

Injeção intravítrea de acetato de triancinolona no tratamento da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Intravitreal triamcinolone acetonide injection in the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

Rafael Ernane Almeida Andrade¹
Cristina Muccioli²
Michel Eid Farah³

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso da injeção intravítrea do acetato de triancinolona no tratamento da fase aguda da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, demonstrando a rápida resolução do descolamento seroso de retina. **Métodos:** Nove olhos de cinco pacientes apresentando descolamento seroso de retina associado à síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram tratados com uma única injeção intravítrea de 4 mg de acetato triancinolona. Os seguintes parâmetros foram avaliados: melhor acuidade visual, pressão intra-ocular e a altura do descolamento de acordo com a tomografia de coerência óptica. **Resultados:** Em todos os olhos a tomografia de coerência óptica revelou diminuição marcada no descolamento seroso de retina na primeira semana após a injeção intravítrea do acetato de triancinolona, com subsequente recuperação da acuidade visual e das características anatômicas retinianas normais. Não foram observadas complicações durante o seguimento, que variou de 5 a 12 meses (média de 7,8 meses). **Conclusões:** A injeção intravítrea do acetato de triancinolona pode proporcionar em curto tempo a resolução do processo inflamatório e exsudativo intra e sub-retiniano na síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada cursando com melhora da acuidade visual. São necessários novos estudos para avaliar a eficácia e a segurança deste tipo de procedimento a longo prazo.

Descritores: Descolamento retiniano; Síndrome uveomeningoencefálica/quimioterapia; Triancinolona/uso terapêutico; Tomografia de coerência óptica

INTRODUÇÃO

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada é uma doença inflamatória, também chamada de síndrome uveomeningea, caracterizando-se por apresentar uveíte difusa bilateral, geralmente granulomatosa, de etiologia desconhecida, acompanhada por descolamento exsudativo de retina, além de manifestações dermatológicas, meníngeas e auditivas⁽¹⁻³⁾. No Brasil, representa 2,5% do total de uveítes, enquanto nos Estados Unidos esta incidência é de aproximadamente 0,9% e no Japão de 8,0%⁽⁴⁾.

O prognóstico visual dos pacientes é reservado, relacionado principalmente ao desenvolvimento de glaucoma e membrana neovascular sub-retiniana na fase crônica. A acuidade visual final melhor do que 20/40 ocorre em apenas 30% dos casos, tratando-se, portanto, de importante causa de cegueira⁽⁵⁻⁶⁾.

Geralmente a doença inicia com descolamentos serosos da retina, bilaterais, associados à inflamação vítrea e da câmara anterior podendo persistir por vários meses após o início dos sintomas⁽¹⁾. Altas doses de corticoterapia

Trabalho realizado Instituto da Visão, Departamento de Oftalmologia - Universidade Federal de São Paulo.

¹ Pós-graduando, nível doutorado pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

² Professora afiliada, Livre Docente e chefe do Setor de Uveítes e AIDS da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP.

³ Professor Livre Docente do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Endereço para correspondência: Rafael Ernane Almeida Andrade, Av: Onze de Junho, 685, Ap 43, B1 1, São Paulo (SP) - CEP 04041-052
E-mail: rafaelernane@uol.com.br

Recebido para publicação em 17.12.2003

Versão revisada recebida em 02.03.2004

Aprovação em 18.03.2004

pia sistêmica, particularmente a pulsoterapia com o uso de medicação endovenosa, têm sido a terapia de escolha para a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Este tipo de tratamento associado ao longo período de uso, inevitavelmente, está relacionado a uma série de efeitos colaterais sistêmicos, muitas vezes graves, como a supressão do sistema imune e a síndrome de Cushing^(1-3,6).

Com o objetivo de diminuir os efeitos sistêmicos e o tempo de sofrimento ocular, a triancinolona intravítrea vem se consolidando como uma boa alternativa de tratamento para as complicações associadas às uveítes, principalmente no tratamento do edema cistóide de mácula onde se acumula a maior experiência⁽⁷⁻⁹⁾. Este trabalho tem o objetivo de avaliar o uso do acetato de triancinolona intravítrea em pacientes com descolamento seroso de retina associado à síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

MÉTODOS

Um total de nove olhos de cinco pacientes com o diagnóstico da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e que apresentavam descolamento seroso de retina foram incluídos neste estudo não comparativo, prospectivo e intervencional. Esses pacientes foram examinados no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP e todos os pacientes assinaram previamente o termo de consentimento livre esclarecido.

Foi utilizada a dose de 4 mg / 0,1 ml de acetato de triancinolona intravítrea. A medicação sistêmica (Prednisona 40 mg) foi prescrita somente nos pacientes com sintomas sistêmicos, sendo feita a diminuição progressiva da dose logo após a injeção intravítrea. Os parâmetros de sucesso medidos foram a acuidade visual, a pressão intra-ocular e a avaliação quantitativa do descolamento da retina na região macular por meio da tomografia de coerência óptica⁽⁹⁾.

A tomografia de coerência óptica de alta resolução (Stratus OCT), exame não invasivo, que realiza cortes seccionais da retina e coróide foi realizada em todos os pacientes imediatamente antes da injeção, uma semana e um mês após o trata-

mento. As imagens obtidas foram centradas na depressão foveal. Utilizando o programa de medida da espessura da retina (retinal thickness), foi medida a altura do descolamento da retina no centro da fóvea.

RESULTADOS

Dos cinco pacientes incluídos no estudo, quatro eram mulheres (80%), e a idade variou de 35 a 56 anos (média de 49 anos). Três dos pacientes (60%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, controlada com medicação, sendo que uma paciente também era diabética. Somente o paciente 1 apresentou sinais sistêmicos de meningismo associados ao quadro ocular (Tabela 1).

Todos os pacientes foram tratados bilateralmente com uma única injeção intravítrea de 4 mg de acetato de triancinolona, com exceção do paciente 1, onde somente o olho direito, com sintomas mais graves, foi submetido à injeção, demonstrando uma rápida melhora com a resolução total do descolamento na primeira semana, enquanto que no olho contralateral, que foi tratado somente com a medicação sistêmica, o descolamento de retina e a papilite duraram em torno de dois meses.

Os pacientes 1, 3, e 5 estavam em uso de 1 mg /kg /dia de prednisona oral, sendo diminuída progressivamente a dose logo após a injeção intravítrea do acetato de triancinolona, até a sua retirada total em torno de 3 meses (Figura 1). Os casos 2 e 4 foram tratados somente com a injeção intravítrea de triancinolona, apresentando melhora total do descolamento de retina e da papilite em aproximadamente uma semana. Porém a paciente 2 apresentou disacusia no segundo mês de seguimento, após a resolução do quadro ocular, sendo introduzido 40 mg de prednisona oral, evoluindo com a melhora completa dos sintomas com 1 semana, sendo então iniciado a diminuição progressiva da medicação sistêmica após 3 semanas. A paciente 4 se encontra no sexto mês de seguimento sem recidiva do quadro inflamatório (Figuras 2 e 3).

O paciente 5 apresentava um quadro raro de descolamento seroso de retina recidivado pela terceira vez, atingindo mais intensamente o olho direito, associado a um edema cistóide

Tabela 1. Dados clínicos dos cinco pacientes tratados com a injeção intravítrea do acetato de triancinolona

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5 [#]
Idade (anos)	56	48	56	35	50
Sexo	F	F	F	F	M
Raça	parda	branca	parda	parda	parda
Doenças sistêmicas	HAS e DM	HAS	-	-	HAS
Corticoterapia sistêmica*	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Olho injetado	OD	AO	AO	AO	AO
Varição da PIO (mmHg)	12-18	14-17	16-20	12-14	12-19
Tempo de seguimento (meses)	12	10	5	6	6

F = feminino; M = masculino; DM = Diabetes mellitus; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; OD = olho direito; AO = ambos os olhos.
 * Uso de corticoterapia sistêmica ao mesmo tempo, sendo iniciada a progressiva diminuição da dose da medicação sistêmica logo após a injeção.
 # Caso de descolamento seroso de retina recidivado pela terceira vez

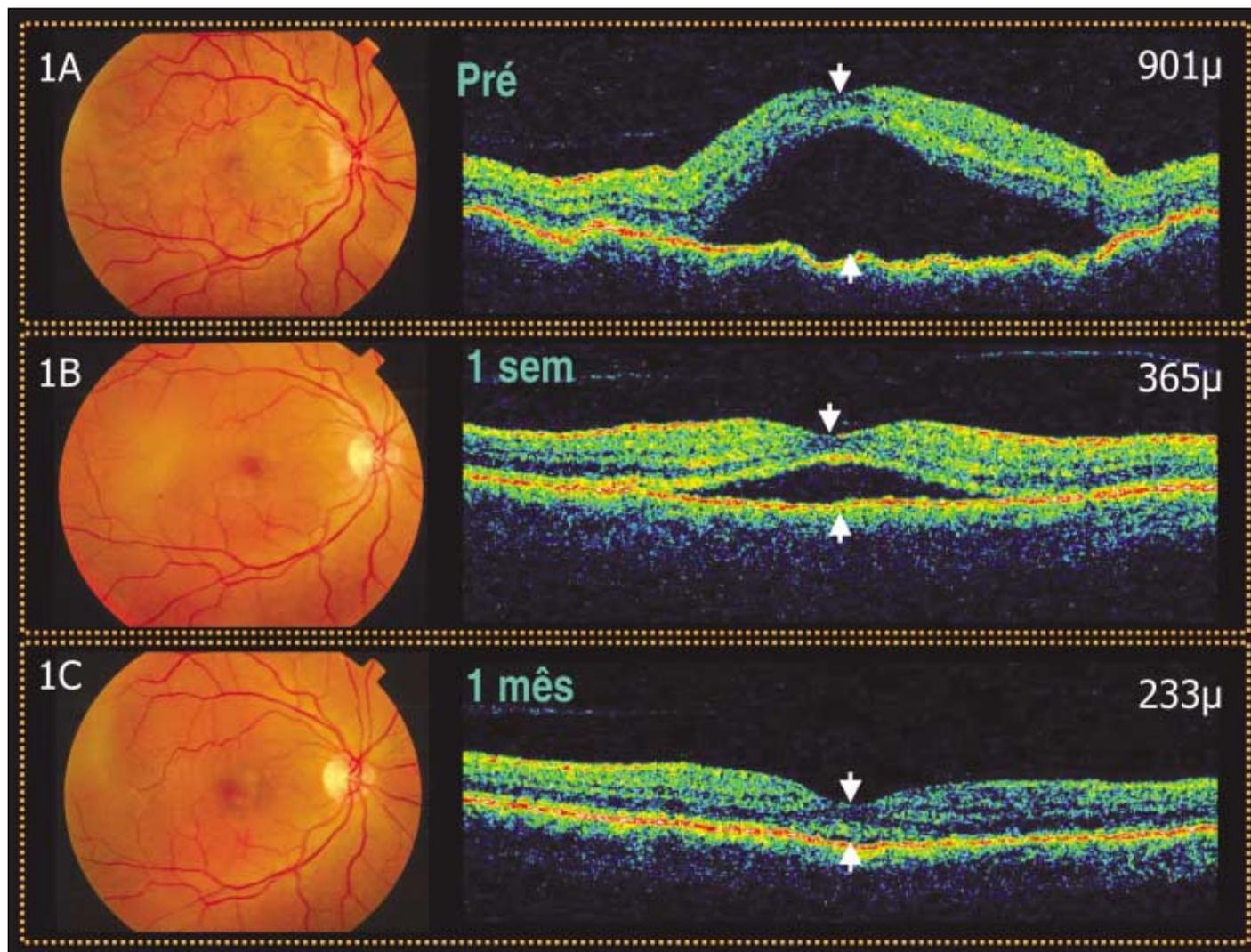


Figura 1 - Paciente 3. (Olho Direito): Retinografia e o "scan" horizontal de 6,00 mm da tomografia de coerência óptica centrado na região foveal. 1A- (Pré-injeção) A retinografia revelou uma hiperemia papilar associada a múltiplas áreas de descolamento seroso de retina. A tomografia de coerência óptica demonstrou o descolamento de retina com acentuada elevação retiniana associada a espessamento intra-retiniano. A altura do descolamento medida no centro da região foveal foi de 901 μ m. 1B- Uma semana após a injeção do acetato de triancinolona, nota-se a persistência do fluido intra-retiniano associada a uma diminuição acentuada do descolamento seroso de retina. A altura do descolamento seroso de retina medida no centro da região foveal foi de 365 μ m. 1C- Após um mês da injeção, observa-se a completa resolução do quadro exsudativo, com recuperação da anatomia retiniana normal. A altura da retina medida no centro da região foveal foi de 233 μ m

retiniano difuso bilateral refratários a 80mg de prednisona sistêmica há 3 semanas. Sendo ambos os olhos tratados com a injeção intravítrea do acetato de triancinolona, com diminuição progressiva da dose da medicação sistêmica, até a sua retirada total em torno de 2 meses após a injeção, evoluindo, então, com a recuperação do aspecto retiniano anatômico e funcional. Está no sexto mês de seguimento sem recidivas.

Em todos os olhos a tomografia de coerência óptica revelou uma diminuição marcada no descolamento seroso de retina na primeira semana após a injeção intravítrea do acetato de triancinolona, apresentando uma altura média do descolamento seroso de retina de 770 μ m antes da injeção, de 311,5 μ m após uma semana e de 192,2 μ m após um mês do procedimento, evoluindo com subsequente recuperação da acuidade visual e das

características anatômicas retinianas normais (Tabela 2). Não foram observadas complicações durante o seguimento, que variou de 5 a 12 meses (média de 7,8 meses).

COMENTÁRIOS

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, assim como, outras uveítes graves, geralmente necessitam do uso da corticoterapia sistêmica, apresentam dificuldade de controle do processo inflamatório pela cronicidade do quadro e necessidade de terapia prolongada. A administração de corticóide sistêmico requer que níveis plasmáticos extremamente altos sejam alcançados (1mg/ kg/ d 2-3 semanas) para que níveis terapêuticos intra-

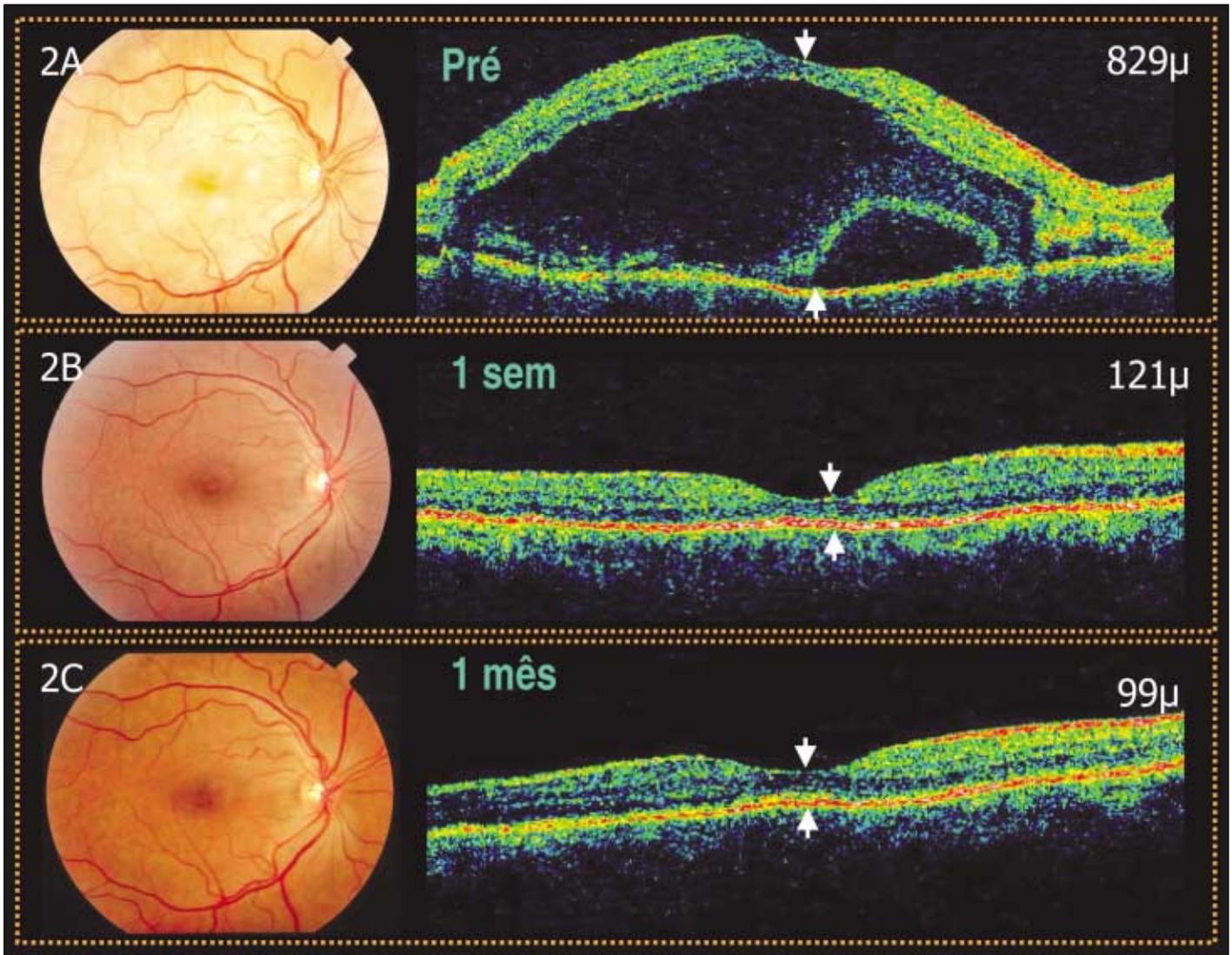


Figura 2 - Paciente 4. (Olho Direito): Retinografia e o "scan" horizontal de 6,00 mm da tomografia de coerência óptica centrado na região foveal. 2A- (Pré-injeção) A retinografia revelou múltiplas áreas de descolamento seroso de retina. A tomografia de coerência óptica demonstrou o descolamento seroso de retina associado ao descolamento do epitélio pigmentado da retina e a espessamento intra-retiniano. A altura do descolamento seroso de retina medida no centro da região foveal foi de 829m. 2B- Uma semana após a injeção do acetato de triancinolona, a resolução completa do descolamento seroso de retina foi observada. A altura da retina medida no centro da região foveal foi de 121m. 2C- Após um mês da injeção, observa-se a recuperação total da anatomia retiniana normal. A altura da retina medida no centro da região foveal foi de 99m

oculares sejam obtidos⁽²⁾. Esses altos níveis plasmáticos, freqüentemente, levam a efeitos sistêmicos adversos graves, fazendo com que a corticoterapia sistêmica tenha de ser monitorada periodicamente^(6,10-11). A forma mais eficiente de liberação de uma droga no segmento posterior se dá por meio de sua administração diretamente no corpo vítreo⁽¹²⁾.

O acetato de triancinolona é um potente esteróide que vem sendo usado há décadas para o tratamento de inflamações oculares através de injeções peribulbares e subtenonianas⁽⁶⁾. A toxicidade e farmacocinética da injeção intravítrea do acetato de triancinolona foi previamente analisada em estudos com animais, onde se mostrou segura⁽¹²⁻¹³⁾. As complicações intravítreas mais comuns podem ser atribuídas ao próprio procedimento da injeção ou aos efeitos colaterais dos esteróides, como catarata e glauco-

ma^(7-8, 12-13). É uma solução hidrofóbica relativamente insolúvel que parece manter níveis terapêuticos no vítreo por mais de três meses. A injeção intravítrea de triancinolona vem sendo usada para tratar diversas entidades, como membrana neovascular subretiniana⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, edema macular diabético⁽¹⁶⁾, e para o tratamento de uveítes, revelando bons resultados visuais^(7-8,17).

Imagens seqüenciais obtidas pela tomografia de coerência óptica foram usadas para demonstrar alterações anatômicas envolvidas na progressão do descolamento seroso da retina associadas à síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, tais como: espessamento retiniano devido ao acúmulo de fluido intra-retiniano; características do fluido subretiniano, que apresentou uma densidade óptica aumentada, quando comparada a outras causas de descolamento seroso da retina, devido a

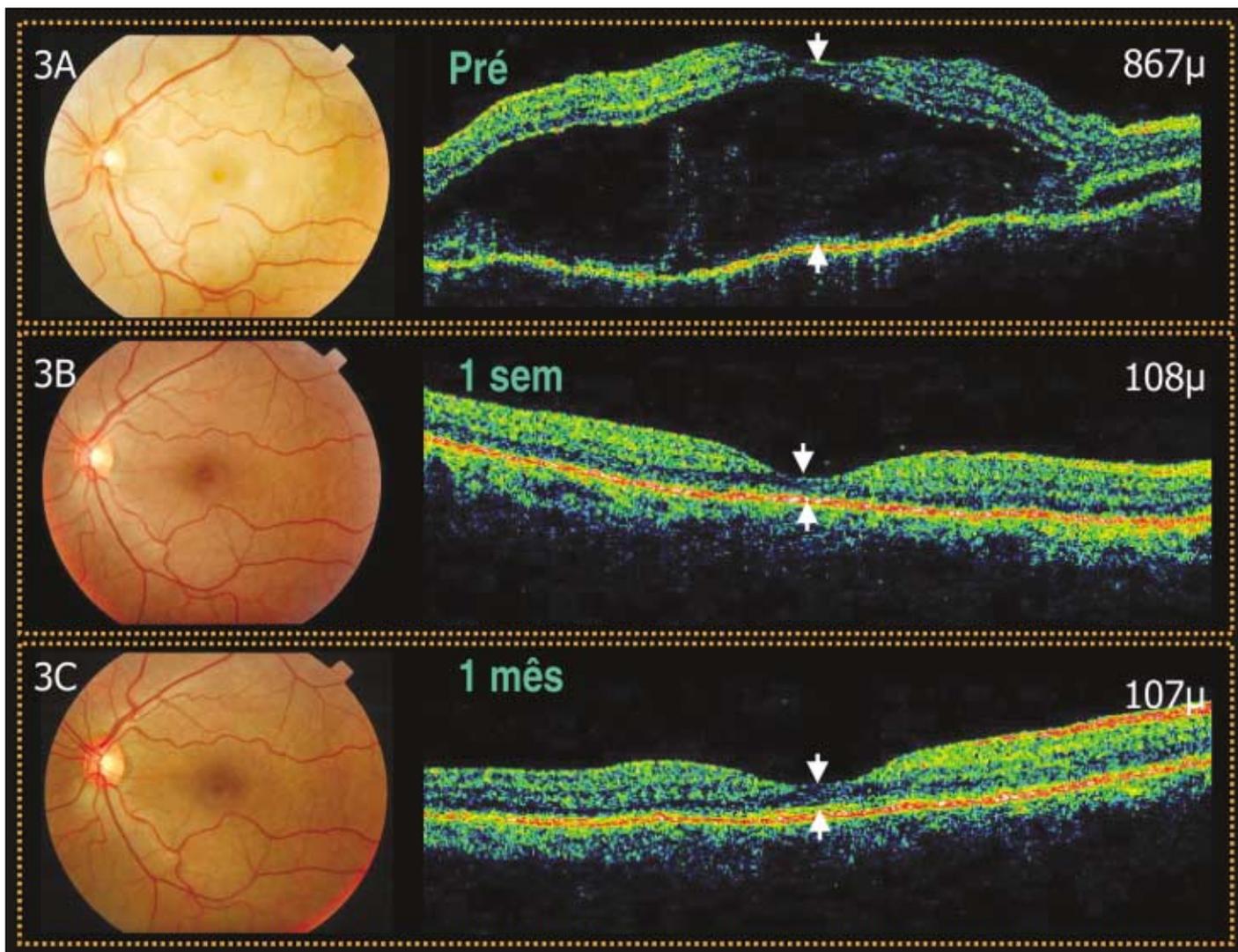


Figura 3 - Paciente 4. (Olho Esquerdo): Retinografia e o "scan" horizontal de 6,00 mm da tomografia de coerência óptica centrado na região foveal. 3A- (Pré-injeção) A retinografia revelou múltiplas áreas de descolamento seroso de retina. A tomografia de coerência óptica demonstrou o descolamento seroso de retina associado a espessamento intra-retiniano. A altura do descolamento seroso de retina medida no centro da região foveal foi de 867m. 3B- Uma semana após a injeção do acetato de triancinolona, a resolução completa do descolamento seroso de retina foi observada. A altura da retina medida no centro da região foveal foi de 108m. 3C- Após um mês da injeção, observa-se a recuperação total da anatomia retiniana normal. A altura da retina medida no centro da região foveal foi de 107m

provável concentração aumentada de células inflamatórias; presença de múltiplos descolamentos do epitélio pigmentado da retina em alguns casos, além de acompanhar a resolução do descolamento com medidas numéricas confiáveis da altura da retina, proporcionando uma avaliação quantitativa e objetiva da resposta ao tratamento.

CONCLUSÕES

Todos os casos aqui apresentados foram tratados com êxito com uma única injeção intravítrea de 4 mg de acetato de triancinolona, revelando diminuição acentuada, e até, resolução total do descolamento de retina e da papilite já na primeira semana após o tratamento, mesmo nos casos sem corticoterapia

sistêmica associada⁽¹⁸⁾. Nenhuma complicação foi observada nesta série de casos.

Após o primeiro mês do tratamento os pacientes já apresentavam a recuperação das características estruturais anatômicas normais, sem sinais inflamatórios evidentes, proporcionando a diminuição progressiva da dose da corticoterapia sistêmica, o menor uso e por menos tempo, sendo que em alguns pacientes sem sintomatologia sistêmica, a medicação oral não foi necessária, apresentando os mesmos resultados.

Portanto, esta série de casos demonstrou que o uso do acetato de triancinolona intravítreo pode proporcionar em curto tempo a resolução do processo inflamatório e exsudativo da retina na síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada cursando com melhora da acuidade visual e estabilidade do quadro no perío-

Tabela 2. A altura do descolamento seroso de retina, medida no centro da fóvea pelo programa "retinal thickness" da tomografia de coerência óptica, e a acuidade visual medida pela tabela de Snellen, antes e após a injeção intravítrea do acetato de triancinolona

Pacientes / Olhos	Pré-injeção	1 semana após a injeção	1 mês após a injeção
Pac 1 / OD	1109 μ - CD 1m	230 μ - 20/60	190 μ - 20/20
Pac 2 / OD	469 μ - CD 4m	190 μ - 20/80	170 μ - 20/40
Pac 2 / OE	481 μ - CD 4m	216 μ - 20/60	208 μ - 20/40
Pac 3 / OD	901 μ - CD 2m	365 μ - 20/100	233 μ - 20/30
Pac 3 / OE	514 μ - CD 4m	135 μ - 20/40	130 μ - 20/20
Pac 4 / OD	879 μ - CD 1m	121 μ - 20/80	99 μ - 20/40
Pac 4 / OE	867 μ - CD 1m	108 μ - 20/60	107 μ - 20/40
Pac 5 / OD	1304 μ - CD 2m	1051 μ - 20/400	232 μ - 20/50
Pac 5 / OE	407 μ - 20/100	388 μ - 20/60	361 μ - 20/50

Pac = paciente; CD = conta dedos

do estudado. Todavia, novos estudos são necessários avaliando a eficácia e a segurança a longo prazo deste tipo de procedimento, assim como a necessidade de retratamento.

ABSTRACT

Purpose: To report the use of intravitreal injection of triamcinolone acetonide in the acute phase of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. **Methods:** Nine eyes from five patients in the acute phase of Vogt-Koyanagi-Harada's disease with serous retinal detachments were treated with a single 4-mg intravitreal injection of triamcinolone acetonide. The following parameters were evaluated: visual acuity, intraocular pressure, as well as the height of the serous retinal detachment using optical coherence tomography. **Results:** Optical coherence tomography images showed a marked decrease in the retinal detachment in the first week after the injection with subsequent return to normal retinal thickness in all eyes. Follow-up ranged from 5 to 12 months with a mean of 7.8 months. No complications were observed. **Conclusions:** Intravitreal triamcinolone acetonide provides short-term improvement in visual acuity and serous retinal detachments associated with Vogt-Koyanagi-Harada's disease. These findings should be followed by further studies to evaluate long-term effects.

Keywords: Retinal detachment; Uveomeningoencephalitic syndrome/drug therapy; Triamcinolone/therapeutic use; Tomography, optical coherence

REFERÊNCIAS

- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-5.
- Oréfice F. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. In: Oréfice F, Belfort Jr. R, editors. *Uveítes*. São Paulo: Roca; 1987. p.295-300.
- Belfort Junior R. Behcet, Vogt-Koyanagi-Harada e esclero-uveítes. *Arq Bras Oftalmol* 1981;44:87-9.
- Belfort Junior. R, Nishi M, Hayashi S, Abreu MT, Petrilli AM, Plut RC. Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Brazil. *Jpn J Ophthalmol* 1988;32:344-7.
- Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE, Rao NA. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina* 1991;11:275-80.
- Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991;109:682-7.
- Degenring RF, Jonas JB. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment for chronic uveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:361.
- Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, Fytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-72.
- Yamanaka E, Ohguro N, Yamamoto S, Nakagawa Y, Imoto Y, Tano Y. Evaluation of pulse corticosteroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease assessed by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:454-6.
- Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1773-7.
- Schwartz B. The response of ocular pressure to corticosteroids. *Ophthalmol Clin North Am* 1996;6:929-89.
- McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machermer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-8.
- Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machermer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-7.
- Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyroly JH, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:277-81.
- Penfold PL, Gyroly JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:293-8.
- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
- Martidis A, Duker JS, Puliafito CA. Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1380-3.
- Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, Nussenblatt RB, Belfort R Jr. Intravitreal triamcinolone injection in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137:572-4.