

TRATAMENTO DA RETINITE PELO VIRUS CITOMEGÁLICO NA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

E. RABADÃO, V. DUQUE, A. MELIÇO-SILVESTRE

Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

A maioria dos doentes (75%-95%) infectados pelo vírus da imunodeficiência humana apresentam coinfeção pelo vírus citomegálico, sendo que, destes, cerca de 45% virão a desenvolver reactivação da doença citomegálica, particularmente os que apresentam baixas contagens de linfócitos CD₄ (<100/mm³). Em cerca de 85% dos casos a reactivação ocorre a nível ocular, sendo os restantes de localização extraocular (sistema nervoso central, pulmão, tubo digestivo, glândulas suprarrenais, etc.). A incidência particularmente elevada da retinopatia pelo vírus citomegálico, as dificuldades que a sua abordagem terapêutica comporta e os resultados obtidos, justificam a presente revisão, à luz das opções terapêuticas surgidas e de acordo com a literatura recente.

SUMMARY

Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients

Most of the patients with immunodeficiency virus infection (75%-85%) are coinfecting with cytomegalovirus. It is estimated that cytomegalovirus disease develops in 45% of them, mainly those presenting low CD₄ cell counts (<100/mm³). Retinitis is the most common manifestation of reactivated cytomegalovirus disease (85%), followed by other extra ocular sites (central nervous system, lungs, gastrointestinal system, adrenal glands, etc.). The particularly high incidence of cytomegalovirus retinitis, the difficulties concerning its therapeutical approach and the relatively unsatisfactory results, justify this review, according to the new treatment options presented in recent literature.

INTRODUÇÃO

A doença pelo vírus citomegálico (DVCM) ocorre em cerca de 45% dos doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)¹, particularmente nos que apresentam contagens de linfócitos CD₄<100/mm³. A localização ocular é a mais frequente (até 85% dos casos), seguindo-se-lhe, por ordem decrescente de frequência: esofagite (9%), pneumonite (8%), colite (7%), gastrite, hepatite e encefalite (1%)²⁻³. Com os antivíricos actualmente disponíveis (ganciclovir, foscarnet e cidofovir) são referidas remissões transitórias em 30-100% dos casos⁴⁻⁶. A reactivação é contudo o principal proble-

ma, podendo ocorrer entre os 20-30 dias⁷ e as 58 semanas⁸, dependendo da localização da doença e da instituição ou não de terapêutica antivírica de manutenção. Factores relacionados com o agente patogénico (capacidade de latência), com o doente infectado pelo VIH (falência progressiva do sistema imunitário) ou ainda com os antivíricos utilizados (resistência, níveis sub-terapêuticos), isoladamente ou em associação, explicam a ocorrência da reactivação da DVCM no doente infectado pelo VIH. Não obstante os fármacos antivíricos existentes com eficácia anti vírus citomegálico (VCM), a sobrevida dos doentes infectados pelo VIH com DVCM

concomitante oscila entre as 11 semanas² e os 13.6 meses⁸, dependendo fundamentalmente da localização da doença e da terapêutica instituída.

Os protocolos terapêuticos na DVCM apresentam algumas semelhanças com o modelo oncológico, sendo possível individualizar vários tipos de abordagem terapêutica, de acordo com o momento da sua utilização em relação à fase evolutiva da DVCM, os fins pretendidos e bem assim as doses dos antivíricos utilizados:

- **Terapêutica de indução** - Usada na fase inicial, pós diagnóstico, utiliza doses elevadas de antivíricos (duas a quatro semanas) com o objectivo de evitar a progressão da DVCM e promover a estabilização das lesões;

- **Terapêutica de manutenção** - Dado o facto de todos os antivíricos utilizados serem virustáticos, a sua interrupção possibilitaria o reinício da replicação vírica e, bem assim, a reactivação da DVCM. Neste contexto, e no intuito de manter a estabilização das lesões obtida com a terapêutica de indução, torna-se necessária a manutenção da administração de antivíricos, embora em doses mais baixas do que as utilizadas na terapêutica de indução;

- **Terapêutica de reindução** - No caso de ocorrer reactivação da DVCM, ou progressão das lesões, não obstante a terapêutica de manutenção instituída, haverá necessidade de recurso a novo período de indução.

RETINITE

O envolvimento ocular é o mais frequente, surgindo em 85% dos casos de DVCM no decurso da infecção pelo VIH⁹. Apresenta-se com localização bilateral em 35% dos casos *ab initio* e, na ausência de terapêutica específica, determina atingimento bilateral em 60% dos doentes atingidos⁷. Cerca de 40% dos doentes com SIDA desenvolve retinite pelo VCM¹⁰⁻¹³, apresentando-se esta como infecção oportunista inaugural em 3% dos casos⁷. A sobrevida dos doentes com doença retiniana submetidos a terapêutica antivírica oscila, actualmente, entre os 8.5^{7,14} e os 13.6 meses⁸.

TERAPÊUTICA DE INDUÇÃO

A terapêutica de indução por via sistémica, permitindo a obtenção de remissões clínicas transitórias em 80-100% dos casos⁶, consta de um dos esquemas seguintes (Quadro I).

O aumento da sobrevida média inicialmente verificado no grupo de doentes submetidos a terapêutica com foscarnet, quando comparado com o ganciclovir (8.5 meses vs 12.6 meses)¹⁴, não parece comprovar-se noutros estudos¹⁵⁻¹⁶. O argumento do seu efeito antiretrovírico não

Quadro I - Terapêutica de indução na retinite pelo VCM

ANTIVÍRICO	ESQUEMA POSOLÓGICO
GANCICLOVIR	5 mg/kg/cada 12 horas (H), endovenoso (e.v), 2-3 semanas (S)
FOSCARNET	60 mg/kg/cada 8 H, e. v., 2-3 S. ou 90 mg/kg/cada 12 H, e. v., 2-3 S
CIDOFOVIR	5 mg/kg/S, e. v., 2 S.

parece ter hoje qualquer importância na justificação da sua indicação, como primeira escolha, na terapêutica de indução da DVCM, dado a elevada incidência de efeitos secundários, o seu elevado custo e a necessidade de acesso venoso que o seu uso implica, por um lado, e a disponibilidade actual de múltiplos fármacos com actividade antiretrovírica comprovada, menos tóxicos e administrados por via oral, por outro. A maioria das estirpes de VCM resistentes ao ganciclovir surge em virtude da ocorrência de mutações a nível do gene UL97¹⁷⁻²⁰, que impossibilitam a sua fosforilação intracelular. Estas estirpes mantêm contudo a sensibilidade inalterada ao foscarnet devido à actuação directa, deste último, a nível da polimerase do ADN do VCM, sem necessidade prévia de fosforilação¹⁷. Esporadicamente ocorrem resistências cruzadas entre os antivíricos devidas a mutação da polimerase do ADN do VCM (gene UL54)²¹, ou ainda devido a mutações poligénicas, cujo significado clínico se desconhece presentemente.

Relativamente aos efeitos secundários mais importantes decorrentes da utilização destes fármacos, salientam-se: granulocitopenia, trombocitopenia, azoospermia e azotémia, com o ganciclovir; toxicidade renal e metabólica, hipocalcemia e convulsões, com o foscarnet.

O cidofovir e.v.(Vistide®), recentemente aprovado para o tratamento da retinite por VCM em doentes com SIDA, surge como um antivírico eficaz, precisando apenas de infusão e. v. com intervalo de uma semana, mercê da sua longa semi-vida intracelular - 17-30 horas²². Necessita de administração concomitante de probenecid *per os* (dois gramas três horas antes da infusão de cidofovir, e um grama uma hora e oito horas após a referida infusão - total de quatro gramas). Os efeitos secundários decorrentes da utilização simultânea do cidofovir e probenecid surgem em cerca de 25% dos doentes, sendo a nefrotoxicidade e a neutropenia os mais frequentes. A hipotonia ocular, a acidose metabólica, as náuseas e vômitos são os menos frequentes. No sentido de obviar à sua nefrotoxicidade aconselha-se a administração prévia (uma a duas horas antes da infusão de cidofovir) de pelo menos um litro de soluto salino isotónico por via e. v.. A redução pelo probenecid do *clearance* de zidovudina

aconselha a redução a 50% da dose deste antiretrovívrico, apenas nos dias da sua administração. Está contraindicado em doentes submetidos a outras terapêuticas potencialmente nefrotóxicas (aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina B, foscarnet, pentamidina e. v., etc.), alterações prévias da função renal (creatininémia > 1.5 mg/dl, "clearance" de creatinina < 55 ml/min, ou proteinúria ≥ 100 mg/dl), hipersensibilidade conhecida ao cidofovir ou ao probenecid. O cidofovir suprime a replicação do VCM, via inibição selectiva da síntese do ADN vírico, através do seu metabolito intracelular activo, o difosfato de cidofovir. Dado o facto de se tratar duma molécula fosforilada (análoga dos nucleótidos), não depende, por isso, da actividade fosfotransferase codificada pelo gene UL97, mantendo assim a sua actividade face a estirpes de VCM com resistência ao ganciclovir por mutação a nível daquele gene.

Face ao atrás exposto, o cidofovir apresenta-se assim como um antivívrico de segunda linha, a ser utilizado em casos de: DVCM incontrolável, quer com o ganciclovir quer com o foscarnet, nas reactivações da retinite pelo VCM, ou ainda nos casos de intolerância manifesta aos restantes antivívricos disponíveis²³.

TERAPÊUTICA DE MANUTENÇÃO

Uma vez obtida a redução das lesões activas, torna-se necessário a instituição duma terapêutica de manutenção, sem o que virtualmente todos os doentes irão sofrer reactivação da doença entre 20 a 30 dias contados a partir do início da terapêutica de indução⁷. Este facto fica a dever-se às características já descritas da infecção pelo VCM (latência) e às limitações dos antivívricos disponíveis (virustáticos). Podem ser utilizados, de forma isolada, qualquer um dos antivívricos abaixo referidos (Quadro II), nas doses e pelas vias de administração mencionadas, possibilitando remissões clínicas que variam, consoante os vários autores, entre as 7 e as 16 semanas^{13,24}.

O ganciclovir oral apresenta-se como uma alternativa razoável aos restantes antivívricos administrados por via endovenosa, com eficácia sobreponível, menor incidência de efeitos secundários e garantia de melhor qualidade

Quadro II - Terapêutica de manutenção na retinite pelo VCM

ANTIVÍRICO	ESQUEMA POSOLÓGICO
GANCICLOVIR	5-6 mg/kg/5-7 dias/S, e. v.
FOSCARNET	90-120 mg/kg/dia, e. v.
CIDOFOVIR	5 mg/kg/cada 2 S, e. v.
GANCICLOVIR ORAL	1 gr/cada 8 H, ou 500 mg 6 id, "per os"

de vida para o doente^{13,24-26}. O uso concomitante de ganciclovir oral e didanosina aconselha a monitorização adequada de potenciais efeitos tóxicos (neuropatia e pancreatite, os mais importantes) deste último, decorrentes da interacção verificada entre os dois fármacos, a qual condiciona o aumento dos níveis séricos da didanosina²⁷.

A terapêutica de manutenção local é possível através da utilização de antivívricos de aplicação local (injecções intra-vítreo) ou implantes intra-vítreo com libertação contínua de antivívrico. Esta abordagem terapêutica tem sido descrita na literatura mundial²⁸⁻³⁴, desconhecendo-se até ao momento, qualquer referência à sua utilização entre nós. Em relação à primeira modalidade (injecção intra-vítreo), o cidofovir parece ser aquele que mais simpatias recolhe, devido à sua semi-vida prolongada e conseqüentemente à possibilidade de intervalos maiores entre cada administração (20 mg cada 5-6 semanas), comparativamente com o ganciclovir e o foscarnet^{32,34}. Dos resultados conhecidos, decorrentes da aplicação intravítreo de cidofovir, salientam-se os mais importantes: envolvimento extraocular em 14% dos doentes, retinite contralateral em 38%, sobrevida de 58 semanas⁸. Relativamente aos implantes intravítreo, é conhecido o que utiliza ganciclovir em libertação contínua de 1 µg/hora, com duração de 7-8 meses, permitindo de acordo com os estudos já efectuados, remissões de cerca de 220 dias e uma sobrevida média de 316 dias. Como inconvenientes decorrentes da sua utilização são apontados o atingimento extra-ocular em 31% e a retinite contralateral em 67% dos doentes³⁰. Qualquer uma destas modalidades apresenta a vantagem de subtrair o doente aos efeitos secundários resultantes da utilização sistémica de antivívricos (bacteriémia de catéter, toxicidade medular e renal, entre os mais frequentes), e conseqüente melhoria da qualidade de vida, permitindo remissões que podem atingir as 58 semanas. Os maiores inconvenientes resultantes da sua aplicação são, para além da necessidade de punção do globo ocular, o atingimento extra-ocular e a retinite contralateral. Na tentativa de obviar estes últimos, perspectiva-se a curto prazo a utilização de terapêuticas de associação (local e sistémica), sendo o implante intravítreo de ganciclovir e o ganciclovir oral (1 gr/cada 8 horas) a associação mais promissora, encontrando-se a referida associação em fase de estudo (Estudo Roche/Syntex 2304).

Ainda dentro desta linha de actuação, encontra-se em estudo (fase III) um oligonucleótido sintético - Fomivirsen (ISIS 2922), para administração intravítreo, activo

contra estirpes de VCM resistentes ao ganciclovir e ao foscarnet³⁵.

TERAPÊUTICA DE REINDUÇÃO

Não obstante a instituição de terapêutica antivírica de manutenção, acaba por ocorrer recidiva das lesões retinianas, a espaço de tempo variável, de acordo com a bibliografia disponível (11 a 16 semanas). Neste contexto, torna-se necessário o recurso a nova indução terapêutica, seguida de terapêutica de manutenção, de novo. Pode ser utilizado qualquer um dos antivíricos abaixo mencionados (Quadro III), isolados ou em associação, nas doses, vias de administração e pelos tempos referidos.

Quadro III - Terapêutica de reindução na retinite pelo VCM

ANTIVÍRICO/S	ESQUEMA POSOLÓGICO	
	Reindução	Manutenção
Ganciclovir	5 mg/kg/cada 12 H, e. v., 2 S	5-6 mg/kg/5-7 dias/S, e. v.
Foscarnet	90 mg/kg/cada 12 H, e. v., 2 S	120 mg/kg/dia, e. v.
Ganciclovir	5 mg/kg/cada 12 H, e. v., 2 S ±	5 mg/kg/5-7 dias/S, e. v. +
e/ou Foscarnet	90 mg/kg/cada 12 H, e. v., 2 S	120 mg/kg/dia, e. v.

De acordo com os resultados obtidos pelo grupo de estudo de retratamento da retinite pelo VCM¹⁶, a mudança de antivírico, relativamente ao que havia sido utilizado na terapêutica de manutenção, não altera de forma significativa os resultados obtidos. Já a associação de antivíricos (ganciclovir e foscarnet) demonstra eficácia superior à monoterapia, permitindo remissões mais duradouras (4.3 meses), quando comparadas com as obtidas com a monoterapia (1 a 2 meses). Está por esclarecer o papel a desempenhar no futuro pelo cidofovir, na terapêutica de reindução da retinite pelo VCM.

CONCLUSÕES

Na era das profilaxias dirigidas contra a maior parte dos agentes oportunistas no decurso da infecção pelo VIH, o VCM emerge como um dos principais patógenos oportunistas, particularmente em doentes severamente imunocomprometidos. A DVCM de localização ocular é a mais importante em termos quantitativos, e não obstante os resultados parcialmente satisfatórios obtidos com os modernos antivíricos no controlo desta afecção, factores relacionados, quer com o próprio vírus, quer com o hospedeiro imunocomprometido, condicionam o êxito da terapêutica anti VCM. A reactivação da doença ocular e a sobrevida média dos doentes infectados pelo VIH com DVCM concomitante parecem aconselhar a necessidade de novas opções terapêuticas e/ou quimio-profiláticas, bem como o desenvolvimento de novas

técnicas de diagnóstico, com maior sensibilidade e especificidade.

BIBLIOGRAFIA

1. HOOVER DR, SAAH AJ, BACELLAR H, et al: Clinical manifestations of AIDS in the era of Pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993;329:1922-26.
2. MCCUTCHAN JA: Clinical impact of cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21(suppl 2):S196-201.
3. RODRIGUEZ-BARRADAS MC, STOOL E, MUSHNER DM, et al: Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;23:76-81.
4. COHEN BA, MCARTHUR JC, GROHMAN S: Neurologic prognosis of cytomegalovirus polyradiculomyelopathy in AIDS. *Neurology* 1993;43:493-9.
5. KIM YS, HOLLANDER H: Polyradiculopathy due to cytomegalovirus - report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;17:32-7.
6. AREVALO JF, GONZALEZ C, CAPPARELLI EV, et al: Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravitreal therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 1995;172:951-6.
7. CRUMPACKER CS: Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996;335:721-29.
8. RAHHAL FM, AREVALO JF, MUNGUIA D, et al: Intravitreal cidofovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1996;103:1078-83.
9. GALLANT JL, MOORE RD, RICHMAN DD, et al: Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1992; 166:1223-27.
10. DREW WL: Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;158:449-56.
11. JABS DA, ENGER C, BATLETT JG: Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107:75-80.
12. JABS DA, GREEN WR, FOX R, et al: Ocular manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989;96:1092-9.
13. DREW WL, IVES D, LALEZARI JP, et al: Oral ganciclovir as maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995;333:615-20.
14. Studies of ocular complications of AIDS research group, AIDS clinical trials group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992;326:213-20.
15. HARB GE, BACCHETTI P, JACOBSON GE: Survival of patients with AIDS and cytomegalovirus disease treated with ganciclovir or foscarnet. *AIDS* 1991;5:959-65.
16. Studies of ocular complications of AIDS research group in collaboration with the AIDS clinical trials group: Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Arch Ophthalmol* 1996;114:23-33.
17. STANAT SC, REARDON JE, ERICE A, et al: Ganciclovir-resistant cytomegalovirus clinical isolates - mode of resistance to ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2191-7.
18. SULLIVAN V, TALARICO CL, STANAT SC, et al: A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in cytomegalovirus-infected cells. *Nature* 1992;358:162-4.
19. LURAIN NS, SPAFFORD LE, THOMPSON KD: Mutation in the UL97 open reading frame of human cytomegalovirus strains resistant to ganciclovir. *J Virol* 1994;68:4427-31.
20. WOLF DG, SMITH IL, LEE DJ, et al: Mutations in human cytomegalovirus UL97 gene confer clinical resistance to ganciclovir

- and can be detected directly in patient plasma. *J Clin Invest* 1995;95:257-63.
21. LURAIN NS, THOMPSON KD, HOLMES EW, et al: Point mutations in the DNA polymerase gene of the human cytomegalovirus that result in resistance to antiviral agents. *J Virol* 1992;66:7146-52.
 22. CUNDY KC, PETTY BG, FLAHERTY J, et al: Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus infected patients. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1995;39:1247-52.
 23. POLIS MA, SPOONER KM, BAIRD BF, et al: Anticytomegaloviral activity of cidofovir in patients with human immunodeficiency virus infection and cytomegalovirus viraemia. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1995;39:882-6.
 24. DANNER SA, MATHERON S: Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients - a comparative study of intravenous and oral ganciclovir as maintenance therapy. *AIDS* 1996;10(S4):S7-11.
 25. SQUIRES KE: Oral ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS - results of two randomized studies. *AIDS* 1996;10(S4):S13-18.
 26. HARDENS M: Ganciclovir evaluation in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis - a European study of treatment patterns and resource utilization. *AIDS* 1996;10(S4):S25-30.
 27. GRIFFY KG: Pharmacokinetics of oral ganciclovir capsules in HIV-infected persons. *AIDS* 1996;10(S4):S3-6.
 28. DIAZ-LLOPIS M, ESPANA E, MUNOZ G, et al: High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol* 1994;78:120-24.
 29. HEINEMANN MH: Long-term intravitreal ganciclovir therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1767-72.
 30. MARTIN DF, PARKS DJ, MELLOW SD, et al: Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant - a randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1531-39.
 31. KIRSCH LS, AREVALO JF, CHAVEZ DE LA PAZ E, et al: Intravitreal cidofovir (HPMPC) treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1995;102:533-42.
 32. KIRSH LS, AREVALO JF, DECLERCQ E, et al: Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995;119:466-76.
 33. KUPPERMANN BD: Local therapy for CMV retinitis - the ganciclovir implant. *The AIDS Reader* 1996;September/October:155-6,179.
 34. TASKINTUNA I, RAHHAL FM, FREEMAN WR: Local therapy for CMV retinitis - Intravitreal cidofovir. *The AIDS Reader* 1996;September/October: 157,160.
 35. PALESTINE AG, CANTRILL H, AI H, et al: Treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis with ISIS 2922. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(4).