

Imunossupressores em uveítes

Ruth Cardoso Alves Plut¹; Marisa Toledo de Abreu^{2,4}; Rubens Belfort Jr.^{1,3};
Ana Maria N. Petrilli^{1,4}

INTRODUÇÃO

Desde 1960 tem sido relatado o emprego de drogas não esteróides e imunossupressoras para o tratamento de uveítes severa não infecciosas, onde a corticoterapia é insuficiente ou está contra-indicada¹. A maioria das drogas usadas foram alquilantes, como Clorambucil e a Ciclofosfamida, e os anti-metabólicos, como Azatioprina, Mercaptopurina, Metotrexate². Doença de Behçet, Uveíte Intermediária, Oftalmia Simpática, Uveítes difusas crônicas, Vogt-Koyanagi-Harada e esclerites são algumas inflamações em que a terapia imunossupressora foi empregada². Clorambucil tem sido o mais usado para uveíte crônica intratável porque é relativamente fácil de ser administrado em pacientes ambulatoriais e tem poucos efeitos colaterais indesejáveis^{3,4,5,6,7}.

O objetivo deste trabalho foi de avaliar a eficácia do Clorambucil e da Ciclofosfamida em um grupo de pacientes com processos inflamatórios do trato uveal, de etiologia não infecciosa.

OBSERVAÇÃO E MÉTODOS

Durante um período de 7 anos e 6 meses (janeiro de 1976 a julho de 1983) foram estudados 1.400 pacientes, no Centro de Uveítes da Escola Paulista de Medicina e da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Os imunossupressores foram indicados em 35(2,5%) pacientes portadores de inflamação intra-ocular severa, resistente a corticosteróides. Destes 35 pacientes, 6(17,1%) abandonaram o seguimento e por isso não foram incluídos no presente trabalho. Dos 29 pacientes restantes, 18(62,1%) eram do sexo masculino e 11(37,9%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 18 a 75 anos, sendo a média 37 anos. Destes pacientes, 13 (44,8%) eram portadores de Síndrome de Behçet, 7(24,2%) da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), 4(13,8%) de Uveíte Intermediária, 3(10,3%) de Vasculite Retiniana inespecífica não infecciosa e 2 (6,9%) de Oftalmia Simpática (Tabela I).

Os pacientes selecionados preenchiam os seguintes critérios: 1) portadores de

TABELA I
Diagnóstico dos pacientes tratados com imunossupressores

Diagnóstico	Número	%
Behçet	13	44,8
Vogt-Koyanagi-Harada	7	24,2
Uveíte intermediária	4	13,8
Vasculite inespecífica	2	6,9
Oftalmia simpática	3	10,3
Total	29	100,0

uveítes não infecciosa, progressiva, refratária a corticosteróides, com riscos de cegueira. 2) perspectiva visual com controle da uveíte e 3) ausência de contra-indicação ao uso de imunossupressores: como gravidez, neoplasia, doença hematológica e infecciosa (toxoplasmose, herpes, citomegalovírus, fungos), 4) pacientes cooperativos e conscientes dos efeitos colaterais, e 5) concordância de não procriarem durante o tratamento.

Todos os pacientes preencheram uma folha de anamnese padrão "modelo Cornell", contendo 110 questões sobre sua saúde geral e de seus familiares e foram submetidos a exame ocular completo de ambos os olhos pelo menos por dois dos autores. Era feito controle hematológico inicial e semanal para detecção de eventual anemia, alteração da série branca ou plaquetária. Consideramos o nível crítico leucocitário de 3.500/ml (neutrófilos 50%) e plaquetário de 80.000/ml. A medida que se estabilizava a dosagem e conhecida a resposta do paciente à medicação, os hemogramas eram realizados com intervalos de 1 mês.

O esquema terapêutico empregado nos 20 pacientes foi o Clorambucil, com dose média de 6 a 8 mg por dia, sendo que em um paciente atingimos a dose máxima de 16 mg por dia. Nos casos em que houve melhora com baixa dosagem, optou-se por não aumentar a quantidade da droga, que foi utilizada durante 2 a 24 meses, com um período médio de 5,7 meses.

A Ciclofosfamida foi usada em 8(27,5%) pacientes, que não responderam bem ao Clorambucil. Destes, 5 eram portadores da

¹ Oftalmologista do serviço de uveítes da Escola Paulista de Medicina.

² Responsável pelo serviço de uveítes da Escola Paulista de Medicina e da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

³ Prof. Titular de Oftalmologia na Faculdade de Medicina de Jundiaí, e Adj. Doutor na Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

⁴ Pós-graduanda em Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

doença de Behçet, 2 de VKH e 1 de Vasculite Inespecífica. Foi empregada na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, por um período de 1 a 12 meses, sendo a média de 5 meses.

O corticosteróide foi associado em todos os casos no início da terapia, usando-se a Prednisona em doses de 5 a 80 mg por dia, via oral. Em um portador de Vasculite Inespecífica foi usado 1ml de Dexametasona periocular. Associados a esta terapia eventualmente foram usados midríaticos e esteróides tópicos. Os portadores de hipertensão ocular receberam também hipotensores oculares locais e sistêmicos.

Os sinais clínicos oculares que serviram de base para avaliação da eficácia terapêutica foram: melhora da acuidade vi-

sual e da reação inflamatória da câmara anterior e vítrea, regressão das alterações fundoscópicas como diminuição da vasculite (Behçet), e de edema macular (Uveíte intermediária), da papilite (VKH, Uveíte intermediária e Behçet) e do descolamento da retina (VKH). Alterações sistêmicas, tais como o desaparecimento de aftas (Behçet), melhora da audição (VKH) e do estado geral, foram também consideradas.

RESULTADOS

Entre os 29 pacientes tratados com imunossuppressores, 18(62,0%) melhoraram, 8 (27,6%) permaneceram inalterados e 3 (10,4%) pioraram (Tabela II).

TABELA II
Resposta aos imunossuppressores

Diagnóstico	Melhora		Inalterado		Piora		Total
	n.º	%	n.º	%	n.º	%	
Behçet	9	69,2	3	23,1	1	7,7	13
Vogt-Koyanagi-Harada	5	71,4	2	28,6	—	—	7
Uveíte intermediária	1	25	2	50	1	25,0	4
Oftalmia simpática	1	50	1	50	—	—	2
Vasculite inespecífica	2	66,6	—	—	1	33,3	3
	18	62,0	8	27,6	3	10,3	29

Dos que melhoraram, 9 eram portadores da doença de Behçet, 5 de VKH, 1 de Uveíte Intermediária, 1 de Oftalmia Simpática e 2 de vasculite inespecífica.

Permaneceram inalterados 3 portadores da doença de Behçet, 2 de VKH, 2 de Uveíte Intermediária, 1 de Oftalmia Simpática.

Dentre os que pioraram, 1 paciente apresentava doença de Behçet, 1 Uveíte Intermediária e 1 vasculite inespecífica.

Em pacientes com S. de Behçet observamos remissões de até 2 anos e 3 meses.

Os efeitos colaterais mais frequentes foram decorrentes da depressão da medula óssea e Herpes Zoster intercostal, rapidamente reversíveis com a retirada da medicação (Tabela III).

Registramos um óbito súbito, provavelmente por distúrbio cardiovascular, em paciente de 68 anos sendo tratado com imunossupressor há 2 meses.

TABELA III
Complicações observadas em 5(17,2) pacientes tratados com imunossuppressores

Complicações	n.º de pacientes	% em 29 pacientes	Diagnóstico	
Anemia reversível	1	3,4	Behçet	
Leucopenia reversível	1	3,4	Behçet	
Plaquetonia reversível	1	3,4	VKH	
Queda do Estado Geral *	1	3,4	Behçet	
Herpes Zoster Intercostal *	2	6,8	Behçet, Uveíte intermediária	
Infecção Dentária *	1	3,4	Behçet	

* Observados no mesmo paciente.

DISCUSSÃO

Até 1978 existiam 500 pacientes portadores de Uveítes tratados com agentes citotóxicos descritos na literatura². Estes trabalhos se referiam principalmente ao Clorambucil^{1,8,9,10,11}, Ciclosfosfamida^{12,13,14},

Metotrexate^{15,16,17,18}, Azatioprina^{19,20} e 6-mercaptopurina²¹. Recentemente Ciclosporina e a Colchicina tem sido empregadas, aparentemente com bons resultados²². O fator limitante ao uso dos imunossuppressores é sua toxicidade³. O Clorambucil é provavelmente um dos agentes menos pe-

rigosos¹, e foi escolhido por nós por sua baixa toxicidade, boa ação terapêutica, relativa depressão dos linfócitos, baixa incidência de efeitos colaterais e administração por via oral. Sua escolha foi encorajada pela experiência de outros autores^{8,9,10,11}, que o utilizaram frequentemente como agente citotóxico no tratamento da uveíte.

A Ciclosfosfamida foi utilizada por Buckley¹² que observou melhora clínica em pacientes portadores de Uveítes periféricas e Retinite. Gills¹³ observou resposta favorável em portadores de Oftalmia Simpática e doença de Behçet. Utilizamos esta droga em pacientes que não responderam bem ao Clorambucil.

A maior experiência com imunossuppressores é no tratamento de doença de Behçet³. O Clorambucil parece ser o tratamento de escolha para a doença de Behçet²³ e deve ser usado logo no início do curso da doença, onde remissões completas foram obtidas de 80 à 100% dos pacientes em período de tratamento de 6 meses a 2 anos²³. Em casos típicos de S. Behçet alguns autores iniciaram o tratamento com Clorambucil ao mesmo tempo ou até mesmo antes de instituir o corticosteróide.

Presentemente vários autores japoneses contraindicam o uso de esteróides sistêmicos na S. de Behçet (S. Ohno-Comunicação pessoal a um dos autores — Rubens Belfort Jr.). Em nosso estudo observamos 69,2% de melhora e intervalos de remissão até 2 anos e 3 meses. Geralmente observou-se ausência de progressão da doença a partir do início do tratamento. Talvez melhores resultados fossem obtidos se os pacientes tivessem sido tratados com imunossuppressores precocemente.

Vogt-Koyanagi-Harada é uma uveíte severa, crônica que se não tratada precoce e energeticamente, pode resultar em cegueira²³. A exemplo de alguns autores usamos o Clorambucil^{1,11}. Obtivemos melhora em 5 de 7 casos.

Vários autores trataram pacientes portadores de Uveíte intermediária com drogas imunossuppressoras e relataram boas respostas^{11,21}. De acordo com Smith e Nozik²⁴, imunossuppressores devem ser tentados se já foi utilizado a corticosteróide e a crioterapia, e não houve melhora da reação vítrea e do edema macular cistoide. Em nosso estudo apesar de ter sido utilizado em um número pequeno de casos, em que o corticóide não resolveu, não tivemos bons resultados com esta medicação.

No tratamento da Oftalmia Simpática pacientes que não responderam bem ao corticosteróide as drogas imunossuppressoras devem ser tentadas. O Clorambucil

tem efeito benéfico em alguns dos pacientes. Em nosso trabalho nada pudemos concluir quanto ao resultado do uso do Clorambucil em Oftalmia Simpática dada nossa pequena amostra.

De acordo com a I.U.S.G. os imunossuppressores estão indicados em Vasculite Retiniana. Dinning e Perkins¹ já havia tratado 3 pacientes com Vasculite Retiniana. Usamos o mesmo imunossupressor e obtivemos melhora de 2 em 3 casos e achamos o seu emprego promissor.

Agentes citotóxicos podem contribuir para o desenvolvimento de efeitos tóxicos medulares, alterações linfocitárias, infecções por germes oportunistas, tumores e atrofia testicular²⁵. Além de Herpes Zoster, e infecção dentária, observamos alterações nas três séries hematológicas que responderam a retirada dos medicamentos.

Em conclusão, o emprego de agentes citotóxicos nos parece efetivo para controlar alguns tipos de inflamação uveal, tais como doença de Behçet, VKH e algumas vasculites retinianas refratárias ao emprego de esteróide. No entanto, como existem riscos importantes, o controle clínico e hematológico devem ser rigorosos. Resaltamos ainda que muitas vezes não há necessidade de sinais de depleção sanguínea ao hemograma para o controle inflamatório da doença ocular, e que caso isto ocorra, a associação com corticosteróide pode ser de valor pelo seu efeito estimulante sobre a medula óssea.

Lembramos que contraindicações específicas para a terapia com citostáticos incluem uveítes herpéticas, por citomegalovírus, necrose retiniana aguda, toxoplasmose e infecção por fungos.

RESUMO

Vinte e nove pacientes portadores de Síndrome de Behçet, VKH, Uveíte Intermediária, Oftalmia Simpática e Vasculite Retiniana Inespecífica foram tratados em ambulatório com Clorambucil e Ciclosfosfamida e seguidos por 7 anos.

Entre 29 pacientes tratados com imunossuppressores, 18(62,0%) melhoraram, 8(27,6%) permaneceram inalterados e 3(10,4%) pioraram.

Os melhores resultados foram observados nos portadores da doença de Behçet e de VKH.

As complicações mais frequentes foram alterações hematológicas e Herpes Zoster intercostal.

SUMMARY

Twenty nine patients with Behçet disease, Vogt-Koyanagi syndrome, Intermediate uveitis, Sympathetic Ophthalmitis and uveitis with retinal Vasculitis were treated with Chlorambucil and Cyclophosphamide and followed for 7 years. Eighteen (62%) improved, eight (27,6%) had the situation unchanged and three (10,4%) deteriorated. Best results were seen in Behçets disease (69,2%) and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (71,4%). The complications were few and mainly due to bone marrow depression and Herpes zoster infection.

BIBLIOGRAFIA

- DINNIG, W. J. & PERKINS, E. S. — A preliminary report of experience with Chlorambucil. *Brit. J. Ophthalmol.* 59: 397, 1975.
- CHAR, D. H. — Immunology of Uveitis and ocular tumors. New York, Grune and Stratton, 1978.
- WONG, V. G. — Immunosuppressive agentes in Ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 13: 290, 1969.
- NUSSENBLAT, R. B. — General Guidelines for Immunosuppressive therapy with steroids and cytotoxic agentes in uveitis. *Arq. Bras. Oft.* 44(2) 1981.
- ABREU, M. T.; BELFORT JR. & DOMINGOS, S. — Palestra Oftalmol. Panamericana. 4: 20-30, 1980.
- BELFORT JR., R. — Síndromes de Behçet, VKH y Escleroveitis. *Anales Mex. Oft.* 55: 363, 1982.
- BELFORT JR., R. & BONOMO, P. P. — Oftalmologia em clínica médica São Paulo. Livraria Roca, 1983.
- MAMO, J. G. & AZZAM, S. A. — Treatment of Behçet's Disease with Chlorambucil. *Arch. Ophthalmol.* 84: 446, 1970.
- MAMO, J. G. — Treatment of Behçet's Disease with Chlorambucil. *Arch. Ophthalmol.* 94: 580, 1976.
- ABDALLA, M. I. & BAHGAT, N. — Long-Lasting remission of Behçet's disease after Chlorambucil therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 59: 706, 1973.
- Godfrey, W. A.; Epstein, W. V.; O'Connor, G. R.; KIMURA, S. J.; HOGAN, M. J. & NOZIK, R. A. — The use of Chlorambucil in intractable idiopathic uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 78: 415, 1974.
- BUCKLEY III, C. E.; DURHAM, N. C. & GILLS, J. P. — Cyclophosphamide therapy of peripheral uveitis. *Arch. intern. Med.* 124: 29, 1969.
- GILLS, J. P. & BUCKLEY III, C. E. — Oral Cyclophosphamide in treatment of uveitis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 74: 505, 1970.
- BUCLEY III C. E.; DURHAM, N. C. & GILLS, J. P. — Cyclophosphamide Therapy of Behçet's disease. *J. Allergy.* 273: May, 1969.
- WONG, V. G. — Immunosuppressive therapy of ocular inflammatory disease. *Arch. Ophthalmol.* 81: 628, 1969.
- WONG, V. G.; HERSH, E. M. & McMASTER, P. R. B. — Treatment of a presumed case of Sympathetic Ophthalmia with Methotrexate. *Arch. Ophthalmol.* 76: 66, 1966.
- WONG, V. G. — Methotrexate treatment of uveal disease. *Am. J. Med. Sci.* 251: 239, 1969.
- WONG, V. G. & HERSH, E. M. — Methotrexate in the therapy of cyclitis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 62: 279, 1965.
- NEWELL, F. W. & KRILL, A. E. — Treatment of uveitis with Azathioprine. *Trans. Ophthalmol. Soc. V.K.* 87: 499, 1967.
- MOORE, C. E. — Sympathetic Ophthalmitis treated with Azathioprine. *Br. J. Ophthalmol.* 52: 688, 1968.
- NEWELL, F. W.; KRILL, A. E. & THOMPSON, A. — The treatment of uveitis with 6-mercaptopurine. *Am. J. Ophthalmol.* 61: 250, 1966.
- Current research in intraocular inflammation. *Acta Ophthalmologica A.K.K.K. Lundsgaard EDI Copeta.* Saari, K. M., Copenhagen, 1963, 1984.
- SCHLAEGEL, T. F. — Uveitis of suspected viral origin in: Duane, T. D. *Clinical Ophthalmology*, Philadelphia, Harper & Row Publishers, 1983. Vol. 4.
- SMITH, R. E. & NOZIK, R. A. — Uveitis — A clinical approach to diagnosis and management Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.
- TABBARA, K. F. — Chlorambucil in Behçet's Disease. *Ophthalmol.* 90: 905, 1983.

V Á R I A S

PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA 1985

C.E.O. "Prof. Moacyr E. Alvaro"

MARÇO

- 26, 28 e 29 — CURSO de Atualização em Doenças Externas Oculares — Coord. Prof. Alexandre T. Almada.
- 30 — Início Oficial das Atividades:
- Jogos
 - Entrega Prêmio Renato de Toledo (melhor Residente 1984)
 - Palestra sobre vinhos — Dr. Sérgio Paula Santos

ABRIL

- 13 (9.00 hs) "AIDS" — Reunião Interdisciplinar — Coord. Prof. Rubens Belfort Junior.
- 27 (9.00 hs) — Perspectiva Histórica em Cirurgia Oftalmológica — Coord. Prof. José Belmiro de Castro Moreira

MAIO

- 21, 23 e 25 — CURSO de Atualização em Glaucoma — Coord. Prof. José Carlos Reis

JUNHO

- 15 (9.00 hs) — Reunião Interdisciplinar "Herpes Simples" — Coord. Dra. Ana Luisa Höfling de Lima.
- 20, 21 e 22 — CURSO Internacional de Neuro-Oftalmologia — Coord. Dr. Paulo M. Imamura.

JULHO

- 3 (9.00 hs) — Simpósio sobre Lentes Intra-Oculares.

AGOSTO

- 10 e 24 (9.00 hs) — Reuniões preparatórias: Congresso Brasileiro de Oftalmologia.

OUTUBRO

- 4 e 5 — CURSO de problemas de Refração e Estrabismo — Coords. Profs. Ricardo Uras e Ernesto Consoni Filho

- 17, 18 e 19 — CURSO de Atualização em Tumores Oculares — Coord. Prof. José Carlos Gouvêa Pacheco

NOVEMBRO

- 9 (9.00 hs) — Jornada de Apresentação de Casos Clínicos e Prêmio Registro Brasileiro de Patologia Ocular e CEO Moacyr Alvaro.

DEZEMBRO

- 14 — Festa e eleição da nova Diretoria

—oOo—

CENTRO DE ESTUDOS DE OFTALMOLOGIA

"Prof. Moacyr E. Alvaro"

CURSO DE ATUALIZAÇÃO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS EXTERNAS OCULARES

26/28 e 29 de março de 1985

Sócios e Residentes: Cr\$ 20.000 — Não Sócios: Cr\$ 30.000 — Horário: das 20:30 às 23:00 horas — C.E.O. "Prof. Moacyr E. Alvaro/Escola Paulista de Medicina — Rua Botucatu n.º 822 Anfitéatro "A" — Inscrições no local, a partir das 19:00 horas.

Coordenador: ALEXANDRE T. ALMADA

Dia 26 — Conjuntivites: Prof. Rubens Belfort Jr.; Conjuntivites Virais Epidêmicas: Dr. Miguel Del Rey; O oftalmologista na citologia e cultura ocular: Biol. Tania Giudugli; Alergia Ocular: Dr. Waldir Martins Portelina; Estafilococcia Ocular: Prof. Rubens Belfort Jr.; Oftalmia Neonatal: Dr. Leonardo Pecci; Úlceras bacterianas: Dr. Leonardo Pecci.

Dia 28 — Úlceras micóticas de Córnea: Dr.ª Ana nas de Córnea: Prof. Alexandre Tena Almada; Discussão de casos: Dr. Milton Ruiz Alves.

Luisa Höfling de Lima; Endoftalmite: Dr. Wander Agmont Silva; Celulite: Dr. Paulo Célio Muradi; Dacriocistite: