar com angiografia fluoresceínica.

3.6) CRITÉRIOS PARA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de revisão da literatura nas bases de dados *Medline/PubMed* (compilada pela Biblioteca Nacional de medicina dos Estados Unidos da América) e *Lilacs* (compilada pela Biblioteca Virtual em Saúde da América Latina e Caribe), ambas disponíveis na internet, em artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa. Os descritores utilizados foram “ocular syphilis”, “syphilis and HIV coinfection”. Foram também utilizados outros artigos, os quais constavam nas referências bibliográficas dos artigos obtidos na pesquisa.

3.7) ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi inicialmente realizada a análise descritiva dos dados em planilha do programa Microsoft Office Excel Plus 2016, no qual as tabelas foram inseridas. Em seguida, foram obtidas as proporções e frequências para as variáveis categóricas, e as médias, medianas e seu respectivo desvio-padrão, para variáveis contínuas.

Para teste de associação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fischer. Para teste de associação de variáveis contínuas, foram realizados a análise de variância e o teste de comparação de médias (teste U de Mann-Whitney). A fim de obter o risco de determinada variável em resultar em sífilis ocular, foi calculada a razão de chances com posterior medida de intervalo de confiança.

Os dados foram categorizados, armazenados e analisados estatisticamente no pacote estatístico IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) for *Statistics* 27.0®. O nível de significância estatística para todas as análises foi fixado em 0,05.

4) RESULTADOS

A amostra estudada foi composta de 40 pacientes. Desses, quatro (10%) foram do sexo feminino, e 36 (90%) foram do sexo masculino. Quanto à categoria de exposição à sífilis, 35 pacientes (87,5%) eram HSH, quatro pacientes (10%) relataram relações sexuais heterossexuais e dois pacientes (5%) referiram ser UDI. Oito pacientes (20%) apresentavam carga viral plasmática do HIV detectável no momento do exame oftalmológico, e 39(97,5%) estavam em uso de TARV.

Vinte e nove pacientes (72,5%) foram submetidos a punção lombar. Desses 29, oito pacientes (27,6%) apresentaram VDRL reagente no LCR. O FTA-Abs no LCR foi pesquisado em 28 pacientes (96%). Desses 28, seis pacientes (21,4%) apresentaram FTA-Abs reagente. Nenhum paciente apresentou pleocitose superior a 20 células/mm³.

Carga viral plasmática detectável foi encontrada em oito pacientes (20%). A média da contagem de linfócitos T-CD4+ no sangue periférico foi igual a 567,1 células (IC 95% 456,6 – 677,1). A mediana e intervalo interquartil das seguintes variáveis contínuas paramétricas foram: idade: 35,0 anos (32,0 – 47,5); VDRL no soro: 1/64 (1/8 – 1/128); tempo de uso de TARV: 6,0 anos (3,5 – 9,0); tempo de diagnóstico de HIV: 7,5 anos (4,0 – 10,0).

Dos quarenta pacientes avaliados, sete pacientes (17,5%) foram diagnosticados com sífilis ocular. Em quatro pacientes (57%), o quadro foi bilateral, totalizando onze olhos com sífilis ocular na presente casuística. Cinco pacientes (72%) eram do sexo masculino, e dois pacientes (28%), do sexo feminino. Dentre aqueles com sífilis ocular bilateral, dois eram do sexo masculino e dois eram do sexo feminino. Todos os pacientes pertencentes ao sexo masculino eram HSH. Quanto ao tempo de infecção pela sífilis, quatro pacientes apresentaram sífilis de tempo indeterminado (57%) e três pacientes apresentaram sífilis precoce (43%). Dois pacientes (28%) também relataram ser UDI. Relações sexuais heterossexuais foram referidas como categoria de exposição por um paciente (14%). Carga viral plasmática detectável foi encontrada em três pacientes (42,8%), e sua média em logaritmo foi igual a 2,99 (2,22 – 4,38). A média da contagem de linfócitos T-CD4 no sangue periférico foi de 622,6 células/mm³ (IC 95% 352,5 – 892,6). Pacientes com contagem de linfócitos T-CD4 menor que 500 células/mm³ apresentaram chance 6

vezes maior de bilateralidade (IC 95% 0,2 – 162,5). A mediana da idade foi de 42 anos (IQ 33 – 49), do tempo de uso de TARV foi de 10 anos (IQ 7,0 – 11,0), do tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV foi de 12 anos (IQ 7,0 – 16,0) e de VDRL no soro foi igual a 1/128 (IQ 1/8 – 1/8192). As características clínicas e demográficas dos pacientes com sífilis ocular encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da casuística de sete pacientes com diagnóstico de sífilis ocular.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Categoria De Exposição	Estágio da sífilis	Carga viral plasmática (cópias/mL)	CD4 (células/mm ³)	VDRL sérico	Tempo de Infecção pelo HIV (anos)	Tempo de uso de TARV (anos)
01	46	Feminino	Heterossexual/UDI	Indeterminado	ND	453	1/1024	16	8
02	35	Masculino	HSH/UDI	Precoce	241	452	1/512	12	10
03	33	Feminino	Heterossexual	Precoce	24.440	255	1/8192	12	10
04	33	Masculino	HSH	Precoce	ND	883	1/8	7	7
05	49	Masculino	HSH	Indeterminado	ND	810	1/128	11	10
06	49	Masculino	HSH	Indeterminado	ND	1054	1/64	16	9
07	42	Masculino	HSH	Indeterminado	166	451	1/64	11	11

HSH: homens que fazem sexo com homens; UDI: usuários de drogas injetáveis; ND: carga viral plasmática não detectada; VDRL: *Veneral Disease Research Laboratory*; TARV: terapia antirretroviral.

Dentre os pacientes com sífilis ocular, seis (85,7%) foram submetidos a punção lombar. Desses, dois (33%) apresentaram VDRL reagente no LCR. Desses dois, um tinha sífilis ocular bilateral. O FTA-Abs no LCR foi pesquisado em cinco pacientes. Desses, nenhuma amostra resultou FTA-Abs reagente. Dentre os pacientes puncionados, nenhum apresentou celularidade superior a 20 células/mm³ de líquido. As características líquóricas da amostra com sífilis ocular estão demonstradas na tabela 2.

Tabela 2 - Características líquóricas da casuística de sete pacientes com diagnóstico de sífilis ocular.

Paciente	VDRL no líquor	Pleocitose (células/mm ³)	FTA-Abs
01	NR	0	NR
02	NR	0	NR
03	----	-----	----
04	NR	0	NR
05	R	1	NR
06	R	8	NR
07	NR	0	NR

VDRL: *Veneral Disease Research Laboratory*; FTA-Abs: *Fluorescent Treponemal Antibodies Absorption*;

R: Reagente; NR: Não reagente

As principais queixas clínicas dos pacientes com sífilis ocular foram embaçamento visual em quatro pacientes (57,1%), escotoma central em três pacientes (42,8%) e floaters em dois pacientes (28,5%). Um paciente foi assintomático. Nenhum paciente se queixou de dor, hiperemia ocular e fotofobia.

Dentre os onze olhos afetados pela sífilis ocular, um (9%) apresentou AV corrigida menor ou igual a 20/200 (20/200). Os demais olhos (91%) apresentaram AV corrigida melhor ou igual a 20/40. A mediana da AV corrigida dos pacientes com sífilis ocular foi igual a 20/25 (20/20 – 20/200).

A manifestação ocular mais comum da sífilis nesta amostra foi a uveíte, presente em todos os pacientes (100%). Todos os pacientes com sífilis ocular (100%) tiveram uveíte posterior como localização anatômica da inflamação intraocular. Não foram observadas uveíte anterior e papilite isolada. Acometimento do nervo óptico ocorreu em cinco pacientes (71%). Dois pacientes apresentaram DPAR (28,5%) ao exame das pupilas. Seis (85,7%) apresentaram celularidade vítrea anterior à biomicroscopia em lâmpada de fenda. Epitelite foi encontrada em quatro pacientes (57,1%), papilite foi encontrada em três (42,8%), vasculite em três (42,8%), pseudorretinose pigmentar em três (42,8%), palidez de papila em dois (28,5%), retinite cicatricial em um (14,2%), e manchas algodinosas em um (14,2%). A figura 1 mostra uma retinografia de paciente com pseudorretinose pigmentar. A

tabela 3 traz os resultados do exame oftalmológico dos olhos afetados pela sífilis ocular na casuística deste presente estudo.

Figura 4 – Pseudorretinose pigmentar periférica em paciente com sífilis ativa de tempo de evolução indeterminado.

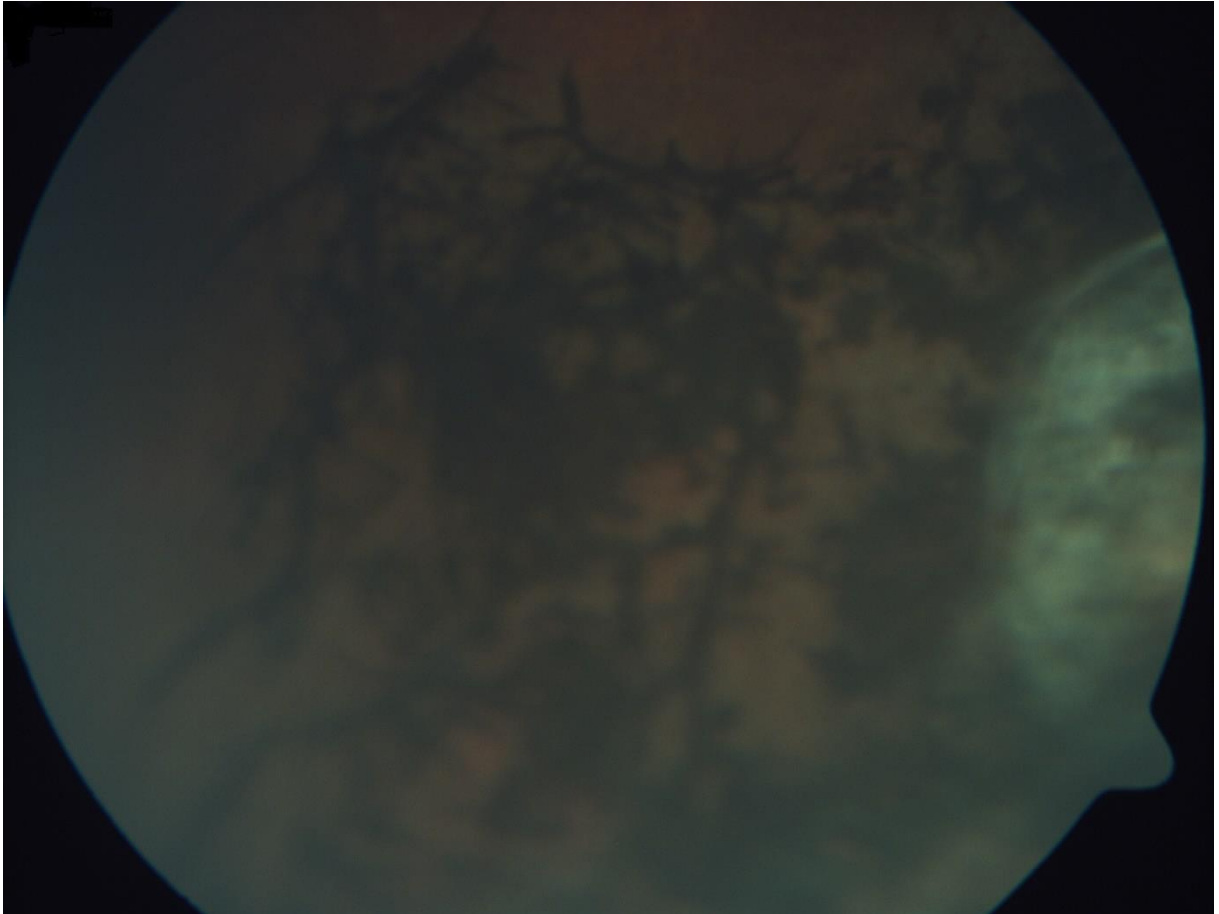


Tabela 3 - Características do exame oftalmológico de onze olhos com sífilis ocular

Paciente	Queixa	AV corrigida	Lateralidade	Celularidade vítrea anterior	DPAR	Localização da uveíte	Alterações	Papilite
01	-----	20/20; 20/20	Bilateral	Ausente	Ausente	Posterior	Pseudorretinose pigmentar	Não
02	Embaçamento visual; Escotoma central	20/20; 20/200	Bilateral	Presente	Presente	Posterior	Vasculite; epitelite	Sim
03	Escotoma central	20/40; 20/30	Bilateral	Presente	Ausente	Posterior	Vasculite; epitelite	Sim
04	Escotoma central; floaters	20/20	Unilateral	Presente	Presente	Posterior	Vasculite; epitelite	Sim
05	Embaçamento visual	20/20; 20/20	Bilateral	Presente	Ausente	Posterior	Pseudorretinose pigmentar	Não
06	Embaçamento visual;	20/25	Unilateral	Presente	Ausente	Posterior	Retinite cicatricial; Pseudorretinose pigmentar	Não
07	Embaçamento visual; floaters	20/25	Unilateral	Presente	Ausente	Posterior	Epitelite	Não

AV: Acuidade visual; DPAR: Defeito pupilar aferente relativo

Quanto aos achados no OCT, quatro pacientes (57,1%) apresentaram hiperreflectividade de coróide, três pacientes (42,8%) apresentaram disrupção da junção IS/OS dos fotorreceptores, dois pacientes (28,5%) apresentaram nodulação do EPR (Figura 2) e dois pacientes apresentaram atrofia de EPR (28,5%). A tabela 4 demonstra os achados de OCT de cada paciente.

Figura 5 –Nodularidade de EPR e ruptura de zona elipsoide.

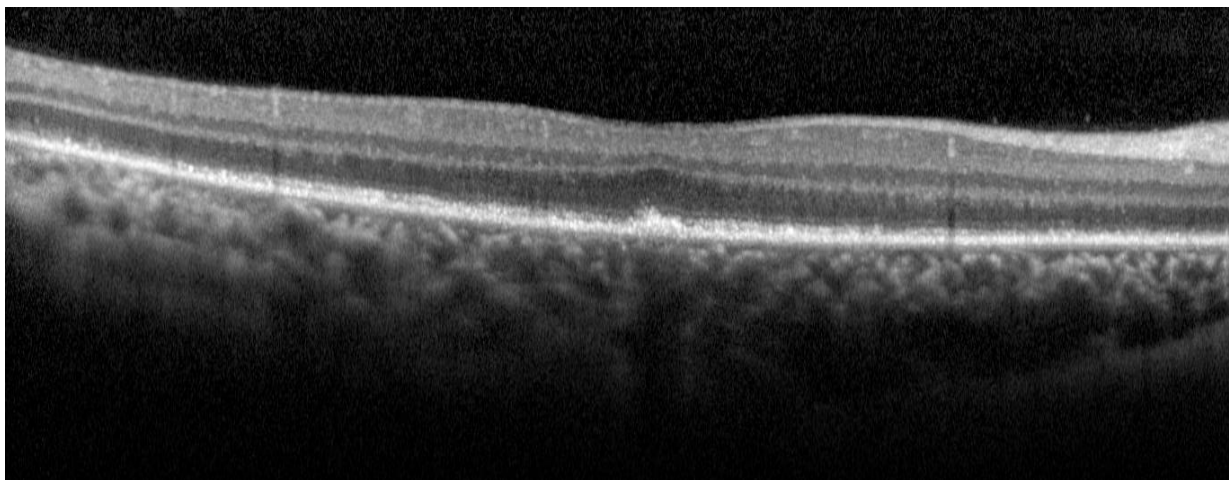


Tabela 4 - Características do exame de OCT da casuística de sete pacientes com diagnóstico de sífilis ocular.

Paciente	Disrupção da junção IS/OS	Nodulação de EPR	Atrofia de EPR	Hiperreflectividade de coroide
01	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
02	Presente	Presente	Ausente	Presente
03	Presente	Presente	Ausente	Presente
04	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
05	Ausente	Ausente	Presente	Presente
06	Presente	Ausente	Presente	Presente
07	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

OCT: Tomografia de coerência óptica; IS/OS: segmentos internos e externos dos fotorreceptores; EPR: Epitélio pigmentar da retina.

A tabela 5 reúne as características semiológicas e de OCT de sete pacientes e onze olhos com o diagnóstico de sífilis ocular.

Tabela 5 – Semiologia oftalmológica de sete pacientes e onze olhos com sífilis ocular.

Achados da semiologia oftalmológica	N (%)
Acuidade visual corrigida em onze olhos	
Menor ou igual a 20/200	1 (9%)
Maior ou igual a 20/40	10 (91%)
Frequência de queixas oculares em sete pacientes	
Embaçamento visual	4 (57,1%)
Escotoma central	3 (42,8%)
Floaters	2 (28,5%)
Anormalidades ao exame oftalmológico em sete pacientes	
Celularidade vítrea anterior	6 (85,7%)
DPAR	2 (28,5%)
Epitelite	4 (57,1%)
Vasculite	3 (42,8%)
Pseudorretinose pigmentar	3 (42,8%)
Papilite	3 (42,8%)
Palidez de papila	2 (28,5%)
Retinite cicatricial	1 (14,2%)
Manchas algodonoas	1 (14,2%)
Achados na OCT	
Hiperreflectividade de coroide	4 (57,1%)
Disrupção da junção IS/OS	3 (42,8%)
Nodulação de EPR	2 (28,5%)
Atrofia de EPR	2 (28,5%)

DPAR: defeito pupilar aferente relativo; OCT: Tomografia de coerência óptica; IS/OS: segmento interno/segmento externo dos fotorreceptores; EPR: Epitélio pigmentar da retina.

Na população sem sífilis ocular, 31 pacientes (93%) eram do sexo masculino e dois pacientes (7%) eram do sexo feminino. Trinta pacientes (90%) eram HSH, e três pacientes (10%) referiram relações sexuais heterossexuais como categoria de exposição. Carga viral detectável foi observada em cinco pacientes (15%), e sua média em logaritmo foi igual a 3,18 (1,60 – 5,03). A mediana da idade foi de 38 anos (IQ 23 – 60), do tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV foi de 5,5 anos (IQ 1,0 – 20), de VDRL reagente no soro foi de 1/32 (IQ 1/2 – 1/4096), e do tempo de uso de TARV foi de 4,5 anos (IQ 1,0 – 12). A média da contagem de linfócitos T-CD4+ no sangue periférico foi de 543,0 células/mm³ de sangue (IC 95% 432,3 – 656,8).

Através da realização do teste U de Mann-Whitney, foram realizadas comparações de variáveis entre as populações com e sem sífilis ocular. Foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre o tempo de uso de TARV ($p=0,034$) e o tempo de infecção pelo HIV ($p=0,009$) entre as populações com e sem sífilis ocular. As representações gráficas dessa diferença encontram-se, respectivamente, nos gráficos 1 e 2. A tabela 6 traz os resultados do teste U de Mann-Whitney.

Tabela 6 – Resultados comparativos entre população com e sem sífilis ocular utilizando Teste U de Mann-Whitney.

Variável	Com sífilis ocular (n=7)	Sem sífilis ocular (n=33)	p valor
Idade (anos)	42 (33 – 49)	38,5 (23 – 60)	$p=0,807$
VDRL sérico	1/128 (1/8 – 1/8192)	1/32 (1/2 – 1/4096)	$p=0,158$
CD4 (média; intervalo)	622,6 (352,5 – 892,6)	543 (432,3 – 656,8)	$p=0,734$
CV plasmática em log (média; intervalo)	2,99 (2,22 – 4,38)	3,18 (1,60 – 5,03)	$p=1,000$
Tempo de uso de TARV (anos)	10 (7,0 – 11)	4,5 (1,0 – 12)	$p=0,034$
Tempo de infecção pelo HIV (anos)	12 (7,0-16)	5,5 (1,0 – 20)	$p=0,009$

Gráfico 1 – Comparação do tempo de uso de terapia antirretroviral entre as populações com e sem sífilis ocular utilizando o Teste U de Mann-Whitney.

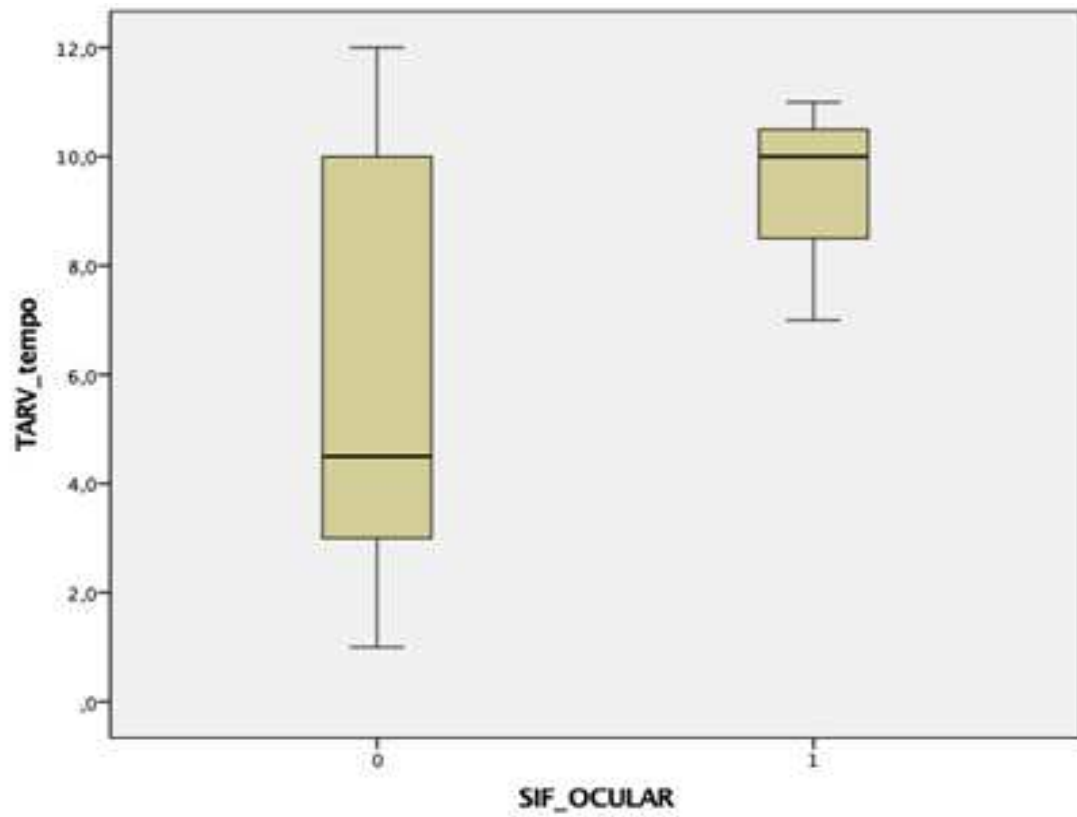
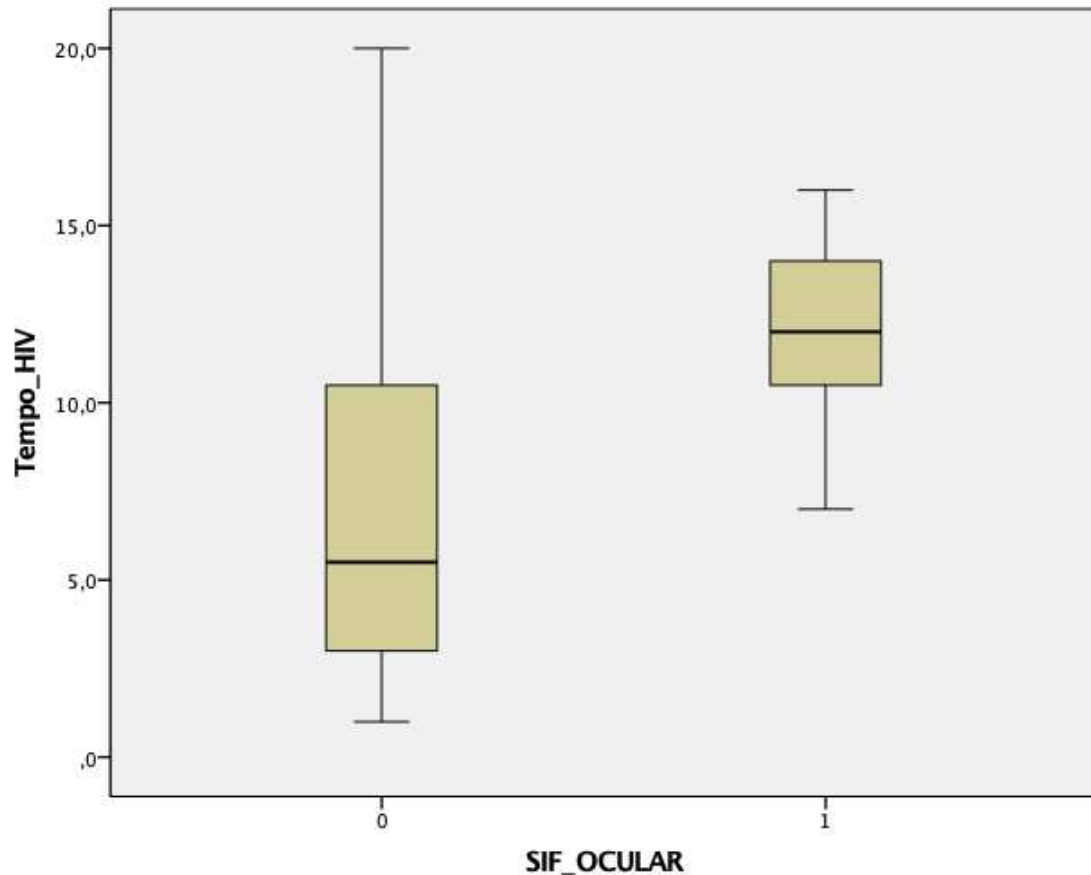


Gráfico 2—Comparação do tempo de infecção pelo HIV entre as populações com e sem sífilis ocular utilizando o Teste U de Mann-Whitney.



Todos os olhos dos pacientes sem sífilis ocular apresentaram AV corrigida igual a 20/20. Um paciente (3%) apresentou manchas algodinosas com microaneurismas à fundoscopia.

Foram excluídos deste presente estudo um total de dez pacientes: dois portadores de hipertensão arterial sistêmica, três portadores de retinopatia diabética não proliferativa leve, dois pacientes com maculopatia miópica, um paciente com diagnóstico concomitante de neurotoxoplasmose e toxoplasmose ocular e dois pacientes que se recusaram a assinar o TCLE.

5) DISCUSSÃO

A reemergência da sífilis desde os anos 2000 tem sido extensamente documentada por órgãos de vigilância epidemiológica nacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a) e por recentes séries de casos publicadas na literatura nos últimos anos (MATHEW, 2021; SUDHARSHAN, 2020a; TIAGY, 2021; RASOLDIER, 2020; MORAMARCO, 2020; BASEWICZ, 2019; COPE, 2019; VADBONCOEUR, 2019). Tamanha mudança em sua epidemiologia é atribuível a fatores como práticas sexuais de alto risco, aumento do fluxo de passageiros dentro e entre países, e impactos imunomodulatórios, como a infecção pelo HIV e o uso de TARV (FURTADO, 2018).

Antes do advento da pandemia de aids, a prevalência de sífilis ocular em pacientes com sífilis era cerca de 1%. (GAUDIO, 2006). Atualmente, estudos recentes demonstram que 25-75% dos pacientes com sífilis ocular são PVHIV (BUCHAKZ, 2004; VADBONCOEUR, 2019; HAMZE, 2020). Horberg (2010) demonstrou que PVHIV possuem 86 vezes mais risco de se infectar pela sífilis em relação a pacientes sem HIV (HORBERG, 2010). Adicionalmente, pacientes com sífilis encontram-se em maior risco de infecção pelo HIV, uma vez que as úlceras genitais da sífilis quebram a integridade do epitélio mucoso e promovem um influxo local de linfócitos T-CD4+ à região lesada (MUSTAPHA, 2018; TIAGY, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c). A frequência de sífilis ocular em PVHIV, segundo estudos anteriores, varia de 6% a 39% (BALBA, 2006; VADBONCOEUR, 2019; FURTADO, 2018; KLEIN, 2019). Neste presente estudo, a frequência de sífilis ocular em PVHIV foi de 17,5%, perfeitamente compatível com a literatura (BUCHAKZ, 2004; VADBONCOEUR, 2019; HAMZE, 2020).

A mediana da idade dos pacientes com sífilis ocular foi de 42 anos (IQ 33 – 49), e a dos pacientes sem sífilis ocular foi de 38,50 anos (IQ 23 – 60). Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas duas populações. Oliver e colaboradores (2017) demonstraram que pacientes com sífilis ocular tendem a ter mais idade (mais de 40 anos) que aqueles sem acometimento oftalmológico (menos de 40 anos) (OLIVER, 2017). Furtado e colaboradores (2018) avaliaram PVHIV com sífilis ocular e encontraram uma mediana de idade de 41,8 anos (IQ 23 – 66).

(FURTADO, 2018). Tais achados são concernentes com o encontrado neste presente estudo.

Apesar da dramática redução do número de casos de sífilis após o advento da penicilina, tem sido observado um aumento considerável de sua incidência nos últimos anos, especialmente em PVHIV e HSH (PEELING, 2017; TIAGY, 2019; VADBONCOEUR, 2019). Historicamente, a sífilis apresenta fatores de risco epidemiológicos muito similares ao HIV, especialmente entre HSH (LEE, 2015). Isso se torna evidenciável em alguns estudos que atribuem o crescente número de casos apresentado na última década especificamente à população de HSH (FONOLLOSA, 2014; KLEIN, 2019). Muitos autores apontaram que a proporção de HSH é superior em pacientes com sífilis ocular infectados pelo HIV em relação aos HIV negativos, sugerindo assim que HSH infectados pelo HIV estariam sob risco maior de desenvolvimento de sífilis ocular que aqueles não infectados pelo HIV (FONOLLOSA, 2014; VADBONCOEUR, 2019; SUDHARSHAN, 2020a). Neste estudo, a categoria de exposição à coinfeção HIV e sífilis mais encontrada foi HSH, estando presente em 87,5% da amostra geral e em 72% da população com sífilis ocular. Este resultado está concernente com a literatura (LEE, 2015; PRATAS, 2018; VADBONCOEUR, 2019).

Os testes não treponêmicos, notoriamente o VDRL em nosso meio, fazem parte do diagnóstico laboratorial da sífilis, assim como do monitoramento pós-tratamento e de reinfecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c). Em geral, tornam-se detectáveis no soro após quatro a cinco semanas da infecção pelo *Treponema pallidum*, porém em PVHIV alguns desafios diagnósticos se impõem. Um exemplo é o efeito prozona, que resulta em um resultado falso-negativo. Além disso, 11-30% dos pacientes testados podem apresentar resultado falso-negativo não relacionado ao efeito prozona (TRAN, 2005). Isso pode ser explicado por três fatores: PVHIV podem apresentar um tempo de janela imunológica maior que pacientes sem HIV (BOLLEMEIJER, 2016); o paciente pode estar em sífilis primária (NAYAK, 2012); e pela disfunção imunológica causada pelo HIV (TRAN, 2005). Por conseguinte, um resultado negativo para VDRL em PVHIV não exclui o diagnóstico de sífilis ocular (BOLLEMEIJER, 2016; TRAN, 2005). Neste estudo, nenhum paciente apresentou VDRL falso negativo que pudesse ser atribuído à infecção recente pela sífilis ou ao efeito prozona.

Além de possivelmente apresentarem títulos de VDRL séricos superiores aos dos pacientes HIV negativos (LEE, 2015; COPE, 2019, MATHEW, 2014), PVHIV com sífilis ocular também podem apresentar titulações mais altas que PVHIV sem acometimento ocular (OLIVER, 2017). Neste estudo, a mediana do VDRL sérico entre pacientes com sífilis ocular foi relativamente alta, igual a 1/128 (IQ 1/8 – 1/8192), consistente com medianas encontradas em algumas séries de casos recentes envolvendo PVHIV, que variaram de 1/128 a 1/256 (OLIVER, 2017; MATHEW, 2014; FURTADO, 2018; HAMZE, 2020). A mediana do VDRL sérico na população sem sífilis ocular foi igual a 1/32 (IQ 1/8 – 1/4096). Diferença idêntica foi encontrada por Oliver e colaboradores (2017) em análise retrospectiva de 2 anos de duração envolvendo 35 PVHIV com sífilis ocular (OLIVER, 2017). Apesar de os pacientes com sífilis ocular deste estudo terem apresentado uma mediana de VDRL sérico superior à apresentada pelos pacientes sem sífilis ocular, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas populações. Possivelmente, isso é devido ao tamanho reduzido desta casuística.

É digno de nota observar também uma menor mediana dos valores de VDRL sérico em PVHIV em uso de TARV. Sudharshan e colaboradores (2020), em estudo retrospectivo que avaliou 33 pacientes com sífilis ocular e HIV em uso de TARV, atendidos em um período de 3 anos em centro de referência em Tamil Nadu, encontraram uma mediana de VDRL sérico igual a 1/32 (IQ 1/8 – 1/128), relativamente mais baixa que estudos recentes incluindo PVHIV em uso de TARV (OLIVER, 2017; MATHEW, 2014; FURTADO, 2018; HAMZE, 2020), incluindo esta presente casuística. Em contraste, em dois estudos realizados na era pré-TARV, Shalaby e colaboradores (1997) encontraram uma mediana de testes não treponêmicos igual a 1/1024 (SHALABY 1997). Um ano depois, Kuo e colaboradores (1998) encontraram uma mediana de VDRL igual a 1/1024 em sua série de casos (KUO 1998). Apesar de a mediana de VDRL sérico dos PVHIV em uso de TARV desta casuística ter sido mais baixa que aquela encontrada em estudos pré-TARV, não podemos atribuir diretamente ao uso de TARV a explicação para esse achado.

Apesar de já haver sido demonstrada associação estatisticamente significativa entre títulos de VDRL e prognóstico visual final em PVHIV com sífilis ocular (PINHO QUEIROZ, 2019), não foi encontrada associação entre sífilis ocular e titulação de VDRL na amostra estudada. Esse resultado é consistente com os do

estudo recente de Sudharshan e colaboradores (2020), que não encontrou associação entre títulos de VDRL séricos e uveíte sífilítica, sua localização anatômica e inflamação vítrea (SUDHARSHAN, 2020a).

A média da contagem de linfócitos T-CD4⁺ no sangue periférico foi igual a 543 células (IC 95% 432,3 – 656,8) na população sem sífilis ocular e igual a 622,6 células (IC 95%: 352,5 – 892,6) na população com sífilis ocular. Nenhum paciente desta população apresentou contagem de linfócitos menor do que 350 células/mm³. Apesar de os pacientes com sífilis ocular terem apresentado uma média de linfócitos T-CD4⁺ superior em relação aos pacientes sem sífilis ocular, não houve diferença estatisticamente significativa entre elas.

Em metanálise conduzida por Tucker e colaboradores (2011), foi demonstrado que PVHIV com contagem de linfócitos T CD4⁺ em sangue periférico inferior a 200 células/mm³ possuem risco significativamente maior de desenvolvimento de uveíte posterior (TUCKER, 2011). Lee e colaboradores (2015) propuseram que baixas contagens de linfócitos T CD4⁺ poderiam estar associadas ao aparecimento de sífilis ocular (LEE, 2015). Porém, não foi proposto um mecanismo que explique tal associação. Em contraste, outros autores não encontraram correlação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de sífilis ocular e a intensidade da uveíte e o nível de linfócitos T CD4⁺ (TRAN, 2005; BALBA, 2006; LI, 2011; SUDHARSHAN, 2020a). Neste estudo não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre sífilis ocular e nível de linfócitos T CD4⁺ em sangue periférico.

Quatro pacientes com sífilis ocular apresentaram quadro bilateral (57%). Muitos estudos na literatura encontraram alta frequência de quadros bilaterais em PVHIV (variando de 63% a 83%) (SHALABY, 1997; TUCKER, 2011). Entretanto, muitas séries de casos não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação à bilateralidade do quadro ocular entre PVHIV e pacientes sem HIV (MATHEW, 2014; PRATAS, 2018; VADBONCOEUR, 2019; MORAMARCO, 2020). Oliver e colaboradores (2016) encontraram associação estatisticamente significativa entre contagem de linfócitos T-CD4⁺ menor que 500 células/mm³ e doença ocular bilateral em PVHIV (OLIVER, 2016). Neste presente estudo, 75% dos pacientes com acometimento bilateral possuíam contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 500 células/mm³ de sangue periférico, e esta contagem demonstrou oferecer uma

chance 6 vezes maior de bilateralidade, porém não houve significância estatística. A falta de significância estatística desta análise pode ser explicada pelo pequeno número da amostra de pacientes com sífilis ocular bilateral, o que constitui uma importante limitação desta interpretação e deste estudo. Outra limitação é que não pode ser afastada a possibilidade de um viés de seleção ter sido introduzido no momento do encaminhamento dos pacientes pelo Ambulatório de Imunologia Clínica para avaliação oftalmológica.

A presença de carga viral do HIV detectável no plasma, segundo alguns estudos, pode estar associada ao diagnóstico de sífilis ocular em PVHIV (COPE, 2019; HAMZE, 2020). É sugerido que a inflamação resultante da replicação do HIV possa influenciar na severidade da uveíte sífilítica e no prognóstico desses pacientes (COPE 2019). Cope e colaboradores (2019), em estudo retrospectivo que avaliou pacientes com sífilis atendidos em centro de referência na Carolina do Norte em um período de três anos, demonstraram que a mediana da carga viral do HIV é mais alta em PVHIV com sífilis ocular que em PVHIV sem sífilis ocular (COPE, 2019). Nesta presente casuística, a média do valor em logaritmo da carga viral plasmática do HIV foi mais alta em pacientes sem sífilis ocular que com sífilis ocular (3,18 versus 2,99), e não houve significância estatística ($p=1,000$). Adicionalmente, não houve associação entre sífilis ocular e carga viral plasmática do HIV.

Shalaby e colaboradores (1997) na era pré-TARV demonstraram uma incidência de sífilis ocular igual a 0,6% em PVHIV (SHALABY, 1997). Balba e colaboradores (2006) conduziram um estudo retrospectivo que avaliou pacientes com HIV atendidos durante 5 anos em centro de referência em Georgetown. Durante os primeiros quatro anos do período de análise dos casos, antes do advento da TARV, não foram encontrados casos de sífilis ocular nos PVHIV avaliados. Em compensação, durante o último ano de avaliação, a frequência de sífilis ocular em PVHIV em uso de TARV foi de 17% (BALBA, 2006). Os autores sugeriram que o advento da TARV pode estar associado ao aumento do número de casos de sífilis ocular (BALBA, 2006).

Neste presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana do tempo de diagnóstico de HIV e do tempo de uso de TARV entre a amostra com sífilis ocular e sem sífilis ocular. Foi observada uma maior frequência de sífilis ocular naqueles pacientes com maior tempo de diagnóstico de infecção

pelo HIV e uso de TARV. Isso sugere que a reconstituição imune promovida pela TARV possa talvez mudar a imunopatogênese da infecção pela sífilis e que o uso prolongado da TARV não confere proteção à sífilis ocular em PVHIV. É importante também observar e considerar que esses achados podem ter sido influenciados por um viés de seleção introduzido no momento do encaminhamento dos pacientes pelo Ambulatório de Imunologia à Clínica Oftalmológica do HUGG. Adicionalmente, observa-se que os intervalos de confiança referentes à variável tempo de uso de TARV e à variável de tempo diagnóstico de infecção pelo HIV pelas populações com e sem sífilis ocular superpõem-se, o que pode ser explicado pela casuística pequena deste estudo. Viés de seleção e casuística pequena são importantes limitações destes achados e deste estudo.

A infecção pelo HIV acelera a progressão para neurosífilis, e pode significar um risco duas vezes maior de seu desenvolvimento (PEELING, 2017; LONGO, 2019; PINHO QUEIROZ, 2020). Pacientes com HIV apresentam maior frequência de LCR alterado em relação aos que não possuem HIV (VADBONCOEUR, 2019; LEE, 2015; PINHOQUEIROZ, 2020). Títulos de VDRL séricos maiores ou iguais a 1/32 e contagem de linfócitos T CD4+ em sangue periférico menor ou igual a 350 células/mm³ representam fatores de risco adicionais para o achado de um LCR alterado em pacientes com sífilis ocular (PINHO QUEIROZ, 2020). Sendo assim, a presença de sintomas oftalmológicos em PVHIV diagnosticados com sífilis é uma indicação formal de punção lombar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

Em PVHIV, o diagnóstico de neurosífilis pode ser desafiador. A dosagem de VDRL no LCR continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de neurosífilis, devido a sua alta especificidade (BASEWICZ, 2019; LAPERE, 2018). Porém, como apresenta uma baixa sensibilidade, mediante sua ausência, uma pleocitose superior a 20 células/mm³ estabelece como provável o diagnóstico de neurosífilis. O desafio fica ainda maior quando a pleocitose é leve, ou seja, entre 6 e 20 células/mm³, uma vez que a própria infecção pelo HIV pode levar a pleocitose líquórica moderada com elevação de proteínas. Nesse contexto, surge a importância de testar o FTA-Abs no líquido. O encontro deste marcador, nesses casos, estabelece o diagnóstico de neurosífilis em PVHIV (MATHEW, 2021).

Dentre os sete pacientes com sífilis ocular presentes no estudo, seis (85,7%) realizaram punção lombar. Líquor alterado foi evidenciado em dois pacientes (33%

desta população), mediante VDRL reagente. Esses dois pacientes apresentavam VDRL sérico maior ou igual a 1/32 e contagem de linfócitos T-CD4+ maior que 350 células/mm³ de sangue periférico. Nenhum paciente com sífilis ocular apresentou FTA-Abs positivo ou pleocitose superior a 20 células/mm³. Uma vez que resultados falso positivos de FTA-Abs e de VDRL no LCR são muito raros, esses resultados evidenciam e demonstram o acometimento do SNC pelas espiroquetas em PVHIV (LEE, 2015).

A literatura mostra diferentes frequências de alteração líquórica em PVHIV com sífilis ocular. Lee e colaboradores (2015), em um estudo retrospectivo, encontraram VDRL reagente no LCR de 22% de nove PVHIV com sífilis ocular atendidos em um período de seis anos em centro de referência em Los Angeles (LEE, 2015). Basewicz e colaboradores (2019), em estudo retrospectivo realizado em um período de 13 anos em centro de referência de uveítes em Bruxelas, avaliaram o LCR de seis PVHIV com sífilis ocular e encontraram VDRL reagente no LCR em 33% dos seis pacientes avaliados (BASEWICZ, 2019). Tais resultados são idênticos aos encontrados nesta casuística. Neste presente estudo não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre sífilis ocular e VDRL positivo no LCR e entre sífilis ocular e FTA-Abs positivo no LCR.

Pacientes com HIV e sífilis ocular são mais propensos a exibir aumento da celularidade no LCR que pacientes sem HIV (VADBONCOEUR, 2019; LAPERE, 2018; WANG, 2018). Li e colaboradores (2011) demonstraram que PVHIV com sífilis ocular em uso de TARV apresentaram pleocitose estatisticamente menor que PVHIV com sífilis ocular sem tratamento para o HIV (LI, 2011). Os pacientes com sífilis ocular punccionados neste estudo apresentaram pleocitose inferior a 20 células/mm³. Este achado pode ser um reflexo de todos os pacientes em questão estarem em vigência de TARV.

Adicionalmente, este estudo traz resultados semelhantes àquele encontrado em metanálise realizada por Tucker e colaboradores (2011): esses autores não encontraram alterações líquóricas em sete PVHIV com sífilis ocular em uso de TARV. Na amostra estudada, 66% dos pacientes com sífilis ocular não apresentaram alterações líquóricas, e todos eles estavam em uso regular de TARV. Este achado pode ser explicado pelo mecanismo de supressão da viremia pelo TARV, o que pode levar a menor pleocitose e a uma menor possibilidade de reação

positiva de VDRL no LCR (TUCKER, 2011). Em contraste, em estudo realizado na era pré-TARV, todos os PVHIV com sífilis ocular avaliados apresentaram alteração no LCR, sendo 64% deles com VDRL reagente no LCR, e o restante com pleocitose considerável (SHALABY, 1997). Achados semelhantes foram reforçados em série de casos realizada por Kuo e colaboradores (1998), na qual 100% dos PVHIV com aids apresentaram VDRL reagente no LCR e pleocitose (KUO, 1998).

Existem discrepâncias na literatura em relação à influência da infecção pelo HIV na morbidade visual pela sífilis ocular. De fato, estudos prévios têm reportado associação entre a infecção pelo HIV e pior prognóstico visual. Isso pode ser explicado pela incidência mais alta de uveíte posterior e panuveíte em PVHIV, em relação ao acometimento isolado do segmento anterior (SUDHARSHAN, 2020a; MATHEW, 2021). Entretanto, séries de casos recentes têm demonstrado que não há diferença entre a perda de AV corrigida à apresentação entre PVHIV e pacientes sem infecção pelo HIV e, algumas vezes, estes últimos apresentaram pior AV corrigida que os PVHIV (MATHEW, 2014; MORADI, 2015; FURTADO, 2018; PRATAS, 2018; VADBONCOEUR, 2019).

No presente estudo, em um total de 11 olhos afetados pela sífilis, apenas um olho (9%) apresentou AV corrigida igual a 20/200. Todos os demais apresentaram AV corrigida igual ou superior a 20/40. A mediana da AV corrigida dos pacientes com sífilis ocular da amostra estudada foi igual a 20/25 (IQ 20/20 – 20/200). Esse valor de mediana pode ser considerado alto levando em consideração achados prévios da literatura: variação da mediana da AV em PVHIV com sífilis ocular de 20/50 a 20/320 (PRATAS, 2018; VADBONCOEUR, 2019; SUDHASRSHAN, 2020a). Essa comparação permite hipotetizar que o imediato encaminhamento dos pacientes ao Ambulatório de Oftalmologia pelo Serviço de Imunologia pode ter possibilitado que os mesmos tenham se apresentado em estágios menos avançados da sífilis ocular, antes que adviessem complicações consequentes ao retardo no diagnóstico e no tratamento.

Todos os pacientes com sífilis ocular deste estudo apresentaram uveíte. A uveíte é a manifestação ocular mais comum da sífilis, ocorrendo em 0,6 a 2% dos pacientes com a doença sistêmica (PRATAS, 2018; TIAGY, 2019; PINHO QUEIROZ, 2020). Essa frequência aumenta sobremaneira em PVHIV, chegando de 9 a 15% (PRATAS, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

As séries de casos envolvendo PVHIV com sífilis ocular divergem em relação à localização anatômica predominante da uveíte. Segundo alguns autores, a panuveíte é a manifestação mais comum da sífilis ocular em PVHIV (MATHEW, 2014; VADBONCOEUR, 2019; SUDHARSHAN, 2020a; HAMZE, 2020; TIAGY, 2021; MATHEW, 2021). É postulado que PVHIV possam apresentar quadros inflamatórios mais severos e difusos, com envolvimento de todo o trato uveal, como ocorre no quadro clínico da panuveíte (HUGHES, 2010; LEE, 2015).

Em outras séries de casos, a uveíte posterior foi a localização intraocular da inflamação mais comum em PVHIV (BASEWICZ, 2019; FURTADO, 2018; ORMEROD, 2001). Quanto a localização anatômica da uveíte, todos os pacientes (100%) deste presente estudo apresentaram uveíte posterior. Esse resultado é o mesmo que o obtido em estudo retrospectivo realizado por Basewicz (2019): a uveíte posterior foi a localização anatômica da uveíte em todos os seis PVHIV com sífilis ocular, e nenhum dos pacientes apresentou panuveíte (BASEWICZ, 2019).

A uveíte anterior isolada é pouco comum no PVHIV, sendo mais comum sua associação com a uveíte posterior, configurando assim um quadro de panuveíte (FURTADO, 2018; SUDHARSHAN, 2020a). Nenhum paciente da amostra estudada apresentou uveíte anterior, seja isolada ou fazendo parte de uma panuveíte.

Esse notável predomínio na distribuição do sítio da uveíte foi reforçado pelo padrão de queixas oftalmológicas trazidas pelos pacientes da população com sífilis ocular: nenhum paciente apresentou queixas concernentes à inflamação do segmento anterior, como dor ocular, fotofobia e hiperemia ocular. Em compensação, sintomas referentes à uveíte posterior e ao acometimento do nervo óptico dominaram as queixas.

Seis pacientes (87,5% da amostra com sífilis ocular) apresentaram celularidade vítrea anterior ao exame físico com lâmpada de fenda. Zhang e colaboradores (2016) encontraram achado semelhante em PVHIV (100% dos pacientes avaliados apresentaram celularidade vítrea anterior) (ZHANG, 2016).

A despeito da capacidade de afetar qualquer estrutura ocular, o envolvimento do nervo óptico pela sífilis não é comum, podendo estar presente em até 20% dos casos. Em PVHIV, porém, pode ser a primeira manifestação da sífilis ocular (APINYAWASISUK, 2016; KLEIN, 2019) e ter sua frequência significativamente

aumentada, a ponto de ser manifestação mais comum da sífilis ocular nesta população (TIAGY, 2021; VADBONCOEUR, 2019; SUDHARSHAN, 2020a).

O acometimento do nervo óptico na amostra estudada foi igual a 71%. Este achado é semelhante ao encontrado por Klein e colaboradores (2019) em estudo retrospectivo realizado em centro de referência em Tel Aviv, que avaliou pacientes com sífilis por um período de 8 anos: de nove PVHIV com sífilis ocular, seis apresentaram acometimento do nervo óptico (66%) (KLEIN, 2019).

A frequência de papilite na amostra estudada foi de 42,8%. Sessenta e seis por cento dos casos de papilite foram bilaterais. Algumas séries de casos, ao comparar as manifestações oculares da sífilis em pacientes sem HIV com PVHIV, demonstraram marcante diferença em relação à papilite. Em estudo retrospectivo que avaliou pacientes com sífilis ocular atendidos em hospital terciário de São Paulo em 2 anos e meio, Furtado e colaboradores (2018) demonstraram uma frequência de papilite em 41,7% dos PVHIV contra 32,1% de pacientes sem HIV (FURTADO, 2018). Lee e colaboradores (2015) encontraram uma profunda diferença na frequência de papilite entre essas duas populações: 77% em PVHIV contra 9% em pacientes sem HIV (LEE, 2015). Basewicz e colaboradores (2019) encontraram papilite em 100% dos seis PVHIV avaliados e em 71,4% dos pacientes sem HIV (BASEWICZ, 2019).

Apinyawasisuk e colaboradores (2016), em estudo conduzido em centro de referência em neurooftalmologia localizado em Bangkok, avaliaram sete PVHIV com acometimento neurooftalmológico pela sífilis, atendidos em um período de 2 anos. (APINYAWASISUK, 2016). Os autores descreveram o aspecto fundoscópico do nervo óptico: frequentemente o disco óptico apresenta-se com margens mal definidas e elevadas, com ausência de hemorragias, exsudatos e manchas algodinosas peripapilares (APINYAWASISUK, 2016). Vasculite retiniana pode estar associada. Nesta presente casuística, vazamento de contraste no disco óptico durante a fase tardia do angiograma, reforçou o diagnóstico. Todos os olhos com papilite apresentavam vasculite associada, o que é bem consistente com o descrito pela literatura (ORMEROD, 2001; MORAMARCO, 2020).

Palidez de papila foi observada em 28,5% dos pacientes da amostra com sífilis ocular. Fonollosa e colaboradores (2014) avaliaram retrospectivamente 50

pacientes com uveíte sífilítica atendidos em centros de referência localizados na Espanha, em um período de 12 anos. Esses autores encontraram uma frequência de palidez de papila igual a 18%, e não observaram associação estatisticamente significativa entre esta alteração e baixa AV (FONOLLOSA, 2014). De fato, nenhum dos olhos com esta alteração apresentou redução significativa da AV nesta presente casuística. Apesar dessa constatação, é uma limitação deste presente estudo a ausência de exame de campo visual e de potenciais evocados visuais para estabelecer de fato a extensão do dano causado ao nervo óptico.

O envolvimento do nervo óptico pela sífilis pode cursar com DPAR, como em casos de neurite óptica anterior, neurite óptica retrobulbar e neurorretinite (DUTTA MAJUMDER, 2017; ABDELKHAIM, 2018). DPAR foi observado em dois pacientes (28,5% da amostra com sífilis ocular). Ambos apresentavam papilite, um deles unilateral, e o outro, bilateral, porém de intensidade assimétrica, tanto no aspecto fundoscópico da papilite como na AV à apresentação: 20/20 em olho direito e 20/200 em olho esquerdo. Um dos pacientes apresentou papilite bilateral de intensidade muito semelhante, o que não acarretou em DPAR.

Três pacientes (42,8% da amostra com sífilis ocular) apresentaram vasculite retiniana. Fundoscopicamente, foram observados ingurgitamento e embainhamento venosos. Porém, alterações mais evidentes, como hemorragias e exsudação perivasculares e edema macular não foram vistos. À realização de AF, o clássico padrão de staining vascular predominantemente venoso possibilitou a confirmação desse achado (WRICKEMASINGUE, 2009; DUTTA MAJUMDER, 2017; YOKOI, 2004).

A vasculite retiniana pode acompanhar outros achados oculares pertinentes à uveíte sífilítica, e o padrão de acometimento é diverso, podendo ser unilateral ou bilateral (ORMEROD, 2001; MORAMARCO, 2020). Na amostra com sífilis ocular, dois pacientes apresentaram quadro bilateral e um, quadro unilateral. Pacientes infectados pelo HIV podem apresentar vasculite retiniana não apenas no quadro agudo, mas também de forma crônica e recorrente (ORMEROD, 2001). Apesar desta particularidade, a literatura não demonstra associação entre infecção pelo HIV e vasculite retiniana (FONOLLOSA, 2014; FURTADO 2018).

A pseudoretinose pigmentar por sífilis em PVHIV é bastante variável na literatura, e, quando essa alteração é observada, varia de 18% a 33% (SUDHARSHAN, 2020a; ZHANG, 2017). No presente estudo, a frequência de pseudoretinose pigmentar encontrada foi de 42,8%, ou seja, maior que a encontrada em estudos prévios. Entretanto, em virtude do pequeno quantitativo amostral, esse resultado pode ser ocasional.

A pseudoretinose pigmentar é uma uveíte posterior sífilítica tipicamente crônica. Instala-se a partir de um quadro inflamatório intraocular sem tratamento ou com tratamento inadequado (ZHANG, 2017). Fundoscopicamente se caracteriza por atenuação vascular retiniana, palidez de disco óptico, atrofia difusa de EPR e acúmulo de pigmento que pode se apresentar em formato de espículas, à semelhança da retinose pigmentar verdadeira (ORMEROD, 2001; HAMEL 2006).

Ormerod e colaboradores (2001) avaliaram pacientes diagnosticados com sífilis ocular retrospectivamente em um período de 3 anos em dentro de referência em Detroit e compararam os achados oculares da uveíte posterior sífilítica de menos de três meses de duração com aqueles de mais de três meses de duração, e constataram que a pseudoretinose pigmentar pertenceu apenas a esta última divisão (ORMEROD, 2001). Zhang e colaboradores (2017) observaram que essa alteração foi encontrada apenas em pacientes com tempo de envolvimento ocular superior a seis meses (ZHANG, 2017).

No presente estudo, dentre os três pacientes com pseudoretinose pigmentar por sífilis, dois já haviam sido infectados previamente pelo *Treponema pallidum* e foram previamente tratados, sendo que um deles revelou um histórico de tratamento inadequado para quadro ocular, realizado com Benzilpenicilina Benzatina. O terceiro paciente não soube referir histórico de infecção prévia por sífilis. Todos os pacientes possuíam um tempo indeterminado de infecção pela sífilis. Esses achados são consistentes com os de Ormerod e colaboradores (2001) em cujo estudo o único paciente com pseudoretinose pigmentar por sífilis apresentava tempo indeterminado de doença e possuía três tratamentos prévios (ORMEROD, 2001).

Retinite cicatricial foi encontrada em somente um paciente da amostra (14,2%). Trata-se de uma manifestação ocular sabidamente mais comum em PVHIV que em pacientes sem a infecção pelo HIV (HUGHES, 2010; TUCKER, 2011;

FONOLLOSA, 2014). À semelhança da forte associação entre retinite necrosante difusa por sífilis e contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 200 células/mm³ (SUDHARSHAN, 2020a), alguns estudos anteriores trazem a informação que a retinite não necrosante também possui associação positiva com esse baixo status imunológico (TUCKER, 2011). Porém, o mesmo não foi constatado por Fonollosa e colaboradores (2014), estudo no qual foi demonstrado que a maioria dos PVHIV com retinite sífilítica possuíam contagem de linfócitos T-CD4+ igual ou superior a 200 células/mm³ (FONOLLOSA, 2014).

Em conformidade com os achados de Fonollosa e colaboradores (2014), neste presente estudo o único paciente com retinite, que tinha aspecto cicatricial e periférico, apresentava infecção controlada pelo HIV, com carga viral plasmática não detectada, contagem de linfócitos T-CD4+ = 1054 células/mm³ e longo tempo de uso regular de TARV (nove anos). A AV corrigida do paciente foi igual a 20/25 no olho afetado. Cenário semelhante foi relatado em série de casos por Ormerod e colaboradores (2001), na qual o único PVHIV com retinite periférica apresentou AV inicial igual a 20/20, apesar da baixa contagem de linfócitos T-CD4+ (154 células/mm³ de sangue periférico) (ORMEROD, 2001). Ressaltamos que o paciente em questão não referiu histórico de infecção por citomegalovírus e negou tratamento prévio com antivirais sistêmicos, sendo por isso excluída a hipótese de retinite viral prévia.

A epitelite foi observada em quatro pacientes com sífilis ocular (57,1%). Esse achado é muito sutil mediante fundoscopia, de intensidade variável, marcado por moteamento setorial ou difuso do EPR, especialmente no pólo posterior (ORMEROD, 2001). Todos os pacientes com epitelite deste presente estudo apresentaram acometimento de pólo posterior. A utilização da AF é de grande valia, e em todos os casos, o angiograma enfatizou o moteamento do EPR, característico da epitelite. Em série de casos de Ormerod e colaboradores (2001) todos os pacientes com epitelite apresentavam inflamação intraocular há mais de 3 meses (ORMEROD, 2001). Três pacientes com epitelite deste estudo apresentaram sífilis precoce, enquanto um paciente apresentou sífilis de tempo indeterminado.

Ainda de acordo com os mesmos autores, os pacientes com epitelite em sua série de casos não apresentaram redução significativa da AV corrigida (ORMEROD, 2001). Em conformidade com este dado, 83% dos olhos com epitelite nesta

casuística apresentaram variação da AV corrigida de 20/20 até 20/40. Apenas um olho apresentou AV igual a 20/200, porém tal baixa visual pode ser atribuída à papilite e à desorganização de zona elipsoide resultante do processo inflamatório causado pelo *Treponema pallidum*.

Um paciente com sífilis ocular (14,2%) apresentou manchas algodonosas à fundoscopia. O quadro foi unilateral. As manchas algodonosas, juntamente com hemorragias retinianas e/ou microaneurismas, compõem a microangiopatia pelo HIV, que é a manifestação ocular mais comum em PVHIV, especialmente naqueles com baixas contagens de linfócitos T CD4+ (SUDHARSHAN, 2020b). Sua presença num quadro de sífilis ocular indica uma possível coinfeção. O paciente em questão exibiu um tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV igual a 12 anos e estava em uso de TARV, porém com infecção não controlada com contagem de T-CD4+ igual a 255 células/mm³ e carga viral do HIV detectável (24.440 cópias/mL). Neste cenário, o encontro de microangiopatia pelo HIV pode indicar um controle imunológico inadequado no PVHIV (SUDHARSHAN, 2020b).

A microangiopatia pelo HIV também foi evidenciada através de manchas algodonosas e microaneurismas em um paciente (3%) da população sem sífilis ocular. Os achados oculares eram sutis e bilaterais. O paciente em questão apresentava tempo de infecção pelo HIV igual a 8 anos, contagem de linfócitos T CD4+ igual a 269 células/mm³ no momento da consulta oftalmológica e estava em uso de TARV, exibindo carga viral plasmática do HIV não detectada. De acordo com Kupperman e colaboradores (1993), existe associação significativa entre contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³ e microangiopatia pelo HIV. Revisando a história pregressa do paciente, o mesmo exibiu um histórico recente de mau controle virológico, com CD4+ inferior a 220 células nos últimos 3 meses. Dada a sutileza dos achados oculares, hipotetizamos que a microangiopatia poderia estar em regressão no momento de nossa avaliação oftalmológica, quando o paciente já estava em recuperação de seu status imune.

O achado de OCT mais frequente nesta casuística foi a hiperreflectividade de coroide, presente em quatro pacientes com sífilis ocular (57,1%). Dois dos pacientes com este achado apresentaram atrofia de EPR (28,5%) e os outros dois pacientes apresentaram nodularidade de EPR (28,5%) ao exame de OCT. Disrupção da zona elipsoide foi encontrada em três pacientes (42,8%). Vaze e colaboradores (2021)

conduziram um estudo retrospectivo envolvendo 54 pacientes com uveíte sífilítica posterior ativa atendidos em um período de 14 anos, a fim de avaliar as alterações mais frequentemente observadas na OCT. Assim como nesta presente casuística, a hiperreflectividade de coroide foi o achado tomográfico coroidal mais comum, presente em 57,4% da amostra avaliada (VAZE, 2021). Disrupção e perda da zona elipsoide (61,1%), atrofia (5,6%) e nodularidade do EPR (59,2%) também foram registradas por esses autores.

Os achados de OCT presentes nesta casuística são comumente encontrados em casos de ASPPC. Pontos hiperreflectivos na coroide podem ser encontrados em até 30,8% dos casos de ASPPC (PICHI, 2014), e geralmente se formam em decorrência do comprometimento do EPR pelo *Treponema pallidum* (BURKHOLDER, 2014). Porém, os pacientes deste estudo não apresentaram quadro clínico e/ou angiográfico compatível com ASPPC. No estudo de Vaze e colaboradores (2021), apenas dois pacientes dos 54 avaliados apresentaram ASPPC (VAZE, 2021), o que permite concluir que esses achados não são exclusivos da ASPCC. Postula-se que essas alterações tomográficas sejam decorrentes da disseminação de espiroquetas, o que inflama o complexo EPR-coroide-fotorreceptor. Também pode haver a contribuição fisiopatológica da deposição de imunocomplexos solúveis no EPR (GASS, 1990; BURKHOLDER, 2014; PICHI, 2014).

6) LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma importante limitação do estudo foi a pandemia pelo Covid-19, emergência mundial declarada em 11 de março de 2020 e vigente até os dias atuais. Além de momentos gerais de quarentena, de isolamento social mais severo e de reduções em número de atendimentos, todos envolvendo o período de desenvolvimento e de coleta de dados desta pesquisa, os pacientes envolvidos, por serem PVHIV, estavam inseridos em grupos de risco para Covid-19, o que resultou muitas vezes em perdas de acompanhamento e abstenção de consultas no Serviço de Imunologia e, por conseguinte, num menor número de encaminhamentos para a Oftalmologia.

A consequência principal desse cenário foi a pequena casuística, tanto a geral como a de pacientes diagnosticados com sífilis ocular, o que, aliado aos critérios de inclusão e exclusão desse estudo, reduziu o número de resultados e de testes estatísticos com significância.

Por ser um estudo descritivo do tipo série de casos, uma limitação importante a ser considerada é o viés de seleção. Todos os pacientes que foram examinados foram selecionados pelos profissionais médicos do Serviço de Imunologia do HUGG, e não pelos pesquisadores deste estudo. Isso pode ter influenciado em alguns resultados e na interpretação de alguns testes estatísticos. Adicionalmente, outro viés são os pacientes assintomáticos, que podem não ter comparecido à Clínica Oftalmológica do HUGG por não apresentarem queixas oftalmológicas.

7) CONCLUSÕES

- A frequência de sífilis ocular em PVHIV acompanhados no HUGG e avaliados nesta casuística (17,5%) é compatível com aquela encontrada na literatura. Adicionalmente, a categoria de exposição HSH foi reforçada como aquela mais relacionada à infecção pela sífilis nos 40 pacientes avaliados.

- A frequência de queixas oculares entre os pacientes com sífilis ocular foi: embaçamento visual (57,1%), escotoma central (42,8%) e floaters (28,5%). Um paciente foi assintomático.

- Os achados oculares relacionados à sífilis e suas respectivas frequências foram: celularidade vítrea anterior (85,7%), epitelite (57,1%); vasculite (42,8%) papilite (42,8%), pseudorretinose pigmentar (42,8%), DPAR (28,5%), palidez de papila (28,5%) e retinite (14,2%).

- As alterações ao exame de OCT foram: hiperreflectividade de coroide (57,1%), disrupção da junção IS/OS (42,8%), nodulação do EPR (28,5%) e atrofia de EPR (28,5%).

- Nesta série de casos não houve associação estatisticamente significativa entre a sífilis ocular e: carga viral plasmática do HIV, contagem de linfócitos T-CD4+ periférica, titulação do VDRL sérico e VDRL e FTA-Abs reagentes no líquido.

- Os PVHIV diagnosticados com sífilis ocular desta amostra apresentaram tempo mais prolongado de diagnóstico da infecção pelo HIV e de uso de TARV em relação aos PVHIV sem sífilis ocular. Essa diferença foi estatisticamente significativa.

8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELHAKIM A., RASOOL N. Neuroretinitis: a review. **Curr Opin Ophthalmol**, New York, v. 29, n. 6, p. 514-519, nov. 2018.
- ALDAVE A. J., KING J. A., CUNNINGHAM JR E. T. Ocular syphilis. **Curr Opin Ophthalmol**, New York, v. 12, n. 6, p. 433-441, dec. 2001.
- APINYAWASISUK S., POONYATHALANG A., PREECHAWAT P., VANIKIETI K. Syphilitic Optic Neuropathy: Re-emerging Cases Over a 2-Year Period. **Neuroophthalmology**, Bangkok, v. 40, n. 2, p. 69-73, apr. 2016.
- BALBA G. P. *et al.* Ocular Syphilis in HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **Am J Med**, Washington DC, v. 119, n. 5, p. 448e21-448e25, may. 2006.
- BALCI S., VURAL E. T., OZÇALISKAN S. Intermediate Uveitis as the Initial and Only Presentation of Syphilis. **Turk J Ophthalmol**, Istambul, v. 49, n.5, p. 297-299, oct. 2019.
- BASEWICZ M. *et al.* Neurosyphilis cerebrospinal fluid findings in patients with ocular syphilis. **Ocul Immunol Inflamm**, Bruxelles, v. 29, n. 1, p. 95-101, jan. 2021.
- BENHAMOU N., SOUIED E. H., ZOLF R., COSCAS F., COSCAS G., SOUBRANE G. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a study by optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol**, Paris, v. 135, n. 3, p. 362-367, mar. 2003.
- BENSON C. E., SOLIMAN M. K., KNEZEVIC A., XU D. D., NGUYEN Q. D., DO D. V. Bilateral papillitis and unilateral focal chorioretinitis as the presenting features of syphilis. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, Nebraska, v. 5, p. 16, jun. 2015.
- BERRY C. D., HOOTON T. M., COLLIER A. C., LUKEHART S. A. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in patient with HIV infection. **N Engl J Med**, v. 316, n. 25, p. 1587-1589, jun. 1987.
- BOLLEMEIJER J. G. *et al.* Clinical Manifestations and Outcome of Syphilitic Uveitis. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, Rotterdam, v. 57, n. 2, p. 404-411, feb. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: HIV/Aids 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Sífilis 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRITTEN M. J. A., PALMER C. A. Glaucoma and inactive syphilitic interstitial keratitis. **Br J Ophthalmol**, Manchester, v. 48, n. 4, p. 181-190, apr. 1964.
- BROWNING D.J. Posterior Segment Manifestations of Active Ocular Syphilis, Their Response to a Neurosyphilis Regimen of Penicillin Therapy, and the Influence of

Human Immunodeficiency Virus Status on Response. **Ophthalmology**, North Carolina, v. 107, n. 11, p. 2015-2023, nov. 2000.

BUCHACZ K., PETAL P., TAYLOR M. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD 4 cellcounts in HIV-infected patients with new syphilis infections. **AIDS**, v. 18, n. 15, p. 2075-2079, oct. 2004.

BURKHOLDER B. M., LEUNG T. G., OSTHEIMER T. A., BUTLER N. J., THORNE J. E., DUNN J. P Spectral domain optical coherence tomography findings in acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, Baltimore, v. 4, p. 2, jan. 2014.

CARVALHO K. A., DEMACHKI N. T., BIANCARDI A. L., AZEVEDO L. G. B., MORAES JUNIOR H. V. Arterite sífilítica. **Ver Bras Oftalmol**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, p. 134-137, mar. 2020.

CAMORIANO G. D., KASSAB J., SUCHAK A., GIMBELA H. V. Neurosyphilis Masquerading as na Acute Adie's Tonic Pupil: Report of a Case. **Case Rep Ophthalmol**, Calgary, v. 2, n. 2, p. 205-210, may. 2011.

CASSADY J. V. Gummas of the eyelid. **Am J Ophthalmol**, Indiana, v. 33, n. 1, p. 18-22, jan. 1950.

CILINO S., DI PACE F., TRIZZINO M., LI VECCHI V., DI CARLO P. Chancre of the eyelid as manifestation of primary syphilis, and precocious chorioretinitis and uveitis in an HIV-infected patient: a case report. **BMC Infect Dis**, Palermo, v. 12, p. 226, sep. 2012.

CHE X., JIANG J., QIAN Y., LI Q., ZHANG Y., WANG Z. Case report-immune recovery posterior scleritis in a HIV positive patient. **BMC Ophthalmol**, Shangai, v. 20, n.1, p. 162, jul. 2020.

CHENA J. J., BHATTIA M. T., BRADLEYA E., GARRITYA J., THURTELL M. J. Incipient Syphilitic Papillitis. **Neuroophthalmology**, Rochester, v. 44, n. 1, p. 11-15, feb. 2020.

CHENG Y., WANG C., SU G. Necrotizing retinitis in a patient with syphilis: a case report. **Medicine (Baltimore)**, Jilin, v. 100, n. 9, p. e24452, mar. 2021.

COPE A. B. *et al.* Ocular syphilis and HIV coinfection among syphilis patients in North Carolina, 2014-2016. **Sex Transm Dis**, Atlanta, v. 46, n. 2, p. 80-85, feb. 2019.

COLLAZO M. P. G. *et al.* Bilateral hypopyon in syphilitic cuveitis. **Am J Ophthalmol Case Rep**, San Juan, v. 21: 101007, mar. 2021.

CUNNINGHAM JR E. T., EANDI C. M., PICHI F. Syphilitic uveitis. **Ocul immunol Inflamm**, San Francisco, v. 22, n. 1, p. 2-3, feb. 2014.

CURI A. L. L., SARRAF D., CUNNINGHAM JR E. T. Multimodal imaging of syphilitic multifocal retinitis. **Retin Cases Br Rep**, San Francisco, v. 9, n. 4, p. 277-280, fall. 2015.

DAVIS J. L. Ocular syphilis. **Curr Opin Ophthalmol**, Miami, v. 25, n. 6, p. 513-518, nov. 2014.

DEIBERT B., WARK K., DIAZ R., BLODI C. Spontaneous hyphema associated with ocular syphilis. **J Ophthalmic Inflamm Infec**, Nebraska, v. 10: 17, jul. 2020.

- DIAZ-VALLE D. *et al.* Simultaneous Bilateral Exudative Retinal Detachment and Peripheral Necrotizing Retinitis as Presenting Manifestations of Concurrent HIV and Syphilis Infection. **Ocul immunol Inflamm**, Madrid, v. 13, n. 6, p. 459-462, dec. 2005.
- DICHTER S.L., SHUBERT G. S. Argyll Robertson Pupil. In: **Stat Pearls [Internet]**, Treasure Island: Stat Pearls Publishing, 2022
- DOGRA A., TYAGI M., KAZA H., PATHENGAY A. Syphilitic chorioretinitis presenting as a choroidal granuloma. **BMJ Case Rep**, Telengana, v. 13, n. 4, p. e234022, apr. 2020.
- DOMBROWSKI J. C., PEDERSEN R., MARRA C. M., KERANI R. P., GOLDEN M. R. Prevalence estimates of complicated syphilis. **Sex TransmDis**, Seattle, v. 42, n. 12, p. 702-704, dec. 2015.
- DORIS J. P., SAHA K., JONES N. P., SUKTHANKAR A. Ocular syphilis: the new epidemic. **Eye (Lond)**, Manchester, v. 20, n. 6, p. 703-705, jun. 2006.
- DUTTA MAJUMDER P. *et al.* Ocular syphilis: an update. **Ocul Immunol Inflamm**, Tamil Nadu, v. 27, n. 1, p. 117-125, aug. 2017.
- ESCOTT S. M., PIATETSKY D. Unilateral Nodular Scleritis Secondary to Latent Syphilis. **Clin Med Res**, Chicago, v. 13, n.2, p. 94-95, jun. 2015.
- FÉNOLLAND J-R., BONNEL S., RAMBAUD C., FROUSSART-MAILLE F., RIGAL-SASTOURNÉ C. Syphilitic Scleritis. **Ocul immunol Inflamm**, Paris, v. 24, n. 1, p. 93-95, may. 2014.
- FLOOD J. M., WEINSTOCK H. S., GUROY M. E., BAYNE L., SIMON R. P., BOLAN G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic. **J Infect Dis**, San Francisco, v. 177, n. 4, p. 931-940, apr. 1998.
- FONOLLOSA A. *et al.* Clinical Manifestations and Outcomes of Syphilis-associated Uveitis in Northern Spain. **Ocul immunol Inflamm**, Vizcaya, v. 24, n. 2, p. 147-152, aug. 2014.
- FU E. X. *et al.* Superficial retinal precipitates in patients with syphilitic retinitis. **Retina**, San Francisco, v. 30, n. 7, p. 1135-1143, jul/ago. 2010.
- FUJIWARA K. *et al.* Assessment of Central Visual Function in patients with retinitis Pigmentosa. **Sci Rep**, Fukuoka, v. 8, n. 1, p. 8070, may. 2018.
- FURTADO J. M. *et al.* Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. **Sci Rep**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 12071, aug. 2018.
- GU X. *et al.* The importance of proper and prompt treatment of ocular syphilis: a lesson from permanente vision loss in 52 eyes. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Shanghai, v. 34, n. 7, p. 1569-1578, jul. 2020.
- GASS J. D., BRAUNSTEIN R. A., CHENOWETH R. G. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. **Ophthalmology**, Miami, v. 97, n. 10, p. 1288-1297, oct. 1990.
- GAUDIO P. A. Update on ocular syphilis. **Curr Opin Ophthalmol**, Connecticut, v. 17, n. 6, p. 562-566, dec. 2006.

HAMEL C. Retinitis pigmentosa. **Orphanet J Rare Dis**, Montpellier, v. 1:40, oct. 2006.

HAMZE H. *et al.* Human Immunodeficiency Virus Seropositivity and Early Syphilis Stage Associated With Ocular Syphilis Diagnosis: A Case-control Study in British Columbia, Canada, 2010–2018. **Clin Infect Dis**, British Columbia, v. 71, n. 2, p. 259-266, jul. 2020.

HAULE A., MSEMWA B., MGAYA E., MASIKINI P., KALLUVYA S. Prevalence of syphilis, neurosyphilis and associated factors in a cross-sectional analysis of HIV infected patients attending Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. **BMC Public Health**, Mwanza, v. 20, n. 1, p. 1862, dec. 2020.

HECKENLIVELY J. R. Secondary etinitis pigmentosa (syphilis). In: **Lawwill T, editor. ERG, VER and psychophysics**. Dordrecht: Springer; p.245-55, 1977.

HORBERG M. A. Syphilis epidemiology and clinical outcomes in HIV infected and HIV uninfected patients in kaiser Permanent Northern california. **Sex Transm Dis**, California, v. 37, n. 1, p. 53-58, jan. 2010.

HUGHES E. H., GUZOWSKI M., SIMUNOVIC M. P., HUNYOR A. P., MC CLUSKEY P. Syphilitic retinitis and uveitis in HIV-positive adults. **Clin Exp Ophthalmol**, Sydney, v. 38, n. 9, p. 851-856, dec. 2010.

INOUE

S., NISHIMURA T., TAKANASHI N., MACHIDA S. Retinal dysfunction of syphilitic outer retinopathy. **Doc Ophthalmol**, Saitama, v. 141, n. 2, p. 187-193, oct. 2020.

JAHNKE S., SUNDERKOTTER C., LANGE D., WIENRICH R., KREFT B. Ocular syphilis – a case series of four patients. **J Dtsch Dermatol Ges**, Halle, v. 19, n. 7, p. 987-991, jul. 2021.

JEYAKUMAR W., CHITHRA A., SHANMUGASUNDARAJ A. Primary syphilis of the eyelid: case report. **Genitourin Med**, Tamil nadu, v. 65, n. 3, p. 192-193, jun. 1989.

JUMPER J. M., MACHEMER R., GALLEMORE R. P., JAFFE G. J. Exsudative retinal detachment and retinitis associated with acquired syphilitic disease. **Retina**, Texas, v. 20, n. 2, p. 190-194, 2000.

JUMPER J. M., RANDHAWA S. Imaging syphilitic uveitis. **Int Ophthalmol Clin**, San Francisco, v. 52, n. 4, p. 121-129, Fall. 2012.

KASETSUWAN N., REINPRAYOON U., CHANTAREN P. Descemet's scroll in syphilitic interstitial keratitis: a case report with anterior segment evaluation and literature review. **Int Med Case Rep J**, Bangkok, v. 8, p. 219-233, sep. 2015.

KHALIL M. Tarsitis syphilitica. **Br J ophthalmol**, Cairo, v. 21, n. 12, p. 648-654, dec. 1937.

KHAN M. S., KURUPPU D. K., POPLI T. A., MOORTHY R. S., MACKAY D. D. Unilateral optic neuritis and central retinal vasculitis due to ocular syphilis. **Retin Br Cases Rep**, Indiana, v. 0, n. 0, p. 35-38, winter. 2017.

KIM J. A., PARK K. H., WOO S. J. A Case of Syphilitic Outer Retinitis Mimicking Acute Zonal Occult Outer Retinopathy. **Korean J Ophthalmol**, Seoul, v. 28, n. 6, p. 497-499, dec. 2014.

- KLEIN A., FISCHER N., GOLDSTEIN M., SHULMAN S., HABOT WILNER Z. The great imitator on the rise: ocular and optic nerve manifestations in patients with newly diagnosed syphilis. **Acta Ophthalmologica**, Tel Aviv, v. 97, n. 4, p. e641-e647, jun. 2019.
- KOELMAN J. H. T. M., CRUYSSBERG J. R. M., VAN DEN HORN G. J., HIJDRAI A. General paresis presenting with lens dislocation. **Neuroophthalmology**, Amsterdam, v. 9, n. 5, p. 309-311, jul. 1989.
- KOMAMURA H. *et al.* Early neurosyphilis presenting with multiple cranial nerve palsies: A case report of management by combined penicillin-corticosteroid treatment. **J Infect Chemother**, Sendai, v. 25, n. 5, p. 362-364, may. 2019.
- KUPPERMAN B. D. *et al.* Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Ophthalmol**, San Diego, v. 115, n. 5, p. 575-582, may. 1993.
- KUO I. C., KAPUSTA M. A., RAO N., A. Vitritis as the Primary Manifestation of Ocular Syphilis in Patients With HIV Infection. **Am J ophthalmol**, Maryland, v. 125, n. 3, p. 306-311, mar. 1998.
- LANG, R. *et al.* A retrospective study of the clinical features of new syphilis infections in an HIV-positive cohort in Alberta, Canada. **Br Med J Open**, v. 8, p. e021544, jul. 2018.
- LAPERRE S., MUSTAK H., STEFFEN J. Clinical Manifestations and Cerebrospinal Fluid Status in Ocular Syphilis. **Ocul Immunol Inflamm**, Cape Town, v. 27, n. 1, p. 126-130, sep. 2019.
- LEE S. B., KIM K. S., LEE W. K., KIM Y. J., KANG M. W. Ocular syphilis characterised by severe scleritis in a patient infected with HIV. **Lancet Infect Dis**, Seoul, v. 13, n. 11, p. 994, nov. 2013.
- LEE S. Y., CHENG V., RODGER D., RAO N. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis: a new face in the era of HIV co-infection. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, Los Angeles, n. 5, p. 26, aug. 2015.
- LI J. Z. *et al.* Ocular Syphilis among HIV-Infected Individuals. **Clin Infect Dis**, Massachusetts, v. 51, n. 4, p. 468-471, aug. 2010.
- LIN Y-C., LO K-J., CHEN S-J., HWANG D-K. Ocular syphilis mimicking Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Taiwan J Ophthalmol**, Taipei, v. 9, n. 4, p. 271-275, dec. 2019.
- LONGO D. L. Neurosyphilis. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 381, p. 1358-1363, oct. 2019.
- MACHADO D. O., CURI A. L. L., BESSA T. F., CAMPOS W. R., ORÉFICE F. Esclerite posterior: características clínicas, associação sistêmica, tratamento e evolução de 23 pacientes. **Arq Bras Oftalmol**, Belo Horizonte, v. 72, n. 3, p. 321-326, sep. 2009.
- MARGO C. E., HAMED L. M. Ocular syphilis. **Surv Ophthalmol**, Gainesville, v. 37, n. 3, p. 203-220, nov/dec. 1992.

MATHEW R. G., GOH B. T., WESTCOTT M. C. British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-Year National Surveillance Study of Intraocular Inflammation Secondary to Ocular Syphilis. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, London, v. 55, n. 8, p. 5394-5400, aug. 2014.

MATHEW D., DERRICK S. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis and neurosyphilis among individuals with and without HIV infection. **Br J Ophthalmol**, Cape Town, v. 105, n. 1, p. 70-74, jan. 2021.

MATSUO T. *et al.* Angle-closure glaucoma as a presumed presenting sign in patients with syphilis. **Jpn J Ophthalmol**, Okayama, v. 44, n. 3, p. 305-308, may/jun. 2000.

MIOARA-LAURA M., RALUCA-DIANA G. Papillitis in Neurosyphilis. **Rom J ophthalmol**, Bucharest, v. 63, n. 4, p. 406-411, oct/dec. 2019.

MOLONEY G., BRANLEY M., KOTSIU G., RHODES D. Syphilis presenting as scleritis in an HIV-positive man undergoing immune reconstitution. **Clin Exp Ophthalmol**, Sydney, v. 32, n. 5, p. 522-528, oct. 2004.

MORADI A. *et al.* Clinical Features and Incidence Rates of Ocular Complications in Patients With Ocular Syphilis. **Am J Ophthalmol**, Baltimore, v. 159, n. 2, p. 334-343, feb. 2015.

MORAMARCO A, *et al.* Clinical Features of Ocular Syphilis: a Retrospective Clinical Study in an Italian Referral Centre. **Semin Ophthalmol**, Rome, v. 35, n. 1, p. 50-55, jan. 2020

MOTLAGH M. N., JAVID C. G. Presentation of Ocular Syphilis in a HIV-Positive Patient with False-Negative Serologic Screening. **Case Rep Infect Dis**, Arizona, v. 2019: 8191724, feb. 2019.

MUSTAPHA M. *et al.* Ocular syphilis: resurgence of an old disease in Modern Malaysian Society. **Int J Ophthalmol**, Jalan Yaacob Latiff, v. 11, n. 9, p. 1573-1576, sep. 2018.

NAYAK S., ARCHARJIYA B. VDRL test and its interpretation. **Indian J Dermatol**, Orissa, v. 57, n. 1, p. 3-8, jan/feb. 2012.

ORMAECHEA M. S., HASSAN M., NGUYEN Q. D., SCHLAEN A. Neurosyphilis. **Am J Ophthalmol Case Rep**, Buenos Aires, v. 14, p. 70-73, mar. 2019.

ORMEROD L. D., PUKLIN J. E., SOBEL J. D. Syphilitic posterior uveitis: correlative findings and significance. **Clin infect Dis**, Columbia, v. 32, n. 12, p. 1661-1673, jun. 2001.

ORSONI J. G., ZAVOTA L., MANZOTTI F., GONZALES S. Syphilitic Interstitial Keratitis Treatment With Immunosuppressive Drug Combination Therapy. **Cornea**, Parma, v. 23, n. 5, p. 530-532, jul. 2004.

OLIVER S. E. *et al.* Ocular syphilis – Eight jurisdictions, United States, 2014-2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, Atlanta, v. 65, n. 43, p. 1185-1188, nov. 2016.

OLIVER S. E. *et al.* Increases in Ocular Syphilis—North Carolina, 2014–2015. **Clin Infect Dis**, North Carolina, v. 65, n. 10, p. 1676-1682, oct. 2017.

- PARIJA S., LALITHA C. S. Ocular syphilis presenting as acute necrotizing retinitis in a human immunodeficiency virus-positive patient. **J Glob Infect Dis**, Odisha, v. 12, n. 3, p. 149-151, jul/sep. 2020.
- PARKER S. E., PULA J. H. Neurosyphilis Presenting as Asymptomatic Optic Perineuritis. **Case Rep Ophthalmol Med**, Peoria, v. 2012: 621872, feb. 2012.
- PATHENGAY A., KAZA H., TYAGI M., PATEL A., PAPPURU R. R., AGRAWAL H. Miliary Retinal Lesions in Ocular Syphilis: Imaging Characteristics and Outcomes. **Ocul Immunol Inflamm**, Telangana, v. 29, n. 1, p. 102-106, jan. 2021.
- PEELING R. W. *et al.* Syphilis. **Nat Rev Dis Prim**, London, v. 3, p. 17073, oct. 2017.
- PICHI F. *et al.* Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy. **Retina**, Milan, v. 34, n. 2, p. 373-384, feb. 2014.
- PICHI F., NERI P. Multimodal imaging patterns of posterior syphilitic uveitis: a review of the literature, laboratory evaluation and treatment. **Int Ophthalmol**, Abu Dhabi, v. 40, n. 5, p. 1319-1329, may. 2020.
- PINHO QUEIROZ R. *et al.* The ghost of the great imitator: prognostic factors for poor outcome in syphilitic uveitis. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, Belo Horizonte, v. 9, n. 1, p. 2, jan. 2019.
- PINHO QUEIROZ R., SMIT D. P., PETERS R.P.H., VASCONCELOS-SANTOS D.V. Double-trouble: Challenges in the diagnosis and management of ocular syphilis in HIV-infected individuals. **Ocul Immunol Inflamm**, Belo Horizonte, v. 28, n. 7, p. 1040-1048, oct. 2020.
- PIURA Y., MINA Y., AIZENSTEIN O., GADOTH A. Neurosyphilis presenting as cranial nerve palsy, an entity which is easy to miss. **BMJ Case Rep**, Tel Aviv, v. 12, n. 2, p. e226509, feb. 2019.
- PRATAS A. C. *et al.* Increase in Ocular Syphilis Cases at Ophthalmologic Reference Center, France, 2012–2015. **Emerg Infect Dis**, Paris, v. 24, n. 2, p. 193-200, feb. 2018.
- RAHMAN H. T., YEH S. Diffuse infiltrative syphilitic retinitis in an HIV-positive patient. **J Ophthalm Inflamm Infect**, Atlanta, v. 1, n. 3, p. 123, sep. 2011.
- RAPKIN J. S., BOGORAD D. D., Bilateral Dislocation of the Crystalline Lens in a Patient with Presumed Syphilitic Uveitis. **Henry Ford Hosp Med J**, Michigan, v. 34, n. 3, p. 207-210, sep. 1986.
- RASOLDIER V. *et al.* Early symptomatic neurosyphilis and ocular syphilis: a comparative study between HIV-positive and HIV-negative patients. **Infect Dis Now**, Paris, v. 51, n. 4, p. 351-356, jun. 2021.
- RASOOL N., STEFATER J. A., ELIOTT D., CESTARIA D. M. Isolated presumed optic nerve gumma, a rare presentation of neurosyphilis. **Am J Ophthalmol Case Rep**, Boston, v. 6, p. 7-10, feb. 2017.
- REDDY S., CUNNINGHAM JR E. T., SPAIDE R. F. Syphilitic retinitis with focal inflammatory accumulations. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging**, New York, v. 37, n. 5, p. 429-431, sep/oct. 2006.

SCHLAEN A., INGOLOTTIA M., COUTO C., SARAVIA M. Spectral optical coherence tomography findings in an elderly patient with syphilitic bilateral chronic panuveitis. **Am J Ophthalmol Case Rep**, Buenos Aires, v. 9, p. 56-61, jan. 2018.

SCHWARTZ L.K., O'CONNOR G. R. Secondary syphilis with Iris papules. **Am J Ophthalmol**, San Francisco, v. 90, n. 3, p. 380-384, sep. 1980.

SHAIKH S. I., BISWAS J., RISHI P. Nodular syphilitic scleritis masquerading as an ocular tumor. **J Ophthalm Inflamm Infect**, Tamil Nadu, v. 5, p. 8, mar. 2015.

SHALABY I. A., DUNN J. P., SEMBA R. D., JABS D. A. Syphilitic Uveitis in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients. **Arch ophthalmol**, Baltimore, v. 115, n. 4, p. 469-473, apr. 1997.

SHINHA T., WEAVER B. A. Necrotizing retinitis due to syphilis in a patient with AIDS. **IDCases**, Indiana, v. 6, p. 17-19, aug. 2016.

SMITH G. T., GOLDMEIER D., MIGDAL C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. **Postgrad Med J**, London, v. 82, n. 963, p. 36-39, jan. 2006.

SNIDERMAN H. R., GLICKLICH E. A., Late syphilis with rare orbital gumma. **Arch Derm Syphilol**, Toronto, v. 42, n. 4, p. 559-565, oct. 1940.

SPEKTOR F. E., EAGLE JR R. C., NICHOLS C. W. Granulomatous Conjunctivitis Secondary to Treponema pallidum. **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 88, n. 8, p. 863-865, aug. 1981.

SUDHARSHAN S., MENIA N. K., SELVAMUTHU P., TYAGI M., KUMARASAMY N., BISWAS J. Ocular syphilis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy. **Indian J Ophthalmol**, Tamil Nadu, v. 68, p. 1887-1893, aug. 2020a.

SUDHARSHAN S., NAIR N., CURI A., BANKER A., KEMPEN J. H. Human immunodeficiency virus and intraocular inflammation in the era of highly active antiretroviral therapy – An update. **Indian J ophthalmol**, Tamil Nadu, v. 68, n. 9, p. 1787-1798, sep. 2020b.

TIAGY M. *et al.* Clinical manifestations and outcomes of ocular syphilis in Asian Indian population: Analysis of cases presenting to a tertiary referral Center. **Indian J Ophthalmol**, Andhra Pradesh, v. 68, p. 1881-1886, aug. 2020.

TRAN T. H. C., CASSOUX N., BODAGHI B., FARDEAU C., CAUMES E., LEHOANG P. Syphilitic uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. **Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol**, Paris, v. 243, n. 9, p. 863-869, sep. 2005.

TRINIGRAT A. M. P., BUDI N. M. W., JULIARI I., SURASMIATI N. M. A., SISKI S., SURYANINGRUM I. R. Neuroretinitis Syphilis in Human Immunodeficiency Virus Infected Patient. **Open Access Maced J Med Sci**, Bali, v. 7, n. 12, p. 1987-1990.

TSAN G. L., AMIN P., SULLIVAN-MEE M. Nongranulomatous uveitis as the first manifestations of syphilis. **Optom Vis Sci**, Albuquerque, v. 93, n. 6, p. 647-651, jun. 2016.

TUCKER J.D. *et al.* Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. **Sex Transm Infect**, Massachusetts, v. 87, n. 1, p. 4-8, feb. 2011.

VADBONCOEUR J. *et al.* Ocular syphilis: case series (2000-2015) from 2 tertiary care centres in Montreal, Canada. **Can J Ophthalmol**, Montreal, v. 55, n. 1, p. 30-37, feb. 2020.

VAZE A. *et al.* Optical coherence tomography findings in ocular syphilis involving the posterior segment of the eye. **Ocul Immunol Inflamm**, Ribeirão Preto, v. 15, p. 1-7, apr. 2021.

WANG Z. *et al.* The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients. **Medicine (Baltimore)**, Shanghai, v. 97, n. 9, p. e0078, mar. 2018.

WATSON P. G., HAYREH S. S. Scleritis and episcleritis. **Br J Ophthalmol**, London, v. 60, n. 3, p. 163-191, mar. 1976.

WILHELMUS K. R., YOKOHAMA C. M. Syphilitic episcleritis and scleritis. **Am J Ophthalmol**, Texas, v. 104, n. 6, p. 595-597, dec. 1987.

WEI PAN S., YUSOF N. S., HITAM W. H. W., NOOR R. A. M., EMBONG Z. Syphilitic uveitis: report of 3 cases. **Int J Ophthalmol**, Kelantan, v. 3, n. 4, p. 361-364, dec. 2010.

WELLS J., WOOD C., SUKTHANKAR A., JONES N. P. Ocular syphilis: the re-establishment of an old disease. **Eye**, Manchester, v. 32, n. 1, p. 99-103, jan. 2018.

WICKREMASINGHE S. *et al.* Syphilitic Punctate Inner Retinitis in Immunocompetent Gay Men. **Ophthalmology**, Melbourne, v. 116, n. 6, p. 1195-2000, jun. 2009.

WIN P. H., GONZALES C. R., YOUNG T., YATES B., SARRAF D. Syphilitic Scleritis and Choroidal Malignant Melanoma of the Same Eye. **Semin Ophthalmol**, Los Angeles, v. 22, n. 3, p. 193-195, jul/sep. 2005.

WOOLSTON S. L., DHANIREDDY S., MARRAZZO J. Ocular syphilis: a clinical review. **Curr Infect Dis Rep**, Seattle, v. 18, n. 11, p. 36, nov. 2016.

WRIGHT M. H. Keratitis linearis migrans. **Br J Ophthalmol**, Swindon, v. 47, n. 8, p. 504-506, aug. 196

YANG B., XIAO J., MING X., LUO L., TONG B., SU G. Clinical manifestations of syphilitic chorioretinitis: a retrospective study. **Int J Clin Exp Med**, Jilin, v. 8, n. 3, p. 4647-4655, mar. 2015.

YANG P., ZHANG N., LI F., CHEN Y., KIJLSTRA A. Ocular manifestations of syphilitic uveitis in chinese patients. **Retina**, Chongqing, v. 32, n. 9, p. 1906-1914, oct. 2012.

YANOFF M., DUKER J. S. **Oftalmologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

YOKOI M., KASE M. Retinal Vasculitis Due to Secondary Syphilis. **Jpn J Ophthalmol**, Sapporo, v. 48, n. 1, p. 65-67, jan/feb. 2004.

YOON K-C., IM S-K., SEO M-S., PARK Y-G. Neurosyphilitic episcleritis. **Acta Ophthalmol Scand**, Gwang-Ju, v. 83, n. 2, p. 265, apr. 2005.

ZAMBON F., SILVA F. L. N., CAVALCANTE A. F. S., NAKASHIMA Y., HELAL JR J. Syphilitic retinitis and panuveitis simulating acute retinal necrosis: case report. **Arq Bras Oftalmol**, São Paulo, v. 73, n. 3, p. 288-290, jul. 2009.

ZHANG R. *et al.* Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Syphilitic Uveitis in a Chinese Population. **Medicine (Baltimore)**, Fudan, v. 96, n. 43, p. e8376, oct. 2017.

ZHANG X., DU Q., MA F., LU Y., WANG M., LI X. Characteristics of syphilitic uveitis in northern China. **BMC Ophthalmology**, Tianjin, v. 17, n. 1, p. 95, jun. 2017.

9) ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO HUGG

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Manifestações oculares em pacientes vivendo com o HIV com diagnóstico de sífilis em acompanhamento ambulatorial em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro, Brasil.

Pesquisador: ALEXANDRE DE CARVALHO MENDES PAIVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30687020.6.0000.5258

Instituição Proponente: Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.004.730

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



Continuação do Parecer: 4.004.730

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Maio de 2020

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

10) APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título da Pesquisa: “**Manifestações oculares em pacientes vivendo com o HIV com diagnóstico de sífilis em acompanhamento em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro, Brasil.**”

Nome do Pesquisador Principal: Dr. Alexandre de Carvalho Mendes Paiva, MD

Nome do Orientador: Prof. Dr. Walter Eyer da Silva, MD, MSc, PhD.

1. **Natureza da pesquisa:** O(a) senhor(a) está sendo convidada(o) a participar como voluntário desta pesquisa que tem como finalidade descrever os achados oculares de pacientes vivendo com sífilis e HIV.
2. **Participantes da pesquisa:** Serão convidados em torno de 136 pacientes com infecção pelo HIV e sífilis, maiores de 18 anos.
3. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o sr. (sr^a.) permitirá que os pesquisadores tenham acesso ao prontuário médico e que realizem exame oftalmológico completo a fim de perceber o possível acometimento da sífilis ocular. Ressaltamos que o sr. (sr^a.) tem a liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo, sendo garantida a continuidade do seu tratamento nesta instituição. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIRIO. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.
4. **Sobre as consultas:** A consulta oftalmológica será realizada inteiramente na Clínica Oftalmológica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Consistirá

em: entrevista médica inicial, a fim de detectar possíveis riscos do exame, como alergias (inclusive a substâncias presentes nos colírios que serão utilizados), história familiar e atual de doenças oculares (glaucoma, estrabismo, catarata) e sistêmicas (hipertensão arterial e diabetes), e uso de medicações, seja por colírios ou por via oral. O exame físico envolverá a avaliação do globo ocular através da acuidade visual, motilidade ocular, biomicroscopia, tonometria de aplanção (medida da pressão intra-ocular), gonioscopia e fundo de olho sob dilatação de pupilas. É muito importante para a detecção das diversas manifestações oculares da sífilis e do HIV. Será realizado um exame complementar de tomografia de coerência óptica (OCT), importante para a detecção de alterações assintomáticas dessas condições.

5. **Riscos e desconfortos:** O exame de biomicroscopia utiliza a luz, e pode levar a leves desconfortos, sensibilidade, irritação e lacrimejamento. Sua realização inclui a instilação de colírio de fluoresceína, feito a base de corantes que pode levar a reações alérgicas locais, como coceira nos olhos e vermelhidão. A medida da pressão ocular e a gonioscopia são realizados mediante leve contato de aparelhos com a superfície ocular, após instilação de uma gota de colírio anestésico. Podem levar a coceira, incômodo, lacrimejamento, irritação, vermelhidão e ardência nos olhos. Também pode ocorrer desepitelização da córnea. O colírio anestésico ajuda na realização desses exames, reduzindo a sensibilidade da superfície ocular. Devido a isso, o sr. (sr^a.) será orientado (a) a evitar levar as mãos aos olhos por 15 minutos, a fim de evitar lesões acidentais.

O colírio anestésico também pode causar alergias e coceira na pele e nos olhos, dor, vermelhidão, inchaço e irritação nos olhos, aumento do lacrimejamento e visão turva. Serão utilizados dois colírios para dilatação das pupilas, com duas substâncias diferentes: a fenilefrina e a tropicamida. Os dois podem causar: irritação, ardência, vermelhidão, coceira, alergias e dor nos olhos; aumento da sensibilidade à luz e do lacrimejamento; dor de cabeça; alergias, vermelhidão e coceira na pele; aumento da pressão do olho e glaucoma de ângulo fechado; visão turva; aceleração dos batimentos cardíacos e palpitações; A fenilefrina pode causar: aumento da pressão do corpo e aumento do suor. A tropicamida pode causar tonturas, enjôos, sonolência, pressão baixa, redução do suor, secura da boca, prisão de ventre,

retenção da urina, olho seco e diminuição das secreções nasais e pulmonares. O exame de fundo de olho apresenta como inconveniente possíveis desconfortos devido à iluminação da retina (sensibilidade à luz, irritação, lacrimejamento), no momento do exame, porém a luz é necessária para a correta avaliação. A dilatação das pupilas leva a turvação visual (vista embaçada), que persiste por algumas horas e depois voltará completamente ao normal. Recomendamos que, após o exame, o sr. (sra.) evite olhar diretamente para fontes luminosas, especialmente para o sol, e não dirija veículos ou opere máquinas por 24 horas. Todos os colírios utilizados em nosso estudo alteram a coloração de lentes de contato gelatinosas, logo será pedido ao sr. (a) que retire suas lentes de contato, caso as utilize. Os colírios, com exceção do corante, podem levar a desmaios, apesar de ser um evento raro. O exame de OCT é realizado em equipamento especializado que emite luz visível para captar imagens, uma radiação eletromagnética que não causa danos aos olhos (a mesma que nos permite enxergar o mundo). Seu único inconveniente é que o sr. (sra) deverá ficar com os olhos abertos por alguns segundos a fim de que os equipamentos captem as imagens, o que pode levar a desconforto, ressecamento e leve ardência. O sr. (sra.) terá o tempo que precisar para se adaptar à realização desse teste.

6. **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisado e o orientador terão conhecimento dos dados.
7. **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa o sr. (sr^a.) terá a oportunidade de realizar um exame oftalmológico completo, a fim de realizar a prevenção, diagnóstico e tratamento de erros de refração (miopia, hipermetropia e astigmatismo) e de doenças oculares diversas, como catarata, glaucoma e ressecamento ocular, sejam as mesmas ligadas à sífilis e ao HIV, ou não. Adicionalmente, o estudo fornece a possibilidade de diagnóstico e tratamento das mais variadas formas de sífilis ocular, como a inflamação ocular (uveíte), muitas vezes silenciosas. Tais manifestações podem levar a danos e sequelas que podem comprometer muito a função visual, se não diagnosticadas a tempo e tratadas corretamente. Os resultados dos exames realizados serão apresentados durante as consultas. Os dados obtidos nesta pesquisa serão utilizados para publicação de um estudo científico, porém não serão armazenados ou usados em demais trabalhos futuros.

8. **Pagamento:** O sr. (sr^a.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Atenção: Em caso de qualquer dúvida a respeito desta pesquisa, bem como em caso de qualquer incômodo ou efeito colateral acima mencionado, solicitamos que entre em contato com o pesquisador principal desta pesquisa, **Alexandre de Carvalho Mendes Paiva, MD, CRM/RJ número 520109415-7, através dos telefones: (21) 2264-6357 ou celular com WhatsApp: (21) 98583-8451, ou por email: adcarvalho@hotmail.com, ou presencialmente, ao endereço: Rua Mariz e Barros, número 775, térreo - Departamento de Oftalmologia – acesso pelo pavilhão da Direção – Rio de Janeiro/RJ.** Em caso de qualquer dúvida a respeito de seus direitos como participante dessa pesquisa, solicitamos que entre em contato com o **Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CEP-HUGG), através do telefone: (21) 2264-5177, ou por email: cephugg@gmail.com, ou presencialmente, ao endereço: Rua Mariz e Barros, número 775, 4º andar – Prédio da Ortopedia – acesso pelo elevador da Ortopedia - Rio de Janeiro/RJ.**

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Observação: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu,

_____, matrícula
número _____ CNS número _____, tendo

em vista os termos acima apresentados, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar, de forma voluntária, da pesquisa:

“Manifestações oculares em pacientes vivendo com o HIV com diagnóstico de sífilis em acompanhamento em um hospital universitário no Rio de Janeiro, Brasil.”

Declaro que recebi cópia deste TERMO DE CONSENTIMENTO e que concordo e autorizo a minha participação na pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador **Alexandre de Carvalho Mendes Paiva, MD, CRM/RJ número 520109415-7**, 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/assistência/tratamento.

Rio de janeiro, ____/____/____.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

11) APÊNDICE B - PRODUTO FINAL

O produto final deste presente estudo é um guia informativo destinado a médicos oftalmologistas com conceitos-chave para o diagnóstico de sífilis ocular em PVHIV.

**GUIA RÁPIDO SOBRE O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS
OCULAR EM PESSOAS VIVENDO COM O HIV**

Para médicos oftalmologistas

Por:

Alexandre de Carvalho Mendes Paiva, MD

Ano: 2022

A reemergência da sífilis nas duas últimas décadas trouxe também um aumento considerável da incidência da sífilis ocular em nosso meio, especialmente em pessoas vivendo com o HIV.

Esse guia foi desenvolvido com base na experiência adquirida por meio do atendimento de pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) e diagnosticados com sífilis ativa e/ou neurosífilis, em acompanhamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), durante os anos de 2020 e 2021.

Entendemos que a sífilis ocular é “a grande simuladora”, apresentando formas clínicas variadas. Devido a isso, almejamos trazer um material rápido e objetivo, organizado em conceitos-chave que forneçam as principais características clínicas da sífilis ocular em pessoas com HIV e sífilis, e que, por conseguinte, facilite o seu diagnóstico.

Ao fim desse guia, trazemos um checklist com os principais conceitos-chave apresentados que não devem ser esquecidos no atendimento desse grupo de pacientes.

Atenciosamente,

Alexandre de Carvalho Mendes Paiva, MD

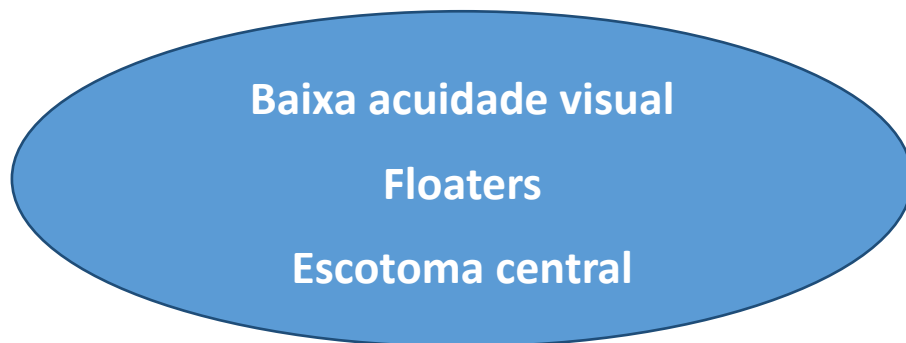
SUMÁRIO

ANAMNESE	4
AVALIAÇÃO LABORATORIAL	5
EXAME OFTALMOLÓGICO	6
AVALIAÇÃO DAS PUPILAS	7
BIOMICROSCOPIA DE SEGMENTO ANTERIOR	8
ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS	9
ALTERAÇÕES AO EXAME DE OCT	14
CHECKLIST PARA O DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS OCULAR EM PVHIV UTILIZANDO OS CONCEITOS-CHAVE APRESENTADOS	16

ANAMNESE

Identificar queixa visual

1º conceito-chave: A sífilis ocular em PVHIV apresenta predileção pelo segmento posterior do olho (Uveíte posterior e/ou acometimento do nervo óptico).

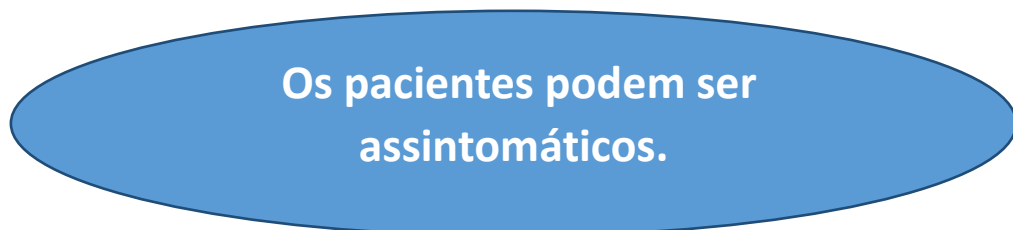


Porém, não deixe de questionar os seguintes sintomas de uveíte anterior:

Dor ocular

Hiperemia ocular

Por fim, não se esqueça:



AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Toda PVHIV com suspeita de sífilis ocular deve ter uma avaliação laboratorial por meio de testes imunológicos de sífilis: não treponêmicos e treponêmicos.

O diagnóstico de sífilis ocular será **estabelecido mediante quadro clínico oftalmológico compatível associado a positividade de um teste não treponêmico e de um teste treponêmico.**

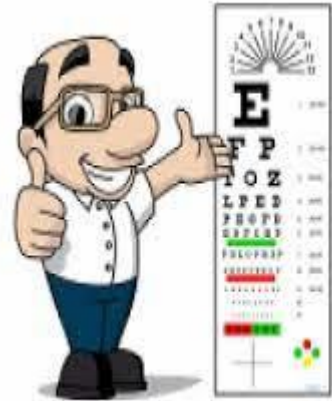
TESTES IMUNOLÓGICOS	Não treponêmicos	VDRL RPR TRUST USR	Quantificáveis (ex.: 1:2, 1:4, 1:8). Importantes para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento.
	Treponêmicos	FTA-Abs ELISA/EQL/CMIA TPHA/TPPA/MHA-TP Teste Rápido (TR)	São os primeiros a se tornarem reagentes. Na maioria das vezes, permanecem reagentes por toda a vida, mesmo após o tratamento. São importantes para o diagnóstico, mas não estão indicados para monitoramento da resposta ao tratamento.

IMPORTANTE: Considerar que PVHIV com sífilis ocular podem apresentar teste não treponêmico negativo, como em casos de efeito prozona, sífilis recente e em casos de tempo de evolução tardio ou indeterminado.

EXAME OFTALMOLÓGICO

O seu exame físico deverá ser completo:

- Acuidade visual sem e com correção
- Avaliação da motilidade ocular extrínseca
- Avaliação da convergência
- Avaliação dos reflexos pupilares
- Biomicroscopia de segmento anterior
- Tonometria de aplanção de Goldmann
- Gonioscopia
- Biomicroscopia de fundo de olho
- Oftalmoscopia binocular indireta



COMPLEMENTAR COM TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT) E ANGIOGRAFIA FLUORESCEÍNICA, SE DISPONÍVEIS

AVALIAÇÃO DAS PUPILAS

Dada a predileção pelo acometimento do nervo óptico pela sífilis, é importante a avaliação de Defeito Pupilar Aferente Relativo (DPAR).

2º conceito-chave: Identificar a DPAR.

DPAR

Não esquecer pontos importantes:

- Mantenha o ambiente de exame em **penumbra**.
- Utilize fonte de iluminação focal para correta avaliação das pupilas (**ex: oftalmoscópio binocular indireto**).
- O DPAR só é significativo **em caso de lesões assimétricas do nervo óptico!**



BIOMICROSCOPIA DE SEGMENTO ANTERIOR

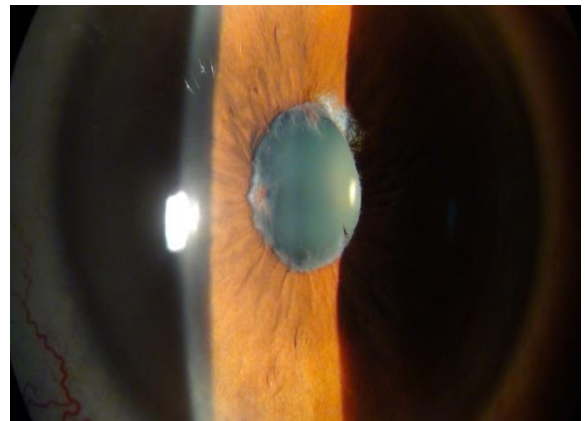
3º conceito-chave: Buscar sinais de uveíte anterior, especialmente não granulomatosa.

Reação de câmara anterior

Flare

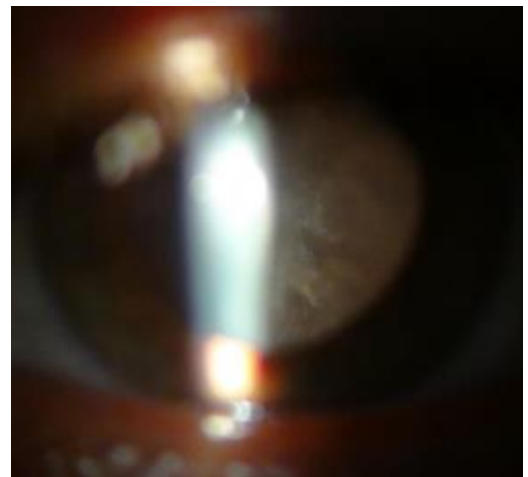
Precipitados ceráticos

Sinéquias posteriores



4º conceito-chave: Celularidade vítrea anterior.

A Celularidade
vítrea anterior pode
estar presente em
até 100% dos PVHIV
com sífilis ocular.



ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS

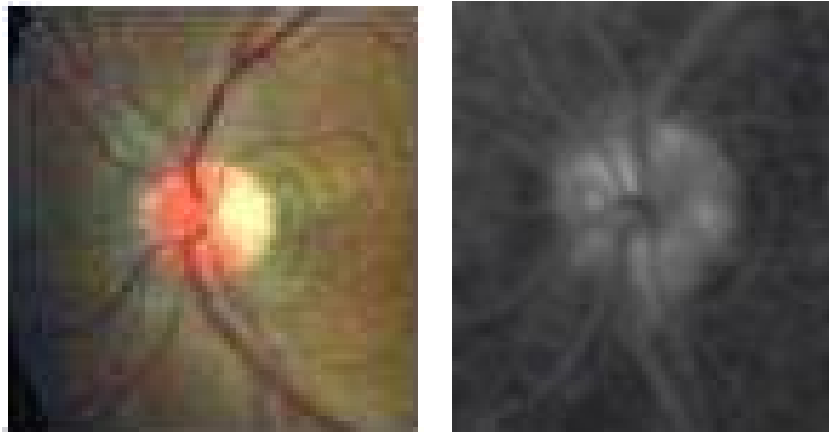
5º **conceito-chave:** Acometimento do nervo óptico.

Papilite

Séries de casos recentes demonstram a maior frequência desse achado em PVHIV em relação a pessoas sem HIV.



Em casos subclínicos à fundoscopia, realize angiografia fluoresceínica e aguarde até 5 minutos de angiograma.



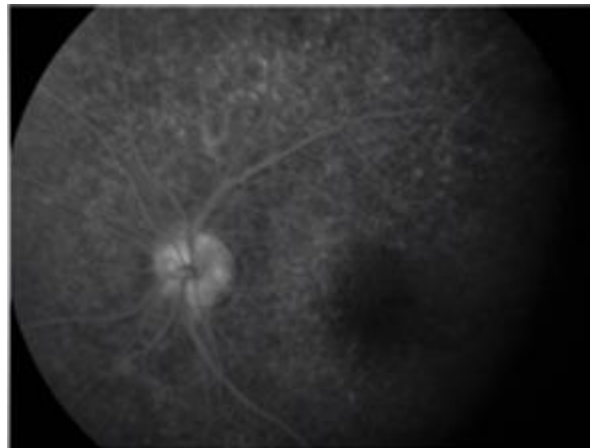
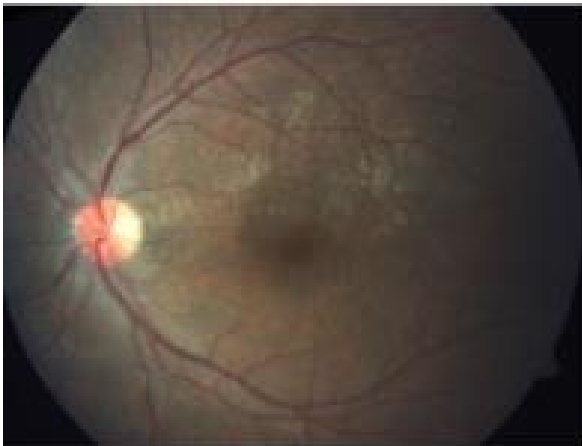
Observar hiperfluorescência tardia de papila em nervo óptico aparentemente normal.

ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS

6º conceito-chave: Acometimento de retina externa.

Epitelite

Visualizada como dispersão de pigmento, muitas vezes sutil à fundoscopia, a epitelite se torna evidente à angiografia com fluoresceína, onde visualizamos defeitos em janela correspondentes às áreas de pigmentação. Esse achado traz mais uma característica da sífilis ocular, que é o acometimento da retina externa.



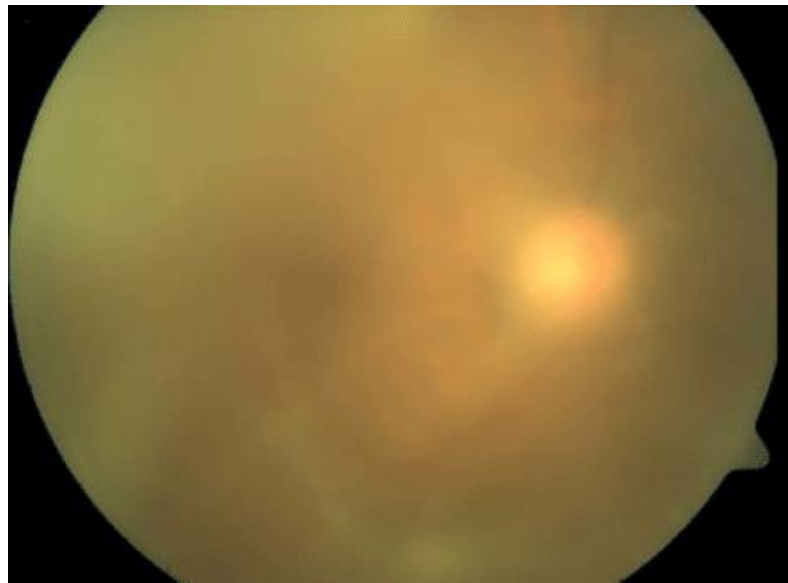
Os defeitos em janela são visualizados nas fases precoces do angiograma.

ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS

7º conceito-chave: Acometimento do vítreo.

Vitreíte

Pacientes que vivem com o HIV com sífilis ocular podem apresentar diferentes graus de vitreíte, que pode se manifestar de forma isolada ou em conjunto com as demais manifestações.



PVHIV podem apresentar a vitreíte como primeira manifestação da sífilis.

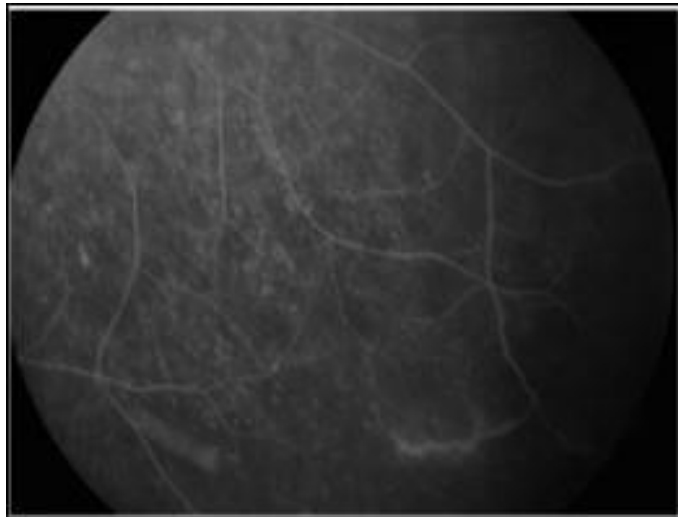
ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS

8º conceito-chave: Acometimento da vasculatura retiniana.

Vasculite

Aspectos fundoscópicos variados:

- Embainhamento vascular
- Ingurgitamento venoso
- Exsudação perivascular
- **Angiografia fluoresceínica: staining venoso**



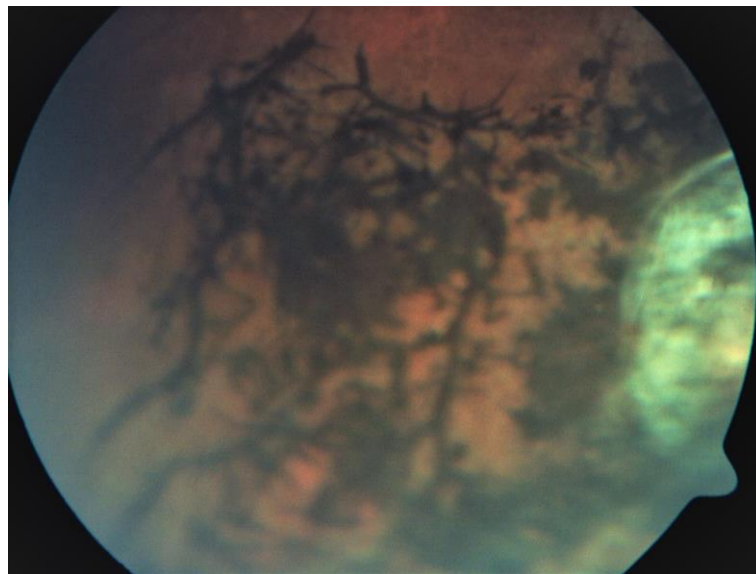
PVHIV podem apresentar quadro bilateral e recidivante com mais frequência.

ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS

Pseudorretinose pigmentar

Uveíte sífilítica posterior crônica, que comumente surge em fases latentes da sífilis, resulta de processo inflamatório vítreo não tratado ou inadequadamente tratado.

9º conceito-chave: A pseudorretinose pigmentar pode revelar sífilis latente, reinfecções e falha terapêutica.



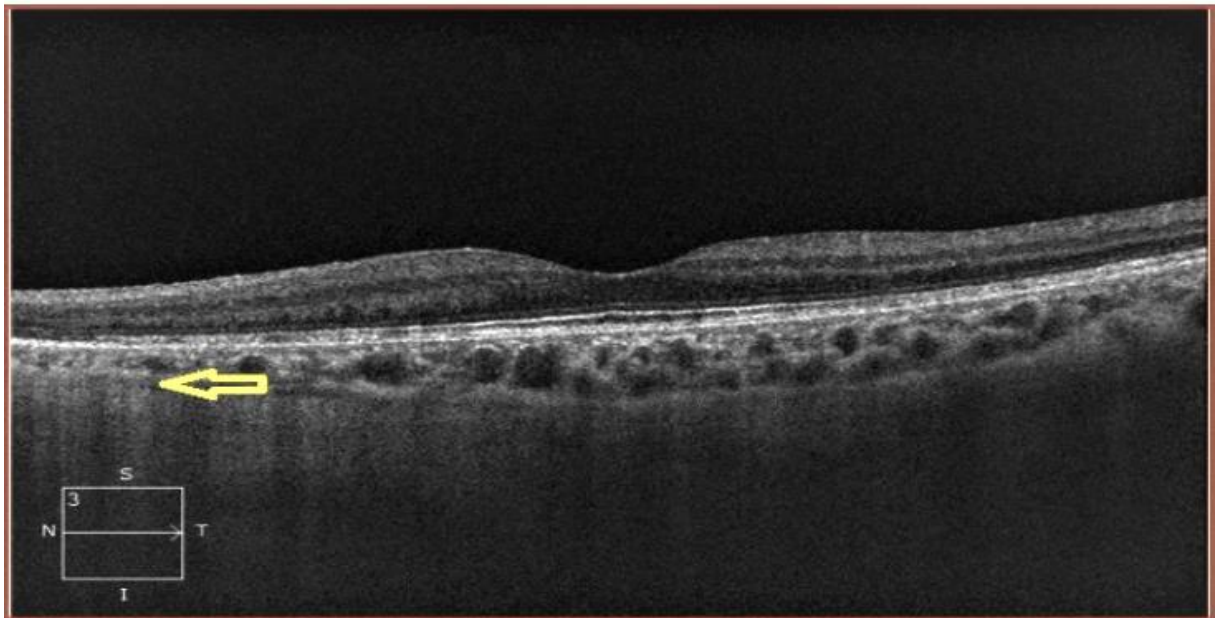
Notar a deposição de pigmento, que por vezes pode assemelhar-se à retinose pigmentar geneticamente herdada, em formato de espículas ósseas. Palidez de papila e atenuação arteriolar podem compor o quadro.

ALTERAÇÕES AO EXAME DE OCT

10º conceito chave: alterações de EPR

A sífilis, apesar de causar grande variedade de alterações tomográficas, possui como mais prevalente em muitas séries recentes aquelas que dizem respeito ao EPR e à retina externa.

Devido às alterações no EPR, o achado mais comum à OCT é a **HIPERREFLETIVIDADE DE COROIDE**, devido à passagem de luz de forma mais consistente pelo EPR lesado, aumentando a refletividade da coroide subjacente.



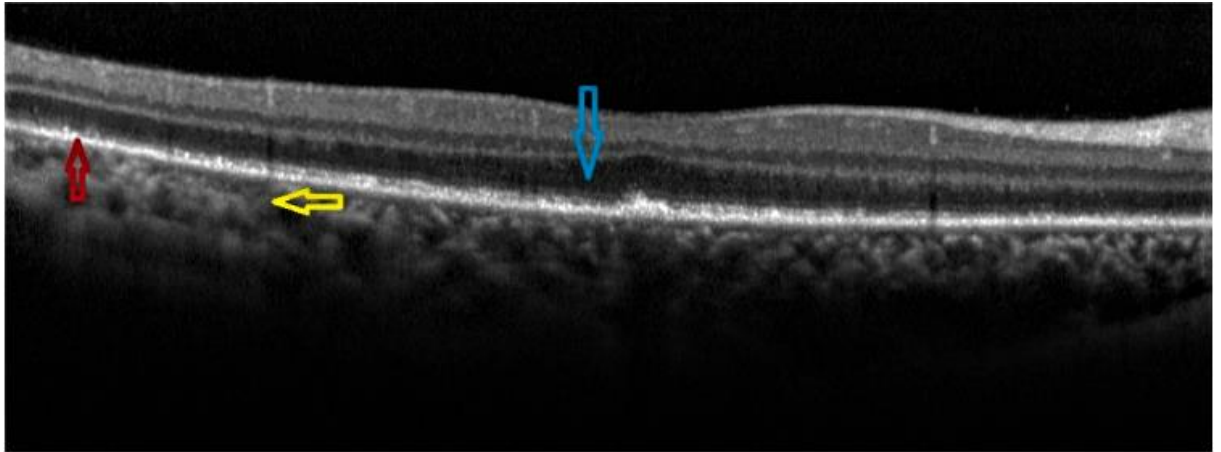
Seta amarela: Hiperrefletividade de coroide

**SÍFILIS OCULAR =
ACOMETIMENTO DE
RETINA EXTERNA**

ALTERAÇÕES AO EXAME DE OCT

11º conceito chave: disrupção de zona elipsoide.

A disrupção de zona elipsoide é um achado clássico em OCT de pacientes com sífilis ocular. Pode ocorrer por ação direta das espiroquetas ou por edema resultante da inflamação local.



Seta azul: disrupção de zona elipsoide;

Seta vermelha: nodularidade de EPR;

Seta amarela: hiperreflectividade de coroide

**NÃO ESQUECER:
SÍFILIS OCULAR =
ACOMETIMENTO DE
RETINA EXTERNA**

**CHECKLIST PARA DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS OCULAR EM PVHIV
UTILIZANDO OS CONCEITOS-CHAVE APRESENTADOS**

Conceito-chave	Sim
Baixa acuidade visual? Floaters? Escotoma central?	
DPAR?	
Uveíte anterior?	
Celularidade vítrea anterior?	
Papilite fundoscópica/angiográfica?	
Epitelite fundoscópica/angiográfica?	
Vitreíte	
Vasculite	
Pseudorretinose pigmentar	
Alterações de EPR e retina externa ao OCT	
Disrupção de zona elipsoide ao OCT	