

Frequência da terapia de indução e reindução do ganciclovir no tratamento da retinite por citomegalovírus

Frequency of induction and reinduction therapy of ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis

Kimble T. F. Matos ⁽¹⁾
Cristina Muccioli ⁽²⁾

RESUMO

Introdução: A retinite pelo citomegalovírus (CMV) é a infecção ocular mais frequente nos pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). O ganciclovir é utilizado como droga de escolha para o tratamento e controle de progressão da doença.

Objetivos: Determinar a frequência do uso da terapia de indução e reindução de ganciclovir no tratamento da retinite por CMV.

Métodos: Estudo retrospectivo de 1100 pacientes infectados pelo HIV, sendo 407 (37%) com manifestações oculares. Duzentos e quarenta e seis (22,4%) apresentavam retinite por CMV.

Resultados: Noventa e nove (40,2%) pacientes necessitaram de tratamento inicial com terapia de indução de ganciclovir (10 mg/kg/dia por 21 dias) e outros 147 (59,8%) estavam usando a terapia de manutenção de 5 mg/kg/dia. Trinta (12,2%) pacientes necessitaram terapia de reindução.

Conclusões: A taxa de recidiva dos nossos pacientes foi significativamente menor quando comparada com a literatura. Nós atribuímos a alta taxa de abandono do tratamento ao efeito tóxico, inconveniente e prolongado da terapêutica.

Palavras-chave: AIDS; Retinite; Citomegalovírus; Ganciclovir; Inflamação ocular

INTRODUÇÃO

A retinite pelo citomegalovírus (CMV) é a infecção ocular mais comum nos pacientes com AIDS, acometendo, de acordo com a literatura, 15 a 25% dos pacientes ¹.

A retinite por CMV é considerada como uma manifestação tardia da AIDS, refletindo profunda disfunção do sistema imunológico ², além de ser um fator indicador da doença (significando que, na ausência de outros fatores de risco, a sua presença é suficiente para fazer o diagnóstico de AIDS) ¹³.

Se não tratada, a retinite por CMV progride, levando impreterivelmente à perda visual ⁴.

Até o momento, não existe cura definitiva para retinite pelo CMV. Com o objetivo de prevenir a progressão da doença, 3 drogas virostáticas foram aprovadas pelo "Food and Drug Administration" (FDA). Uma vez interrompido o tratamento com qualquer das 3 drogas, a infecção irá recidivar enquanto o paciente permanecer imunossuprimido ⁵. O ganciclovir (9-1 [1, 3-dihidroxi-2-propoximetil]-guanina) é uma destas drogas utilizadas com sucesso nas infecções iniciais, controlando a progressão da retinite pelo CMV em 80-100% dos pacientes ^{6,7}. Outra droga é o Foscarnet (trisódio fosfonofornato hexahidrato) que ainda é relativamente pouco utilizada no nosso

Departamento de Oftalmologia - Setor de Úvea e AIDS - Universidade Federal de São Paulo - EPM - Brasil.
⁽¹⁾ Pós-Graduando nível Mestrado, Departamento de Oftalmologia, UNIFESP - EPM - São Paulo, Brasil.
⁽²⁾ Chefe do Setor de Uveíte e AIDS, Departamento de Oftalmologia, UNIFESP - EPM - São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Kimble T. F. Matos - Rua Botucatu, 822 - Vila Clementino - São Paulo - SP - CEP: 04023-062.

meio em função de sua alta toxicidade e custo elevado. O cidofovir mais recentemente, em junho de 1996, foi aprovado, também chamado de HPMPC ((S)-1-I3-hidroxi-2-(fosfonilmetoxi) propilcitosina). Até o presente, só estas 3 drogas estão liberadas pelo "FDA" (Food and Drug Administration-EUA) e disponíveis para o tratamento da retinite por citomegalovírus^{13,14}.

A terapia de indução com ganciclovir é feita por 2 a 3 semanas, dependendo da resposta do paciente, e posteriormente a manutenção é feita por toda a vida⁸.

O objetivo deste trabalho é avaliar a incidência do uso da terapia de indução e reindução com ganciclovir no tratamento da retinite por CMV.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram examinados no setor de Úvea e AIDS do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1.100 pacientes HIV-positivos, com confirmação laboratorial através de exame sorológico (ELISA), que foram referidos de outras instituições (Hospital Emílio Ribas - São Paulo e Centro de Referência e Treinamento AIDS - São Paulo) de Janeiro de 1993 à Janeiro de 1996. Destes, 246 apresentavam retinite por CMV. Numerosos testes laboratoriais estão disponíveis para detectar o CMV, porém o diagnóstico é clínico e baseado no exame fundoscópico¹. Do total de pacientes atendidos, 147 (59,8%) pacientes com retinite por CMV recebem tratamento com dose de manutenção de ganciclovir (Cytovene®). A terapia de indução por nós utilizada foi de 10 mg/kg/dia por 14 a 21 dias, sete dias por semana. Após esta indução, imediatamente se iniciou a terapia de manutenção. A terapia de reindução foi feita da mesma maneira que a terapia de indução. O diagnóstico da retinite por CMV, foi feito pela oftalmoscopia binocular indireta com observação de uma quantidade variável de despigmen-

tação ou opacificação retiniana (causada pelo edema e necrose), hemorragia retiniana, embainhamento vascular e borda irregular de lesão com aparência granular¹.

Todos os pacientes foram acompanhados pelo mínimo de 8 semanas e o máximo de 156 semanas e examinados pelo menos por três médicos do setor a fim de confirmar o diagnóstico.

Para efeito de localização das áreas de retinite, utilizamos o esquema de Holland e cols⁹, onde a zona I corresponde a área que se estende de 3.000 microns do centro da fóvea ou 1.500 microns da borda do disco óptico; zona II, que se localiza da zona I até borda anterior da ampola das veias vorticosas e a zona III que corresponde a área anterior à zona II até ora serrata.

RESULTADOS

Dos 246 (22,4%) pacientes com retinite por CMV, 147 (59,8%) estavam em terapia de manutenção.

A terapia de indução foi empregada em 99 (40,25%) pacientes com retinite por CMV em atividade. Destes, 30 (12,2%) recidivaram, necessitando de tratamento, e em um caso onde foi necessário nova reindução (Tabela 1).

TABELA 1

Esquema terapêutico do ganciclovir em relação ao número de pacientes

Pacientes com CMV ocular	Manutenção	Ataque	Reindução
246	147 (59,8%)	99 (40,2%)	30 (12,2%)

Observamos três casos de reação adversa grave ao ganciclovir. Em um único caso houve importante neutropenia e trombocitopenia com interrupção da utilização da medicação. Em dois destes casos, a terapia foi reiniciada posteriormente, e no terceiro paciente o implante de ganciclovir foi utilizado.

A doença se apresentou unilateral

em 161 pacientes (65,45%), e em 85 (34,55%) bilateral. Destes pacientes, 60 (24,39%) apresentavam retinite por CMV na zona I, 145 (58,94%) na zona II, 30 (6,09%) na zona III, 10 (2,03%) com retinite difusa (zona I+II+III) (tabela 2) e 25 (5,08%) com descolamento de retina.

TABELA 2

Localização das lesões em relação ao número de pacientes

Zona	Porcentagem
Zona I	60 (24,4%)
Zona II	145 (58,9%)
Zona III	30 (6,1%)
Difusa	10 (2,0%)

DISCUSSÃO

De um modo geral, o baixo nível sócio-econômico dos pacientes não permitiu a exata compreensão da importância do tratamento, que exige seguimento rígido dos procedimentos terapêuticos e possui os fatores inconvenientes como via de administração, freqüência e altos custos.

Em recentes publicações¹⁰, estudos do grupo de pesquisa das complicações oculares da AIDS em colaboração com o grupo de pesquisa clínica da AIDS e retinite por CMV preconizaram a associação de ganciclovir e foscarnet, em casos onde já foi feito mais do que um tratamento com qualquer uma das duas drogas. Nesses pacientes, acredita-se que o emprego das duas drogas associadas é superior a qualquer um dos empregados isoladamente.

Os nossos resultados (22,4%) estão de acordo com as investigações prévias feitas por Muccioli e cols¹¹ (25%) relacionados a incidência de retinite por CMV.

Como descrito na literatura⁸, a reação adversa mais comum associada ao uso do ganciclovir é a neutropenia. No nosso estudo nós tivemos 10 pacientes com neutropenia moderada a grave.

Em dois deles utilizamos ganciclovir intravítreo, em dois outros, associamos foscarnet e no outro a terapêutica foi descontinuada e a droga reduzida posteriormente.

A recidiva dos nossos pacientes (12,2%) foi significativamente menor quando comparada com a literatura^{6,12}. Jabs e cols⁶ examinaram o efeito da terapia de manutenção de 6 mg/kg/dia 5 dias por semana em 22 pacientes. Seis pacientes (27%) recidivaram em 4 a 9 semanas após o início da terapia de manutenção.

Buhles e cols¹² trataram 108 pacientes com retinite por CMV administrando terapia de manutenção de 5 mg/kg/dia, 5 a 7 dias por semana. Trinta e dois (29,6%) pacientes recidivaram em 105 dias.

O abandono da terapia por parte dos pacientes foi por nós atribuída à toxicidade, tempo longo em demasia e a sua grande inconveniência.

SUMMARY

Background: *Cytomegalovirus (CMV) retinitis is the most common ocular infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ganciclovir is used to control the spread of CMV.*

Purpose: *To investigate the incidence of use of induction and reinduction therapy of ganciclovir in treatment of CMV retinitis in a reference center for ocular complications of*

AIDS.

Methods: *We evaluated retrospectively 1,100 HIV-infected patients, 407 (37%) with ocular manifestations. From the total, 246 (22.4%) patients presented CMV retinitis.*

Results: *Ninety nine (40.2%) patients required an induction therapy of 10 mg/kg/day of ganciclovir for 21 days and the others 147 (59.8%) were using a maintenance therapy of 5 mg/kg/day. Thirty (12.2%) patients required a reinduction therapy.*

Conclusions: *The relapsed ratio of our patients was significantly lower when compared with literature^{6,12}.*

We attribute this ratio to the toxicity, spending time, and, the very inconvenient therapy.

Key-words: *AIDS; Cytomegalovirus; Retinitis; Ganciclovir; Intraocular inflammation.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HOLLAND, G. N.; TUFAIL, A.; JORDAN, M. C. - Cytomegalovirus diseases. *Ocular Infection & Immunity*. Pepose J S, Holland G N, Wilhelmus K R. *Mosby*, 1088-1128, 1996.
- HOLLAND, G. N.; SISON, R. F.; JATULIS, D. E. et al. - Survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. *Ophthalmology*, **97**: 204-11, 1990.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL - Revision of the Centers for Disease Control surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, **36**(suppl): 1S-16S, 1987.
- PALESTINE, A. G.; RODRIGUES, M. M.; MACHER, A. M.; et al. - Ophthalmic involve-

ment in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*, **91**: 1092-1099, 1994.

- MATTEWS, T.; BOEHME, R. - Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis*, **10**(Suppl 3): S, 490-4, 1988.
- JABS, D. A.; ENGER, C.; BARTLETT, J. G. - Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*, **107**: 75-80, 1989.
- HOLLAND, G. N.; SIDIKARO, Y.; KREIGER, A. E.; HARDY, D.; SAKAMOTO, M. J.; FRENKEL, L. M.; WINSTON, D. J.; GOTTLIEB, M. S.; BRYSON, Y. J.; CHAMPLIN, R. E.; HO, W. G.; WINTERS, R. E.; WOLFE, P. R.; CHERRY, J. D. - Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir. *Ophthalmology*, **94**: 815-823, 1987.
- SOUICY, D. - Ganciclovir (Cytovene®) in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Conn Med*, **55**(6): 345-8, 1991.
- HOLLAND, G. N.; BUHLES, W. C.; MASTRE, B.; et al. - A controlled retrospective study on ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: Use of standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol*, **107**: 1759-1766, 1989.
- THE CYTOMEGALOVIRUS RETREATMENT TRIAL - Combination Foscarnet and Ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Arch Ophthalmol*, **114**: 23-33, 1996.
- MUCCIOLI, C.; BELFORT, JR. R.; LOTTENBERG, C.; LIMA, J.; SANTOS, P.; KIM, M.; ABREU, M.; NEVES, R. - Achados Oftalmológicos em AIDS: Avaliação de 445 casos, atendidos em 1 ano. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, **40**: 155-8, 1994.
- BUHLES, Jr. W. C.; MASTRE, B. J.; TINKER, A. J.; et al. - Ganciclovir treatment of life or sight-threatening cytomegalovirus infection: Experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis*, **10**(Suppl3): S 495-503, 1988.
- STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP, IN COLLABORATION WITH THE AIDS CLINICAL TRIALS GROUP. - Foscarnet-ganciclovir cytomegalovirus retinitis trial, 4: visual outcomes. *Ophthalmology*, **101**: 1250-1261, 1994.
- RAHHAL, F. M.; AREVALO, F.; MUNGUIA, D.; TASKINTUNA, I.; DE LA PAZ, E. C.; AZEN, S. P.; FREEMAN, W. R. - Intravitreal cidofovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*, **103**: 1078-1083, 1996.

II CURSO DE OFTALMOLOGIA DO MERCOSUL

CURSO REGIONAL DA ASSOCIAÇÃO PAN-AMERICANA DE OFTALMOLOGIA

26 a 28 de Março de 1998 - Mar del Plata - Argentina

Informações: Tel/Fax: (00541) 825-3047