

Coordenador: HARLEY E. A. BICAS
Prof. Titular de Oftalmologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

O Autor

Formado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná em 1986, realizou Residência Médica em Oftalmologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Serviço do Prof. Carlos Augusto Moreira) em 1988-89. Pós-graduando - nível Mestrado - da Escola Paulista de Medicina, é ex-Fellow da Clínica de Virologia do Schepens Eye Research Institute - Harvard Medical School, aonde realizou estudos em clínica e biologia molecular das infecções herpéticas. Possui trabalhos publicados em "peer reviewed journals" nacionais e internacionais, bem como foi ganhador do Prêmio Prevenção da Cegueira do Conselho Brasileiro de Oftalmologia em 1989 e Prêmio Varilux categoria Senior em 1990.

O Tema

Doenças causadas por vírus representam dificuldades terapêuticas. O conjunto de medicamentos antivirais disponíveis é ainda relativamente pequeno, mas tem crescido nos últimos anos em razão de enormes investimentos materiais e de talentos: a síndrome da imunodeficiência adquirida é, certamente, o motivo principal dessa procura, mas não o único. Com a presente atualização, dedicada a oftalmologistas, o modo de ação, as aplicações, os efeitos adversos, as apresentações e a posologia dos principais quimioterápicos desse grupo, assim como novidades e perspectivas, são resumidas de modo interessante e de fácil leitura.

Antivirais

Dr. Décio Brik

INTRODUÇÃO

Vírus são agentes infecciosos compostos de material genético, DNA ou RNA, que se apresentam sobre as mais diferentes configurações. Cadeias de ácidos nucleicos duplas ou simples, circulares ou lineares, completas ou incompletas podem ser encontradas, variando de acordo com a família e o vírus estudados. Em geral, os vírus apresentam seu material genético "enrolado" sobre um núcleo composto de proteínas circundados por um capsídeo, também de origem proteica. Em alguns casos uma nova camada lipoproteica envolve o complexo nucleocapsídeo. Esta camada é conhecida como envelope e confere estabilidade e infectividade ao vírus^(32, 49, 50). Glicoproteínas dispersas sobre o envelope funcionam como receptores de entrada na célula e são responsáveis pela antigenicidade viral⁽⁵¹⁾ (Fig. 1).

Como os vírus reproduzem-se dentro dos núcleos das células e utilizam o "maquinário" metabólico da célula do hospedeiro para a construção de seus próprios elementos, acreditava-se que seria impossível desenvolver um agente terapêutico que destruísse o vírus (e a célula infectada) e poupasse as células normais.

Na década de 50, a pesquisa de agentes antitumorais gerou o aparecimento de drogas inibidoras da síntese do DNA, e um novo interesse ressurgiu para o uso de medicamentos capazes de impedir a proliferação viral⁽⁵²⁾.

Entretanto, as primeiras experiências com a administração sistêmica de uma droga inibidora da síntese de DNA foram desanimadoras, devido a intensa toxicidade destes agentes^(5, 51, 52).

A oftalmologia foi uma das primeiras especialidades a acreditar na potencialidade dos medicamentos antivirais. Kaufman, em 1962, foi o pioneiro a utilizar, com sucesso, a idoxuridina (IDU) no tratamento de úlceras de córnea causadas pelo "herpes simplex"⁽³¹⁾.

A epidemia da AIDS, iniciada na década de 80, estimulou a pesquisa de novos agentes antivirais e evidenciou um grande avanço no desenvolvimento de drogas mais efetivas e seguras.

Neste artigo, procuramos revisar os aspectos mais importantes das drogas antivirais de interesse do oftalmologista, discutir as principais vantagens e desvantagens destes medicamentos e fornecer uma perspectiva futura de novos agentes terapêuticos.

AGENTES ANTIVIRAIS

Idoxuridina (IDU)

A idoxuridina, sintetizada por Prusof em 1959, é um análogo do nucleosídeo uridina⁽⁴⁵⁾. Por ter um átomo de iodo em sua fórmula, o IDU inibe o crescimento da cadeia de DNA ao ser incorporado no lugar do nucleotídeo correspondente. Apesar de ser eficiente contra o vírus do "herpes simplex" tipo 1, o IDU apresenta toxicidade a células com alto metabolismo e "turn-over" como o epitélio corneano. A possibilidade de efeitos mutagênicos decorrentes da sua incorporação à cadeia de DNA, limitam o uso sistêmico⁽²⁸⁾.

As reações adversas incluem a ceratite puntata, oclusão de ponto lacrimal, conjuntivite folicular e dermatite de contacto, além de interferência no processo de cicatrização epitelial^(1, 29).

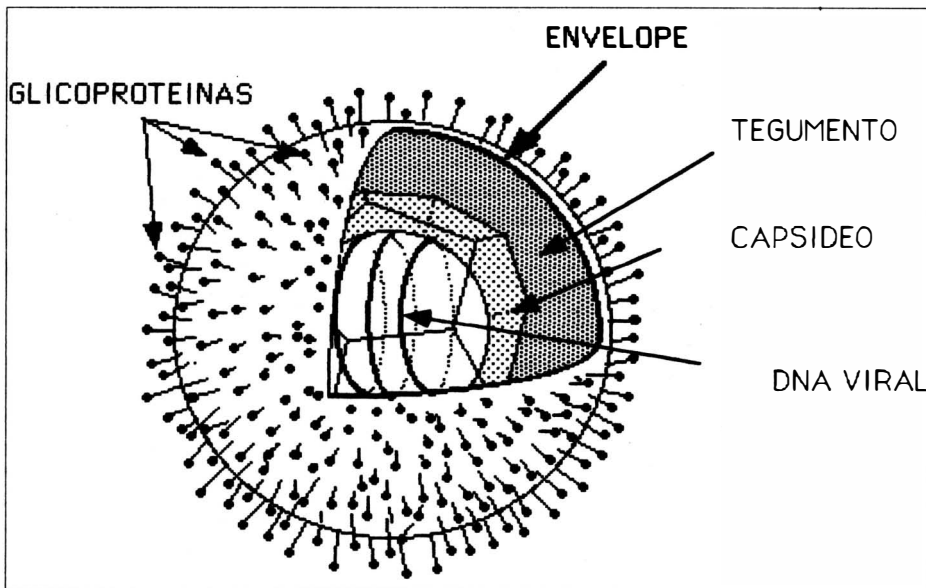


Figura 1 - Estrutura de um vírus DNA com capsídeo icosaédrico e envelope.

Atualmente o uso do IDU está restrito ao tratamento tópico da ceratite herpética.

Trifluorotimidina (TFT)

Utilizada inicialmente como droga antineoplásica, este agente análogo do nucleosídeo timidina, inibe a formação da cadeia de DNA por incorporar-se a ela de modo similar ao IDU⁽²¹⁾.

O TFT demonstra, *in vitro* e *in vivo*, excelente inibição ao crescimento do vírus "herpes simplex", porém apresenta as mesmas desvantagens do IDU e seu uso restringe-se ao tratamento do herpes ocular com altos índices de cura^(13, 19, 30). A trifluorotimidina é a droga de eleição para a profilaxia de recidivas epiteliais em pacientes com ceratite estromal herpética e que estão em uso de corticóide.

A dosagem habitual do colírio de trifluorotimidina é 1 gota, 5 a 9 vezes ao dia.

Vidarabina (ARA-A)

Vidarabina foi o primeiro agente antiviral a ser liberado para uso intravenoso. Este análogo do nucleotídeo adenosina apresenta atividade contra

todos os vírus da família *herpesviridae* ("herpes simplex", varicela zoster, citomegalovírus e Epstein-Barr)⁽³⁷⁾.

O mecanismo de ação da vidarabina é semelhante ao do IDU e TFT (incorporação e interrupção da cadeia de DNA) porém esta droga necessita ser fosforilada para ser ativada. A vidarabina trifosfato age também ao inibir competitivamente a enzima polimerase, indispensável para o crescimento da cadeia do DNA, tanto viral como celular⁽¹⁵⁾.

A vidarabina é nefrotóxica graças a sua má solubilidade em água, sendo que grandes quantidades de líquido precisam ser infundidos durante a sua administração intravenosa⁽³⁷⁾.

Atualmente a vidarabina só é usada em forma de pomada ocular, e em casos raros de resistência viral ao aciclovir.

Aciclovir (ACV)

O aciclovir foi desenvolvido em 1975⁽¹⁷⁾, como a primeira droga produzida especificamente para inibir a replicação viral⁽⁴⁶⁾.

O aciclovir também é um análogo de um nucleosídeo, a guanina, porém esta

droga apresenta características próprias que lhe fornecem o melhor índice terapêutico entre os antivirais e é a droga de eleição no tratamento de infecções causadas pelos herpesvírus⁽¹³⁾.

Para ter ação antiviral, o aciclovir (ACV) necessita ser ativado para a forma trifosfatada (ACV-TP), passando pela forma monofosfatada e bifosfatada. A grande vantagem do aciclovir é que a sua fosforilação inicial é realizada por uma enzima "produzida" pelos herpesvírus e presente em grande quantidade na célula infectada. Esta enzima, a timidina cinase, também é produzida, em menor quantidade, na célula normal.

Aparentemente, o aciclovir é impermeável à enzima celular e às concentrações de ACV trifosfato, a forma ativa, na célula infectada são 100 vezes maiores que na célula normal⁽¹⁸⁾.

Estas propriedades combinadas, geram uma excelente tolerância com baixa toxicidade às células normais. Para haver inibição da formação da cadeia do DNA em células não infectadas é preciso uma concentração de ACV 3.000 vezes superior àquela necessária para inibir o DNA da célula infectada⁽¹⁷⁾.

O complexo mecanismo de ação do aciclovir compreende 4 etapas, e baseia-se na maior afinidade da enzima polimerase viral pela forma trifosfatada do ACV. A polimerase fica depletada do sistema enzimático viral, por ligar-se fortemente e irreversivelmente ao ACV-TP, e a cadeia de DNA viral não se estende após a ligação do complexo ACV-polimerase. A falta de um radical hidroxila na estrutura do aciclovir impede o crescimento da cadeia de DNA.

As suscetibilidades à droga variam entre os herpesvírus, sendo que os vírus "herpes simplex" tipo 1 e 2 são os mais sensíveis. O vírus da varicela zoster é aproximadamente 10 vezes menos sensível ao ACV que ao HSV, necessitando dosagem máxima quando administrados por via oral (40 mg/kg/dia) para obter-se 50% de inibição^(7, 10). Citomegalovírus e

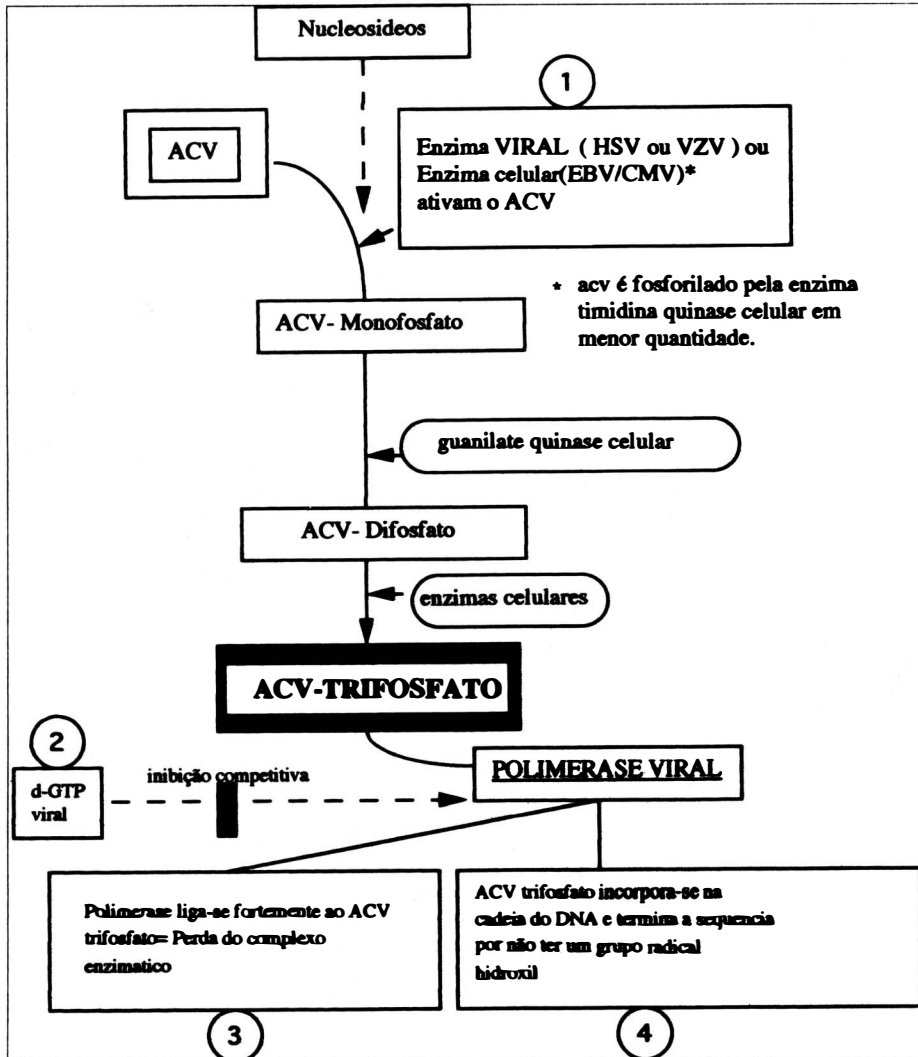


Figura 2 - Mecanismos de ação do aciclovir.

Epstein-Barr são praticamente resistentes às dosagens habituais por não produzirem quantidades suficientes da enzima timidina quinase (2).

Quando usado por via sistêmica, o aciclovir é indicado em casos de encefalite herpética, infecções genitais, orolabiais e na varicela em pacientes imunocomprometidos (16).

O ACV é eficaz no tratamento de úlceras herpéticas epiteliais (41), na manutenção profilática em pacientes com alta taxa de doença epitelial e/ou estromal recorrente e após ceratoplastia penetrante (3), e na uveíte herpética em associação com corticóide (8, 44).

Nos casos de reativação trigeminal do vírus do herpes zoster (VZV), o aciclovir é indicado para diminuir o tempo de cicatrização das lesões cutâneas e a presença e severidade do comprometimento ocular, principalmente quando utilizados durante as primeiras 72 horas do ataque de reativação do zoster. Doses orais de 4 gramas de aciclovir divididas em 5 doses diárias são indicadas nestes casos (7).

Entretanto, a aciclovir não provou ser eficaz na prevenção ou controle de neuralgia trigeminal pós-herpética, situação comumente encontrada em pacientes mais idosos. Uma síndrome re-

centemente descrita, conhecida como necrose aguda da retina, apresentou evidências de ser causada por vírus da família herpesvírus, principalmente o vírus da varicela-zoster (11). Aciclovir intravenoso (1.500 mg/m² por dia divididos em 3 doses), demonstrou eficácia na cicatrização mais rápida das lesões retinianas (4, 23). Apesar de ter poucas reações adversas descritas, como náusea, diarreia e cefaléia, efeitos colaterais mais graves como a elevação da creatinina sérica e obstrução de túbulos renais são relatados (41).

O aciclovir passa pela barreira hematocefálica e placentária, e sua segurança para o uso em gestantes ou neonatos ainda não foi estabelecida (53).

Este agente pode ser considerado como um viroestático, pois não tem atividade contra vírus que estejam em fase de latência (42).

Bromovinildeoxiuridina (BVDU)

Este composto, similar ao IDU, é uma pirimidina sintética que apresenta um átomo de bromo em sua cadeia.

Como o aciclovir, necessita ser ativado por enzimas codificadas pelo herpesvírus, apresentando excelente atividade contra HSV tipo 1 e 2, sem afetar a cadeia de DNA celular de células não-infectadas. Penetra satisfatoriamente em córneas com epitélio intacto e doses terapêuticas podem ser encontradas no aquoso após administração tópica e sistêmica (oral) (38, 39).

Ganciclovir

Ganciclovir (dihidroxiipropoximetilguanina) também é um análogo do nucleosídeo guanina com mecanismo de ação similar ao aciclovir. Este composto apresenta maior atividade contra o citomegalovírus (CMV), sendo cerca de 10 vezes mais efetivo que o aciclovir (48).

Apesar de ser ativado por enzimas virais, o ganciclovir acumula-se em células normais com grande toxicidade.

TABELA DE DOSAGENS RECOMENDADAS PARA INFECÇÕES VIRAIS
(Adaptada de Teich et al.⁵³)

| VIRUS | DROGA | DOSAGEM |
|--|------------------------------|--|
| CMV <i>Retinite por CMV</i> | Foscarnet | 60 mg/Kg IV 8/8 hs por 14 dias (indução) 90-120 mg/Kg por dia (manutenção) |
| | Ganciclovir | 5 mg/Kg IV 12/12 hs por 14 dias (indução) 5 mg/Kg por dia por 7 dias (manutenção) |
| HERPES SIMPLEX <i>Cerátite epitelial</i> | ACV, TFT, IDU, Vidarabina | ACV pomada a 3% - 3 a 5 vezes ao dia TFT - 9 vezes ao dia |
| | ACV | dosagem ideal desconhecida |
| | ACV | dosagem ideal desconhecida |
| HERPES ZOSTER <i>Varicela em imunocomprometidos</i> <i>Zoster em imunocomprometidos</i> <i>Zoster em imunocompetentes</i> <i>Necrose aguda de retina</i> (HSV-1, HSV-2, VZV) | ACV | 500 mg/m ² IV cada 8 horas por 7 dias |
| | ACV | 10-12 mg/Kg IV cada 8 horas |
| | Foscarnet (sob investigação) | 40 mg/Kg IV cada 8 Hs |
| | ACV | Oral-800 mg 5 vezes ao dia por 7 dias |
| | ACV | 500 mg/m ² IV cada 8 horas por 7 a 10 dias |

ACV - Aciclovir TFT - Triflurotimidina IDU - Idoxuridina CMV - Citomegalovirus

Estudos histopatológicos e com microscopia eletrônica, demonstram a persistência de partículas virais em retinas tratadas com ganciclovir⁽⁴³⁾. Acredita-se que exista uma inibição à polimerase do CMV que limita a síntese de DNA viral e que com a retirada do ganciclovir, reinicia-se a produção de partículas infectantes.

Esta droga é carcinogênica, embriotóxica e causa supressão reversível da medula óssea em 25% dos casos⁽²⁴⁾.

Em oftalmologia, seu uso está restrito a casos graves de retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos. Aproximadamente 20% de pacientes aidéticos apresentaram manifestações oculares por infecções causadas pelo CMV⁽⁴⁷⁾. Os resultados demonstram que 80% dos pacientes estabilizam a acuidade visual com duas semanas de tratamento, porém, devido a sua intensa mielotoxicidade, o uso de ganciclovir dificulta a administração concomitante de AZT em pacientes HIV positivos⁽³⁵⁾.

Foscarnet

Foscarnet, um análogo do pirofosfato, isolado em 1979 por Helgstrand, é um agente antiviral com mecanismo de ação totalmente diferente de qualquer droga atualmente em uso⁽²²⁾.

Ao invés das drogas análogas de nucleosídeos, o foscarnet não necessita ser ativado por enzimas virais ou celulares. Seu mecanismo de ação é a ligação direta com a enzima polimerase, inibindo-a sem competir com os nucleosídeos. O composto formado tem ação contra todos os vírus da família do Herpes inclusive o Herpes simplex tipo 6, e parece inibir outros complexos enzimáticos, como por exemplo a transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)⁽³⁴⁾.

Foscarnet é uma droga de difícil manuseio. As concentrações após a administração oral são baixas. As infusões intravenosas levam a quelação de diversos íons, como cálcio e magnésio, com alterações importantes no metabo-

lismo e insuficiência renal em 10% dos pacientes⁽¹⁴⁾.

Apesar de apresentar os mesmos resultados terapêuticos que o Ganciclovir esta droga é menos mielotóxica, permitindo seu uso com o AZT em pacientes com retinite por CMV e AIDS⁽²⁶⁾.

Um estudo recente demonstrou o sucesso do Foscarnet no tratamento de infecção a vírus resistentes ao aciclovir⁽⁶⁾.

Zidovudine (AZT)

Esta droga é um dideoxynucleosídeo sintético, elaborado em 1985 como droga antitumoral e que demonstrou atividade contra o vírus da imunodeficiência adquirida⁽³³⁾. A vida média de pacientes infectados com o HIV elevou-se de menos de 9 meses para mais de 2 anos após⁽⁴⁰⁾ o aparecimento do AZT.

O AZT é fosforilado em várias etapas, em células infectadas e normais. Sua forma trifosfatada inibe competitivamente a enzima transcriptase reversa, a enzima que transforma o RNA viral em uma cadeia de DNA que será incorporada futuramente ao DNA celular.

AZT é ativo contra o HIV e Epstein-Barr, sendo útil no tratamento de pacientes com AIDS e doenças relacionadas ao complexo da AIDS. Sua rápida meia-vida plasmática dificulta a obtenção de concentrações ideais, e a anemia e neutropenia causadas pelo AZT frequentemente forçam sua retirada do esquema terapêutico⁽³³⁾.

Didanosina

Como o AZT, a didanosina é um dideoxynucleosídeo, desenvolvido em 1990 e liberado para o tratamento da AIDS no final de 1991. A forma ativa ou didanosina trifosfato age da mesma forma que o AZT (competindo com a enzima transcriptase reversa), porém apresenta meia-vida de 8 a 12 horas e alguma atividade contra vírus AZT-resistentes⁽⁹⁾.

Efeitos colaterais como neuropatia periférica e pancreatite já apareceram na literatura e sugerem uma toxicidade moderada desta droga ⁽⁹⁾.

IMUNOMODULADORES

Literalmente, imunomoduladores são substâncias capazes de modificar a resposta imune de células competentes através de sinais bioquímicos ⁽⁵⁴⁾.

Os imunomoduladores são compostos administrados com a esperança de restaurar ou aumentar a resposta imune a doenças infecciosas e tumorais.

Fatores de transferência, interleucina 6 e fatores de necrose de tumores, são exemplos de imunomoduladores utilizados experimentalmente no tratamento de infecções virais ⁽²⁰⁾.

Interferons, descritos inicialmente por Isaacs e Lindenmann em 1957, são pequenas proteínas elaboradas por células nucleadas em resposta a uma infecção viral. Existem 3 grandes classes de interferons: alfa ou interferon de leucócitos, beta ou interferon de fibroblastos e gama ou interferon imune.

A eliminação do interferon confere propriedades bioquímicas a outras células não infectadas, tornando-as resistentes à invasão viral ^(25, 27).

Estes compostos tem atividade antiproliferativa e funções reguladoras de crescimento e de diferenciação das células ⁽²⁷⁾.

Após grande entusiasmo inicial, atualmente o interferon vem sendo usado apenas para o tratamento da hepatite B ⁽¹²⁾.

NOVOS AGENTES

BV-Ara-U

O BV-Ara-U é um composto semelhante ao aciclovir (análogo da timidina), que apresenta uma atividade 1.000 vezes maior contra o vírus da varicela-zoster que o ACV ⁽³⁶⁾.

Toxicidade para a célula normal só é

encontrada com concentrações 1 milhão de vezes superior àquelas necessárias para o tratamento da célula infectada, sendo esta, uma droga promissora no tratamento de infecção pelo VZV.

CONCLUSÕES

Apesar do lento progresso inicial, a última década tem mostrado rápidos avanços no desenvolvimento de agentes antivirais. Processos metabólicos virais estão sendo descobertos e usados como alvo dos novos compostos.

Resistência aos agentes antivirais conhecidos, tem sido relatada para todos os grupos de vírus, porém só são preocupantes como causa de falha do tratamento em pacientes imunocomprometidos.

A pesquisa de novos métodos de eliminação intracelular de drogas, como os lipossomos, ampliará a eficácia e segurança dos medicamentos antivirais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARONSON, S.; MOORE, T. - Antiviral properties of idoxuridine during steroid treatment of herpes stromal keratitis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1970; 173:96-101.
- BALFOUR, H.; BEAN, B.; MITCHELL, C.; SACHS, G.; BOEN, J.; EDELMAN, C. - Acyclovir in immunocompromised patients with cytomegalovirus disease. *Am. J. Med.* 1982; 73 (suppl.1A): 241-248.
- BEYER, C.; ARENS, M.; HILL, G.; ROSE, B.; BEYER, L. - Oral acyclovir reduces the incidence of recurrent herpes simplex keratitis in rabbits after penetrating keratoplasty. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107:1200-1205.
- BLUMENKRANZ, M.; CULBERTSON, W.; CLARKSON, J. - Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology* 1986; 93:296-300.
- BOSTON INTERHOSPITAL VIRUS STUDY GROUP AND THE NIAID-SPONSORED COOPERATIVE ANTIVIRAL CLINICAL STUDY - Failure of high-dose 5-iodo-2'-deoxyuridine in the treatment of herpes simplex virus encephalitis. Evidence of unacceptable toxicity. *Repost*, 1975.
- CHATIS, P.; MILLER, C.; SCHAGER, L.; CRUMPACKER, C. - Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with AIDS. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:297-300.
- COBO, L.; FOLKS, G.; LIESEGANG, T.; LASS, J. - Oral acyclovir in the treatment of acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1985; 93:763-767.
- COLLUM, L.; LOGAN, P.; RAVENSCROFT, T. - Acyclovir (Zovirax) in herpetic disciform keratitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67:115-118.
- COOLEY, T.; KUNCHES, L.; SAUNDERS, V.; RITTER, J.; PERKINS, C.; McLAREN, R. - Once-daily administration of 2'-3' dideoxyinosine in patients with AIDS or AIDS-related complex. *New. Engl. J. Med.* 1990; 322:1340-1345.
- CRUMPACKER, C.; SCHNIPPER, L.; ZAIA, J.; LEVIN, M. - Growth inhibition by acycloguanosine of herpes isolated from human infections. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1979; 15:642-645.
- CULBERTSON, W.; BLUMENKRANZ, M.; PEPOSE, J.; STEWART, J.; CURTIN, V. - Varicella zoster virus is a cause of acute necrosis syndrome. *Ophthalmology* 1986; 93:559-569.
- DAVIS, G.; HOOFNAGLE, J. - Interferon in viral hepatitis: role in pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1986; 6:1038-1041.
- DeCLERCK, E.; DESCAMPS, J.; VERHERST, G.; WALKER, R.; JONES, A. - Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. *J. Infect. Dis.* 1980; 141:563-574.
- DERAY, G.; MARTINEZ, F.; KATLAMA, C. B. M. L.; BEAUFILS, H.; DANIS, M. - Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am. J. Nephrol.* 1989; 9:316-321.
- DRACH, J. - Targets for the design of antiviral agents. In: DeCLERCK, E. ed. *Purine nucleoside analogs as antiviral agents*. New York: Plenum press, 1983:231-257.
- DUNKLE, L.; ARVIN, A.; WHITLEY, R. - A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:1539-1544.
- ELION, G.; FURMAN, P.; FYFE, J.; DE MIRANDA, P.; BEAUCHAMP, L.; SCHAFFER, H. - Selectivity of action of an antiherpetic agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977; 74:5716-5720.
- FURMAN, P.; SAINT-CLAIR, M.; FYFE, J. - Inhibition of herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine and its triphosphate. *J. Virol.* 1979; 32:72-79.
- GAURI, K. - Anti-herpesvirus polychemotherapy. *Adv. Ophthalmol.* 1979; 38:151-160.
- GERSHON, A.; STEINBERGER, S.; BRUNELL, P. - Zoster immune globulin. A further assessment. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290:243-245.
- HEIDELBERGER, C.; KING, D. - Trifluorothymidine. *Pharmacol. Ther.* 1979; 6:427-431.
- HELGSTRAND, E.; ERICSON, B.; JOHANSSON, N. et al. - Trisodium phosphonate, a new antiviral compound. *Science* 1979; 201:819-821.
- HIRST, L.; BEYER, T.; WATERS, D.; FLEISHMAN, J. - Successful management of acute retinal necrosis with intravenous acyclovir. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 19:445-448.
- HOLLAND, G.; SALAMOTO, M.; HARDY, D.; SIDIKARO, Y.; KREIGER, A.; FRENKEL, L. - Treatment of cytomegalovirus retinopathy in patients with AIDS. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104:1794-1800.
- ISSACS, A.; LINDENMANN, J. - Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. London Ser.* 1957; 147:258-267.
- JACOBSON, M.; O'DONNELL, J.; MILLS, J. - Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob. Agents Chem.*

- mother. 1989; 33:736-741.
27. JOKLIK, W. - Interferons. In: KNIPE, D., ed. *Fields Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1990: 383-410.
 28. KAPLAN, A.; BEN-PORAT, T. - Mode of antiviral action of 5-ioduracil deoxyriboside. *J. Mol. Biol.* 1966; 19:320-329.
 29. KAUFMAN, H. - Chemotherapy of herpes keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1963; 2:504-508.
 30. KAUFMAN, H. - *In vivo* studies with antiviral agents. *Ann. NY Acad.* 1965; 130:168-173.
 31. KAUFMAN, H.; MARTOLA, E.; DOHMAN, C. - Use of 5-iodo-2' deoxyuridine (IDU) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 1962; 68:235-239.
 32. KLUG, G. - Architectural design of spherical viruses. *Nature* 1983; 303:373-401.
 33. LARDER, B.; CHESEBRO, B.; RICHMAN, D. - Susceptibilities of zidovudine-susceptible and -resistant human immunodeficiency virus isolates to antiviral agents determined by using a quantitative plaque reduction assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34:436-441.
 34. LARSSON, A.; OBERG, B. - Selective activity of herpesvirus DNA synthesis by Foscarnet. *Antiviral Res.* 1981; 1:55-62.
 35. LASKIN, O.; CEDERBERG, D.; MILLS, J.; ERON, L.; MILDVAN, D.; SPECTOR, S. - Ganciclovir for the treatment and suppression of serious infection caused by cytomegalovirus. *Am. J. Med.* 1987; 83:201-207.
 36. MACHIDA, H.; KUKINAKA, A.; YOSHINO, H. - Inhibitory effects of antiherpesviral thymidine kinase analogs against varicella-zoster virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 21:358-361.
 37. MARKER, S.; HOWARD, R.; GROTH, K.; MASTRI, A.; SIMMONS, R.; BALFOUR Jr., H. - A trial of vidarabine for cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Arch. Int. Med.* 1980; 140:1441-1444.
 38. MAUGDAL, P.; DeCLERCK, E.; DESCAMPS, J. - Experimental herpes simplex stromal keratitis: influence of treatment with topical bromovinyldeoxyuridine and trifuridine. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100:653-660.
 39. MAUGDAL, P.; DeCLERCK, E.; MISSOTTEN, L. - Efficacy of bromovinyldeoxyuridine in the treatment of herpes simplex virus and varicella-zoster virus eye infections. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ANTIVIRAL COMPOUND AND WOUND HEALING. HAMBURG, 1983.
 40. MOORE, R.; HIDALGO, J.; SUGLAND, B. - Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324:1412-1416.
 41. PAVAN-LANGSTON, D.; CAMPBELL, L.; LASS, J. - Acyclovir antimetabolite therapy of experimental herpes simplex keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 86:618-623.
 42. PAVAN-LANGSTON, D.; PARK, N.; LASS, J. - Herpetic ganglionic latency: Acyclovir and vidarabine therapy. *Arch. Ophthalmol.* 1979; 97:1508-1510.
 43. PEPOSE, J.; NEWMAN, C.; BACH, M. - Pathologic features of cytomegalovirus retinopathy after treatment with the antiviral agent ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94:414-424.
 44. PORTER, S.; PATTERSON, A.; KHO, P. - A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1990; 74:283-285.
 45. PRUSSOFF, D. - Synthesis and biological activity of iododeoxyuridine, an analog of thymidine. *Biochem. Biophys. Acta* 1959; 32:295-296.
 46. SCHAEFFER, H.; BEAUCHAMPS, J.; DE MIRANDA, P.; ELION, G.; BAUER, D.; COLLINS, P. - 9-(2-hydroxyethylxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes simplex group. *Nature* 1978; 272:583-585.
 47. SHUMAN, J.; ORELLANA, J.; FRIEDMAN, A. - Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Surv. Ophthalmol.* 1987; 31:384-410.
 48. SMEE, D.; MARTIN, J.; VERTHEYDEN, J.; MATTHEWS, T. - Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside guanine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 30:676-682.
 49. SPEAR, P. - Herpesviruses: Cell membrane and viral envelopes. *Virology* 1980; 2:709-715.
 50. SPEAR, P.; ROIZMAN, B. - Proteins specified by herpes simplex virus: V. Purification and structural proteins of the herpes virion. *J. Virol.* 1972; 9:143-146.
 51. STUART-HARRIS, C. - Antiviral chemotherapy. London: Academic Press, Ltd, 1983:1-12 (Oxford) Problems of antiviral chemotherapy.
 52. TAMM, I. - Symposium on the experimental pharmacology and clinical use of antimetabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1960; 1:777-782.
 53. TEICH, S.; CHEUNG, T.; FRIEDMAN, A. - Systemic antiviral drugs used in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 1992; 37:19-53.
 54. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a WHO informal consultation on preclinical and clinical aspects of the use immunomodulation in HIV infections. *Report*, 1989.

XXVII INTERNATIONAL CONGRESS OF OPHTHALMOLOGY

June 26-30, 1994 - Toronto, Ontário, Canadá

O Conselho Brasileiro de Oftalmologia, representante do Brasil junto ao **INTERNATIONAL CONGRESS OF OPHTHALMOLOGY**, vem convidar a todos para participarem do referido Congresso.

MAIORES INFORMAÇÕES PODEM SER OBTIDAS NO CBO OU:

ICO Secretariat,
275 Bay Street,

Ottawa, Canada K1R-5Z5

Tel: (613) 232-8288 - Fax: (613) 236-2727