

**Abordagem da Retinite por CMV
em pacientes com HIV/SIDA**

**Maputo, Mozambique - MSF – MZ160**

**Marco 2019**

INTRODUÇÃO

O Citomegalovírus (CMV) é um membro da família dos herpes vírus. Geralmente é adquirido na infância e cerca de 90% dos adultos que vivem em áreas com recursos limitados nos países de baixa e média renda, são positivos para o mesmo. O CMV permanece latente por toda a vida, mas pode tornar-se ativo se o sistema imune for significativamente comprometido.

No espectro da infecção pelo HIV, o citomegalovírus (CMV) pode afetar o sistema nervoso central e periférico. As manifestações neurológicas da infeção pelo CMV incluem a encefalite, ventriculite, mielite, retinite, radiculoganglionite e neuropatias periféricas. O CMV infeta o cérebro ou a medula espinhal, as meninges ou raízes dos nervos. Pode também causar colite, esofagite, adrenalite, hepatite e pneumonite. Isto geralmente acontece em pacientes com imunodepressão severa: contagem de linfócitos CD4+ geralmente < 50 cel/mm3.

**As contagens de CD4 são conhecidas por apresentar uma variação biológica, e para além disso, contagens de CD4 automatizadas também apresentam variações de 10-20%, pelo que, o limite para o rastreio foi alargado para contagem de CD4 abaixo de 100/mm3.**

A retinite por CMV foi responsável por mais de 90% dos casos de cegueira relacionados à SIDA antes da introdução da terapia com ARV’s, e agora é responsável por cerca de 90% dos casos de cegueira relacionados à SIDA no Sudoeste da Àsia, China, India e Europa oriental (Rússia e Ucrânia) mas nao temos suficientes dados em Africa. A retinite por CMV, quando não tratada, é implacavelmente progressiva e destrói toda a retina em 4 à 6 meses. Porém, a cegueira geralmente ocorre mais cedo, devido a complicações tais como destruição do nervo óptico ou da mácula, descolamento da retina e uveíte de reconstituição imune (URI).

Em áreas com recursos limitados, o paciente geralmente não se queixa de sintomas até que a perda da visão já tenha ocorrido; altura na qual, o dano já é permanente e irreversível.

**Recomenda-se que todos os pacientes com contagens de CD4 <100/mm3, com ou sem sintomas, sejam rastreados.**

Os sintomas dos quais o paciente pode se queixar são visão turva, manchas flutuantes, escotoma (pontos cegos ou falhas na visão) ou clarões luminosos no olho.

O “padrão ouro” para o diagnóstico é a oftalmoscopia indirecta por meio de uma pupila dilatada, procedimento este que deve ser feito por um clínico treinado. O tratamento bem-sucedido da infeção por CMV em pacientes com SIDA requer ambos, ARV’s e medicação específica contra o CMV.

Valganciclovir, uma versão oral do ganciclovir é o tratamento sistémico ideal para o CMV, uma vez que abrange doenças oculares e extra-oculares. O uso concomitante de ganciclovir administrado intraocularmente pára a progressão da retinite e limita a ocorrência de complicações secundarias (descolamento de retina, URI), situações que aumentam em frequência e em proporção direta à area da retina que se encontra infetada e pelo tanto esta aconselhado o seu uso.

A perda de visão resultante do CMV é geralmente profunda ou total, e irreversivel , o que significa que o paciente irá necessitar de assistência quase constante de outros indivíduos, lhe conferindo assim, pouca ou nenhuma capacidade de ser independente. É por isso que um diagnóstico precoce é de suma importância.

RASTREIO DA RETINITE POR CMV

**Para se possibilitar um diagnóstico precoce, todos os pacientes com CD4 < 100 cells/mm3 devem ser referidos à um clínico que possa fazer uma oftalmoscopia indireta sem atrasos, e devem ser rastreados dentro da primeira semana de apresentação.**

# Indicações para o rastreio

1. Todos os pacientes na admissão com uma contagem de CD4 <100/mm3\*.
2. Todos os pacientes em seguimento com CD4 <100 e queixas oculares relacionadas à “visão” – especificamente visão turva, manchas flutuantes, escotoma (pontos cegos ou falhas na visão) ou clarões luminosos e/ou diarreia crónica inexplicada (colite por CMV), odinofagia (esofagite por CMV
3. Todos os pacientes com suspeita de Tuberculose disseminada se nenhuma outra evidencia de TB (FASH negativo, TBLAM negativo), de modo a pesquisar tubérculos coróides que podem ser o sinal mais precoce de doença disseminada, e permitem um diagnóstico clínico imediato bem como o início do tratamento da TB. Os pacientes com contagens de CD4 baixas tem maior risco de desenvolver doença disseminada, e são também os pacientes com maior chance de ter TB coroidal.
4. Todos os pacientes com sintomas neurologicos e suspeita de meningite/encefalite.
5. Todos os pacientes com herpes zoster oftálmico (FAZER O RASTREIO O MAIS RÁPIDO POSSIVEL, e repetir uma semana depois)\*\*

\* Contagens de CD4 obtidas mais de um mês antes do rastreio não são adequadas para determinar quem merece ou não ser submetido ao rastreio! O paciente pode ter se perdido para o follow-up dos meses subsequentes, ou pode ter se deteriorado clinicamente e consequentemente, o valor do CD4 pode ter caído para menos de 100 células. Isto é particularmente real em pacientes com virémia por CMV, que acelera a progressão do HIV/SIDA. Estudos restrospectivos identificaram virémia por CMV em cerca de ¼ dos pacientes com CD4<200, e aproximadamente ½ dos com CD4<100 !

\*\*Se a retinopatia herpética necrotizante estiver presente, o paciente deve ser tratado com ganciclovir intraocular 2.5mg 2 vezes por semana durante 3 semanas, e depois semanalmente revertendo ao protocolo de injeção para o CMV. O paciente também deve receber aciclovir oral 800mg 5 vezes ao dia durante 3 meses, ou até que a contagem de CD4 esteja acima de 100 células. Discuta todos os casos com especialista

# Indicações para repetir o rastreio

1. Pacientes com manchas algodonosas no primeiro rastreio, deve ser rastreiados novamente a cada 3 semanas, até que a manchas se tenham resolvido.

As manchas algodonosas são resultantes do infarto da camada fibrosa do nervo, idênticas às lesões que ocorrem na retinopatia diabética ou hipertensiva, em qualquer forma de vasculite da retina ou ainda, na doença embólica envolvendo a vasculatura da retina. As manchas são a anormalidade retiniana mais comum em pacientes com HIV/SIDA avançado; geralmente ocorrem em pacientes com CD4 <100/mm3, se correlacionam com uma carga viral elevada, são um fator de risco para a retinite por CMV **e podem ser difíceis de distinguir dos estágios mais precoces da retinite por CMV**. São a manifestação mais facilmente reconhecida da retinopatia por HIV.

O clínico deve registar o número de manchas observadas em cada olho. As manchas resolvem sem tratamento e sem danos à visão em 3 à 6 semanas; em pacientes com CD4 baixo e que não estejam em TARV, novas manchas continuarão a se desenvolver: Com o início das ARV’s e a queda típica da carga viral, as manchas tendem a resolver completamente em 4 à 6 semanas. Então, a observação cuidadosa por manchas pode:

* Permitir detecção precoce da retinite por CMV;
* Medir indiretamente a eficácia ao tratamento com ARV’s ou sugerir a possibilidade de não adesão aos regimes.

Os pacientes com manchas algodonosas persistentes devem ser discutidos com o especialista

1. Os pacientes com achados normais na primeira visita de rastreio, devem ser reavaliados trimestralmente desde que as contagens de CD4 se mantenham <100/mm3.

# PROTOCOLO DE RASTREIO DO CMV

* + - Todo resultado de CD4 <100 à admissão sera entregue ao enfermeiro chefe quem procedera a alocação do paciente com o enfermeiro que ira a aplicar o medicamento para dilatação.
		- Seguir o protocolo de dilatação pupilar e o paciente faz a primeira consulta com medico
		- O medico informa a os pontos focais de CMV quando o paciente estiver em condições para retinoscopia
* **Em caso de pacientes em seguimento, o medico tratante sera o responsavel de alocar o paciente para dilatação pupilar**
* O enfermeiro ira a realizar o examem de agudeza visual e campo visual previamente à dilatação pupilar e registar no formulario CMV
* O medico PF de CMV ira a realizar o exame cuidadoso de olhos bem dilatados utilizando oftalmoscopia indirecta
* Os achados devem ser documentados em cada visita utilizando o formulario de CMV
* As desições relacionadas ao tratamento e seguimento do paciente devera ser escrita no processo para que qualquer outro médico possa ver

# Teste de acuidade visual (AV)

* + - A ser feito e registado por um enfermeiro treinado, previo a cada retinoscopia
		- O paciente deve ser colocado à 6 metros de distância do quadro.
		- Deve ser examinado um olho de cada vez.
		- Se o paciente utilizar óculos de correção para ver à distância, estes devem ser utilizados durante a realização do teste de acuidade visual. Se o paciente não tiver óculos de correcção à distância, utilize o quadro com com um buraco em frente de cada olho e faça o paciente olhar através dele.
		- Registe a melhor visão atingida para cada olho separadamente, começando sempre pelo olho direito. (6/6; 6/60 significaria que a visão do olho direito é de 6/6 e do esquerdo de 6/60). Devem ser respondidas corretamente, 3 letras ou símbolos em cada alínea para que o tal nível de dificuldade possa ser considerado. Após a acuidade visual ter sido anotada, indique se esta tiver sido corrigida de alguma forma (por exemplo: com óculos, ou etc.).
		- Se o paciente não for capaz de ler o quadro, e aparenta estar cego, é importante documentar o nível de cegueira:
			* Habilidade para contar dedos à qualquer distância (Exemplo: conta dedos à 3 metros);
			* Se for incapaz de contar dedos, avalie se o paciente consegue detectar os movimentos da mão em frente do olho – Percepção dos movimentos da mão;
			* Se for incapaz de perceber o movimento das mãos, avalie se existe percepção luminosa(PL).

# Dilatação das pupilas

Deve ser feita e registada por um enfermeiro em cada consulta após a avaliação da acuidade visual:

* + - 1 gota de Fenilefrina a 2.5% e uma gota de tropicamida a 1% devem ser colocadas em cada olho 3 vezes com um interval de 5 minutos. Geralmente leva 30 à 40 minutos antes que a pupila se dilate por completo.
		- A pupila irá permanecer dilatada por cerca de 4 à 6 horas.
		- Informe ao paciente que a visão ficará turva, principalmente para perto, mas não para longas distâncias e que a visão ficará muito clara e ofuscante.

**Para todo e qualquer passo, o enfermeiro e/ou Médico deve fornecer explicações claras ao paciente. Por exemplo, antes de proceder a dilatação pupilar, antes de examir o olho pela oftalmoscopia, antes de fazer uma injeção intraocular e sempre que necessário.**

# Exame ocular

* + A pupila deve estar totalmente dilatada antes de se iniciar o exame; se por algum motive não estiver, investigue se todas as gotas foram dadas e se já passou o tempo ideal(cerca de 40min.), etc;
	+ É sempre melhor adiar o exame até que condições óptimas para o mesmo sejam alcançadas, do que fazer um exame inadequado;
	+ Se disponível, o ciclopentolato a 1% em combinação com as outras duas medicações, em casos difíceis, pode ajudar a dilatar a pupila;
	+ Examine os olhos de forma cuidadosa e faça anotações e desenhos na registro CMV
	+ Não confie e nem se baseie na sua memória!
	+ Examine sempre ambos olhos em cada visita, mesmo sem sintomas e diagnóstico prévio de CMV.

# PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE RETINITE POR CITOMEGALOVIRUS

# TERAPIA DE INDUCçÃO

# Ganciclovir 2.5mg Intraocular UNICA DOSE (dentro dos primeiros 5 dias apos diagnostico)

# Valganciclovir 450mg, 2 comprimidos (900mg) duas vezes por dia por 3 semanas (21 dias)

# TERAPIA DE MANUTENçÃO

# Valganciclovir 450mg, 2 comprimidos (900mg) uma vez por dia

# Administração de Valganciclovir (comp 450mg)

# Comprimido não pode ser dividido ou esmagado

# Comprimido deve ser administrado JUNTO COM os alimentos

# Ajuste renal:

|  |
| --- |
| Ajuste da dosagem de Valganciclovir na Insuficiencia Renal |
| Ct Cl (ml/min/m2) | Dose de inducção | Dose de manutenção |
| >60 | 900 mg bid | 900 mg qd |
| 40-59 | 450 mg bid | 450 mg qd |
| 25-39 | 450 mg qd | 450 mg q2d |
| 10-24 | 450 mg q2d | 450 mg 2 x / semana |
| Dose <450mg => Usar Ganciclovir IV |

# Toxicidade

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Efeto Adverso | Probabilidade % | Comentario |
| Mielosupressão |
| Neutropenia | 24 – 40 % | observada mais comumente na 2ª semana de tratamento, e a complicação mais frequente e é reversivel apos 1 semana de suspensão da medicação |
| Trombocitopenia | 15 – 20 % |  |
| Anemia |  | Geralmente anemia leve, observada mais comumente na 2ª -3ª semana de tratamento |
| Sistema Nervoso Central |
| Cefalea, confusão | 5 – 15 % |  |
| Insomnia | 16 % |  |
| Neuropatia Periferica | 9 % |  |
| Parestesias | 8 % |  |
| Gastrointestinal  |
| Diarreia | 41 %  |  |
| Nausea | 30 % |  |
| Vomito | 21 % |  |
| Dor abdominal  | 15 % |  |
| Anormailidades nas PFH |  |  |
| Outros |
| Febre | 31 % |  |
| Rash |  |  |
| Nefrotoxicidade ligeira |  |  |
| Rash |  |  |

# Seguimento laboratorial:

#  Base – Clearance Creatinina + Hemograma

#  Repetir Crea + Hemograma 1 semana apos inicio de tratamento e se nao tiver alteraçôes cada 15 dias durante Fase de Inducção. Se hemograma com alteraçoes, repeta cada semana

# \*\* Atenção Não administrar Valganciclovir se conteo absoluto de neutrofilos <500c (0.5x103/ul), plaquetas <25,000, ou Hemoglobina <8 g/dl

# Se durante o curso do tratamento se detectam valores inferiores a estes, suspender o tratamento ate a sua recuperação (normalmente muito rapido, entre 2-5 dias) e posteriormente re-iniciar. Se persistencia de mielosupressão grave, discuta com especialista sobre a modificaçao da dosagem.

# Valganciclovir e potencialmente teratogenico e mutagenico. Todas as mulheres a ser tratadas deveram usar contracepção efetiva e os homens uso de preservativo.

# Doença Renal Aguda poderia ocurrir em idosos, quando se recebem outras drogas nefrotoxicas (TDF, streptomicina) ou pacientes pouco hidratados.

# Interacções medicamentosas: AZT (neutropenia, anemia), Doxorrubicina, Anfotericina – Consultar sempre com especialista

# PROTOCOLO DE INJEÇÃO

# Materias

* + - Anestésico tópico como proparacaina 0.5% ou oxibuprocaina 0.4%;
		- Solução Betadine a 5% (NÃO USAR SABÃO – É péssimo para a córnea);
		- Pedaços de algodão estéreis, para aplicação;
		- Agulhas 30G/29G;
		- Seringas padrão de 1ml/seringas para insulina (sem agulha);
		- Espéculo/afastador de pálpebras;
		- Solução de Ganciclovir 50mg/ml;
		- Máscara para o Médico e paciente.

# Preparação do Ganciclovir e sua respectiva dosagem

1. Dilua o pó de 500mg de Ganciclovir em 10ml de àgua estéril, transformando-o numa solução de 50mg/ml;
2. Retire 0.1ml numa seringa e garanta que nenhuma bolha permaneça dentro da mesma;
3. A dose de injeção é 0.05ml de solução de Ganciclovir: dose de 2.5mg de Ganciclovir;
4. Armazene de forma segura o frasco de Ganciclovir para futuras injeções:
	1. Coloque a diluição num frasco limpo e feche com algodão para evitar contaminação;
	2. Escreva a data da diluição no frasco com um marcador permanente;
	3. Armazene a diluição num local fresco, escuro e seco por um máximo de 3 meses após a data da reconstituição.

#

# Procedimento

1. Posicione o paciente deitado numa marquesa com ambas pupilas dilatadas;
2. Examine ambos olhos e certifique qual deles está afectado, e coloque uma marca na testa imediatamente acima do olho;
3. Coloque 3-4 gotas anestésicas no olho;
4. Coloque o espéculo ocular/afastador de pálpebras;
5. Coloque a solução de Betadine no olho;
6. Espere 60 segundos;
7. Aplique anestésico:
8. Peça ao paciente para posicionar o olho, olhando para cima, para baixo, em direção ao ombro direito ou esquerdo, preferivelmente fixando um ponto. Qualquer local é óptimo para a injeção com a exceção “*das 3 e 9 horas, porque estes são os locais atravessados pelo nervo;*
9. Marque o local da injeção; seja preciso no local da injeção marcado;
10. A injeção intravítrea é feita de forma perpendicular ao globo ocular, direcionando para o centro ou para o nervo óptico para evitar lesar o cristalino;
11. Injete devagar, faça tamponamento do local com um algodão estéril à medida que estiver retirando a agulha;
12. Irrigue o olho de forma copiosa com solução salina normal para remover qualquer Betadina que possa ter permanecido, pois este é bastante irritativo;
13. Colírios de Antibióticos não são necessários, e tecnicamente podem aumentar o risco de infecção

# SEGUIMENTO

Desde o diagnostico o paciente devera ter uma nova retinoscopia a cada 4 semanas, em 3 vezes e depois a cada 6 meses de forma continua. Se o paciente tiver a visão embaciada ou anormal, deve ser assistido o mais rápido possível.

# Os pacientes em tratamento para CMV deverão ter um novo CD4 apos 3 meses para decidir se e possivel suspender o tratamento

**FIM DO TRATAMENTO**

* + - 1. O tratamento podera ser suspendido quando ser cumplam os seguentes tres criterios:A retinite se encontra inativa
			2. Contagem de CD4 ≥100uL
			3. Paciente em TARV (ou na nova Linha TARV) > 3 meses

# RE-INDUçÃO

Se a retinite se tornar ativa ou existirem novas lesões, inicie a re-indução e repita o curso descrito acima.

# SIRI ASSOCIADA AO CMV

O sindrome de reconstituição imune (SIRI) em pacientes com infeção pelo HIV que iniciam o tratamento ARV resulta da imunidade restaurada especificamente contra antigenos infecciosos ou não infecciosos.

Após iniciar a toma de ARV’s alguns pacientes podem desenvolver visão embaciada num olho sem diagnóstico prévio de retinite por CMV (por ausência de ou por rastreio indequado), ou podem também desenvolver ‘nova’ retinite por CMV com alterações inflamatórias. Ambos problemas são manifestações do mecanismo do SIRI, no olho chamado “Uveíte de reconstituição imune”(URI). As manifestações clínicas características são vitrite, edema macular cistóide (EMC) ou fluído na mácula; formação de membrana epiretinal e catarata.

Existe pouca informação acerca da URI em áreas com recursos limitados, e a referência ao Oftalmologista é a abordagem preferível. Neste momento, não existem dados para guiar a possibilidade de uso de esteróides sisté micos para o tratamento, tais como que tipo de fármaco deve ser usado para outras sindromes de SIRI. Todos os casos com suspeita de SIRI associado ao CMV devem ser discutidos com o consultor de HIV/TB.

# ANEXO 1: TESTE DE ACUIDADE VISUAL

A visão (6/6) expressa acuidade visual normal à uma distância de 6 metros e significa que o paciente consegue ver nitidamente à uma distância de 6 metros o que normalmente é possível ver à essa distância. Ela é geralmente expressa como uma fração:

* + O numerador refere-se à distância entre o paciente e a tabela/quadro(6m);
	+ O denominador indica a distância na qual, uma pessoa com visão normal, seria capaz de ler a mesma linha em avaliação.

Se um paciente tiver visão 6/6, significa que ele pode ver nitidamente o que normalmente se pode ver à essa distância. Se ele tiver uma visão 6/30, significa que o paciente deve estar à uma distância de 6 metros para poder ver o que um paciente é capaz de ver à uma distância de 30m.

6/6 não significa que o paciente tem visão perfeita, mas apenas uma certa nitidez e claridade de visão à uma certa distância. Outras componentes da visão, como a cor, visão periférica, coordenação ocular, percepção de profundidade e foco são também, partes importantes da capacidade visual do paciente.

## Como fazer um exame de acuidade visual?

Os testes de acuidade visual refletem as menores letras que um paciente consegue ler numa tabela padronizada (tabela de Snellen ou Tabela ‘E’) ou quadro que se encontre à 4-6m de distância.

1. Explique o procedimento de avaliação ao paciente;
2. O paciente deve ser colocado à 6 metros de distância da tabela;
3. Cada olho deve ser examinado de forma isolada, nunca de forma simultânea;
4. Se o paciente tiver óculos de correção para distâncias, eles devem ser usados para o teste de acuidade visual. Se o paciente não os tiver, utilize um cartão com buraco em frente ao olho e faça com que o paciente use esse buraco para observar o quadro de leitura;
5. Registe a melhor visão atingida para cada olho de maneira separada: o olho direito deve sempre ser avaliado (e registado) primeiro. (6/6; 6/60 significaria olho direito vê 6/6 e o esquerdo 6/60).

Para que cada nível de leitura seja considerado, 3 letras ou símbolos devem ser lidos correctamente. Após anotar a acuidade visual, indique se a mesma foi/está corrigida de alguma forma (exemplo: com óculos, escreva oc. após a acuidade).

Se o paciente não consegue ler sequer uma das letras na tabela devido à défice severo da acuidade visual, a mesma deverá ser testada por:

* Contagem de dedos à 6 metros;
* Contagem de dedos à 3 metros;
* Detectar movimentos das mãos à 20cm de distância ou distinguir a direção ou percepção luminosa (uso de lanterna próximo à face).

De acordo com a OMS, visão baixa é definida como sendo acuidade visual menor de 6/18, mas igual ou melhor do que 6/60m. Cegueira é definida como acuidade visual menor que 6/120