VOLUME 2 02/ RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Maio > Agosto 2006

Diversidade genotípica do HIV: Experiência de um centro nacional

/28



/06 Complicações renais da infecção por VIH

/14 Reacções adversas a antiretrovirais na criança
Estudo retrospectivo 1992-2003

/19 Anti-retrovírico inibidor da fusão – Enfuvirtida

/24 Abordagem de doentes com hepatite C e transaminases normais

www.spdi.org
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica



FUZEON®
enfuvirtida
Bloquear a fusão. Redefinir expectativas

Na resposta à terapêutica com **enfuvirtida** foram identificados, nos estudos TORO 1 e TORO 2, **quatro factores de bom prognóstico:**[1]

- Número basal de linfócitos CD4>100/cel/mm³
- Carga vírica basal <100.000 cópias/ml
- <10 ARVs prévios
- 2 ou mais ARVs activos no esquema terapêutico de base

1. Montaner J, et al. Analysis of virological response of enfuvirtide on TORO - implications for patient management. 2nd IAS 2003. Paris, France. Abstract 116
Walmsley S, et al. Efficacy of enfuvirtide in subgroups of patients through 48 weeks of the therapy in the TORO trials. 9th EACS 2003. Warsaw, Poland. Poster. 73/15

Virologia Roche pela Vida

10 Rochenet

Roche

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Estrada Nacional 249 - 1
2720-413 Amadora
Tel. +351 21 425 70 00
Fax +351 21 418 66 77

RCM incluído nesta publicação. Medicamento sujeito a receita médica.

ARVs = anti-retrovíricos

Set.2006-833

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 2, N.º 2, Maio > Agosto de 2006 Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clinica
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdimc@gmail.com

/ Director
Prof. Meliço Silvestre

/ Design e Paginação
Fábrica Mutante

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

/ Assinatura Anual
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: Janeiro/Abril, Maio/Agosto e Setembro/Dezembro) excluida do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º8/99 de Junho de 1999.

Reservados todos os direitos, de acordo com o lei.
Copyright SPDI.

Corpos Gerentes da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Rui Sarmento e Castro
Vice-Presidente - Dr. Rui Corte-Real
Secretário - Prof. António Sarmento
Tesoureiro - Dr. Kamal Mansinho
Vogal - Mestre Joaquim Oliveira

/ Mesa da Assembleia-Geral
Presidente - Prof. Meliço-Silvestre
Vice-Presidente - Prof. Saraiva da Cunha
Secretário - Dr. António Vieira
Secretário - Dra. Célia Oliveira

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Francisco Antunes
Relator - Dra. Maria João Águas
Vogal - Dr. João Machado

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Carvalho Araújo

/ Conselho Redactorial
Dr. Fernando Maltez
Dr. Germano do Carmo
Prof. Melo Cristino
Prof. Henrique Lecour
Dr. Kamal Mansinho
Prof. Saraiva da Cunha

/ Comissão Executiva
Dr. António Vieira
Dr. Germano do Carmo
Dr. Kamal Mansinho
Prof. Saraiva da Cunha

/ Conselho Científico
Dr. Abilio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Prof. A. Meliço Silvestre (Coimbra)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Prof. António Sarmento (Matosinhos)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Armando Porto (Coimbra)
Prof. Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Cerqueira Magro (Porto)
Prof. David Morais (Évora)
Prof. F. Carvalho Araújo (Lisboa)
Dr. Fermando Maltez (Lisboa)
Prof. Francisco Antunes (Lisboa)
Dr. Germano do Carmo (Lisboa)
Prof. Henrique Lecour (Porto)
Prof. J. Mello Vieira (Lisboa)
Prof. J. Saraiva da Cunha (Coimbra)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dr. Kamal Mansinho (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Melo Cristino (Lisboa)
Prof. Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)
Prof. Rui Sarmento e Castro (Porto)

/ In Memoriam
Prof. Francisco Cambournac
Dr. José Luís Champalimaud
Prof. Júlio Machado Vaz
Prof.ª Laura Ayres
Prof. R. Carrington da Costa
Dr. Rui Dias de Sousa

02/RPDI
Maio > Agosto de 2006



EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 Importância das hepatites B e C na prática clínica corrente do tratamento dos infectados por VIH
Francisco Antunes

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

06 Complicações renais da infecção por VIH
A. R. Cardoso · F. Borges · K. Mansinho

14 Reacções adversas a antiretrovirais na criança
Estudo retrospectivo 1992-2003
/ Carla Santos / Sara Martins / José G. Marques / Filipa Prata / Ana Mouzinho / Paula Valente

19 Anti-retrovírico inibidor da fusão – Enfuvirtida
/ Manuela Doroana

ARTIGO DE OPINIÃO / *OPINION ARTICLE*

24 Abordagem de doentes com hepatite C e transaminases normais
/ Fernando Ramalho

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

28 Diversidade genotípica do HIV: Experiência de um centro nacional
/ José Poças

CARTAS AO EDITOR / *LETTERS TO THE EDITOR*

34 Infecção por *Streptococcus suis*
Uma causa rara de meningite no homem
Fernando Guimarães

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

35 Sociedade Ibero-americana de Infecciologia
Um partilhar de conhecimentos e de experiências
/ Henrique Lecour

36 Agenda / *Notebook*

37 Forum

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Importância das hepatites B e C na prática clínica corrente do tratamento dos infectados por VIH



Prof. Doutor Francisco Antunes
Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa e Chefe de Serviço de Infecciologia do Hospital de Santa Maria.

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) partilha as mesmas vias de transmissão que os vírus da hepatite B (VHB) e hepatite C (VHC), o que justifica a frequência das co-infecções (co-infectados por VHC de 33% e co-infectados por VHB de 9%). A partir do momento em que o acesso à terapêutica anti-retroviral de alta potência (HAART) se generalizou, o risco da ocorrência das infecções oportunistas (IOs) associadas à SIDA reduziu-se drasticamente, bem como a respectiva mortalidade, começando a emergir doenças como consequências dos efeitos colaterais dos anti-retrovirais e as doenças hepáticas, particularmente nos co-infectados pelos VHC e VHB. Nestes, o aumento substancial da sobrevida (pela eficácia da HAART) tornou a morbi-mortalidade, por doença hepática associada aos VHC e VHB, um dos aspectos clínicos mais relevantes nos infectados por VIH.

A infecção por VIH agrava, substancialmente, a história natural da infecção por VHC (a taxa de cirrose é duas a cinco vezes superior à dos mono-infectados, o tempo de evolução para cirrose é mais curto, inferior a metade, isto é, de sete a 14 anos e a velocidade da progressão da fibrose é mais rápida). Por estas razões, verifica-se, nos co-infectados VHC-VIH, maior frequência de cirrose, de descompensações hepáticas, de carcinomas hepatocelulares e de mortalidade associada à doença hepática. A co-infecção VHC-VIH reduz a sobrevida dos doentes em insuficiência hepática terminal, tornando-os candidatos ao transplante hepático.

Infelizmente, apesar destes conhecimentos, não só em Portugal, mas, também, na Europa Ocidental o número de doentes em tratamento (ou tratados) da infecção por VHC é reduzido, tendo em conta o número total de co-infectados, apesar de estar disponível uma terapêutica relativamente eficaz e de duração limitada no tempo e de se saber que, em caso de erradicação do VHC, os efeitos secundários e as interacções medicamentosas dos anti-retrovirais diminuem substancialmente, principalmente no que se refere à hepatotoxicidade. Assim, as boas práticas clínicas tornam mandatório o tratamento destes doentes, na altura mais apropriada, para obstar à evolução para as formas graves da infecção crónica por VHC.

ARTIGO DE REVISÃO *REVIEW ARTICLE*

Complicações renais da infecção por VIH

/ **A. R. Cardoso**
Interna do Internato Complementar de Medicina Interna – Hospital Nossa Senhora da Graça, Tomar
Estágio de Infecciologia – Serviço de Infecciologia e de Medicina Tropical – Hospital de Egas Moniz, SA

/ **F. Borges**
Assistente Graduado de Infecciologia – Serviço de Infecciologia e de Medicina Tropical – Hospital de Egas Moniz, SA

/ **K. Mansinho**
Director do Serviço de Infecciologia e de Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz, SA

* Autor correspondente:
Ana Rita Cardoso
Serviço de Medicina Interna – Ala Poente
Hospital Nossa Senhora da Graça
Avenida Maria de Lourdes de Mello e Castro
2304-909 TOMAR
Tel: 249-320100
E-mail: rita.card@hotmail.com

/ **Resumo**

A patologia renal é frequente no doente infectado por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e contribui de forma significativa para a sua morbilidade e mortalidade. A doença renal associada a VIH compreende um espectro de condições histopatológicas e clínicas que incluem os distúrbios mais comuns como as alterações do equilíbrio da água e dos electrólitos, a insuficiência renal aguda (IRA) e casos, mais raros, de nefropatias cristalinas e microangiopatias. Muitos dos fármacos usados no tratamento das doenças oportunistas e da própria infecção VIH são nefrotóxicos. Para além disso, o vírus tem sido associado a síndrome nefrótico relacionado com uma glomerulopatia específica com rápida progressão para doença renal terminal.

/ **Palavras-chave:** VIH1; nefropatia; rim; insuficiência renal.

/ ***Abstract***

Renal pathology is frequently found in patients with HIV infection and significantly contributes to morbidity and mortality. HIV-associated renal diseases represent a spectrum of clinical and histopathologic conditions that range from common fluid and electrolyte disturbances and acute renal failure, to rare cases of crystalline and microangiopathic nephropathies. Many of the drugs used for treating opportunistic diseases and HIV infection are nephrotoxic. In addition, the virus has been associated with a nephrotic syndrome related to a specific glomerulopathy with rapid progression to end stage renal disease.

/ ***Keywords:*** *HIV-1; nephropathy; kidney; renal failure.*

/ Introdução

A descrição de um novo síndrome renal, em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), foi relatada pela primeira vez em 1984. Nesta altura, o VIH ainda não tinha sido identificado como o agente etiológico deste síndrome e passaram-se vários anos até que este vírus fosse directamente implicado na patogénese das doenças renais.

Para além das nefropatias crónicas encontradas na população em geral, três síndromes clínico-patológicos têm estado mais associados à infecção por VIH. A Glomerulosclerose associada a VIH é a mais estudada dos três, a sua fisiopatologia permanece desconhecida, embora se admita que a infecção directa das células renais por aquele vírus pareça desempenhar um papel primordial. Pelo contrário, a insuficiência renal aguda e as perturbações do equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base ocorrem nas mesmas circunstâncias que as observadas em doentes sem infecção VIH, salientando-se o papel dos fármacos anti-retrovíricos e os prescritos para o

tratamento e profilaxia das doenças oportunistas.
À medida que se observa melhoria do prognóstico dos doentes com SIDA aumenta, também, a preocupação relacionada com o desenvolvimento das doenças renais – quer as, especificamente, associadas à infecção por VIH, quer as associadas à idade e a outros factores de risco de prevalência crescente tais como as doenças metabólicas, a hipertensão arterial (HTA) e a aterosclerose – reforçando-se a necessidade de uma melhor investigação e caracterização das nefropatias associadas a VIH.

/ Patologia renal sem relacção especifica com a infecção por VIH:

- **Insuficiência Renal Aguda:**

A IRA ocorre em cerca de 20% dos doentes com infecção por VIH hospitalizados[1], sendo mais frequente nos doentes críticos, com doenças neoplásicas e com infecções oportunistas, do que nos assintomáticos[2]. A sua incidência não parece estar aumentada em qualquer grupo demográfico particular[3] e a etiologia da IRA, nestes doentes, é semelhante à encontrada nos não infectados. A evolução clínica depende da causa subjacente, o mesmo acontecendo com o prognóstico que, habitualmente, é mais reservado. O tratamento e as indicações para terapêutica dialítica são também sobreponíveis[2].
A IRA pré-renal é sobretudo diagnosticada à data de admissão hospitalar[1]. A maioria dos casos ocorre em situações de hipovolémia[2,4], hipotensão, administração de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs)[1] e insuficiência cardíaca[2]. Nos doentes que desenvolvem IRA durante o internamento, é mais provável que se trate de IRA intrínseca. A etiologia mais frequente da IRA intrínseca, nos doentes com infecção por VIH, inclui a necrose tubular aguda isquémica (NTA), causada por hipovolemia, sépsis, shock e anoxia, e as causadas por nefrotoxinas endógenas e exógenas, entre as quais se encontram fármacos, tais como pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir, aciclovir, aminoglicosídeos e material de contraste radioactivo[1].
A nefrite intersticial pode estar associada à administração de fármacos (cotrimoxazol, dapsona, cidofovir, indinavir, rifampicina, rifabutina, cefalosporinas, cimetidina, fenitoína, AINEs[1,4,5,6,7]), a infecções bacterianas, virais (CMV) ou fúngicas (candidíase) e a doenças infiltrativas como linfomas e leucemias[2,8].
Embora as doenças glomerulares se traduzam, habitualmente, por síndromes crónicos, estas podem manifestar-se como glomerulonefrite rapidamente progressiva associada à formação de crescentes, demonstrada através de biópsia renal, e IRA[8].
Entre as causas pós-renais de IRA por obstrução vesical ou uretral, encontram-se a compressão extrínseca por tumores, gânglios linfáticos, fibrose retroperitoneal e a obstrução intrínseca associada a coágulos sanguíneos, fungos e cristais[4].
A precipitação intratubular de cristais pode, ocasionalmente, causar IRA e deve ser prevenida assegurando-se uma correcta hidratação aquando da administração dos fármacos a ela associados: indinavir[6,9,10], ritonavir[11], sulfadiazina[3,4,12] aciclovir[1,3,4], entre outros. Os cristais de ácido úrico que podem formar-se em consequência da hiperuricémia, frequentemente, associada ao síndrome de lise tumoral, devem ser prevenidos com a administração de alopurinol prescrita antes do tratamento oncológico, quando está indicada[2].

- **Insuficiência renal crónica:**

Para além das glomerulopatias associadas a VIH, que serão abordadas mais adiante, estão descritas outras lesões glomerulares secundárias, frequentemente relacionadas com comportamentos de risco que propiciam a transmissão da infecção por VIH[2].
A **glomerulosclerose focal e segmentar associada ao consumo endovenoso de heroína**, observada predominantemente na raça negra, caracteriza-se por síndrome nefrótico, hipertensão, rins pequenos na ecografia e progressão para insuficiência renal terminal (IRT) num período de 3 a 5 anos. Nestes últimos anos, a incidência desta patologia tem vindo a diminuir, porque a etiologia da glomerulosclerose tem sido mais frequentemente atribuída à própria infecção VIH, quando coexistem ambos os factores de risco.
As infecções pelos vírus da hepatite B (VHB) e, da hepatite C (VHC) e por Treponema *pallidum* podem complicar-se com quadros de **glomerulopatia membranosa**. A **glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I** é uma glomerulonefrite por imunocomplexos que pode estar associada a várias infecções (VHC e VHB, endocardite bacteriana), doenças sistémicas por imunocomplexos (LES, crioglobulinémia) e neoplasias malignas (leucemias e linfomas).
Apresenta-se, habitualmente, sob a forma de síndrome nefrótico, ou com hematúria e proteinúria não nefrótica e taxa de filtração glomerular (TFG) normal ou discretamente diminuída.
Na **nefropatia-tubulo-intersticial**, a apresentação típica com febre, erupção cutânea, eosinofilia periférica e eosinofilúria pode estar ausente[7] e, sobretudo, as causas não/farmacológicas têm apresentações mais arrastadas e crónicas. O quadro clínico depende, principalmente, do segmento tubular lesado (síndrome de Fanconi, a diabetes insípida nefrogénica (DIN e a acidose tubular renal distal)[8].
Para além dos agentes frequentemente envolvidos nas infecções urinárias altas e baixas, da população em geral, os agentes associados a infecções oportunistas sistémicas também podem **infectar, directamente, o parênquima renal**. Nestes casos, os sintomas da infecção sistémica tendem a predominar e a insuficiência renal é, frequentemente, ligeira. O diagnóstico baseia-se num elevado índice de suspeita clínica, no exame do sedimento urinário e nas culturas sendo o tratamento é prescrito de acordo com o agente infeccioso em causa (*CMV, Cryptococcus neoformans, Histoplasma* spp, *Candida* spp, *Mycobacterium tuberculosis, Aspergillus* spp)[2,8].
A **infiltração renal**, pode estar associada às doenças linfoproliferativas e ao sarcoma de Kaposi e, geralmente, a função renal

mantém-se inalterada a não ser que exista uma infiltração maciça com nefromegalia. Recorde-se que o linfoma pode apresentar-se como síndrome nefrótico associado a doença de lesões mínimas.

• Distúrbios do equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base

A hiponatremia é o principal distúrbio hidro-electrolítico encontrado nos doentes com infecção por VIH, sendo observada em cerca de 20-56% dos doentes hospitalizados[13,14]. A hipernatremia, as perturbações do equilíbrio do potássio e ácido-base estão referidas com alguma frequência quer associados a doenças oportunistas, quer à administração de fármacos (Figuras 1 e 2).

• Nefrotoxicidade associada a alguns fármacos frequentemente prescritos no tratamento de doentes com infecção por VIH

Indinavir é uma base pouco solúvel em soluções aquosas. A sua baixa solubilidade associada à elevada proporção de excreção renal (12% de indinavir não metabolizado), facilita a formação de cristais e cálculos. Nos doentes medicados com este fármaco, os cristais de indinavir são birrefringentes e em forma de placa estrelada e são eliminados pela urina, de forma contínua ou intermitente. Na maioria dos casos, a cristalúria é assintomática (encontrada em, aproximadamente, 67% dos doentes) e não parece ser preditiva do aparecimento de sintomas, não obrigando à suspensão do tratamento.

Em menor percentagem, a cristalúria pode acompanhar-se de disúria, urgência urinária, (possivelmente, por irritação da mucosa uretral e vesical) e lombalgia. Habitualmente, a lombalgia ocorre na ausência de nefrolitíase, podendo acompanhar-se de evidência imagiológica de defeitos parenquimatosos e insuficiência renal que melhora após aumento de ingestão hídrica, com ou sem a suspensão de indinavir. Postula-se que a existência de cristais no túbulo distal, onde a concentração urinária favorece a supersaturação, possa contribuir para o desenvolvimento da lombalgia. No entanto, desconhece-se se os indivíduos assintomáticos, ou com outra sintomatologia, desenvolvem lesões parenquimatosas semelhantes, ou se desenvolverão, mais tarde, défices crónicos da função renal.

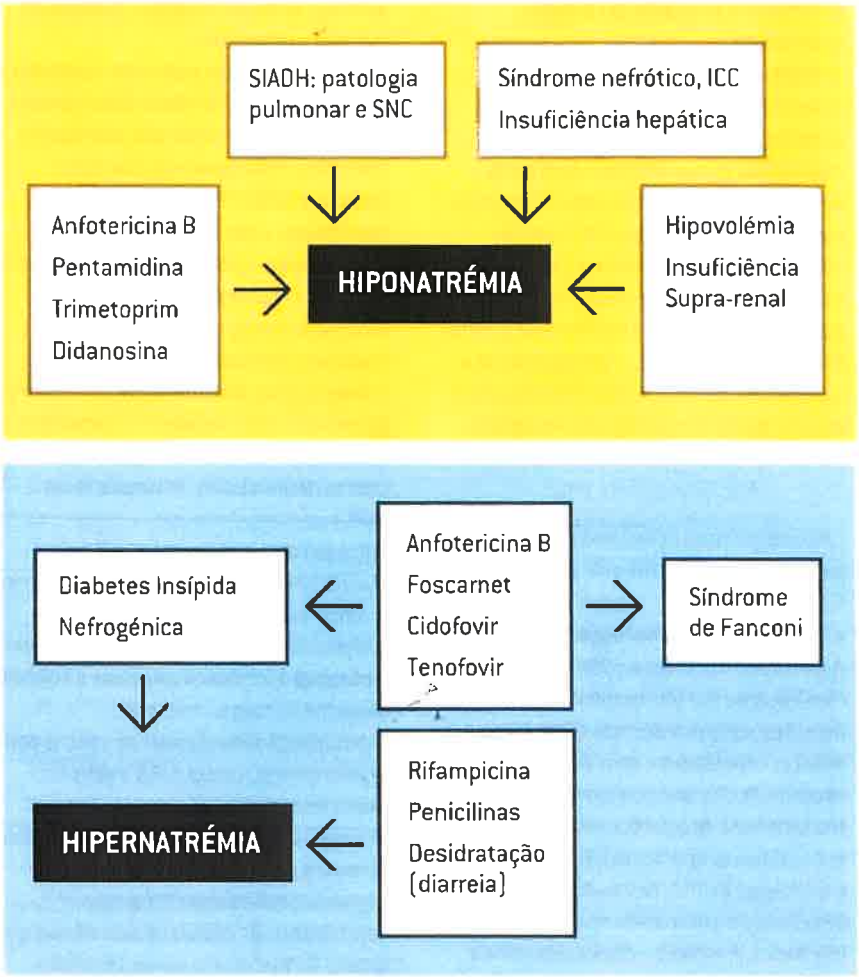
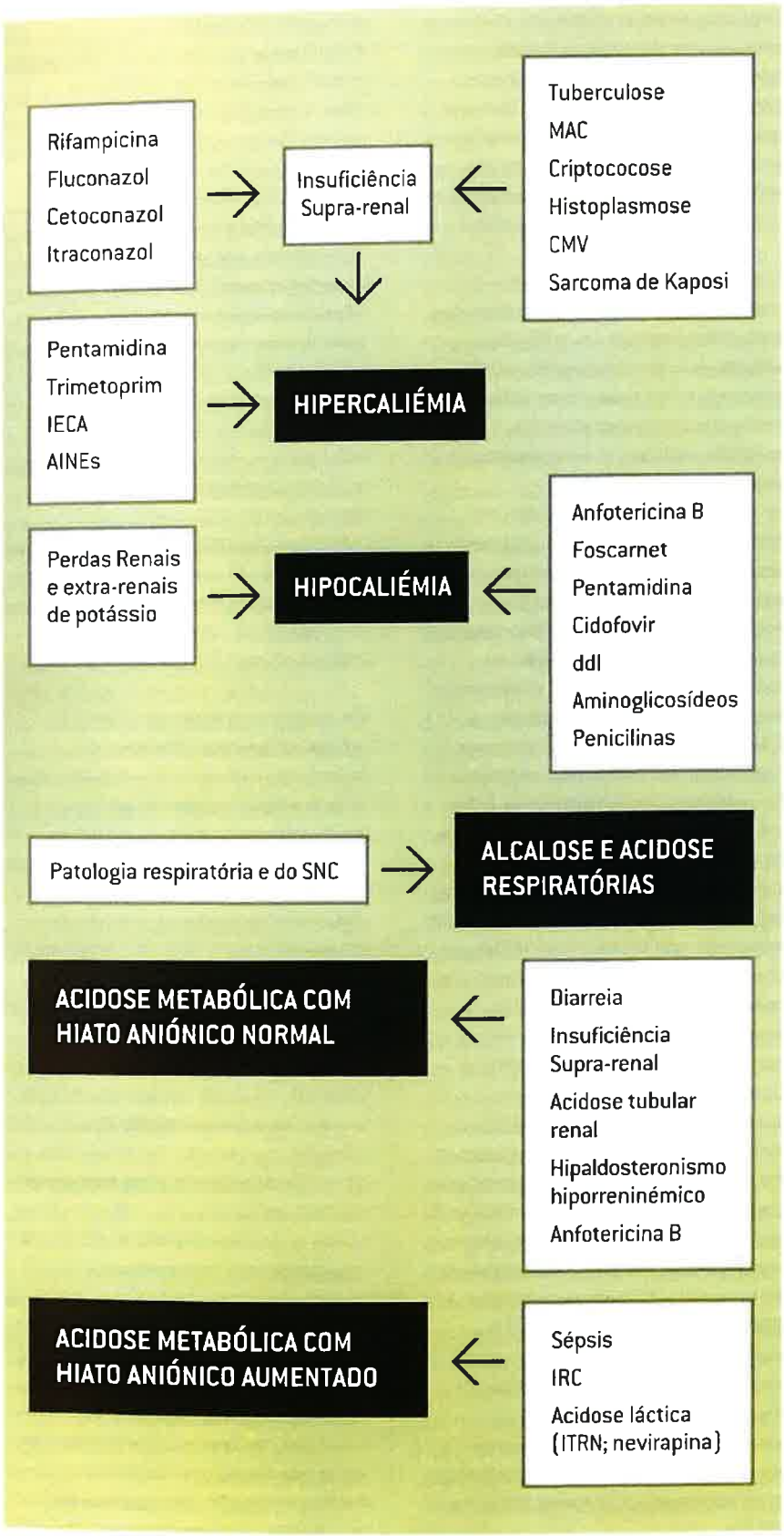


Figura 1: Revisão esquemática dos principais distúrbios do equilíbrio do sódio e da água encontrados nos doentes com infecção por VIH[1,2,8, 15-20].

A nefrolitíase afecta cerca de 4% dos doentes medicados com indinavir. Geralmente, os cálculos são constituídos por cristais de indinavir combinados com proteínas da matriz e, por vezes, oxalato e/ou fosfato de cálcio, os quais podem induzir uropatia obstrutiva e IRA[6,10]. Anomalias citológicas das células do epitélio de transição urinário, tais como hipercromatismo e polimorfismo nuclear, têm sido descritas em doentes tratados com indinavir[22]. Alguns doentes apresentam piúria assintomática, frequentemente associada a cristalúria, por vezes relacionadas com nefrite intersticial alérgica e nefrite intersticial crónica que pode evoluir para atrofia renal independentemente da suspensão, ou não, do fármaco[9,23,24].

Recentemente, foram relatados casos de IRA associados ao tratamento com **ritonavir.** A função renal tende a normalizar após a suspensão do fármaco e o mecanismo de toxicidade é ainda desconhecido, embora a formação de cristais e de cálculos renais pareça ser a causa mais provável[11,20,25,26].



Da mesma forma, foram descritos casos de lesão tubular renal – síndrome de Fanconi e diabetes insípida nefrogénica (DIN) associadas à administração de **tenofovir** e **ddI**[18,19,21,27].

A nefrotoxicidade de **cidofovir** manifesta-se por proteinúria e elevação da creatinina sérica em 39% e 12% dos casos, respectivamente[17], por quadros de DIN sem alterações laboratoriais premonitórias, de síndrome de Fanconi e de IR rapidamente progressiva e irreversível por nefrite intersticial[7,15,16].

O mecanismo de toxicidade das células tubulares é desconhecido. O probenecid parece competir com a captação e excreção activa de cidofovir ao nível do túbulo renal, contribuindo para diminuir a acumulação do fármaco nas células tubulares proximais[7] e para reduzir a sua nefrotoxicidade[17].

A administração de cidofovir está contra-indicada em doentes com creatininémia> 1.5 mg/dl, clearance da creatinina <55 ml/min, proteinúria> 100 mg/dl (++) e em doentes sob medicação nefrotóxica (que deve ser interrompida, pelo menos, 7 dias antes do início da terapêutica com cidofovir). A creatininémia e a proteinúria devem ser avaliadas 48 horas após a administração de cidofovir[5,16].

/ Patologia renal directamente associada à infecção por VIH

Três síndromes têm sido mais directamente relacionados com a infecção por VIH: a glomerulosclerose focal e segmentar, a doença por imunocomplexos e as microangiopatias trombóticas. Cada um destes síndromes tem apresentação clínica e características epidemiológicas próprias que podem contribuir para o diagnóstico diferencial. A biópsia renal é, frequentemente, necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo.

Figura 2: Revisão esquemática dos principais distúrbios do potássio e do equilíbrio ácido-base encontrados nos doentes com infecção por VIH[1,2,8,21].

• Glomerulosclerose associada a VIH (GSF-VIH)

A GSF-VIH é a mais comum das 3 nefropatias associadas a VIH, sendo encontrada em cerca de 10% dos doentes[28-30]. No entanto, reconhece-se que este facto pode estar relacionado com o maior número de biópsias renais efectuadas em doentes com síndrome nefrótico[31-33]. Nos Estados Unidos, em indivíduos afro-americanos com idades compreendidas entre os 20 e os 64 anos, esta entidade nosológica é a 3ª causa de insuficiência renal terminal (IRT), sendo responsável por cerca de 10% dos novos casos IRT.[34]

Embora a maioria dos doentes infectados por VIH apresente contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/μl[21,35,36], a GSF-VIH pode manifestar-se em qualquer fase da doença, incluindo o período de seroconversão[37].

Um estudo realizado em 1995 sugere alguma correlação entre o valor da carga viral e a incidência de doença renal, ainda que a relação causa-efeito não tenha sido verificada[38].

Apesar desta doença ter sido descrita em todas as categorias de transmissão para a infecção por VIH, a grande maioria dos doentes são homens (relação de 10:1[21,29,34]) e de raça negra[28,36,39-42]. A causa para esta aparente predisposição para a doença renal nos doentes de raça negra com SIDA permanece desconhecida. De uma forma geral, a raça negra apresenta maior incidência de outras doenças renais (nefropatia diabética, nefropatia do lúpus, nefropatia por heroína, etc.) sugerindo predisposição genética para doença renal grave, independentemente, da sua etiologia[43].

Em alguns estudos, cerca de 50% dos doentes com GSF-VIH apresentam, em comum, história de consumo de drogas por via parentérica[21,28,29,34,41].

Contudo, os resultados destes estudos devem ser interpretados de forma cautelosa. Os seus métodos podem ter seleccionado doentes com doença mais grave, com nível socio-económico que lhes permite ter melhor acesso aos cuidados de saúde, ou com formas de doença mais atípica ou agressiva e, portanto, com maior probabilidade de serem observados pelo nefrologista e de realizar biópsia renal.

Uma vez que estes estudos não têm uma base populacional, não permitem estimar a proporção da população com infecção por VIH em risco de nefropatia, nem quantificar o risco em sub-populações específicas.

Clinicamente, a GSF-VIH apresenta-se como síndrome nefrótico com proteinúria, frequentemente, superior a 10 g/dia, hipoalbuminemia, sendo raro existir edema periférico, HTA e hipercolesterolemia. O sedimento urinário é inespecífico. Na ecografia observam-se rins aumentados e ecogénicos[1,21,28,31,33,39].

Os doentes não tratados evoluem em semanas a meses para IRT (8 a 16 meses em média)[4,28,35,38,39,41]. Esta evolução não parece estar relacionada nem com a contagem dos linfócitos T CD4+, nem com a carga viral, nem com o estádio da infecção por VIH, embora os doentes com história de consumo de drogas por via parentérica se apresentem com doença mais agressiva e com menor reserva renal[42].

Do ponto de vista histopatológico, a GSF-VIH caracteriza-se por glomerulosclerose focal e segmentar, associada a doença tubular microquística atingindo múltiplos segmentos do nefrónio e por um infiltrado intersticial com células inflamatórias que condicionam um aumento das dimensões renais. À microscopia óptica observa-se hipertrofia das células epiteliais viscerais com formação de pseudocrescentes na cápsula de Bowman. Uma variante colapsante, com glomérulos contraídos, membranas basais enrugadas e espaço de Bowman aumentado está frequentemente associada a doença glomerular e tubular. O lúmen dos capilares glomerulares encontra-se obliterado e contém células esponjosas, existe atrofia e dilatação microquística dos túbulos que, habitualmente, contêm material proteinácio, observa-se um infiltrado tubulo-intersticial composto, maioritariamente, por linfócitos T e macrófagos (característico da doença e achado notável, tendo em conta a depleção periférica de células T), edema intersticial e fibrose.

A imunofluorescência revela, frequentemente, deposição de IgM e de C3 e, mais raramente, C1q nas áreas de glomerulosclerose e no mesângio dos glomérulos não esclerosados. A microscopia electrónica demonstra hipertrofia das células epiteliais viscerais, transformação microvilosa e apagamento dos podócitos nos segmentos esclerosados e não esclerosados. Em mais de 90% das biópsias renais, dos doentes com GSF-VIH, identifica-se inclusões tubulo-reticulares no citoplasma das células glomerulares e de outras células endoteliais vasculares. Estas inclusões podem ser induzidas, *in vitro*, em linfócitos normais submetidos à acção de interferão alfa (IFN-α).

Quando comparados com os não infectados, a biópsia renal em doentes com infecção por VIH com glomerulopatia colapsante apresenta, mais frequentemente, inclusões tubulo-reticulares e alterações micro quísticas[4,21,28,31,32].

Em relação ao tratamento, a literatura médica apresenta poucos ensaios controlados e aleatorizados dirigidos para a definição dos benefícios de qualquer terapêutica para a GSF-VIH.

Com base na informação disponível, parece razoável orientar o tratamento para a diminuição da replicação viral, redução da progressão da doença renal e, se necessário, preparação para a terapêutica da DRT.

A relutância em prescrever corticóides, em doentes com SIDA, pelo risco de incremento da expressão de VIH, aceleração da progressão de sarcoma de Kaposi e de desenvolvimento das infecções oportunistas, tem limitado a sua utilização. No entanto, o seu emprego em doentes com pneumonia a *Pneumocystis carinii* ou trombocitopenia imune não se acompanhou de efeitos secundários importantes.

A constatação do benefício da corticoterapia, em doentes com síndrome nefrótico por GSF idiopática, levou à realização de vários estudos, cujos resultados parecem apoiar o benefício da prescrição de prednisolona[44,45] no tratamento da GSF-VIH. Sugere-se que o benefício da corticoterapia possa advir da

sua actividade anti-inflamatória, através da redução do intenso infiltrado de células T que é característico desta nefropatia. No entanto, serão necessários estudos adicionais que comprovem a eficácia e segurança desta estratégia terapêutica nestes doentes[43].

O tratamento com captopril e fosinopril tem contribuído para a diminuição do nível de creatininemia sérica e para a redução do risco de progressão da doença renal, em doentes com GSF-VIH.

O mecanismo de acção dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), nesta patologia, é desconhecido, especulando-se que resida em efeitos hemodinâmicos, controlo da passagem transglomerular de proteínas e inibição do factor transformador de crescimento beta (TGF-β)[4,46].

Embora não existam estudos bem controlados demonstrando os efeitos a longo prazo da terapêutica anti-retroviral (TAR), têm sido relatados vários casos em que a TAR contribuiu para a redução da proteinúria e para a melhoria da função renal e dos achados anatomo-patológicos da biópsia renal em alguns doentes com GSF-VIH[36,37,47,48].

Estes resultados estão de acordo com a hipótese de que esta patologia resulta de um efeito directo da expressão de VIH nas células renais.

A constatação dos potenciais benefícios da TAR sugere que esta possa ser a melhor estratégia disponível para o tratamento da GSF-VIH. Com base nestes dados, o início da TAR deve ser considerada em doentes com GSF-VIH, mesmo quando apresentam valores de CD4 superiores aos indicados nas recomendações terapêuticas[35,36,43].

• Doença renal por imunocomplexos associada a VIH (DIC-VIH): glomerulonefrite proliferativa, nefropatia mista esclerose--imunocomplexos e nefropatia IgA

Geralmente, a DIC-VIH apresenta-se numa frequência inferior à de GSF-VIH embora, em algumas séries, a sua ocorrência atinja 25-33% dos casos estudados[49].

A maioria destes doentes é de origem caucasiana, sugerindo, mais uma vez, a influência de factores do hospedeiro na expressão fenotípica da doença renal dos doentes com infecção por VIH. A escassez de estudos não permite ainda compreender, de forma clara, a possível relação entre a glomerulonefrite por imunocomplexos (IC) e a infecção por VIH, nem a influência desta patologia sobre a morbilidade e mortalidade dos doentes.

Clinicamente, ao contrário da GSF, na DIC-VIH tende a predominar a hematúria e a proteinúria não nefrótica, sendo a sua evolução mais indolente e com menor probabilidade de progressão para DRT, sobretudo nos doentes com Nefropatia por IgA[50].

Ao microscópio óptico, observam-se, ocasionalmente, crescentes fibrocelulares com células epiteliais viscerais proeminentes, dilatação tubular microquística, atrofia e infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos B.

A imunofluorescência revela depósitos de IgA, IgM, IgG, C3, C4 e C1q no mesângio e ao microscópio electrónico, encontram-se depósitos electro-densos subendoteliais, intramembranosos e mesangiais, sendo, ocasionalmente, observadas inclusões tubulo-reticulares nas células endoteliais.

Os estudos realizados sugerem a presença de depósitos de imunocomplexos como sendo o mecanismo inicial para o desenvolvimento de glomerulonefrite. Por outro lado, a inflamação glomerular pode não estar relacionada com o VIH e ser influenciada por reacções imunológicas anómalas associadas ou à infecção viral, ou secundárias a superinfecções. Foram demonstrados complexos IgA-p24, IgG-gp120 e IgG-p24 de VIH em doentes com glomerulonefrite. Os imunocomplexos podem ser ou circulantes e depositar-se a nível renal, iniciando o processo inflamatório, ou formados localmente, em resposta à presença do genoma de VIH no tecido renal[49].

Existem poucos estudos relativos ao tratamento da DIC-VIH. Parece haver algum benefício com a prescrição de tratamento anti-retrovírico, de IECA e corticóides[4].

• Microangiopatias trombóticas — Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) e Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)

São síndromes de etiologia desconhecida, caracterizados por anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal (mais expressivos no SHU), trombocitopenia (mais expressiva na PTT), febre e manifestações neurológicas, descritos na literatura com incidência crescente, em associação ~~à~~ com a infecção por VIH. Tal como acontece na forma idiopática, as microangiopatias associadas a VIH são mais frequentes em adultos jovens do sexo masculino (80%) predominando na raça caucasiana. A insuficiência renal é, habitualmente, ligeira e a proteinúria pode atingir valores nefróticos. O prognóstico é mais reservado que na forma idiopática, com taxas de mortalidade de 66 a 100%.

Em termos anatomo-patológicos, são encontradas plaquetas e fibrina nos capilares glomerulares, arteríolas renais e artérias interlobulares. As arteríolas apresentam edema endotelial, necrose fibrinóide e lesões em "casca de cebola". São encontrados depósitos de C1q, C3, C4, IgA, IgM e cadeias leves nos glomérulos. A microscopia electrónica revela inclusões reticulo-intersticiais nas células endoteliais.

Foi sugerido que proteínas citotóxicas e componenetes de VIH induzem apoptose das células endoteliais, através da expressão da molécula apoptótica Fas (CD95). O activador do plasminogénio tissular e o factor de crescimento básico fibroblástico estão também envolvidos na patogénese destes síndromes. O papel de VIH não é claro, sugerindo-se que pode desencadear lesão endotelial, promover a secreção de citocinas inflamatórias como factor de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina beta (IL-β), as quais, por sua vez, aumentam a expressão de moléculas de adesão, seguindo-se a retracção e descolamento do endotélio.

A deficiência do factor de von Willebran descrita em doentes infectados por VIH e com PTT pode promover a agregação plaquetária, conduzindo à microangiopatia trombótica[4,51].

O tratamento é semelhante ao das formas idiopáticas – plasmaferese, infusão de plasma, anti-plaquetares, corticóides, vincristina. Ainda que não tenha sido definido o papel da TAR no tratamento desta afecção, existem relatos que sugerem algum benefício potencial.-

- **Doença de Lesões Mínimas, Glomerulopatia membranosa e Glomerulopatia mesangio-proliferativa associadas à infecção por VIH têm sido raramente descritas[2,35,52].**

A **amiloidose**, em doentes com infecção VIH[35,52,53], é uma entidade rara, não deixando de ser surpreendente se tivermos em conta a propensão para infecções de repetição e a estimulação antigénica permanente que ocorre nestes doentes. Foram descritos 4 casos de glomerulopatia amiloidótica em doentes infectados por VIH, com uma evolução clínica que pode simular a da GSF[53]. A TAR, ao reduzir a frequência das infecções oportunistas e a estimulação antigénica, poderá, teoricamente, beneficiar estes doentes, sendo, no entanto, necessário realizar ensaios que comprovem esta hipótese.

/ Terapêutica de substituição

A incidência da insuficiência renal terminal (IRT) causada por doenças renais associadas a VIH diminuiu, pela primeira vez, em 1996, estabilizando-se nos anos seguintes. Estes dados parecem estar correlacionados com a crescente prescrição das novas estratégias de tratamento anti--retrovírico com combinações de, pelo menos, três fármacos. No entanto, se se tiver em atenção o aumento da longevidade dos doentes infectados por VIH, prevê-se que o número de casos de IRT aumente, exponencialmente, nos próximos 10 anos[34,35,52].

Nos anos 80, prognóstico dos doentes com infecção por VIH submetidos a hemodiálise era extremamente reservado, estando referidas taxas de longevidade, significativamente, mais baixas quando comparadas com os restantes hemodializados[29].

Os progresso das técnicas dialíticas e do tratamento da anemia, verificados durante os anos 90, contribuiram para o aumento da longevidade dos hemodialisados infectados por VIH, independentemente, de estarem ou não em tratamento com anti-retrovíricos[42,54].

A taxa de sobrevivência dos doentes com infecção por VIH, sob hemodiálise, parece ser influenciada pelo estádio da infecção viral e pela modalidade de diálise utilizada (hemodiálise *versus* diálise peritoneal)[55]. Num estudo publicado em 1990[42], a taxa de sobrevivência de doentes em estádio de SIDA, ao fim de um ano, foi de 16%, contrastando com 77% nos infectados sem SIDA. Num outro estudo, a contagem de células CD4+ <50 /µl mostrou ser um marcador de mau prognóstico, sobretudo, se associado a hipoalbuminemia <2.5 m/dl. Outros factores como a idade, sexo, raça e modo de aquisição da infecção não parecem influenciar o tempo de diálise[4].

/ Transplante renal

Em relação ao transplante renal, as preocupações existentes estão relacionadas com as implicações da terapêutica imunossupressora e dos seus efeitos adversos sobre a história natural dos doentes já por si imunodeprimidos.

Alguns centros nos EUA estão a iniciar ensaios que têm como objectivo determinar o efeito do transplante e da terapêutica imunossupressora em doentes infectados por VIH.

Nos doentes sem antecedentes de infecções oportunistas, com contagem de células CD4 +> 300/µL[21], com valores de carga viral abaixo do limiar de detecção e aderentes ao acompanhamento médico os resultados da transplantação renal e o impacte da quimioterapia imunossupressora parecem ser animadores[4].

/ Avaliação dos doentes infectados por VIH com doença renal

Embora não existam orientações práticas relativas à avaliação dos doentes com infecção por VIH e doença renal, parece ser apropriado verificar a existência de proteinúria na primeira avaliação e depois, anualmente, sobretudo nos grupos de maior incidência de patologia renal (ex: raça negra). Na presença de proteinúria, deve ser quantificada a proteinúria de 24 horas e realizados estudos serológicos para a hepatite B e C e sífilis. Perante proteinúria nefrótica ou deterioração progressiva da função renal está indicada a realização de biópsia renal, porque o resultado da histologia poderá contribuir para a definição da melhor estratégia terapêutica.

A ideia não-fundamentada que as manifestações clínicas das nosologias que envolvem o rim são homogéneas e não respondem à terapêutica, conduziu à relutância da realização de biópsias renais nestes doentes.

O aumento da longevidade dos doentes infectados por VIH, em conjunto com as complicações iatrogénicas metabólicas associadas à TAR e com o envelhecimento da população geral irão contribuir para o aumento da incidência da IRC no futuro próximo.

Neste sentido, é urgente desenvolver estudos clínicos que caracterizem melhor o espectro de doença renal associada à infecção por VIH e definir as melhores estratégias terapêuticas[36].

/ Bibliografia:

1. Rodriguez R, Humphreys M. Renal Complications of HIV Infection. Mandell: Principals and Practice of Infectious Diseases, 5ª ed. Churchill Livingstone, Inc Copyright 2000. Cap.19 p297-302

2. Claxton S, Marin D, Powdery W, et al. The Kidney in HIV Disease. Manual of HIV Therapeutics. 2ªed 2001. Lippincott Williams & Wilkins. P 130-134

3. Kimmel P. The Nephropathies of HIV Infection: Pathogenesis and Treatment. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2000; 9:117-122

4. Weiner J, Goodman J, Kimmel P. The HIV-Associated Renal Diseases: Current Insight Into Pathogenesis and Treatment. Kidney International, 2003; 63: 1618-1631

5. Bartlett J, Gallant J. Medical Management of HIV Infection. Ed. 2002-2003. Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases. P. 157-302

6. Kopp J, Miller K, Mican K, et al. Crystalluria and Urinary Tract Abnormalities Associated With Indinavir. Ann Inter Med, 1997; 127:119-126

7. Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco P, et al. Cidofovir-Induced End-Stage Renal Failure. Nephrl Dial Transplant, 2002 ; 17:148-149

8. Brady H, Brenner B. Disorders of Kidney and Urinary Tract. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K,

et al. Harrisons Principals of Internal Medicine, 14ª ed. McGraw-Hill Copyright 1998. Cap 10. p:1504-1505, 1536-1544, 1553-1558

9. Tashima K, Horowitz J, Rosen S. Indinavir Nephropathy. N Eng J Med, 1997; 336:138-139

10. Daudon M, Estepa L, Viard J, et al. Urinary Stones in HIV-1-Positive Patients Treated With Indinavir. The Lancet, 1997 ; 349:1294-1295

11. Duong M, Sgro C, Grappin M, et al. Renal Failure After Treatment With Ritonavir. The Lancet, 1996; 348:693

12. Simon D, Brosius F, Rothstein D. Sulfadiazine-Associated Obstructive Nephropathy Occurring in a Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch Intern Med, 1990; 150:2379

13. Vitting K, Gardenswart M, ZabetakisF. Frequency of Hyponatremia and Nonosmolar Vasopressin Release in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. JAMA, 1990; 263:973

14. Tang W, Kaptein E, Feinstein E. Hyponatremia in Hospitalised Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome and AIDS-Related Complex. Am J Med, 1993 ; 94:169

15. Schiliefer K, Rockstroh J, Spengler U, et al. Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Patient Taking Cidofovir. The Lancet, 1997 ; 350:413-414

16. Reinforcement of Guidelines to Prevent Nephrotoxicity with Vistide Use, and Reports of Uveitis/Iritis, Hearing Loss. www.fda.org/medwatch/safety/1998/vistid.htm

17. Lalezri J, Stag R, Kuppermann B, et al. Intravenous Cidofovir for Peripheral Cytomegalovirus Retinitis in Patients With AIDS. Ann Intern Med; 126:257-163, 1997

18. Verhelst D, Monge M, Meynard J, et al. Fanconi Syndrome and Renal Failure Induced by Tenofovir: A First Case Report. American Journal of Kidney Diseases, 2002; 40:1331-1333

19. Karras A, Lafauri M, Furco A, et al. Tenofovir-Related Nephrotoxicity in Human Immunodeficiency Virus Infected Patient: Three Cases of Renal Failure, Fanconi Syndrome and Nephrogenic Diabetes Insipidus. Clinical Infectious Diseases, 2003; 36(8):1070-1073

20. Bochet M, Jacquiaud C, Valantin M, et al. Renal Insufficiency Induced by Ritonavir in HIV-Infected Patients. Am J Med, 1998 ; 105:457

21. Salifu O, Pani S, Misra N. HIV Nephropathy. 2003. www.emedicine.com

22. Hamm M, Wawroschek F, Rathert P, et al. Urinary Cytology Changes in Protease Inhibitor Induced Urolithiasis. J Uro, 2000; 163:1249-1250

23. Kopp J, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-Associated Interstitial Nephritis and Urothelial Inflammation: Clinical and Cytologic Findings. Clinical Infectious Diseases, 2002; 34:1122-1128

24. Hanabusa H, Tagami H. Renal Atrophy associated With Long-Term Treatment With Indinavir. N Eng J Med, 1999; 340:392-393

25. Chugh S, Bird R, Alexander E. Ritonavir and Renal Failure. N Eng J Med; 366:138, 1997

26. Witzke O, Plentz A, Sehafers R, et tal. Side Effects of Ritonavir and Its Combination with Saquinavir With Special Regard to Renal Function. AIDS, 1997; 11:836-838

27. Crowther M, Callaghan W, Hodsman A, et al. Dideoxyinosine-Associated Nephrotoxicity. AIDS, 1997; 7:131-132

28. Rao S, Filippone E, Nicastri A, et al. Associated Focal and Segmental Glomerulosclerosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Eng J Med, 1984; 310:669-673

29. Rao S, Friedman E, Nicastri A. The Types of Renal Disease in Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Eng J Med, 1987; 316:1062-1068

30. Bologa R. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Characteristics and Therapeutic Options. AIDS Read 9(1):38-42, 1999. www.medscape.com/viewarticle/416711

31. Klotman P. HIV Associated Nephropathy. Kidney Int, 1999; 56:1161-1176

32. Bourgoigne J. Renal Complications of Human Immunodeficiency Virus Type 1. Kidney Int, 1990; 37:1571-1584

33. Kimmel P, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, et al. Viral DNA in Microdissected Renal Biopsy Tissue from HIV Infected Patients With Neprotic Syndrome. Kidney Int, 1993; 43:1347-1352

34. United States Renal Data System. 2000 Annual Data Repot/Atlas. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda. Abril 2000. www.usrds.org/adr.htm

35. Szczech L. Recent Developments and Current Issues in HIV-Related Renal Disease. Medscape General Medicine 3(3) 2001. WWW.medscape.com/viewarticle/4082276

36. Kirchner J. Resolution of Renal Failure After Initiation of HAART. 3 Cases and a Discussion of the Literature. AIDS Read, 2002; 12(3): 110-112, www.medscape.com/viewarticle/433555

37. Winston J, Bruggeman L, Ross M, et al. Nephropathy and Establishment of a Renal Reservoir of HIV 1 During Primary Infection. N Eng J Med, 2001; 344 (26): 1979-1984

38. Kimmel P, VedBrat S, Pierce P, et al. Prevalence of Viremia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Renal Disease. Arch Intern Med, 1995; 155:1578-1583

39. Langs C, Gallo G, Schacht R, et al. Rapid Renal Failure in AIDS-Associated Focal Glomerulosclerosis. Arch Intern Med, 1990; 150:287-292

40. Cantor E, Kimmel P, Bosch J. Effect of Race on Expression of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Associated Nephropathy. Arch Inter Med, 1991; 151:125-128

41. Carbone L, Dágati V, Cheng J, et al. Course and Prognosis of Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy. Am J Med, 1989; 87:389-395

42. Mazbar S, Schoenfeld P, Humphreys M. Renal Involvement in Patients Infected With HIV: Experience at San Francisco General Hospital. Kidney Int, 1990; 37:1325-1330

43. Ross M, Klotman P. HIV-associated nephropathy. AIDS, 2004; 18(8):1089-1100

44. Smith M, Pawar R, Carey J, et al. Effect of Corticosteriod Therapy on Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy. Am J Med, 1994; 97:145-151

45. Smith M, Austen J, Carey J, et al. Prednisone Improves Renal Function and Proteinuria in Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy. Am J Med, 1996; 101:41-48

46. Ouellette D, Kelly J, Anders G. Serum Angiotensine-Converting Enzyme Level is Elevated in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. Arch Intern Med, 1992; 152:321-323

47. Chemlal K, Nochy D, Kenouch S, et al. Dramatic Improvement of renal Dysfunction in a Human Immunodeficiency Virus-Infected Woman Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, 2000; 31:805-806

48. Wali R, Drachenberg C, Papadimitriou J, et al. HIV-1-associated Nephropathy and Response to Highly-active Antiretroviral Therapy. The Lancet, 1998; 352:783-784

49. Kimmel P, Phillips T, Ferreira-Centeno A, et al. HIV-Associated Immune-Mediated Renal Disease. Kidney Int, 1993; 44:1327-1340

50. Kimmel P, Phillips T, Ferreira-Centeno A, et al. Brief Report: Idiotypic IgA Nephropathy in Patients With Immunodeficiency Virus Infection. N Eng J Med, 1992; 327:702-706

51. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebran Factor-Cleaving Protease in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and The Hemolytic-Uremic Syndrome. N Eng J Med, 1998; 339 (22); 1578-1585

52. Szczech L. Renal Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Clinical Course and Management. Clinical Infectious Diseases, 2001; 33:115-119

53. Anson J, Wali R, Weinman E. Renal Amyloidosis in AIDS. Ann Inter Med, 2000; 133(1): 75

54. Kimmel P, Umana W, Siemens S, et al. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Survival of HIV-Infected Patients With End-Stage Renal Disease. Kidney Int, 1993; 44:373-378

55. Boggs W. Dialysis Modality Does Not Influence Survival From HIV-Associated Nephropathy.2003. www.medscape.com/viewarticle/455594

ARTIGO DE REVISÃO *REVIEW ARTICLE*

Reacções adversas a antiretrovirais na criança

Estudo retrospectivo 1992-2003

/ **Carla Santos** [1, 2]
/ **Sara Martins** [1]
/ **José G. Marques** [1]
/ **Filipa Prata** [1]
/ **Ana Mouzinho** [1]
/ **Paula Valente** [1]

[1] Unidade de Infecciologia Pediátrica – Clínica Universitária de Pediatria do Hospital Santa Maria

[2] Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Cascais

Correspondência:
José Gonçalo Marques
Unidade de Infecciologia Pediátrica, Piso 9
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-028 LISBOA
Tel: 217805088
E-mail: jg.marques@hsm.min-saude.pt

/ Resumo

Introdução: A utilização de novos esquemas terapêuticos nas crianças infectadas por vírus da imunodeficiência humana (VIH) prolonga significativamente a sua sobrevivência, pelo que a toxicidade dos antiretrovirais ganha uma importância crescente no tratamento destes doentes.

Objectivo: Avaliar a incidência e caracterizar as reacções adversas da terapêutica antiretroviral em crianças infectadas por VIH.

Material e métodos: Estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos das crianças com infecção por VIH sob terapêutica antiretroviral.

Resultados: das 48 crianças incluídas no estudo, 31 (65%) são do sexo feminino, 30 (62%) são de raça caucasiana e apresentam uma idade média de seis anos. As reacções adversas encontradas foram: Zidovudina – anemia, 4/43; Nevirapina – Stevens-Johnson, 1/11; Indinavir – litíase renal, 1/3 e efeito retinóide-like, 1/3; Ritonavir – intolerância gastro-intestinal, 3/19; solução de Lopinavir / Ritonavir – reacção dissulfiram-*like*, 1/19; didanosina – exantema, 1/42 e elevação da amilase pancreática, 2/42; nelfinavir – diarreia grave, 1/44. Observou-se ainda dislipidémia, 13/48, hiperlactatémia, 4/48 e aumento da gama-glutamil transpeptidase, 3/48, que não foram associadas a um antiretroviral específico. Em 11 de 35 casos a reacção adversa obrigou à suspensão do fármaco, após o que se verificou a remissão do quadro, em todos.
Não se encontrou relação da ocorrência de reacções adversas com a raça ou com a idade de início da terapêutica antiretroviral na criança.

Conclusões: Metade das crianças apresentou pelo menos uma reacção adversa a um antiretroviral. A toxicidade dos antiretrovirais condiciona de forma significativa a terapêutica das crianças com infecção por VIH, sem contudo pôr em causa os benefícios da sua utilização.

/ Palavras-chave: vírus da imunodeficiência humana; terapêutica antiretroviral; reacções adversas.

/ Abstract

Introduction: The use of new therapeutic regimens in human immunodeficiency virus (HIV) - infected children has greatly improved survival. Simultaneously antiretroviral toxicity is an increasingly important issue in the management of these patients.

Objective: To evaluate the incidence of adverse events attributed to antiretroviral therapy in HIV- infected children.

Methods: Retrospective study with review of clinical data from HIV – infected children under antiretroviral therapy.

Results: In our study, 31 (65%) of the 48 children were female, 30 (62%) were caucasian, and the median age was 6 years. The adverse events reported were: Zidovudine – anaemia, 4/43; Nevirapine – Stevens-Johnson syndrome, 1/11; Indinavir –renal lithiasis, 1/3 and retinóide-like effect, 1/3; Ritonavir - gastro-intestinal intolerance, 3/19 and Ritonavir/Lopinavir solution - dissulfiram-like reaction, 1/19; didanosine – rash, 1/42 and increase in serum pancreatic amylase, 2/42; nelfinavir – severe diarrhoea, 1/44. Besides this, we detected dislipidemia, 13/48, hyperlactatemia, 4/48 and increases in serum gamma-glutamyl transferase, 3/48, wich could not be associated to a specific antiretroviral. In 11 out of 35 cases the adverse reaction led to the suspension of the medication, after what the clinical manifestations disappeared, in all cases.
We did not find any relation between the occurrence of the adverse events and the race of the children, nor between such effects and their age when they began antiretroviral therapy.

Conclusions: Half of the children presented at least one adverse reaction. Therapeutics of HIV infected children is strongly conditioned by antiretroviral toxicity, however, this doesn't outweigh the advantages of its use.

/ Keywords: *human immunodeficiency virus; antiretroviral therapy; adverse events.*

/ Introdução

A utilização de novos esquemas terapêuticos, nomeadamente a introdução da terapêutica antiretroviral (TARV) de alta eficácia (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), com combinação de pelo menos três fármacos, nas crianças infectadas por vírus da imunodeficiência humana (VIH), tem levado a reduções significativas da sua morbilidade e mortalidade[1-4]. Com o consequente prolongamento da sobrevivência destas crianças, a toxicidade dos antiretrovirais (ARV) ganha uma importância crescente no tratamento destes doentes[1] mas são escassos os estudos sobre este tema em idades pediátricas.
Até Janeiro de 2004, foram utilizados na nossa Unidade 11 ARVs agrupados em três diferentes classes de antiretrovirais: inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTRs) – zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), stavudina (d4T), lamivudina (3TC) e tenofovir; inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTRs) – nevirapina (NVP) e efavirenze; inibidores da protease (IPs) – nelfinavir (NFV) ritonavir (RTV), lopinavir / ritonavir (LPV/RTV) e indinavir (IDV).
Apesar de nem sempre ser fácil distinguir entre efeitos da infecção por VIH e dos fármacos, estão já bem estabelecidas algumas reacções adversas (RA) aos ARVs, que incluem: disfunção mitocondrial (acidose láctica, toxicidade hepática, pancreatite e neuropatia periférica); alterações metabólicas (como maldistribuição adiposa, hiperlipidémia, hiperglicémia e insulinorresistência, osteopénia, osteoporose e osteonecrose); alterações hematológicas por supressão fármaco-induzida da medula óssea (anemia, neutropénia e trombocitopénia); e

reacções alérgicas (exantemas e respostas de hipersensibilidade)[2].
A/estavudina/ e todos os IP utilizados parecem causar alterações do perfil lipídico, com rápido desenvolvimento de dislipidémia e hiperlipidémia marcada e mantida[5,6]. Os INTRs por seu lado são responsáveis, através de um mecanismo de toxicidade mitocondrial, por um grupo de reacções que englobam a acidémia láctica e a esteatose hepática (sobretudo ddI, d4T e ZDV)[1,7].
Para alguns dos ARVs é conhecida a taxa de RA esperada. São exemplo: toxicidade medular, com anemia e/ou granulocitopénia, em 5 a 10% dos doentes medicados com ZDV[1,8]; elevação da amilase pancreática em 1 a 6% dos medicados com ddI[1]; reacções cutâneas graves como a síndrome de Stevens-Johnson apresentam uma incidência de cerca de 0,3% em doentes tratados com NVP[9]; nefrolitíase ocorre em 4% dos doentes medicados com IDV[2].
Este estudo pretendeu avaliar a incidência e caracterizar as RA da TARV em crianças infectadas pelo VIH, seguidas na nossa Unidade de Infecciologia Pediátrica (UIP).

/ Material e métodos

Foi efectuado um estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos das crianças com infecção por VIH seguidas na UIP e sob TARV, no período compreendido entre 1992 e 2003 (12 anos). Em cada processo clínico foram recolhidos os seguintes dados: idade actual, de início da TARV e à data da reacção adversa, sexo, raça, terapêutica efectuada e caracterização das RA registadas; hiperlactatémia (lactato sérico > 2,1 mmol/L); e elevação enzimática sérica quando superior a duas vezes o limite superior dos valores de referência.
A análise descritiva dos dados foi realizada em suporte informático (Microsoft Excell® 2000). Aplicou-se o teste do qui-quadrado para comparação das variáveis qualitativas, utilizando o programa estatístico SPSS 12.0®. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

/ Resultados

Foram incluídas no estudo 48 crianças, 31 (65%) do sexo feminino, 30 (62%) de raça caucasiana e 18 de raça negra (38%). À data do estudo a idade mediana das crianças era de 6,0 anos variando entre 1 e 18 anos, média 6,0 anos (desvio-padrão ± 4). (figura 1). A idade mediana das crianças no início da TARV era de 10,2 meses, variando entre 1 mês e 14 anos.
Houve 35 RA registadas. Ocorreram reacções para fármacos das três classes utilizadas: INTRs - ZDV, ddI; INNTRs – NVP e IPs – IDV, RTV, LPV, NFV. No quadro I estão representadas as RA verificadas por fármaco ARV.
As RA a ARVs registadas ocorreram em 24 (50%) das 48 crianças. Das crianças que apresentaram reacções, 14 eram caucasianas e 10 negras (figura 2), não se tendo encontrado associação entre a incidência da RA e a raça ($p > 0,05$; teste do qui-quadrado).
Vinte e cinco crianças iniciaram terapêutica ARV com menos de um ano de idade (figura 3), tendo as restantes iniciado a terapêutica acima do ano de idade. Não se encontrou relação entre a idade de início da terapêutica e a incidência de RA ($p > 0,05$; teste do qui-quadrado).

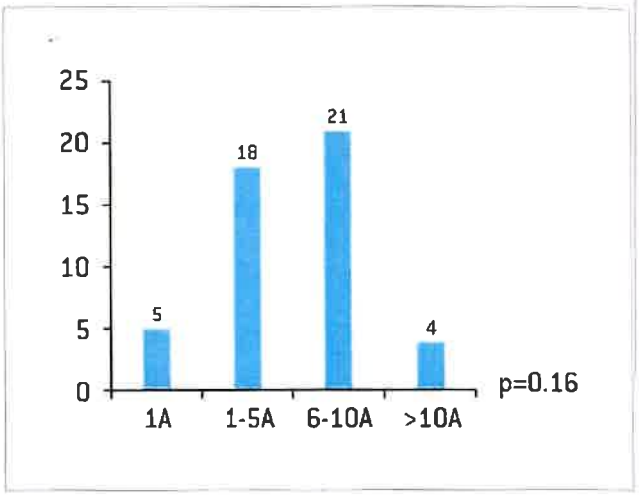


Figura 1: Distribuição por Idade. (Abreviaturas: RA – reacção adversa)

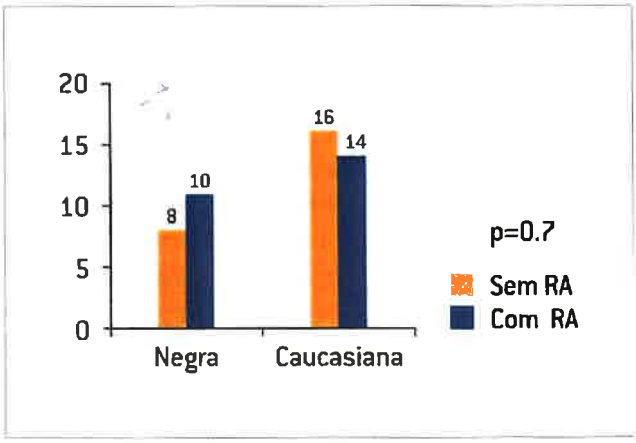


Figura 2: Reacção Raça / Incidência RA. (Abreviaturas: RA – reacção adversa)

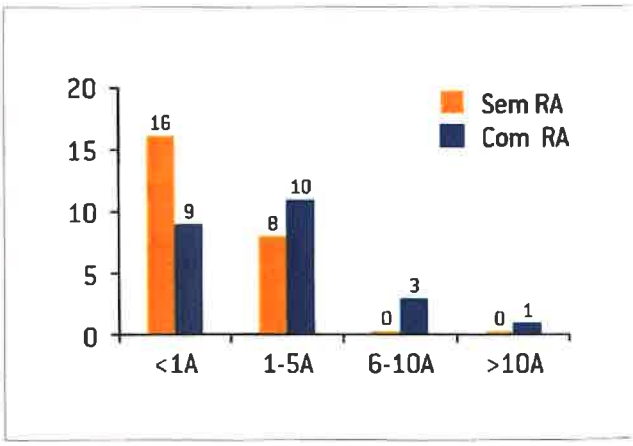


Figura 3: Relação Idade início ARV / Incidência RA.
(Abreviaturas: ARV – antiretroviral; RA – reacção adversa)



Figura 4: Encravamento ungueal.

Quatro de 43 crianças (9%) medicadas com ZDV apresentaram anemia, associada a neutropénia em dois casos, todos os casos ocorreram após três meses de terapêutica; em dois dos casos suspendeu-se o fármaco e nos outros dois reduziu-se a dose efectuada.

Nas 11 crianças tratadas com NVP, verificou-se um caso de Síndrome de Stevens-Johnson, duas semanas após o seu início e que condicionou a sua suspensão. O escalonamento da dose da NVP tinha sido respeitado.

Das três crianças medicadas com IDV, duas tiveram RA que motivaram a sua suspensão: um caso de litíase renal bilateral, três meses após o início do tratamento e um caso de efeito retinóide-*like*, com um quadro exuberante de encravamento ungueal (figura 4), após quatro meses de terapêutica com IDV.

Ocorreu intolerância gastro-intestinal, em três das 19 crianças (16%) medicadas com RTV, que obrigou à suspensão da terapêutica em duas (10,5%). O quadro surgiu sempre nas primeiras duas semanas de terapêutica e tendo sido respeitado o escalonamento da dose.

A solução alcoólica de LPV / RTV, originou um quadro de reacção dissulfiram-*like* associada à co-administração de ceftriaxona, o que veio a motivar a substituição da solução por cápsulas.

Nas 42 crianças medicadas com ddI, foram diagnosticados um caso de exantema, e dois casos de elevação sérica da amilase pancreática, respectivamente na primeira semana e após um mês do início deste ARV. Os três casos levaram à suspensão do fármaco.

Uma das 44 crianças medicadas com NFV surgiu com diarreia grave imediatamente após o início da terapêutica, o que motivou a sua suspensão.

Observou-se ainda dislipidémia em 13/48 crianças, hiperlactatémia em 4/48 crianças e aumento da gama-glutamil transpeptidase (GGT) em 3/48 crianças, que não foram associadas a um antiretroviral específico. Nos 13 casos de dislipidémia, em todos, o esquema terapêutico incluia um IP, associado a d4T em 8/13 casos e associado a ddI em 3/13 casos. As crianças que apresentaram hiperlactatémia estavam todas medicadas com dois INTRs: ddI associada à d4T em duas e ddI associada à ZDV nas outras duas crianças. Num caso, a gravidade do quadro, com acidose láctica, motivou a suspensão dessa terapêutica.

As RA motivaram a suspensão do fármaco em 12 casos, a redução da dose em dois casos e a substituição da sua formulação terapêutica em um caso.

Em todos os casos de alterações das provas de função hepática foi excluída coinfecção, nomeadamente pelos vírus da Hepatite B e C.

/ Discussão e conclusões

A elevada incidência de RA aos ARVs encontrada, que afectou metade das crianças tratadas, pode ser justificada pelo longo período de seguimento de muitas destas crianças, algumas desde 1992. Contudo, se analisarmos a incidência de reacções por fármaco e excluirmos o IDV (pois só foi utilizado em três crianças), a maior percentagem de RA foi de 16% ao RTV.

As RA obtidas estão de acordo com o padrão conhecido e melhor descrito nos adultos. É excepção a reacção dissulfiram-*like* por ceftriaxona associada à solução oral (alcoólica) de LPV/RTV que não encontrámos descrita. Contudo, esta reacção foi referida para algumas cefalosporinas em doentes que ingerem álcool[11]. Está também documentada para a solução alcoólica de RTV, uma reacção deste tipo[12].

Existe um estudo em crianças que apresenta uma incidência de intolerância gastro-intestinal associada à terapêutica com RTV de

QUADRO I – FÁRMACO ARV E INCIDÊNCIA RA

ARV	Reacção Adversa	Incidência
ZDV	Anemia	2/43 (4,5%)
	Anemia e neutropénia	2/43 (4,5%)
NVP	Stevens-Johnson	1/11 (9%)
IDV	Litíase renal	1/3 (33%)
	Efeito retinoide-like	1/3 (33%)
RTV	Intolerância gastro-intestinal	3/19 (16%)
LPV / RTV Solução oral	Reacção dissulfiram-*like*	1/19 (5%)
ddI	Exantema	1/42 (2%)
	Elevação amilase	2/42 (5%)
NFV	Diarreia grave	1/44 (2%)

Abreviaturas: ARV - antiretroviral; ddI – Didanosina; IDV – Indinavir; LPV – Lopinavir; NFV- Nelfinavir; NVP - Nevirapina; RA - reacção adversa; RTV – Ritonavir; ZDV – Zidovudina.

98%, levando à suspensão do fármaco em 14%.[13] Outros registaram melhor tolerabilidade, sobretudo quando se cumpriu o escalonamento da dose inicial[2,14], o que é a prática da UIP. Contudo, no nosso estudo, a relativamente baixa incidência pode estar associada ao não registo no processo clínico da sintomatologia gastrintestinal bem tolerada. O mesmo raciocínio poderá explicar a relativamente baixa percentagem obtida de diarreia associada ao NFV.

A síndrome de Stevens-Johnson associada ao tratamento com NVP tem geralmente início nos primeiros 28 dias de terapêutica[15,16]. Tal como ilustrado pelo nosso caso, o cumprimento do escalonamento não parece evitar a ocorrência desta síndrome[16]. A litíase renal é das reacções adversas mais graves documentadas em doentes, adultos e crianças, medicados com IDV[2,17]. O IDV parece ser o único IP associado a um efeito retinóide-*like*, como quadros de encravamento ungueal, alopécia, secura da pele e mucosas[1].

Não foi possível atribuir a dislipidémia a um fármaco específico, atendendo a que houve utilização de múltiplas associações terapêuticas ao longo do tempo, mas verificámos que todas as 13 crianças estavam medicadas com um IP, associado a d4T em 63% dos casos.

Não se encontrou relação da ocorrência de reacções adversas com a raça ou com a idade de início da TARV da criança.

Quase um terço das RA motivaram a suspensão do fármaco. Apesar da potencial gravidade de algumas destas reacções, verificou-se em todos os casos a sua remissão após a suspensão do ARV.

O benefício da utilização dos novos esquemas terapêuticos ARVs nas crianças infectadas pelo VIH, nomeadamente na redução da morbilidade e mortalidade, sobrepõe-se ao risco de RA associadas a estes fármacos. No entanto é necessário manter uma vigilância apertada destas crianças para uma detecção precoce e intervenção atempada quando as reacções surgem.

/ Bibiografia

1. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.

2. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2004. Available at: htpp://aidsinfo.nih.gov. Acessed on 2005-02-09.

3. Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in HIV-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*, 2001. 108(1):116-22.

4. Dieterich D, Robinson P, Love J, Stern J. Drug-Induced Liver Injury Associated with the Use of Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors. *CID* 2004:38 (Suppl 2):S80 9.

5. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir, a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2003; 63(8):769-802.

6. Clotet B, Negredo E. HIV Protease Inhibitors and Dyslipidemia. AIDS Rev 2003;5:19-24.

7. Fleischer R, Boxwell D, and Sherman KE. Nucleoside Analogues and Mitochondrial Toxicity. Brief Report *CID* 2004;38:79-80.

8. Zidovudine Oral, Adverse Effects List and Discussion. Available at: http://www.medscape.com/druginfo. Acessed on 2003-06-13.

9. Pollard RB, Robinson P, Dransfield K. Safety Profile of Nevirapine, a NNRTI for the Treatment of HIV Infection. *Clinical Therapeutics* 1998. 20(6):1071-92.

10. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company: 387-98.

11. Bardsley-Elliot A, Plosker GL. Nelfinavir - An Update on its Use in HIV Infection. Drugs 2000; 59 (3):581-620.

12. Stockley IHP. Alcohol interactions in Stockley ed. Drug Interactions. 3rd Ed. Blackwell Scientific Publication Oxford 1994: 15-45.

13. 1Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with HIV infection. *Pediatrics*, 1998,101 (3Pt1): 335-43.

14. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al, for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced children with HIV infection. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21(2): 119-25.

15. AIDSinfo Drugs Database – Nevirapine. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/. Acessed on 2003-07-02.

16. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC. Nevirapine and the risk of Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15 (14): 1843-8.

17. Hirsch MS, Steigbigel RT, Staszewski S, McMahon D, Fischl MA, Hirschel B, et al. Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Indinavir-Based Therapy in Protease Inhibitor-Naive Adults with Advanced HIV Infection. HIV/AIDS *CID* 2003;37: 1119-24.

ARTIGO DE REVISÃO *REVIEW ARTICLE*

Anti-retrovírico inibidor da fusão – Enfuvirtida

Manuela Doroana
(Assistente Graduada de Infecciologia do Hospital de Santa Maria)

Correspondência:
Manuela Doroana
Serviço de Doenças Infecciosas, Piso 6
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Telefone: 217938043

/ Resumo

Uma das estratégias a considerar para o tratamento de doentes com vasta experiência terapêutica, com poucas opções de fármacos activos disponíveis, será a recomendação para utilizarmos novos anti-retrovíricos (fármacos de classes já existentes e activos contra estirpes de vírus resistentes ou novas classes com mecanismos de acção diferentes) incluindo aqueles disponíveis em "Programas de Acesso Alargado" (*Expanded Access Programs*) como por exemplo o TMC114, ou em ensaios clínicos.[3] A enfuvirtida foi aprovada, em associação com outros anti-retrovíricos, para utilização em doentes com experiência terapêutica e com replicação vírica activa, com base na sua actividade anti-retrovírica nesta população. No sentido de optimizar a terapêutica, um novo fármaco activo deve ser usado em associação com um ou mais fármacos activos (por exemplo, um IP potenciado com ritonavir em associação com a enfuvirtida).[3]

/ Palavras-chave: VIH; tratamento; Enfuvirtida.

/ Abstract

One of the strategies to consider for highly treatment-experienced patients with few available active treatment options is the recommendation to use new antiretroviral agents (drugs in existing classes with activity against resistant viral strains, or new drug classes with novel mechanisms of action) including those available on Expanded Access Programs, as, for example, TMC114, or in clinical trials.[3] Enfuvirtide was approved, in association with other antiretroviral agents, for use in treatment-experienced patients with ongoing viremia, on the basis of its antiretroviral activity in this population. Optimally, a new active agent should be used with one or more other active agents in the regimen (for example, a ritonavir boosted PI and enfuvirtide).[3]

Keywords: *HIV; treatment; Enfuvirtide.*

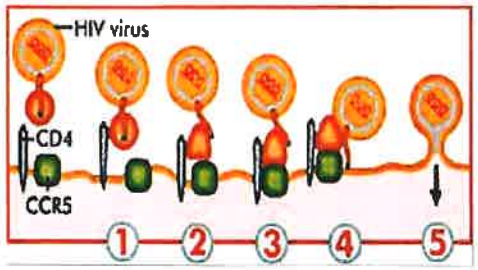
/ Introdução

Na terapêutica anti-retrovírica (TARV), para além dos inibidores da transcriptase reversa (ITR): nucleósidos, nucleótido e não nucleósidos e dos inibidores da protease (IP), existe desde 2003, o único inibidor de entrada aprovado pela FDA (Food and Drugs Administration – EUA) e pela Comissão Europeia, EMEA (Agência Europeia do Medicamento – União Europeia) que é um inibidor da fusão, a enfuvirtida (T20).

Enquanto todos os anti-retrovíricos aprovados e utilizados no tratamento da infecção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), actuam dentro da célula

hospedeira – inibidores da transcriptase reversa (ITR) e inibidores da protease (IP), o inibidor da fusão tem um mecanismo de acção completamente diferente e actua fora da célula ou seja, à entrada, por isso pertence à família dos inibidores de entrada nos quais existem inúmeras moléculas que se encontram em fase de investigação (inibidores de ligação ao TCD4; inibidores dos co-receptores CCR5 e CXCR4 e inibidores de fusão) [figuras 1,2].
Apesar de verificarmos haver uma melhoria evidente na sobrevivência dos doentes, uma diminuição significativa da ocorrência de infecções oportunistas após a instituição de HAART (terapêutica anti-retrovírica de elevada potência) (1996-1997), existem alguns casos em que se regista já uma falência terapêutica tanto virológica, como imunológica, devido a falta de adesão, aparecimento de reacções adversas que condicionam falta de tolerância ou mesmo toxicidade, ou aparecimento de mutações que condicionam resistências aos vários esquemas terapêuticos.[1,2] Assim, existe uma necessidade premente de se investigarem novas moléculas que actuem de modo diferente às já existentes e que tenham um padrão de tolerância e de resistências diferentes tendo em conta que a infecção por VIH se tornou uma doença crónica e por esse motivo deveremos ter várias opções terapêuticas para dar continuidade à sobrevivência dos doentes.
Existem orientações terapêuticas da DHHS-EUA (Department of Health and Human Services), datadas de 4 de Maio de 2006, para os doentes que estejam em falência terapêutica, no sentido da identificação de fármacos activos a utilizar num novo esquema terapêutico. Estas orientações visam sobretudo que nos doentes em falência terapêutica e já com experiência prévia às três classes de anti-retrovíricos disponíveis (NITR, NNITR e IP) deverá ser instituído um esquema terapêutico que inclua pelo menos dois fármacos activos. Assim sendo, não se preconiza que se utilize somente um anti-retrovírico com um modo de acção diferente (exemplo: enfuvirtida), mas sim este medicamento associado a um IP potenciado que ainda

INIBIDORES DE FUSÃO



A entrada do VIH na célula compreende 3 passos que ocorrem à superfície, sendo mediados pelas glicoproteínas do invólucro viral
1- ligação ao receptor TCD4
2- alt na configuração
3- ligação aos co-receptores CCR 5 e ou CX CR4
4- inserção na membrana
5- fusão do invólucro viral com a membrana

Figura 1: Entrada do VIH na célula hospedeira

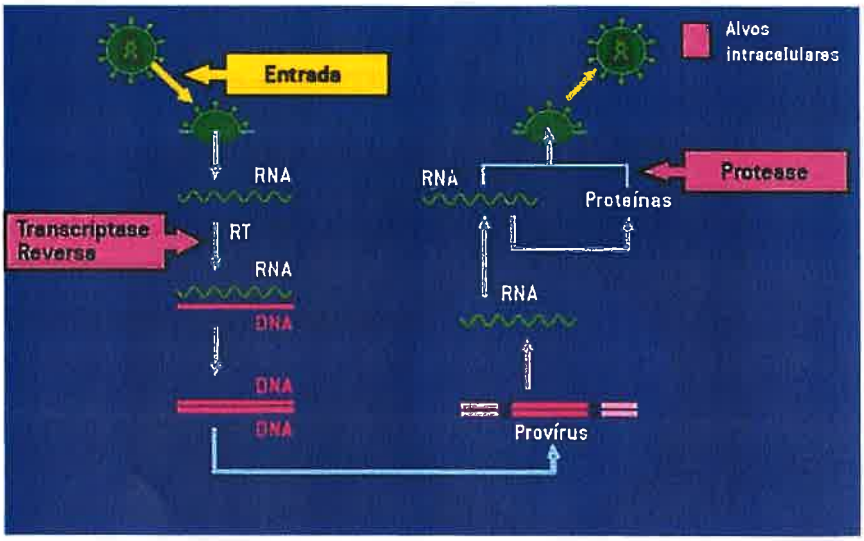


Figura 2: Ciclo de vida do VIH e local de acção dos anti-retrovíricos

tenha susceptibilidade verificada pelos testes de genotipagem.[3]

/ Modo de acção

Enfuvirtida é um péptido sintético constituído por trinta e seis aminoácidos que simula a região HR2 da gp41 (glicoproteína do invólucro do VIH), bloqueando a formação de uma estrutura em hélice que é fundamental para o processo de fusão entre as membranas do vírus e da célula hospedeira. No entanto o mecanismo de acção da enfuvirtida ainda não está completamente esclarecido e recentemente alguns estudos parecem indicar que a enfuvirtida pode actuar noutros locais tais como na gp120.[4,5] Actua extra celularmente e não parece ter entrada significativa nas células, tais como os hepatócitos e os enterócitos envolvidos no metabolismo dos medicamentos, o que não se verifica com a restante terapêutica anti-retrovírica. O potencial de interacções medicamentosas parece assim ser menor com o uso de enfuvirtida. A enfuvirtida tem também a particularidade de não ser um inibidor das enzimas CYP450 e por esse motivo não altera o metabolismo dos outros medicamentos que são metabolizados por estas enzimas. Os estudos realizados evidenciaram não haver interacções medicamentosas

nomeadamente com as co-administrações de ritonavir, saquinavir e rifampicina.

/ Indicações

A sua utilização está indicada para doentes em falência terapêutica e que já foram submetidos previamente a esquemas terapêuticos onde se incluíram as três classes terapêuticas disponíveis. Existem factores de prognóstico que podem ser já analisados através da avaliação de determinados elementos de base (quantificação da carga vírica, TARV prévia e número de medicamentos utilizados, contagem de linfócitos TCD4+) bem como da possibilidade da associação de elementos ainda activos no esquema de terapêutica optimizada (TO). Pela análise destes factores teremos capacidade de prever se existirá uma boa resposta após a instituição e inclusão da enfuvirtida num esquema de TARV.[6]

Os elementos de base, avaliados e analisados nos estudos que conduziram à aprovação desta molécula (TORO I e II), considerados como factores para uma boa resposta virológica ao tratamento com enfuvirtida, são os seguintes: quantificação de carga vírica – ARN VIH <5 $\log_{10}$ cópias/mL; contagem de linfócitos TCD4+> 100 céls/mm^3; um tratamento prévio com menos de dez anti-retrovíricos e que no regime de terapêutica optimizado a instituir associado à enfuvirtida haja pelo menos dois anti-retrovíricos activos seleccionados por testes de genotipagem.[7,8]

A terapêutica optimizada (TO) deverá ser sempre seleccionada mediante os testes de genotipagem e a história prévia dos medicamentos anti-retrovíricos. Estas características já demonstradas colocam-nos determinadas interrogações no sentido de qual será o posicionamento mais adequado da enfuvirtida, pois caso ela seja utilizada na sequência de falência terapêutica após vários esquemas terapêuticos, poderemos estar perante uma situação de monoterapia, não havendo por esse motivo qualquer benefício. Assim sendo, a enfuvirtida só deve ser utilizada em doentes com falência terapêutica e com experiência prévia pelo menos a um elemento das três classes terapêuticas, mas

QUADRO I – RELAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA AO 3º MÊS COM A RESPOSTA VIROLÓGICA A LONGO PRAZO NOS ESTUDOS TORO[6]

Dos doentes com descida de CV ≥ 1 $\log_{10}$ ao 3º mês

	Semana 24	Semana 48	Semana 96
Descida ≥ 1 $\log_{10}$	87%	82%	79%
< 400 cp/ml	62%	61%	60%
< 50 cp/ml	39%	42%	39%

QUADRO II – RESPOSTA VIROLÓGICA ÀS 12 SEMANAS NOS ESTUDOS TORO[11]

Resposta virológica às 12 semanas	Descida>1$\log_{10}$ do valor basal	<400cp/ml	<50cp/mL
% Resposta c/ ENF+TO	60	36	13
% Resposta c/TO	32	18	8

que nesses doentes ainda se possa construir um esquema terapêutico com pelo menos dois fármacos activos. A enfuvirtida não está aprovada nem deve ser utilizada em doentes sem qualquer terapêutica prévia.

/ Padrões de eficácia demonstrados

A eficácia clínica da enfuvirtida foi inicialmente demonstrada através dos estudos TORO I (realizado em doentes na América) e TORO II (doentes da Austrália e Europa)[9,10] – 2 ensaios de fase III nos quais foram englobados cerca de 900 doentes. Estes estudos foram realizados em doentes experimentados, já submetidos a múltiplos regimes prévios, que estavam em falência, sendo randomizados numa base de 2:1, em que num ramo era-lhes administrado enfuvirtida associada a uma terapêutica optimizada (TO) e no outro ramo somente uma terapêutica optimizada (TO) construída através dos registos de testes de genotipagem. Os resultados destes ensaios às 12, 24, 48 e 96 semanas deram sempre um benefício virológico bem como imunológico nos doentes incluídos no ramo da enfuvirtida.

Como resposta à terapêutica com enfuvirtida associada a uma TO nos doentes incluídos nos ensaios TORO, verificou-se que cerca de 2/3 dos doentes obtiveram uma redução na carga vírica superior a 1 $\log_{10}$ cópias/ml às 12 semanas de tratamento e conseguiram manter essa resposta ao longo das 96 semanas (Quadro I).[6,11] Assim, alguns autores consideram ser um valor preditivo a quantificação da carga vírica às 12 semanas. (Quadro II)[11] Esta consideração parece-nos muito pertinente no sentido de avaliarmos se realmente os doentes beneficiam desta terapêutica dado o contexto da sua forma de administração, e nos casos em que se verifique este benefício os doentes aderirão muito melhor à continuidade deste esquema terapêutico. Mesmo em doentes onde não se observou uma resposta virológica às 12 semanas de terapêutica, houve nalguns casos uma melhoria imunológica, sendo considerado um benefício em doentes já muito experimentados e para os quais não tenhamos outros elementos para a elaboração de novos esquemas terapêuticos (Quadro III)[6]. Inerente a estes estudos havia também questionários sobre a qualidade de vida dos doentes incluídos nestes ensaios. Pela análise das respostas aos referidos questionários verificou-se que mesmo nos doentes considerados "não

respondedores" ou seja que não obtiveram uma quantificação de carga vírica <400 cópias/mL às 48 semanas, verificou-se uma melhoria na sua qualidade de vida.[11]
No tratamento de doentes já com experiência nas três classes de medicamentos (NITR, NNITR e IP), ou seja submetidos a vários tratamentos e que apresentem resistências a vários elementos de cada classe, verificou-se que ao instituir-se uma TARV com enfuvirtida associada a um novo inibidor da protease potenciado, houve uma melhor resposta virológica e imunitária, do que quando se instituiu uma TARV com terapêutica optimizada – novo IP potenciado sem enfuvirtida. Para comprovar esta afirmação existem os dados de três ensaios clínicos: TORO I e II – utilização de Lopinavir/r (lopinavir potenciado com ritonavir); RESIST – utilização de Tipranavir/r (tipranavir potenciado com ritonavir) e POWER I e II – utilização de TMC114/r (darunavir potenciado com ritonavir) – (novo IP em estudo).[12]
Nestes estudos verificou-se que a resposta virológica às 24 semanas dos estudos duplicou nos casos em que se associou enfuvirtida. TORO: sem enfurvitida – 11% e com enfuvirtida – 27% (<50 cópias/mL). RESIST:sem enfuvirtida – 30% e com enfurvirtida – 54%. (<400 cópias/mL). POWER : sem enfuvirtida – 37% e com enfuvirtida – 67% (<50 cópias/mL). [Quadro IV]. Estes estudos não podem ser comparados quanto à eficácia dos IP activos dado que a população dos vários estudos é diferente bem como os valores basais, no entanto há uma similaridade às respostas com e sem a associação de enfuvirtida.[12]
Estes doentes já com falência às três classes de medicamentos constituem um grupo relativamente importante, especialmente doentes oriundos da era da monoterapia e da terapêutica dupla, para os quais se fez uma terapêutica sequencial à medida que apareceram novos medicamentos.
A supressão vírica é um dado importante a atingir não só nos doentes sem terapêutica prévia, mas também nos experimentados, embora saibamos que nestes últimos essa meta seja mais difícil de atingir, dada a resistência cruzada existente entre os elementos da mesma classe.
Se através da utilização deste novo medicamento – inibidor da fusão, associado a um novo inibidor da protease potenciado (tipranavir ou TMC 114) os quais têm alguma actividade contra estirpes já resistentes a outros IP, conseguirmos uma melhoria na resposta virológica, bem como imunitária evitamos que os doentes progridam a sua doença e aumentaremos a sua sobrevivência.

QUADRO III – RELAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO 3º MÊS COM A RESPOSTA IMUNOLÓGICA A LONGO PRAZO NOS ESTUDOS TORO[6]

Dos doentes com aumento do nº de CD4 ≥ 50 cel ao 3º mês

Aumento do nº de CD4	Semana 24	Semana 48	Semana 96
≥ 50 céls/mm³	82%	82%	87%
≥ 100 céls/mm³	55%	66%	76%
≥ 150 céls/mm³	33%	48%	60%

QUADRO IV – RESPOSTA VIROLÓGICA À 24ª SEMANA NOS ESTUDOS TORO, RESIST E POWER, COM E SEM A ASSOCIAÇÃO DE ENFUVIRTIDA

	TORO (LPV/r)	RESIST (TPV/r)	POWER (TMC114/r)
Resposta virológica às 24 semanas	<50cp/mL	<400 cp/mL	<50cp/mL
% Resposta c/ ENF	27	54	67
% Resposta s/ ENF	11	30	37
Odds ratio (+ENF: -ENF)	3.1	2.7	3.4

/ Padrões de tolerância:

A tolerância dos agentes anti-retrovíricos continua a ser um factor preponderante na resposta ao tratamento dos vários esquemas terapêuticos. A ocorrência de efeitos adversos está directamente relacionada com a adesão e consequente eficácia de qualquer regime terapêutico. Sabe-se que os efeitos gastrointestinais têm sido descritos como as reacções secundárias que mais frequentemente levam à descontinuação da terapêutica. A tolerância da enfuvirtida foi avaliada em vários estudos tanto do ponto de vista clínico como laboratorial.[13] A maioria das reacções adversas descritas em relação ao uso da enfuvirtida tem rigorosamente a ver com a sua forma de administração ou seja reacções adversas locais que aparecem em cerca de 98% dos casos (dor, edema, rubor, tumefacção no local da injecção). Excluindo o aparecimento das reacções locais, a enfuvirtida mostrou ser muito bem tolerada tanto do ponto de vista clínico como laboratorial e não tendo as interacções medicamentosas que são referidas com a maioria dos outros anti-retrovíricos. Para se ultrapassar este problema da ocorrência das reacções locais, que são muito frequentes e que poderão colocar em causa a adesão e eficácia de um esquema terapêutico no qual esteja incluído a enfuvirtida, pensamos ser muito importante a triagem do doente a incluir nesta terapêutica. O doente tem de compreender a importância deste medicamento para a sua sobrevivência e, caso o médico não consiga transmitir esta mensagem terão de haver outros

elementos, tais como, psicólogos para ajudar nesta mensagem e um corpo de enfermagem devidamente treinado para ajudar na forma de administração dado que é um medicamento injectável e que o doente necessita de ser ensinado antes de estar devidamente capacitado para a sua auto-administração. Preconiza-se que este ensino seja devidamente realizado consoante as características do doente, e se o doente não estiver devidamente esclarecido sobre a ocorrência dos efeitos locais é evidente que esta nova medicação não vai ser aceite. Na nossa experiência, os doentes que têm sido submetidos a esta medicação têm melhorado a sua qualidade de vida e por isso, pese embora a administração ser subcutânea, não têm descontinuado a terapêutica.

/ Perspectiva do custo efectividade:

Sabe-se que uma terapêutica em que se inclua este tipo de fármaco é acrescida substancialmente, dado que a administração de enfuvirtida importa em 1565 euros por mês (numerário fornecido pelo laboratório) sendo variável de hospital para hospital. No entanto, convêm ter o discernimento no sentido de que com a sua inclusão poderemos aumentar a sobrevivência de alguns doentes, diminuir a ocorrência de progressão da doença com o aparecimento de infecções oportunistas que conduziriam a internamentos que teriam toda a probabilidade de aumentar ainda mais os custos. Em Portugal não existem esses estudos. Alguns estudos realizados em Espanha determinaram que a utilização de um esquema terapêutico constituido por uma terapêutica optimizada de base associada a enfuvirtida aumentou a esperança de vida para 1.6 anos, para além de melhorar a situação imunitária e a situação virológica, diminuiu a ocorrência das doenças oportunistas. Embora sejam estudos de simulação (Modelo de Markov) os resultados da avaliação económica mostraram que o uso de enfuvirtida associado a uma terapêutica optimizada em doentes infectados por VIH e que apresentem resistências aos elementos das outras classes, resulta numa alternativa eficaz em Espanha.[14]

/ Forma de apresentação e posologia:

Cada frasco ampola contém 108 mg de enfuvirtida em pó. Após reconstituição com 1.1 ml de água estéril, a solução contém 90 mg/ml. A dose a administrar é de 90 mg duas vezes por dia e sob a forma subcutânea. Dado que a sua forma de administração é diferente de todos os outros medicamentos anti-retrovíricos, o doente terá de estar devidamente adestrado pelo pessoal de enfermagem até conseguir não só preparar a solução, bem como a sua auto-administração. Para além de ser ensinado terá de ser motivado para o seu exercício e incentivado para continuar este tratamento caso os efeitos sejam os desejados, daí a importância das respostas virológica e imunológica às 12 semanas, tanto para o clínico como para o doente. Nesta consideração é muito importante o doente perceber que, para além do incómodo desta administração existe um benefício que é o de prolongar a sua vida.

/ Comentário final:

A enfuvirtida deverá ser só utilizada em doentes já em falência terapêutica, com experiência prévia às três classes de anti-retrovíricos, sempre em associação com dois fármacos activos de modo a obtermos uma resposta terapêutica com pelo menos melhoria da qualidade de vida, caso não se obtenha supressão virica. Pensamos que deverá haver um equilíbrio entre o benefício que esta medicação pode oferecer ao doente e a sua difícil forma de administração — subcutânea. Os doentes devem por esse motivo ser seleccionados e submetidos a uma preparação psicológica e clínica antes de iniciarem um esquema terapêutico que inclua a enfuvirtida.

/ Bibliografia:

1. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. AIDS 2003 Jun; 17 Suppl. 2; 1-26.
2. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (on line). Available from URL:http//AIDSinfo.nih.gov (Accessed 2004 Dec 15).
3. Guidelines for the use of antiretrovirals agents in HIV-1-infected adults and adolescents."http// AIDSinf.nih.gov (Accessed 2006 May 4)
4. Oldfield V, Keating Gillian M and Plosker Greg. Enfuvirtide A review of its use in the management of HIV Infection. Drugs 2005; 65(8)1139-1160.
5. Liu S, Lu H, Niu J, *et al.* Different from the HIV fusion inhibitor C34, the anti-HIV drug Fuzeon (T20) inhibits HIV-entry by targeting multiples sites in gp41 e gp120. J. Biol Chem 2005 Jan 18; 280 (12) :11259-73.
6. Katlama *et al.* 44th ICAAC 2004. Abstract H583.
7. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J *et al.* Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for management. Antivir Ther 2003; 8(Supp 1):S212.
8. Montaner J, Chung J, Guimaraes D *et al.* A treatment staging proposal derived from a *post hoc* analysis of the 48-week result from the TORO studies (abstract TuPeB4483). In program and abstracts of the XV International AIDS Conference (Bangkok, Thailand 2004:342).
9. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003;348:2175-85.
10. Lazarrin A, Clotet B, Cooper D, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N. Engl J Med 2003;348:2186-95.
11. Raffi François, Katlama Christine, Saag Michael *et al.* Week -12 Response to Therapy as a Preditor of Week 24, 48 and 96 Outcome in Patients Receiving the HIV fusion Inhibitor Enfuvirtide in the T20 versus Optimized Regimen Only (TORO) Trials. HIV/AIDS. CID 2006;42;870-877.
12. Haubrich R, DeMasi R and Thommes J. Improved virologic response in three-class experienced patients when an active boosted protease inhibitor is combined with enfuvirtide (ENF). Poster nº 785. 43rd Annual Meeting of IDSA San Francisco, CA, USA.
13. Trottier Benoit, Walmsley Sharon, Reynes Jacques *et al.* Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment -experienced HIV-1-Infected adults over 48 weeks. J Acquir Immune Defc Syndr; 40, number 4, December 1, 2005.
14. Martinez Elvira, Badia Llach X; Garcia Pulgar M; Alvarez Sanz C. Análisis coste-efectividad de enfuvirtida más terapia optimizada frente a terapia optimizada en pacientes infectados de VIH-1/SIDA resistentes a las terapias antirretrovirales (AVR). Rev Esp Econ Salud 2005;4(3):116-123.

ARTIGO DE OPINIÃO / *OPINION ARTICLE*

Abordagem de doentes com hepatite C e transaminases normais

/ **Fernando Ramalho**
Chefe de Serviço de Gastrenterologia
Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa
Responsável da Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria

/ Resumo

A infecção crónica pelo Vírus da Hepatite C (VHC) afecta cerca de 170-200 milhões de pessoas em todo o mundo e é a principal causa de doença hepática crónica, cirrose hepática e carcinoma Hepatocelular. Cerca de 25% dos indivíduos infectados com o VHC têm níveis séricos de Alaninoaminotransferase (ALT) normais quando retestados durante 6 a 12 meses de *follow-up*. Estes são definidos como doentes com ALT persistentemente normal (ALTPN). Embora previamente definidos como portadores saudáveis do VHC, 5-30% têm hepatite crónica ou cirrose hepática. O índice de progressão da fibrose nos doentes com ALTPN foi calculado ser metade daquele dos doentes com ALT elevada e é de cerca de 0.05-0.06 de fibrose por ano na escala METAVIR. Na era da terapêutica com o Interferão (INF) em monoterapia nos doentes com ALTPN esta não foi considerada para o tratamento, pois não foram demonstrados efeitos benéficos. Recentemente a combinação do INF com a Ribavirina demonstrou que este tratamento era eficaz como nos doentes com ALT elevada. Esta conclusão foi reforçada recentemente por um ensaio clínico da combinação do INF-Peguilado α 2 a + Ribavirina nos doentes com ALTPN (Pegasys study NR 16071). Neste a resposta virológica sustentada (RVS) foi obtida em 40% dos doentes infectados com o genotipo 1 e em 72% e 78% para aqueles infectados com genotipo 2 e 3 respectivamente. A decisão de tratar ou não estes doentes não deve ser baseada apenas nos níveis de ALT. Mas antes noutros parâmetros como o perfil virológico, a idade do doente, a duração da doença e avaliação dos riscos/benefícios. Outros factores devem ser tomados em conta, como o álcool, a obesidade, a esteatose hepática e a resistência à insulina que exercem um efeito negativo na evolução da infecção pelo VHC nestes doentes com ALTPN. Os indivíduos jovens infectados com o genotipo 2 ou 3, altamente motivados para o tratamento, sem contra indicações, devem ser tratados sem recurso à biopsia hepática. Naqueles com mais de 55 anos infectados com o genotipo 1 a decisão de tratar ou não deve ser baseada na biópsia hepática. Nos doentes com mais de 60 anos a terapêutica antiviral não deve ser considerada nos doentes infectados com o VHC e ALTPN.

Palavras-chave: ALT normal, Infecção pelo VHC, Hepatite crónica, Biópsia hepática, Terapêutica antiviral.



/ Abstract

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) affects around 170-200 million persons worldwide and is the major cause of chronic liver disease, cirrhosis and HepatoCelular carcinoma. Around 25% of individuals chronically infected with HCV show normal levels of serum Alanine Aminotransferases (ALT) when retested during a 6-12 months of follow-up. Theses patients are defined as "HCV patients with persistently normal ALT"(PNALT). Although formerly referred as to healthy HCV carriers, 5-30% of theses subjects have histological chronic hepatitis or cirrhosis. The rate of fibrosis progression in patients with PNALT was calculated to be around half of that seen for patients with elevated ALT and to be an average around 0.05-0.06 point of fibrosis per year in the METAVIR scale. In the era of Interferon (INF) monotherapy HCV patients with PNALT were not considered for treatment since no beneficial effects were demonstrated. More recently the combination of INF plus Ribavirin indicated that in these patients this treatment is as effective as safe as it is in those with elevated ALT. This conclusion was reinforced by a recent international clinical trial of the combination of PEG-INF α 2a plus Ribavirin in HCV patients with PNALT (Pegasys study NR 16071). In this study a sustained virological response (SVR) was achieved in 40% of patients infected with genotype 1 and 72% and 78% of those infected with genotype 2 or 3. The decision whether to treat or not to treat these patients should not be based on ALT levels alone but rather in other parameters such as virological profile, patient's age, motivation and evaluation of benefit/risk. Others factors should be considered for enhanced liver disease, as alcohol, obesity, hepatic steatosis and insulin resistance since exert a negative effect on the outcome of HCV infection in patients with PNALT. Young individuals with genotype 2 or 3, highly motivated and without contraindication should be treated without liver biopsy. In those patients older than 55 years infected with genotype 1 the decision to treat or not to treat should be based on liver biopsy. In those patients older than 60 years antiviral therapy should not be considered.

Keywords: *Normal ALT, HCV infection, chronic hepatitis, Liver biopsy, Antiviral therapy.*

A infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) afecta cerca de 170-200 milhões de pessoas em todo o Mundo e é a principal causa de Doença hepática crónica, cirrose hepática (CH) e Carcinoma Hepatocelular (CHC) no Mundo Ocidental[1,2].

Nos últimos anos a doença hepática terminal associada ao VHC tornou-se a principal causa de transplante hepático na Europa e Estados Unidos e prevê-se que nesta década as necessidades de transplante para estes doentes aumentarão em mais de 500%, e a incidência de CHC e CH aumentará de aproximadamente 60% e 200% respectivamente[3].

Os primeiros estudos parecem mostrar que apenas uma pequena minoria de doentes infectados com o VHC desenvolvem cirrose hepática num periodo de 15-25 anos e particularmente naqueles numa idade mais jovem[4,5].

Na globalidade os estudos demonstram uma baixa morbilidade e mortalidade devido à hepatite C nas 2 a 3 décadas após a infecção e tendem a descrever a doença como benigna e não progressiva.

Actualmente uma das questões mais relevantes e ainda controversa relaciona-se com a identificação dos doentes em maior risco na progressão da doença.

A hepatite crónica C na maior parte das vezes está associada a valores elevados ou flutuantes das aminotransferases, com evidência histológica de maior ou menor inflamação e fibrose hepática.

Todavia existe um grupo de doentes que exibem valores persistentemente normais e que constitui um desafio para os Hepatologistas. Aqueles apresentam habitualmente doença hepática ligeira e raramente evoluem para cirrose hepática. A prevalência deste grupo de doentes é na

literatura referido como constituindo 25% da hepatite Crónica C[5].
A questão mais complexa com que nos defrontamos é o que deve ser considerado doente com Transaminases normais e em particular a ALT. Alguns autores e diria a maioria definem este grupo baseados num curto período de observação, em particular de 6 meses[7]. Por outro lado neste mesmo tempo de avaliação as aminotransferases nem sempre estão dentro dos parâmetros considerados normais. Os dados da Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria sobre a avaliação dos doentes no final da terapêutica com aminotransferases normais, mostra que naqueles com resposta virológica sustentada os valores das Transaminases são significativamente mais baixos do que naqueles em que persiste a infecção pelo VHC. Esta questão a meu ver confirma que muitos doentes definidos como tendo Transaminases "normais" com os correntes limites de normalidade são de facto anormais e reflectem eventualmente uma doença hepática subjacente e a eficácia do tratamento diminui a ALT para o seu verdadeiro nível. Por outro lado muitos doentes persistem com Transaminases normais durante um período de tempo, mas alguns mostram reactivação bioquímica.
O debate continua acerca da melhor maneira de descrever e diagnosticar a condição de Hepatite Crónica C com Transaminases normais. De acordo com um estudo recente conduzido em Itália em 2002[8], foi proposto um período de observação prospectiva de 18 e não de 6 meses para assegurar que os níveis de Transaminases estão de facto persistentemente dentro dos valores "normais" num indivíduo infectado com o VHC. Na minha perspectiva e sob o ponto de vista prático, 6 meses de *follow-up* mensal com determinação da ALT é suficiente para definir este subgrupo de doentes tendo contudo em atenção que outros factores de elevação devem ser excluídos e de que 15-25% destes casos com *follow-up* no futuro vêm a reactivar a ALT. Em conclusão este subgrupo de doentes, deve ser sempre monitorizado independentemente da ALT normal.
Duas questões se levantam quanto a este tipo muito particular de doentes:
Primeiro qual é a sua história natural e em segundo lugar é justificável ou não no tempo presente a intervenção terapêutica.
O conhecimento actual da história natural dos doentes com ALT normal deriva de estudos com um número não muito significativo de doentes e também com diferenças nos critérios de definição de normalidade das Transaminases. Em muitos doentes a lesão hepática é mínima ou ligeira e apenas alguns casos (5-30%) têm formas mais graves de Hepatite Crónica ou Cirrose[9]. Os níveis basais da ALT não se correlacionam com o grau de actividade histológica e dados recentes sugerem que o índice estimado da progressão da fibrose é menor nos indivíduos com ALT normal do que naqueles com Transaminases alteradas e de que o curso da infecção pelo VHC neste particular subgrupo de doentes parece ser muito lento[3].
De facto a biopsia hepática entre 1154 casos com ALT normal de 23 estudos publicados mostra apenas 22% dos doentes com fibrose ≥F2 (escala METAVIR). A prevalência de cirrose hepática varia entre 1 a 6% (10).
Recentemente um estudo Italiano multicêntrico[8] em que a definição de ALT normal se estendeu para um critério mais amplo de 18 meses e não de 6 meses como tradicionalmente considerado, revelou que 80% dos doentes tinham lesão hepática, embora ligeira ou moderada, confirmado que o portador saudável do VHC só é observado numa minoria de doentes (17%), sendo a incidência de cirrose hepática observada em 1% dos doentes.
A questão que se coloca neste momento é qual o curso ou história natural destes doentes.
Infelizmente existem poucos estudos e muitos incluem poucos doentes. O índice de progressão da fibrose parece ser mais lento do que nos indivíduos com ALT elevada[11].
Em média o índice de progressão da fibrose calculada parece ser aproximadamente metade daquele observado nos doentes com Transaminases normais ou seja à volte de 0.05-0.06 fibrose por ano na escala METAVIR.
Nos estudos com *follow-up* inferior a 5 anos muitos doentes com ALT persistentemente normal não revelam progressão significativa (0 a 28%) Quadro 1.
Recentemente o estudo originário de Itália de Pérsico e col.[12], com um tempo de *follow-up* de 10 anos e com uma segunda biopsia hepática confirma que a progressão para cirrose é lenta ou ausente nos doentes com ALT persistentemente normal
A decisão de tratar este subgrupo de doentes está hoje em dia dependente do facto de que não existe uma terapêutica ideal e de que a existente tem efeitos secundários, alguns clinicamente não desprezíveis. Os poucos estudos publicados na literatura no que se refere à terapêutica da hepatite crónica C com Transaminases normais com α Interferão sugerem que este não demonstrou efeitos benéficos[13,14]. Baseado nestes estudos e no curso benigno da doença destes doentes levou que nas conferências europeias e Americanas (EASL, NIH)[3,7] de consenso não fosse recomendado o seu tratamento, dado que a resposta virológica sustentada (RVS) era apenas de 10-20% e ocorria durante o tratamento reactivações das Transaminases. Os resultados melhoraram com a adição da Ribavirina e particularmente nos doentes infectados com os genotipos 2 e 3 e as reactivações da ALT não ocorriam[15]. Estes estudos pecavam pelo escasso número de doentes incluídos. O resultado do primeiro e único ensaio multinacional do Interferão Peguilado (INF-Peg) com Ribavirina em doentes com Transaminases normais foi recentemente publicado (Pegasys Study NR 16071)[16]. Um total de 491 doentes foi dividido em 3 grupos: tratados durante 24 semanas, 48 semanas com INF-Peg alfa 2 a associado a 800 mg/dia de Ribavirina ou 72 semanas sem tratamento. A RVS nos doentes com genotipo 1 tratados durante 48 semanas foi de 40% e naqueles infectados com genotipos 2 e 3 de 72% e 78% respectivamente às 24 e 48 semanas. Estes dados reflectem o algoritmo utilizado nos doentes com ALT anormal. De acordo com trabalho recente é possível que os doentes com genotipo 1 e baixa carga viral necessitem apenas de 24 semanas de terapêutica (17). Apesar destes excelentes resultados, devem todos os doentes com ALT normal serem tratados? Os dados disponíveis apontam para que este subgrupo de doentes tem escassa progressão das lesões, pelo menos durante 10 anos que se seguem ao diagnóstico (12). Todavia existem argumentos para que a decisão terapêutica deva ser individualizada,

QUADRO1 – PROGNÓSTICO DE DOENTES COM INFECÇÃO A VHC E TRANSAMINASES NORMAIS

Autor	Nº casos	Intervalo Biopsia Hepática (anos)	% Progressão da fibrose
Martinot 2001	24	3.5	0
Ghany 2003	16	3.8	0
Pérsico 2000	25	5	0
Hui 2003	40	6.3	22.5
Boccato 2004	32	7.8	28
Ryder 2004	46	2.5	22
Cividini 2001	18	6	17

tendo em conta alguns factores como a idade, o perfil virológico (genotipos 2 e 3 vs 1), a duração da doença, a motivação do doente e a avaliação risco/beneficio. Outros factores de decisão devem ser tidos em consideração como a resistência à insulina[18], obesidade[19] e esteatose hepática[20-21] que são factores negativos no prognóstico na evolução da Hepatite C, incluindo os doentes com ALT normal.
No que concerne à decisão de efectuar biopsia hepática nestes doentes para decisão terapêutica e tendo em consideração que ainda é um exame com custos não desprezíveis e não isento de riscos, leva a considerar que nos doentes jovens, altamente motivados para o tratamento, sem contra-indicações e com genotipos 2 e 3, devem ser tratados sem biopsia hepática prévia. Nos doentes com mais de 55 anos e com genotipo 1, a decisão deve ser baseada na avaliação histológica, pois os efeitos secundários da terapêutica e os custos só devem ser assumidos se houver uma fibrose hepática significativa (≥ F2). Nos doentes com mais de 60 anos não deve ser equacionada a terapêutica e consequentemente a biopsia hepática.

/ Bibliografia

1. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Semin Liver Dis 2000; 20: 1-16
2. National Institutes of Health Consensus development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002. Hepatology 2002; 36:S3-20
3. Marcellin P. Hepatitis C. the clinical spectrum of the disease. J Hepatol 199; 31:9-16
4. Tremolada F, Casarin C, Alçberti A et al. Long term follow-up of non-A,non-B(type C) post-transfusion hepatitis. J Hepatol 1992; 16: 273-281
5. Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et al. Long-term mortality after transfusion associated non-A,non-B hepatitis. N Eng J Med 1992;327: 1906-11
6. Esteban JL, Lopez-Telavera JC, Genesca J et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with hepatitis C. Ann Int Med 1991; 115: 443-9.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 1999; 30: 956-61
8. Pouti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferases levels: normal does not always mean healthy. J Hepatol 2003; 38:529-32
9. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferases levels. Gastroenterology 2000; 118: 760-4
10. Alberti A, Benvegnù L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2004; 36: 646-54.
11. Pradat P,Alberti A, Poynard T et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European Collaborative Study. Hepatology 2002; 36: 973-7
12. Persico M, Perrotta S, Persico E et al. Hepatitis C carriers with persistently normal ALT levels: Biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. J Viral Hepat 2006; 13: 290-6
13. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36: S179-84
14. Mamori S, Suzuki F, Hosaka T et al. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. J Gastroenterol 2004; 39: 776-82
15. Hui CK, Monto A,Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon and Ribavirine treatment for chronic Hepatitis C in patients with normal serum aminotransferases. Gut 2003; 52: 1644-8
16. Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirine in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases levels. Gastroenterology 2004; 127; 1724-32
17. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. Hepatology 2006; 44: 97-103
18. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C Gut 2005; 54: 1003-8
19. Hu KQ, Kyuolo NL, Esrailian E et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis and progression of chronic hepatitis C. J Hepatol 2004; 40: 147-54
20. Patton HM, Patel K, Behling C et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained response in chronic hepatitis C patients. J Hepatol 2004; 40: 484-90
21. Ramalho F. hepatitis C virus infection and liver steatosis. Antiviral Research 2003; 60: 125-7

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Diversidade genotípica do HIV: Experiência de um centro nacional

/ José Poças
Director do Serviço de Doenças Infecciosas do HSB SA

/ Resumo
O autor apresenta a casuística do Hospital de S. Bernardo de Setúbal no que concerne à diversidade genotípica e virograma dos doentes a quem foi solicitado um teste de genotipagem entre 2001 e 2005, quer no âmbito do estudo multicêntrico SPREAD em que o Serviço participou, quer nos doentes que tiveram progressão virológica. São ainda analisados os principais parâmetros epidemiológicos da referida população, quer de forma isolada, quer na sua relação bionívoca.

/ Palavras-chave: Genótipos; Resistência; VIH.

/ Siglas: ABC: Abacavir; ARV: Anti-Retrovírico; CD4: Linfócitos T4; CNLCS: Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA; CV: Carga Viral; DGS: Direcção Geral de Saúde; INSRJ: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; IO: Infecções Oportunistas; IP: Inibidor da Protease; NK: Linfocitos *Natural Killer*; NRTI: Inibidor Nucleosídico da Transcriptase Reversa; NNRTI: Inibidor não Nucleosídico da Transcriptase Reversa; NVP: Nevirapina; SK: Sarcoma de Kaposi; TARV: Terapêutica anti-retroviral; TDM: *Therapeutic Drug Monitoring*

/ Abstract
Author presents the experience of S. Bernardo's Hospital of Setúbal concerning the genotypic diversity and its pharmacological resistance in a group of 143 patients, included in SPREAD, or in whom virological progression was observed between 2001 and 2005. Several important epidemiological parameters are analysed in this group of patients, mainly in their own relation between the most important ones.

Keywords: *Genotype; Resistance; HIV.*

/ Introdução

O tratamento da infecção pelo HIV tem evoluído bastante nos últimos anos, tornando-se cada vez mais complexo[1,2,3,4,5,6], não só pela descoberta incessante de novas moléculas[7,8], novos alvos que permitem uma diversa interferência no ciclo replicativo viral[7,9] ou, simplesmente, novas estratégias terapêuticas[10,11,12,13,14,15,16], mas também pelo reconhecimento da existência de novas e mais fiáveis metodologias de avaliação da evolução clínico-laboratorial[17,18,19,20], algumas das quais com valor prognóstico.

Apesar de subsistirem ainda hoje muitas dúvidas quanto à melhor conduta efectiva perante muitos dos complexos problemas concretos com que os clínicos se deparam diariamente[21,22,23,24,25,26], bem reflectidas na multiplicidade de opiniões expressas em algumas das principais *"Guidelines"* internacionais hoje em dia disponíveis[27,28,29,30,31], longe vai o tempo em que a profilaxia primária e secundária das IO era a medida farmacológica com maior impacto no prognóstico vital e na qualidade de vida destes doentes.
Do mesmo modo se pode constatar que a

sua adequada vigilância laboratorial vai actualmente muito para além da clássica determinação periódica da CV e dos CD4.
De facto, no âmbito dos avanços no tratamento, não só podemos verificar actualmente a existência de praticamente duas dezenas de moléculas com assinalável actividade anti-retrovírica em uso corrente[32], correspondentes a cinco famílias farmacológicas distintas[32], como se perspectiva também a introdução a curto/médio prazo de novas formulações galénicas de moléculas já existentes[32], bem assim como de outras pertencentes aos grupos farmacológicos já conhecidos mas com propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas, toxicidade e perfil de resistência diferentes, e ainda, de moléculas completamente novas com acção em alvos terapêuticos inéditos, numa estratégia que se pretende progressivamente mais inovadora, aproveitando as vantagens da sua inerente inter complementaridade, com o objectivo último de obter uma maior eficácia clínica e um mais adequado perfil de adesão dos doentes[33,34].
De igual forma, no que concerne aos marcadores biológicos da evolução clínica, podemos acrescentar o interesse que despertam presentemente a sua grande diversidade, nos quais se incluem os polimorfismos genéticos associados aos receptores de histocompatibilidade (HLA)[17,19,20], das quimiocinas[17,19,20], dos mediadores da resposta imunológica da responsabilidade das NK (KIR)[20], das proteínas associadas aos factores de resistência e metabolização dos ARVs (XRE, Pgp, P450)[18,19,20], etc.
Quanto aos primeiros[19,20], sabe-se que são favoráveis ao prognóstico da evolução da infecção pelo HIV os haplotipos B57, B27, B18, Bw4, B14, B51, C8 e Dr13, e que são desfavoráveis o B35, B22, B8, A23, B37e B49. A influência destes factores não se restringe contudo a este aspecto. Sabe-se ainda que, por exemplo, os haplotipos Dr B1 151, Dq0602 e o Dr15 aumentam a susceptibilidade para as infecções por micobactérias, o B8, o Dr1 e o Dr3 aumentam a susceptibilidade ao SK, enquanto o B44, o Dr4 e o Dr7 aumentam a susceptibilidade ao Síndroma de Reconstituição Imunitário. Mais ainda, o B5701 aumenta a probabilidade da emergência de reacções de hipersensibilidade ao ABC, o mesmo acontecendo possivelmente com o DrB0101 relativamente à NVP.
No que concerne ao segundo grupo acima enunciado[19,20], está bem estabelecido que a mutação delta32 do CCr5 diminui a patogenicidade da infecção.
No que diz respeito a terceiro grupo[20], constatou-se que o genótipo KIR 3DS1 também reduz a patogenicidade da infecção, ao passo que o inverso se provou relativamente ao genótipo KIR 2SD2.
Outro dos grandes avanços no controlo clínico destes doentes foi a possibilidade de se recorrer à genotipagem e assim se inferir da maior ou menor probabilidade de resposta a um determinado fármaco ou a uma classe farmacológica[21,35,36,37]. Mais polémico é contudo, o lugar que os estudos de fenotipagem podem desempenhar na prática clínica corrente, embora nalguns centros com menores recursos se opte por complementar o estudo genotípico efectuando, como o denominado fenótipo virtual, utilizando para tal algumas bases de dados disponíveis por via informática[21].
Mais recentemente, outras técnicas se vieram juntar às já descritas, apresentando um potencial interesse prático considerável, tais como a TDM[18,38,39,40,41,42,43,44,45,46] e as determinações do *"fitness"* viral[47,48] e da sua capacidade replicativa[17].
Em suma, tal como se afirmou de início, a complexidade inerente a esta infecção não pára de aumentar[49,50,51,52,53,54], havendo uma profusa investigação básica a um nível perfeitamente inédito na história da ciência médica, sendo o futuro determinado, no âmbito do tema que nos ocupa nesta curta reflexão, pela complementaridade das estratégias já ensaiadas e as que ainda venham a ser implementadas a prazo[55,56,57,58,59,60], numa síntese que ninguém será capaz de antever com exactidão neste momento. Seguramente, contudo, com muitos avanços e recuos, como sempre foi timbre do nosso mister ...

/ Materiais e métodos

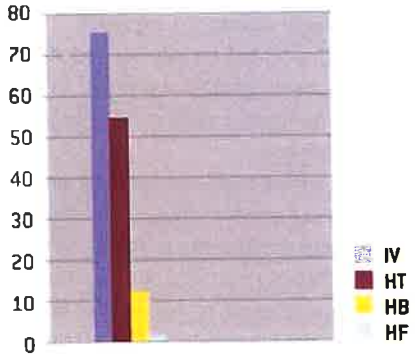
A presente casuística consiste na análise de alguns dos dados que estão registados na base do Laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Imunohemoterapia do Hospital Egas Moniz onde as amostras do Hospital de S. Bernardo são processadas, quando se solicita a genotipagem e o virograma dos doentes nele assistidos desde o ano de 2001, altura em que este tipo de informação passou a estar disponível, por rotina, no nosso país.
Foi pois analisada a sua distribuição quanto aos seguintes parâmetros: Naive ou não relativamente à terapêutica anti-vírica prévia, diversidade genotípica, origem geográfica provável da infecção, sexo, categoria de transmissão, e padrões de resistência aos anti-retrovíricos então disponíveis.
Foi igualmente efectuada uma análise relacional quanto à sua distribuição, tomando como base a possível influência biunívoca de alguns dos parâmetros analisados previamente de forma individual, numa tentativa de explicar melhor os resultados obtidos, tendo também em consideração a caracterização epidemiológica da população que acorre a esta unidade hospitalar e já objecto de múltiplos estudos efectuados.
Dada a dimensão da amostra, não foi realizada qualquer análise estatística quanto à significância das diferenças encontradas, não só por este mesmo facto, mas também pela ausência de outras casuísticas equiparáveis à do presente estudo, em termos da sua caracterização epidemiológica e metodologia.

/ Resultados

Foram analisados os dados de um total de 143 doentes, dos quais 122 (83,5%) não Naives (ÑN) e 21 (16,5%) Naive (N). Destes últimos, 17 (80,9%) foram incluídos no denominado estudo SPREAD.
No que diz respeito à análise genotípica, apurou-se que 49 (34,3%) correspondiam ao Grupo B (B) e 94 (65,7%) aos Grupos não B (~B). Também se apurou que 126 (88,1%) eram formas não Recombinantes (~R) e 17 (11,9%) eram Recombinantes (R). Dentro dos grupos ~B e R encontramos as seguintes variedades: 1A, 1AGAE, 6AG, 6BG, 1BGB, 3C, 1DF, 1F, 72G e 2UG.
Quanto à origem geográfica provável da infecção, apurou-se que 123 (84%) eram de origem Europeia (E) e 20 (14%) extra Europeia (~E). Deste último grupo, 18 (90%) tinham origem Africana e 2 (10%) na América do Sul. Fazendo a análise por países, tivemos 122

(85,3%) de Portugal (P) e 21 (14,7%) de outros diversos países (~P). Analisando este último grupo com um pouco mais de pormenor, apurou-se que 18 (85,7%) eram de África (sendo 6 de Angola, 1 da Costa do Marfim, 5 de Cabo Verde, 1 dos Camarões, 2 da Guiné Bissau, 2 de Moçambique e 1 de S. Tomé e Príncipe), 2 (9,6%) da América do Sul (ambos do Brasil), 1 (4,8%) Europeu (Alemão).
Na divisão por sexo, 103 (69,9%) eram Masculinos (M) e 40 (30,1%) eram Femininos (F), e na divisão por Categoria de Transmissão, 76 (53,1%) eram IVDU (IV), 54 (37,8%) Heterossexuais (HT), 12 (8,4%) Homo/Bissexuais (HB), e 1 (0,7%) Hemofílico (HF) (Gráfico I).

GRÁFICO I



Analisando seguidamente as diferenças encontradas relativamente à influência relativa de alguns dos parâmetros já anteriormente analisados de forma individual uns nos outros, podemos apresentar o seguinte:
Dentro dos doentes com genótipo B, 93,9% (46 d.) tinham adquirido a infecção na Europa e os restantes 6,1% (3 d.) fora deste continente, e 40,8% (20 d.) tinham sido infectados por via sexual e 59,2% (29 d.) por via sanguínea, ao passo que para os outros diversos genótipos essa mesma distribuição foi de, respectivamente, 82,9% (78 d.) e 17,1% (16 d.), e de, 48,8% (46 d.) e 51,2% (48 d.) (Gráficos II e III).

GRÁFICO II

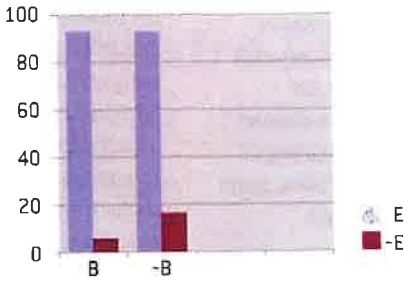
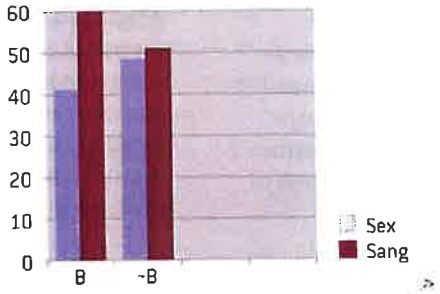


GRÁFICO III



Dentro dos doentes com formas recombinantes, 47,1% (8 d.) tinham adquirido a infecção na Europa e os restantes 52,9% (9 d.) fora deste continente, e 70,6% (12 d.) tinham sido infectados por via sexual e 29,4% (5 d.) por via sanguínea, ao passo que para os doentes com infecção por formas não recombinantes essa mesma distribuição foi de, respectivamente, 91,3% (115 d.) e 8,7% (11 d.), e de, 42,9% (54 d.) e 57,1% (72 d.) (Gráficos IV e V).

GRÁFICO IV

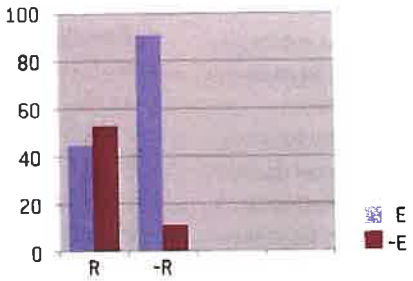
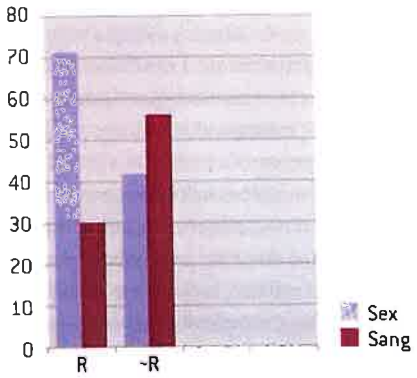


GRÁFICO V



Dentro dos doentes naive, 14,3% (3 d.) estavam infectados por genótipos B e os restantes 85,7% (18 d.) por outros diversos genótipos, 33,3% (7 d.) estavam infectados por formas recombinantes e 66,7% (14 d.) por formas não recombinantes, e, finalmente, 66,7% (14 d.) tinham adquirido a infecção por via sexual e 33,3% (7 d.) por via sanguínea, ao passo que nos doentes não naive essa mesma distribuição foi, respectivamente de 37,8% (46 d.) e 62,2% (76 d.), 8,2% (10 d.) e 91,8% (112 d), e, ainda, 40,2% (49 d.) e 59,8% (73 d.) (Gráficos VI, VII, e VIII).

GRÁFICO VI

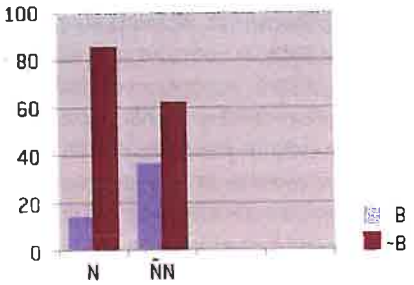


GRÁFICO VII

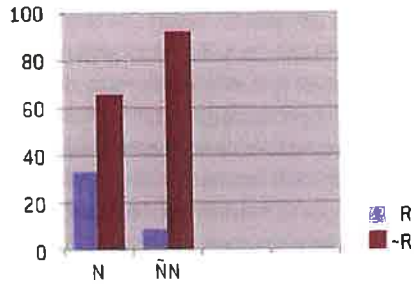
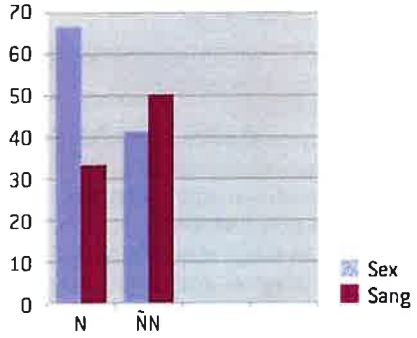


GRÁFICO VIII



Dizer ainda que, quanto aos padrões de resistência encontrados nos doentes não naive (secundária), apurou-se que, quanto à distribuição por nº de classes farmacológicas, 20,6% tinham resistência a 1 classe, 42,6% a 2 classes, e 9,8% a 3 classes (Total: 75,4%), e quanto às 3 diferentes classes individualmente consideradas, apurou-se que, 60,7% apresentavam resistência aos NRTIs (N), 50,8% aos NNRTIs (NN), e 27,5% aos IPs (PI) (Gráficos IX e X).

GRÁFICO IX

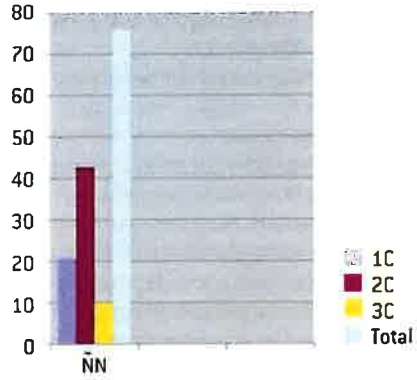
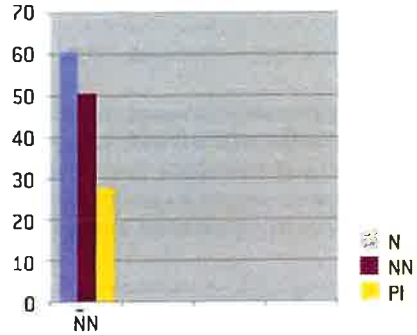


GRÁFICO X



Finalmente quanto ao padrão de resistência nos doentes naive (primária), apurou-se uma taxa de 9,5% (2 casos), ambos aos IPs, 1 num doente infectado por genótipo G e outro por uma forma recombinante UG.

/ Discussão

A genotipagem é uma análise que permite, não só ao clínico, o necessário acesso a informações que se podem revelar extremamente úteis para as decisões inerentes à alteração de uma TARV que, a partir de certa altura se revele incapaz de controlar eficazmente a CV[61,62,63], mas também ainda, à generalidade da comunidade científica, o fundamental conhecimento da epidemiologia molecular ao nível local, regional e planetário, cuja importância não é menor para a compreensão global da fisiopatologia desta grave pandemia e da sua dinâmica evolutiva[64,65].

Dentro do primeiro daqueles aspectos mencionados, deve referir-se que embora a generalidade das "*Guidelines*" vá no sentido de recomendar a mudança da composição ou a intensificação da TARV em doentes com falência virológica, mesmo sem falência imunológica, desde que se disponha ainda de terapêutica potencialmente útil, dado se considerar que, em média, com CV detectável (> 50 < 1.000), a taxa de progressão clínica é de cerca de 70% aos 2 anos, estudos recentemente publicados parecem por um pouco em dúvida esta estratégia[66].

No que concerne ao segundo aspecto, vem a propósito mencionar que trabalhos que se têm realizado na população portuguesa atestam uma alteração substancial do seu padrão epidemiológico nos últimos anos, nomeadamente, o crescimento percentualmente progressivo dos genótipos não B[67,68], constatação que mais recentemente foi também posta em evidenciada noutros países europeus[69].

Dentro destes genótipos, o G e seus recombinantes, assumem particular relevância, embora a sua distribuição não seja uniforme no nosso país, dado haver evidência de uma maior prevalência na região correspondente à periferia de Lisboa, onde de resto o HSB está inserido[68].

Seguramente que estes fenómenos não são alheios, sendo antes mesmo em grande parte determinados, quer pelo aumento da importância relativa da categoria de transmissão sexual desta infecção (sobretudo a heterossexual), conforme é confirmado pelos dados oficiais fornecidos pela CNLCS, INSRJ e DGS, quer por um cada vez maior contacto com as diversas populações emigrantes, sobretudo, entre nós, as de origem Africana (continente onde se regista a maior diversidade genotípica), por razões históricas e sociológicas bem conhecidas.

É pois, por todas estas razões, perfeitamente compreensível as diferenças encontradas entre os doentes N e ÑN, nomeadamente no que se refere à distribuição referente às categorias de transmissão, à origem geográfica provável da infecção, e à percentagem relativa de formas recombinantes e de genótipos não B.

No que concerne ao padrão de resistências secundárias encontrado, ele foi em tudo semelhante a um recentemente publicado na literatura internacional com origem nos EUA[70], reflectindo seguramente a adopção generalizada das mais credenciadas *Guidelines* internacionais já anteriormente referidas, segundo as quais a classe dos NRTIs foi primeira a ser utilizada na prática clínica, e até 1995, em regimes de mono e biterapia, mas também a cada vez maior tendência para se privilegiar a utilização dos NNRTIs em detrimento dos IPs nos regimes de combinações triplas com NRTIs, por razões de menor toxicidade metabólica e maior comodidade posológica dos primeiros, se bem que apresentando o (grande) inconveniente de uma reconhecida menor barreira genética.

Relativamente à taxa de resistência primária, embora a amostra não seja significativa, os valores encontrados situam-se dentro dos limites esperados pelos estudos ultimamente realizados[68,71].

Por último, referir outros dois aspectos algo ainda polémicos e pouco estudados no nosso país, embora merecedores de maior atenção e investigação nos próximos tempos.

O primeiro, refere-se à possível menor susceptibilidade dos genótipos não B, em

particular o G, aos diversos ARVs, sobretudo aos IPs, havendo presentemente dados discordantes na literatura[68,72].
O segundo, aparentemente anacrónico, refere-se à existência de uma significativa diminuição da taxa de resistências primárias nas populações estudadas em Montreal[73] e em Amsterdam[74]. Segundo estes autores, de uma forma muito resumida, a eficácia dos regimes de TARV hoje disponíveis e o êxito das estratégias de promoção da adesão e de diminuição dos factores de risco, serão as principais explicações, dado que até há alguns (poucos) anos a esta parte, ainda estariam a sofrer as consequências da existência de um número significativo de doentes oriundos da era da mono e da biterapia, com problemas de resistência muito graves e complexos.
E então, entre nós, como será?

/ Conclusões

Em função do exposto, podemos pois concluir que, em primeiro lugar, o adequado controlo da evolução clínico-laboratorial dos doentes infectados pelo HIV1 vai muito para além da vigilância periódica da CV e dos CD4, tal como foi devidamente enfatizado na introdução.
Regista-se, na população estudada e assistida no HSB de Setúbal, uma predominância de estirpes não B, bem como uma prevalência não desprezível de formas recombinantes, por vezes complexas.
Nos doentes com genótipo não B, verificou-se uma distribuição equitativa entre as diferentes categorias de transmissão, ao passo que nos doentes com genótipo B houve uma clara predominância da transmissão sanguínea relativamente à sexual.
Nos doentes com formas recombinantes, ao contrário dos restantes, registou-se uma predominância da origem extra-europeia da infecção e, sobretudo, das categorias de transmissão sexual.
A importância relativa do genótipo não B foi mais acentuada nos doentes naive do que nos não naive, o mesmo acontecendo com as formas recombinantes e a categoria de transmissão sexual.
Os padrões de resistência primária e secundária são idênticos aos registados na literatura internacional, assumindo proporções que implicam vigilância epidemiológica apertada, bem como a ponderação sobre a necessidade prática, a curto prazo, da mudança de estratégia da TARV e do seu adequado controlo clínico-laboratorial.
Tomando em consideração que a probabilidade de se desenvolver resistência aos ARVs com impacto clínico varia, entre outros factores, consoante os genótipos considerados relativamente às diferentes classes farmacológicas (NNRTIs: HIV2, HIV1N, HIV1 MF; IPs: HIV1 MG), bem como ainda, os dados apresentados por esta amostragem, que estão corroborados, no essencial, pelos da literatura especializada, perspectiva-se que a genotipagem prévia à instituição do primeiro esquema de TARV possa vir a ser em breve uma recomendação que abranja outros grupos, para além dos que presentemente se consideram na maioria dos centros que se dedicam ao tratamento destes doentes e que constam nas *"Guidelines"* mais credenciadas.

/ Bibliografia

1) Clark,RA, Wilcox,R, Besh,L "The antiretroviral experienced patient" Am J Med Sci, 2004, 328, 1, 10-16
2) Levy,JA, Walker,B in "Second International Conference on HIV Pathogenesis and Treatment" http://www.medscape.com/viewprogram/2591_pnt
3) Levy,JA " HIV pathogenesis: Virologic and immunologic features with attention to cytokines" http://www.medscape.com/viewarticle/3363/_pnt
4) Ward,D "HIV superinfection and coinfection", http://www.medscape.com/ viewprogram/3248_pnt
5) Harris,M, Zala,C, Montaner,JSC "Antiretroviral treatment failure: Second-line and salvage therapy" http://www.medscape.com/viewprogram/3353_pnt
6) Poulton,MB, Sabin,CA, Fisher,M "Immunological changes during treatment interruptions: Risk factors and clinical sequelae" AIDS, 2003, 17, 1, 126-128
7) Eron,JJ "View from the pipeline: The 2004 review of experimental antiretrovirals" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 24-32
8) Conway,B "Clinical trials for HIV: The latest data on old and new drugs", http:// www.medscape.com/ viewprogram/3248-pnt
9) Wainberg,MA "Investigational drugs for the treatment of HIV infection" http://www.medscape.com/viewprogram/3363_pnt
10) Schooley,RT "Antiretroviral therapy: Options and strategies" http://www. medscape.com/ viewprogram/3353_pnt
11) Maitland,D, Boffito,M Back,DJ "Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic considerations of once daily dosing antiretroviral drugs" http://www.medscape.com/ viewprogram/ 3193_pnt
12) Simmons,R, Siliciano,RF "Can antiretroviral therapy ever be stoped? An update" AIDS Reader, 2004, 14, 8, 435-442
13) Dybul,M, Nies-Kraske,E, Dewar,R, et al "A proof-of-concept of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with once-daily regimen of DDI, 3TC ad EFV for the treatment of chronic HIV infection", JID, 2004, 189, 1, 1974-1982
14) Ward,D "Novel antiretroviral therapy strategies: Intermittent therapy and 3TC monotherapy" http:// www.medscape.com/viewarticle/3248_pnt
15) Foli,A, Maserati,R, Barasola,G, et al "Strategies to decrease viral load rebound, and prevent loss of CD4 and onset of resistance during STI" Antiviral Therapy, 2004, 9, 1, 123-132
16) Staszewski,S "PI therapy: Boosted an double boosted therapy options to the fore" PRN Notebook, 1994, 9, 1, 8-13
17) Daar,ES "Novel viral markers predict HIV disease progression" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 3-8
18) Back,DJ "Pharmaokinetics, pharmacogenetics, and HIV: The aim to optimize antiretroviral therapy" PRN Nootebook, 2004, 9, 2, 3-8
19) Telenti,A "New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection" Clin Microbiol Infect, 2002, 8, 137-143
20) Nolan,D, Gaudieri,S, John,M, Mallal,S "Impact of host genetics on HIV disease progression and treatment: new conflicts on an ancient battleground", AIDS, 2004, 18, 9, 1231-1240
21) Panidou,ET, Trikalinos,TA, Ionnadis, JPA " Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients" AIDS, 2004, 18, 16, 2153-2161
22) Markowitz,M, Walker,BD "Update on the treatment of acute and early HIV infection" PRN Notebook, 2004, 9, 2, 9-14
23) Glesby,MJ "HIV and cardiovascular disease: Responding to the risk", PRN Notebook, 2004, 9, 2, 15-23
24) Palefsky,J "Diagnosis and management of HPV-associated anogenital dysplasia in HIV-infected men and women" PRN Notebook, 2004, 9, 2, 24-31
25) Peters,M "Coinfection with HIV and HBV: Diagnosis and therapy" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 14-23
26) Chung,R "Management of HIV / HCV coinfection: Un update" PRN Notebook, 2004, 9, 1,

14-19

27) DHHS (Department of Health and Human Services)

28) IAS (International AIDS Society)

29) EACS (European AIDS Clinical Society)

30) BHIVA (British HIV Association)

31) NYSTDHAI (New York State Department of Health AIDS Institute)

32) Jonh's Hopkins HIV Guide

33) Shafer,RW "HIV resistance 2004: Highlights of the XIII International HIV Drug Resistance Workshop, http://www.medscape.com/viewarticle/488799_print

34) O'Brian,WA, Cohan,GR "Antiretroviral drug sequencing: Managing resistance across the continuum of care" http://www.medscape.com/viewprogram/2898_index

35) Clavel,F "Mechanisms of HIV drug resistance: A premier" PRN Notebook, 2004, 9, 1, 3-7

36) Kuritzkes,DR "HIV drug resistance: New insight and updated practices" PRN Notebook, 2004, 9, 3, 9-13

37) Lucas,GM, Gallant,JE, Moore,RD "Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients urdergoing resistance testing" AIDS, 2004, 18, 11, 1539-1548

38) Burger,DM "Pharmacologic advances in antiretroviral therapy: A key factor in therapeutic success" http://www.medscape.com/viewprogram/3353_pnt

39) Burger,DM "Highlights of the 5th International Workshop on Clinical Prarmacology of HIV Therapy" http://www.medscape.com/viewarticle/474264_print

40) Flexner,CW "Advances in HIV pharmacology: Protein binding, pharmacogenetics, and TDM" Topics in HIV Medicine, 2003, 11, 2, 40-44

41) Aarnoutse,RE, Schapiro,JM, Boucher,CAB, Hekster,YA "TDM: An aid to optimising response to antiretroviral drugs?" Drugs, 2003, 63, 8, 741-753

42) Rakhamanina,NY, Van Den Anker,JN, Solding,SJ "TDM of antiretroviral therapy", AIDS Patient Care and STDs, 2004, 18, 1, 7-14

43) Soldin,P, Elin,RJ, Sodin,SJ "TDM in HIV/AIDS: Quo vadis?", Arch Pathol Lab Med, 2003, 127, 102-104

44) van Heeswijk,RPG "Critical issues in TDM of ARVs" Therapeutic Drug Monitoring, 2002, 24, 3, 323-331

45) Burger,DM, Aarnoutse,RE, Hugen,PWH "Pros and cons of TDM of ARVs" Current Opinion in Infections Diseases, 2002, 15, 17-22

46) Acosta,EP, Gerber,JG "Position paper on TDM of ARVs" AIDS Research and Human Retroviruses, 2002, 18, 12, 825-834

47) Vella,S "Antiretroviral drug resistance and viral fitness", http://www.medscape. com/viewprogram/2992_pnt

48) Petropolous,CJ "HIV-1 fitness" HIV Drug Resistance Symposium, ICAAC, Washington, 2004

49) Branson,BM "Uderstanding and utilizing new techniques for HIV testing" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 3-6

50) Addo,MM "HIV long-term nonprogression: Insights into pathogenesis and viral control" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 7-10

51) Lieberman,J "Shooting the messenger: Harssening RNA interference to combat HIV infection" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 11-14

52) Dybul,M, Gulick,RM "State of the art: The new DHHS HIV treatment guidelnes and current controversies in antiretroviral therapy" PRN Notebook, 2003, 8, 4, 15-24

53) Lederman,M "HIV immunopathogenesis and correlates of protection" http://www.medscape.com/viewprogram/2985_pnt

54) Stevenson,M "Virus and host factors in HIV pathogenesis" http://www.medscape.com/viewprogram/2985_pnt

55) Ferrentelli,F, Cafaro,A, Ensoli,B "Nonstrutural HIV proteins as targets for prophylactic or therapeutic vaccines" Curr Opin Biotechnol, 2004, 15, 6, 543- 556

56) Cohen,J "AIDS vaccines: The first shot in a highly targeted strategy" Science, 2004, 306, 5700, 1276-1277

57) Pancharoen,C, Ananworanich,J, Thisyakorn,U "Immunization for persons infected with HIV" Curr HIV Res, 2004, 2, 4, 293-299

58) Pett,SL, Kelleher,AD "Cytokine therapies in HIV-1 infection: Present and future" Expert Rev Anti Infect Ther, 2003, 1, 1, 83-96

59) Buckland,MS, Pinching,AJ "Immunology of HIV: Filling the details" Int J STD AIDS, 2004, 15, 9, 574-582

60) Draenert,R, Goebel,FD "What's new in HIV/AIDS: Protective immunity in HIV infection. Where do we stand?" Infection, 2004, 32, 4, 250-252

61) Klein,MB, Willemot,P, Murphy,T, Lalonde,RG "The impact of initial HAART on future treatment sequences in HIV infection" AIDS, 2004, 18, 14, 1895-1904

62) Kantor,R, Shafer,RW, Follansbee,S, et al "Evolution of resistance to drugs in HIV-1 infected patients failing antiretroviral therapy" AIDS, 2004, 18, 11, 1503-1511

63) Ormaasen,V, Sandvik,L, Holberg-Peterse,,M, et al "An algorithmn-based genotypic resistance score is associated with clinical outcome in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy" HIV Medicine, 2005, 5, 6, 400-406

64) Martins,HC "Distribuição Mundial dos genótipos: Epidemiologia molecular do HIV" Manual sobre SIDA, Permaneyer, 2001, 61-65

65) Taveira,N, Bártolo,I, Barroso,H "Papel dos virus recombinantes na epidemiologia da infecção pelo HIV" 2nd HIV-AIDS Virtual Congress, 2001, 483-504

66) Raffati,SP, Fusco,JS, Sherrill,BH, et al "Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy" http://www.medscape.com/viewprogram/ 3554_pnt

67) Tavcira,N " Epidemiologia molecular da infecção pelo HIV em Portugal" 1st HIV-AIDS Virtual Congress, 2000, 117-127

68) Carvalho,AP, Gomes,P, Diogo,I, e tal "Epidemiologia da infecção pelo HIV em Portugal: Evolução para padrão único na Europa?" 5th HIV-AIDS Virtual Congress, 2004 (*in press*)

69) van de Vijver,DAMC, Wensing,AMJ, de Coul,EO, e tal "Increasing prevalence of HIV-1 non-B subtypes across Europe from 1996-1999 to 2000-2002. Results from CATCH-study" HIV Medicine, 2004,5, 3, 188-189

70) Richman,DD, Morton,SC, Wrin,T, et al "The prevalence of antiretroviral drug resistance in USA" AIDS, 2004, 18, 10, 1393-1401

71) Duque,V "Resistência aos anti-retrovíricos em doentes *drug naive*" 2nd HIV-AIDS Virtual Congress, 2001, 387-393

72) Holguin,A, Paxinus,E, Hertogs,K, et al "Impact of frequent natural polymorphisms at a protease gene on the in vitro susceptibility to protease inhibitors in HIV-1 non-B subtypes" Journal of Clinical Virology, 2004, 31, 215-220

73) Routy,JP, Machouf,N, Edwards,MD, et al "Factors associated with decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal" AIDS, 2004, 18, 17, 2305-2312

74) Bezemer,D, Jurriaans,S, Prins,M, et al "Declining trend in transmission of drug transmission of drug-resistant HIV-1 in Amsterdam" AIDS, 2004, 18, 11, 1571-1577

/ Agradecimentos

O autor agrade ao Dr. Ricardo Camacho a possibilidade de acesso à base de dados dos doentes tratados no HSB SA, sem a qual esta apresentação realizada durante o último Congresso Nacional sobre SIDA seria de todo impossível.

A todos os meus colaboradores de muitos anos também o meu sincero reconhecimento.

CARTAS AO EDITOR *LETTERS TO THE EDITOR*

Infecção por *Streptococcus suis*

Uma causa rara de meningite no homem

Fernando Guimarães
Assistente de Medicina Interna
CHVRPR – H. S. Pedro – Vila Real

Na introdução deste interessante caso, os Autores enfatizam a importância da história profissional e epidemiológica para o diagnóstico diferencial da infecção do Sistema Nervoso Central[1]. Embora concordemos, convém ter presente que perante um adulto jovem cortador de carnes com meningite bacteriana, a probabilidade maior é o agente envolvido ser *S. pneumoniae* ou *N. meningitidis*. Ainda que, se nos restringirmos à meningite por *S. suis*, provavelmente importante percentagem de pacientes desempenharão aquela ou outra profissão relacionada.

Outro aspecto que nos merece comentário é a utilização de corticoterapia como adjuvante do tratamento. Correctamente, os Autores lembram que o *rational* é a prevenção de sequelas neurológicas. Assumem que a empregaram quando da identificação do *Streptococcus suis* face à preocupação com a surdez frequentemente associada à meningite por este agente. No entanto, esta complicação não é específica, sendo das sequelas mais observadas na recuperação da meningite bacteriana[2]. Parece-nos questionável o interesse de adicionar dexametasona ao 3º dia com este intuito, já que o potencial benefício foi demonstrado com o início da sua utilização 20 minutos antes ou pelo menos em simultâneo com a antibioterapia, de modo a interferir na fisiopatologia inflamatória da doença[3]. Além de que, no caso presente, o Gram inicial mostrou a presença de bactérias no LCR, um critério para o uso de dexametasona por parte daqueles que a defendem em adultos[4].

Finalmente realçamos a elegância e a capacidade de síntese da apresentação e discussão do caso e a fotografia que o ilustra, que parece interpelar-nos a manter alto grau de atenção no desempenho da nossa actividade.

1. Pinto IV, Caixinha JP, Castro V et al. Infecção por *Streptococcus suis*, uma causa rara de meningite no Homem. *Rev Port D Infecciosas*, 2005; 2: 34-35.

2. Adams RD, Victor M. Nonviral infections of nervous system. Ch. 2. In *Principles of Neurology*, 5th Ed. McGraw-Hill, 1993. pp. 599-638.

3. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N England J Med*, 1997; 336: 708-16.

4. Tunkel AR, Scheld WM. Central nervous system infection. Ch. 6. In Reese and Betts' *A Practical Approach to Infectious Diseases*. Lippincott Williams Et Wilkins, 2003. pp.173-221.

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

Sociedade Ibero-americana de Infecciologia

Um partilhar de conhecimentos e de experiências

/ **Henrique Lecour**
Presidente da Comissão Instaladora da SIAI

Em 24 de Maio do corrente ano, com o acto de escritura da fundação da Sociedade Ibero-americana de Infecciologia (SIAI), firmado na cidade do Porto, pode finalmente dar-se início à concretização de um projecto que alguns desde há muito anos acalentavam.

A nova sociedade, que dá agora os seus primeiros passos, sob os auspícios da Associação Pan-americana de Infectologia, da Sociedade Espanhola de Quimioterapia e da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica, tem por objectivos fundamentais promover a Infecciologia, a Microbiologia Clínica e a Quimioterapia Anti-infecciosa nos países ibéricos e latino-americanos, entre outras iniciativas, organizando e patrocinando congressos, reuniões científicas e cursos de pós-graduação nesse âmbito. Naturalmente que estas acções poderão criar condições que permitam fomentar a investigação e a pratica na área da patologia infecciosa.

É desejo primordial dos fundadores da SIAI que a sua actividade contribua de modo notório para um maior estreitamento das relações entre as comunidades médicas e científicas dos países ibéricos e latino-americanos, ligados por um passado secular que, na riqueza das suas tradições e na sua diversidade cultural e histórica, muito têm em comum.

A inserção dos países ibéricos no continente europeu, acrescida da circunstância de ambos estarem integrados na União Europeia, pode vir ainda, possibilitar o estabelecimento de novas pontes entre a América Latina e a Europa, desiderato em que todos estamos interessados e que se integra plenamente num Mundo cada vez mais globalizado.

E nesse aspecto a patologia infecciosa assume particular relevância, já que não há fronteiras que os agentes microbianos não possam ultrapassar. As migrações entre países distantes, particularmente dos países mais pobres para os países industrializados, as deslocações para destinos tropicais, muitas vezes sem condições sanitárias, a facilidade e a rapidez das viagens inter-continentais, a procura de comidas exóticas, frequentemente sem os requisitos de segurança alimentar, fazem com cada vez mais a patologia infecciosa deixe de se revestir dos padrões tradicionais e assuma novas e preocupantes ameaças. O ressurgir de velhas doenças, embora com diferente feição, a progressão que a SIDA tomou nas duas últimas décadas, com enormes repercussões sócio-económicas e demográficas, a eclosão de novos surtos epidémicos em áreas até então indemnes, o risco de uma nova pandemia gripal, a utilização de agentes microbianos com fins terroristas, constituem no seu todo alguns exemplos que justificam a importância actual da Infecciologia. Por seu lado, o espantoso desenvolvimento que nos últimos anos se verificou no domínio da biologia molecular veio trazer um aporte de imensurável valia na compreensão da patogenia de muitas das doenças infecciosas e grandes avanços no esclarecimento do seu diagnóstico.

Tudo isso é bem indiciador de como são enormes os desafios que hoje se põem à especialidade a que nos dedicamos. A Sociedade que agora trazemos ao vosso conhecimento poderá ser um novo foro de discussão e de procura das soluções mais adequadas para os problemas que nos afligem no quotidiano, pese embora as naturais diferenças que nos possam separar. Mas essa diversidade é evidentemente uma riqueza que nunca poderá ser minorada.

Em 31 de Maio e em 1 e 2 de Junho de 2007, a SIAI irá realizar o seu 1º Congresso em Espanha, na monumental e bela cidade de Salamanca, cidade a que a Unesco atribuiu muito justamente o atributo de património da Humanidade, pelo seu vetusto conjunto arquitectónico e pela riqueza do seu passado histórico e do seu contributo para a cultura humanista. O 1º Congresso da SIAI será realizado em simultâneo com o IX Congresso Espanhol de Quimioterapia, a ambos presidindo o Professor José Angel Garcia Rodriguez, actual vice-presidente da Comissão Instaladora da SIAI. Durante o Congresso deverá ser realizada a eleição dos primeiros órgãos sociais da nova sociedade.

De referir que a SIAI deverá ainda, participar no XIII Congresso da API, a realizar em Agosto do próximo ano, em Punta Cana, República Dominicana.

Não estando ainda, criada na Internet a página da SIAI, informações referentes aos congressos de Salamanca, bem como sobre a Sociedade — seus Estatutos, Comissão Instaladora, sócios fundadores, secretariado e ficha de inscrição —, pode ser encontrada na página da SEQ (www.seq.es).

É pois, com a esperança que os objectivos da SIAI possam interessar a todos que se dedicam à patologia infecciosa, que fazemos a apresentação desta nova Sociedade. Apenas com o contributo de todos poderemos esperar a concretização dos objectivos que justificaram o seu aparecimento.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 8º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas

/ 6º Congresso Nacional Sobre Sida

Porto – Sheraton Porto Hotel, 8 a 11 de Outubro 2006
Telefone: (+351) 226 165 450
Fax: (+351) 226 189 539
E-mail: skyros@skyros-congressos.com

/ 1º Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Lisboa, 16/10/2006 a 29/1/2007.
Coordenação dos Serviços de Doenças Infecciosas do Hospital Curry Cabral e do Hospital Santa Maria
Secretariado: GSK
Tel: 214129727
Fax: 214120433

/ IV Curso Pós-Graduado de Actualização em Infecção VIH/SIDA e Tuberculose

Lisboa, 23 a 27 de Outubro de 2006
Faculdade de Medicina de Lisboa
– Gabinete de Formação Continua
Tel: 217985149
Fax: 217985150
E-mail: gfc.ifa@fm.ul.pt

/ Pandemias na Era da Globalização – 2º Congresso

Aveiro, 17 a 19 de Maio de 2007
Organização do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Telef: 239 400433
Fax: 239 402901
E-mail: ddi@huc.min-saude.pt

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ IDSA 44th Annual Meeting

October 12, 2006 - October 15, 2006
Toronto, ON, Canada

/ 6th International Conference of the Hospital Infection Society

October 15, 2006 - October 18, 2006
Amsterdam, Netherlands

/ 8th European Congress of Chemotherapy and Infection (ECC)

October 25, 2006 - October 28, 2006
Budapest (Hungria).

/ Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection

November 12, 2006 – November 16, 2006-09-29
Glasgow (UK).

/ 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy

March 31, 2007 – April 03, 2007
Munich, Germany

/ 10th Conference of the International Society of Travel Medicine

Vancouver, 20 a 24 de Maio de 2007
CISTM10 Conference Secretariat
Tel: (856) 423-7222 Ext 217
Fax: (856) 423-3420
Website: www.istm.org

/ 1º Congresso da SIAI e IX Congresso Espanhol de Quimioterapia

31 de Maio a 2 de Junho de 2007
Salamanca (España)

/ 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention

July 22, 2007 – July 25, 2007
Sydney, NSW, Australia

/ 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy (ICAAC)

September 17, 2007 – September 30, 2007
Chicago (USA)

/ 18th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)

April 19, 2008 - April 22, 2008
Barcelona (España)

A sua opinião é importante... ... participe!

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Forum
Largo Fernandes Costa, 5 Cave Dta
1700-187 Lisboa
Telefone/Fax: 217950462
E-mail: spdimc@gmail.com

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** concebeu este espaço para si. À semelhança de qualquer fórum, debateremos, responderemos e elucidaremos questões.
Acreditamos que este vai ser um espaço de interesse e debate para todo o tipo de leitores.
Sob o arbítrio do Conselho Redactorial da **RPDI**, publicaremos as respostas às questões que nos forem apresentadas pelos nossos leitores, independentemente de serem ou não assinantes da Revista.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os originais deverão ser enviados para a morada acima referenciada, dirigidas ao Conselho Redactorial da **RPDI**.
Os Artigos Originais submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os originais, escritos em português ou em inglês, devem ser enviados em suporte informático, acompanhados de duas cópias impressas.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor, sempre que possível, remeter-nos as mesmas em papel fotográfico ou slide para posterior digitalização e tratamento.

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.
No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Artigos Originais

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como Autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

5. Legendas

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Fotografias

Todas as fotografias deverão ser enviadas em papel ou slide ou digitalizadas em alta resolução (não enviar fotografias em suporte informático digitalizadas em baixa resolução).

7. Quadros e Gráficos

Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografadas a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO. Fuzeon 90 mg/ml pó e solvente para solução injectável. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Cada frasco para injectáveis contém 108 mg de enfuvirtida. 1 ml de solução reconstituída contem 90 mg de enfuvirtida. **FORMA FARMACÊUTICA.** Pó e solvente para solução injectável. Fuzeon é um pó liofilizado de cor branca a esbranquiçada. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS.** Indicações terapêuticas. Fuzeon está indicado no tratamento de indivíduos infectados pelo VIH-1, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, e com falência a regimes terapêuticos que incluem, pelo menos, um medicamento de cada uma das seguintes classes de antirretrovíricos: inibidores da protease, inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa e inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, ou que sejam intolerantes a regimes anteriores com antirretrovíricos. Ao optar por um novo regime terapêutico em doentes com falência a um determinado regime antirretrovírico, deve dar-se especial atenção à história clínica de cada doente bem como ao padrão de mutações associado aos diferentes medicamentos. Sempre que possível, aconselha-se a realização de testes de resistência. Posologia e modo de administração. Fuzeon deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da infecção pelo VIH. Fuzeon deve ser administrado apenas através de injecção subcutânea. *Adultos e adolescentes ≥ 16 anos:* A dose recomendada de Fuzeon é de 90 mg duas vezes por dia, por injecção subcutânea no braço, parte da frente da coxa ou abdómen. *Idosos.* Não há experiência em doentes com idade> 65 anos. *Crianças ≥ 6 anos e adolescentes:* A experiência baseia-se em dados obtidos com um número muito limitado de crianças. Em ensaios clínicos que ainda estão a decorrer, o regime terapêutico utilizado é descrito na tabela 1.

Tabela 1. Dose pediátrica

Peso (kg)	Dose por injecção (mg/dose) (duas vezes por dia)	Volume de injecção (90 mg de enfuvirtida por ml)
11.0 a 15.5	27	0.3 ml
15.6 a 20.0	36	0.4 ml
20.1 a 24.5	45	0.5 ml
24.6 a 29.0	54	0.6 ml
29.1 a 33.5	63	0.7 ml
33.6 a 38.0	72	0.8 ml
38.1 a 42.5	81	0.9 ml
≥42.6	90	1.0 ml

Não há dados disponíveis que permitam estabelecer recomendações de dose de Fuzeon, para crianças com idade inferior a 6 anos. *Insuficiência renal:* Não é necessário proceder ao ajuste de dose em doentes com depuração da creatinina superior a 35 ml/min. Não há dados disponíveis que permitam estabelecer recomendações de dose em doentes com depuração da creatinina inferior a 35 ml/min ou doentes em diálise. *Insuficiência hepática:* Não há dados disponíveis que permitam estabelecer recomendações de dose para doentes com insuficiência hepática. Contra-indicações. Reacções sistémicas de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. Advertências e precauções especiais de utilização. Fuzeon tem de ser administrado no âmbito de um regime terapêutico combinado. Aconselha-se a consulta dos respectivos Resumos das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovíricos utilizados no regime terapêutico combinado. Tal como outros antirretrovíricos, a enfuvirtida deve ser associada a outros antirretrovíricos aos quais o vírus é sensível - terapêutica de fundo optimizada. O doente tem de ser informado que as terapêuticas antirretrovíricos, incluindo a enfuvirtida, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do VIH, através do contacto sexual ou contaminação sanguínea. O doente terá que continuar a utilizar as precauções apropriadas. O doente deve ser informado que o Fuzeon não é uma cura para a infecção pelo VIH-1. Em doentes tratados com Fuzeon, observou-se um aumento da incidência de algumas infecções bacterianas, especialmente uma maior incidência de pneumonia. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a sinais e sintomas de pneumonia. Ocasionalmente, têm sido associadas à terapêutica com enfuvirtida reacções de hipersensibilidade que, raramente, voltaram a ocorrer nas administrações seguintes. Os acontecimentos incluíram exantema, febre, náuseas e vómitos, calafrios, tremores, pressão arterial baixa e elevação dos valores plasmáticos das transaminases hepáticas e possivelmente reacções primárias por imunocomplexos, dificuldade respiratória e glomerulonefrite. O doente que desenvolva sinais/sintomas de reacções de hipersensibilidade sistémicas, deve descontinuar o tratamento com enfuvirtida e deve procurar imediatamente o médico. A terapêutica com enfuvirtida não deve ser retomada se os sinais e sintomas sistémicos associados à reacção de hipersensibilidade forem considerados como estando relacionados com a enfuvirtida. Não se identificaram factores de risco que possam prever a ocorrência ou a gravidade da reacção de hipersensibilidade à enfuvirtida. *Doença hepática:* A segurança e eficácia da enfuvirtida não foram estudadas especificamente em doentes com doença hepática subjacente significativa. Doentes com hepatite B ou C crónicas, tratados com terapêutica antirretrovírica, apresentam um risco aumentado de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Alguns doentes incluídos em ensaios de Fase III eram doentes co-infectados com hepatite B/C. Nestes, a adição de Fuzeon ao regime terapêutico não aumentou a incidência de acontecimentos hepáticos. Nas situações em que se institua terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, aconselha-se a consulta da informação relevante sobre os medicamentos utilizados. A administração de Fuzeon a indivíduos não infectados por VIH-1 pode induzir a formação de anticorpos anti-enfuvirtida que têm reacção cruzada com a gp-41 do VIH. Isto pode dar origem a um resultado falso positivo no teste do VIH, quando se usa o teste ELISA anti-VIH. Não existe experiência em doentes com função hepática deteriorada ou em doentes com insuficiência renal grave e apenas existem dados limitados em casos de insuficiência renal moderada. Fuzeon deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes. *Síndrome de Reactivação Imunológica:* em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por Pneumocystis carinii. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção. Não se esperam interacções farmacocinéticas clinicamente significativas entre a enfuvirtida e fármacos metabolizados pelas enzimas do CYP450, administrados concomitantemente. *Influência da enfuvirtida no metabolismo dos medicamentos administrados concomitantemente:* Num estudo in vivo do metabolismo da enfuvirtida no Homem, na dose recomendada de 90 mg duas vezes por dia, verificou-se que esta não inibiu o metabolismo de substractos pelo CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (cafeína), CYP2C19 (mefeniloína) e CYP2E1 (clorzoxazona). *Influência da administração concomitante de medicamentos no metabolismo da enfuvirtida:* Em diferentes estudos de interacção farmacocinética, a co-administração de ritonavir (potente inibidor do CYP3A4) ou saquinavir, em associação com ritonavir em dose de boosting ou rifampicina (potente indutor do CYP3A4) não originou alterações na farmacocinética da enfuvirtida clinicamente significativas. Gravidez e aleitamento. Não existem estudos adequados nem bem controlados na mulher grávida. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos no que respeita ao desenvolvimento fetal. A enfuvirtida só deve ser utilizada durante a gravidez, quando os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto. Desconhece-se se a enfuvirtida é excretada no leite humano. As mães devem ser aconselhadas a não amamentar se estiverem em tratamento com enfuvirtida, devido à possibilidade de transmissão do VIH e aos possíveis efeitos indesejáveis para o lactente. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não há indícios de que a enfuvirtida possa alterar a capacidade do doente para conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deve ter-se em consideração o perfil de acontecimentos adversos da enfuvirtida. Efeitos indesejáveis. A informação de segurança provém essencialmente do conjunto dos dados obtidos às 48 semanas nos estudos TORO 1 e TORO 2. Os resultados de segurança são expressos em termos do número de doentes com um acontecimento adverso por 100 doente-anos de exposição (excepto as reacções no local da injecção). *Reacções no local da injecção.* As reacções adversas mais frequentemente relatadas foram as reacções no local da injecção (RLI) e ocorreram em 98% dos doentes (Tabela 2). A maior parte das RLI ocorreu na primeira semana da administração do Fuzeon e esteve associada a dor ligeira ou moderada ou desconforto no local da injecção, não limitante da actividade normal. A intensidade da dor e do desconforto não aumentou com a duração do tratamento. Os sinais e sintomas não duraram, de uma forma geral, mais de 7 dias. As infecções no local da injecção (incluindo abcesso e celulite) ocorreram em 1,5% dos doentes.

Tabela 2. Resumo de cada sinal/sintoma característico da reacção no local da injecção ocorrido no conjunto dos estudos TORO 1 e TORO 2 (% de doentes)

	N=663		
Percentagem de doentes que abandonou o estudo devido a RLI	4%		
Acontecimento	FUZEON + Terapêutica Optimizada[a]	% de acontecimentos incluindo reacções Grau 3	% de acontecimentos incluindo reacções Grau 4
Dor / desconforto	96.1%	11.0%[b]	0%[b]
Eritema	90.8%	23.8%[c]	10.5%[c]
Induração	90.2%	43.5%[d]	19.4%[d]
Nódulos e quistos	80.4%	29.1%[e]	0.2%[e]
Prurido	65.2%	3.9%[f]	NA
Equimoses	51.9%	8.7%[g]	4.7%[g]

[a] *Qualquer grau de gravidade*

[b] *Grau 3 = dor intensa que exige o recurso a analgésicos (ou analgésicos narcóticos durante ≤ 72 horas) e/ou limitante da actividade normal, Grau 4: dor intensa que exige hospitalização ou prolongamento da hospitalização, resultando em morte ou incapacidade persistente ou significativa, ameaçadora da vida ou clinicamente significativa*

[c] *Grau 3: ≥ 50 mm mas < 85 mm de diâmetro médio; Grau 4: ≥ 85 mm de diâmetro médio*

[d] *Grau 3: ≥ 25 mm mas < 50 mm de diâmetro médio; Grau 4: ≥ 50 mm de diâmetro médio*

[e] *Grau 3: ≥ 3 cm; Grau 4: se estiver a drenar.*

[f] *Grau 3: refractário ao tratamento tópico ou a exigir tratamento oral ou parentérico; Grau 4: não definido.*

[g] *Grau 3: > 3 cm mas ≤ 5 cm, Grau 4: > 5 cm*

Outras reacções adversas. A adição de Fuzeon à terapêutica antirretrovírica de fundo não aumentou, em geral, a frequência ou a gravidade da maioria dos acontecimentos adversos. Os acontecimentos mais frequentemente relatados nos estudos TORO 1 e TORO 2 foram diarreia (38 versus 73 doentes com acontecimento por 100 doente-anos para o Fuzeon + TO versus TO) e náuseas (27 versus 50 doentes com acontecimento por 100 doente-anos para o Fuzeon + TO versus TO). A lista que se segue indica os acontecimentos observados mais frequentemente nos doentes tratados com Fuzeon + TO do que nos tratados apenas com TO, com um aumento (ajustado à exposição) de pelo menos 2 doentes com acontecimento por 100 doente-anos. Estes acontecimentos são então classificados quanto à frequência estimada ("muito frequente" ou "frequente"). Observou-se um aumento estatisticamente significativo da ocorrência de pneumonia e de linfadenopatia. A maior parte dos acontecimentos adversos foi de natureza ligeira ou moderada. Infecções e infestações. Frequentes (>1/100, <1/10): sinusite, papiloma cutâneo, influenza, pneumonia, infecção otológica. Doenças do sangue e do sistema linfático. Frequentes (>1/100, <1/10): linfadenopatia. Doenças do metabolismo e da nutrição. Frequentes (>1/10): diminuição do apetite, anorexia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus. Perturbações do foro psiquiátrico. Frequentes (>1/100, <1/10): ansiedade, pesadelos, irritabilidade. Doenças do sistema nervoso. Muito frequentes (>1/10): neuropatia periférica. Frequentes (>1/100, <1/10): hiposlesia, perturbações da concentração, tremor. Afecções oculares. Frequentes (>1/100, <1/10): conjuntivite. Afecções do ouvido e do labirinto. Frequentes (>1/100, <1/10): vertigens. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino. Frequentes (>1/100, <1/10): congestão nasal. Doenças gastrointestinais. Frequentes (>1/100, <1/10): pancreatite, refluxo gastro-esofágico. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas. Frequentes (>1/100, <1/10): secura da pele, eczema seborreico, eritema e acne. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos. Frequentes (>1/100, <1/10): mialgia. Doenças renais e urinárias. Frequentes (>1/100 <1/10): cálculos renais. Perturbações gerais e alterações no local de administração. Frequentes (>1/100, <1/10): síndroma do tipo gripal, fraqueza. Exames complementares de diagnóstico. Muito frequentes (>1/10): diminuição de peso. Frequentes (>1/100, <1/10): aumento da triglicéridemia, hematúria. Além disso ocorreram algumas reacções de hipersensibilidade atribuídas à enfuvirtida e, em algumas circunstâncias, estas reacções recorreram com a repetição da administração. Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. *Alterações laboratoriais:* A maioria dos doentes não apresentou alterações no grau de toxicidade de nenhum dos parâmetros laboratoriais durante o estudo, excepto os indicados na Tabela 3. Ao longo da semana 48 ocorreu eosinofilia (superior ao Limite Superior Normal (LSN) de 0,7 x 109/l) mais frequentemente nos doentes incluídos no braço com Fuzeon (12,4 doentes com acontecimento por 100 doente-anos) do que nos doentes tratados apenas com TO (5,6 doentes com acontecimento por 100 doente-anos). Quando se considera um limiar superior para a eosinofilia (acima de 1,4 x 109/l), a frequência de ocorrência de eosinofilia, ajustada à exposição, é igual em ambos os grupos (1,8 doentes com o acontecimento por 100 doente-anos).

Tabela 3. Alterações laboratoriais de Grau 3 e 4, ajustadas à exposição, nos doentes tratados com Fuzeon+TO ou apenas com TO, reportadas em mais de 2 doentes com o acontecimento por 100 doente-anos

Classificação do parâmetro laboratorial	Fuzeon+TO Por 100 doente-anos	Apenas TO Por 100 doente-anos
N	663	334
(Exposição total doente-anos)	(557,0)	(162,1)
ALAT		
Gr. 3 (>5-10 x LSN)	4.8	4.3
Gr. 4 (>10 x LSN)	1.4	1.2
Hemoglobina		
Gr. 3 (6.5-7.9 g/dl)	2.0	1.9
Gr. 4 (<6.5 g/dl)	0.7	1.2
Creatinina fosfoquinase		
Gr. 3 (>5-10 x LSN)	8.3	8.0
Gr. 4 (>10 x LSN)	3.1	8.6

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. Roche Registration Limited, representada em Portugal por Roche Farmacêutica Química, Lda; Estrada Nacional, 249-1; 2720-413 Amadora.
DATA DA REVISÃO DO TEXTO. Dezembro 2005
Medicamento sujeito a receita médica. Informação adicional será fornecida a pedido.

Pegasys 135 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Pegasys 180 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia

Embalagens contendo uma seringa pré-cheia

Indicações terapêuticas: Hepatite B crónica: Pegasys está indicado no tratamento da hepatite B crónica, AgHBe positiva e negativa, no doente adulto, com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, com valores da ALT elevados e inflamação hepática comprovada histologicamente (ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização e Propriedades Farmacodinâmicas). Hepatite C crónica: Pegasys está indicado no tratamento da hepatite C crónica no doente adulto com ARN-VHC detectável, incluindo doentes com cirrose compensada cujos doentes co-infectados por VIH estejam clinicamente estáveis (ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização). Deve ter-se em consideração que a melhor forma de utilizar Pegasys em doentes com hepatite C crónica é em combinação com a ribavirina. Esta combinação está indicada em doentes não tratados previamente bem como em doentes que tenham apresentado recidiva após tratamento convencional de interferão alfa ou que não tenham respondido a esse tratamento. A monoterapia está indicada para doentes que não toleram ou que apresentam contra-indicação à ribavirina. **Posologia e modo de administração.** O tratamento só deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hepatite B ou C. Quando Pegasys for utilizado em combinação com a ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. *Dose a administrar e duração do tratamento Hepatite B crónica:* A dose e a duração do tratamento com Pegasys recomendadas na hepatite B crónica, AgHBe positiva e negativa, é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea no abdómen ou na coxa, durante 48 semanas. **Hepatite C crónica:** A dose recomendada de Pegasys é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea no abdómen ou na coxa, em combinação com a ribavirina por via oral. Ou em monoterapia na Tabela 1 indicada a dose de ribavirina a utilizar em combinação com Pegasys. A dose de ribavirina deve ser administrada com alimentos. *Duração do tratamento:* A duração da terapêutica combinada com ribavirina para a hepatite C crónica depende do genótipo viral. Os doentes infectados por VHC genótipo 1 devem ser tratados durante 48 semanas, enquanto os doentes infectados por VHC genótipo 2/3 devem ser tratados durante 24 semanas. Os doentes infectados por VHC genótipo 4/5 devem ser tratados durante 48 semanas, segundo a experiência clínica limitada existente (ver Tabela 1).

Tabela 1: Recomendações Posológicas para a Terapêutica Combinada dos Doentes com VHC

Genótipo	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
Genótipo 1	180 microgramas	< 75 kg - 1000 mg ≥ 75 kg - 1200 mg	48 semanas 48 semanas
Genótipos 2/3	180 microgramas	800 mg	24 semanas
Genótipo 4	180 microgramas	1000/1200 mg	48 semanas

Os doentes co-infectados com o genótipo 4 são consideravelmente diferentes dos doentes não infectados (ou infectados com outros genótipos) com cirrose compensada e com hepatite B ou C. Assim, os dados clínicos disponíveis são limitados em doentes co-infectados com o genótipo 4. Apesar da duração da terapêutica ser baseada no genótipo viral, deve ter-se em consideração a carga viral (ver Tabela 2) e a resposta terapêutica (ver Tabela 1).

Tabela 2: Recomendações Posológicas para a Terapêutica Combinada dos Doentes com VHC

Genótipo	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta mantida	Valor preditivo negativo	Resposta na semana 12	Recaída	Valor preditivo positivo
Genótipo 1 (n, %)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genótipos 2 e 3 (n, %)	3	3	100% (3/3)	93	84	97% (84/78)

O valor preditivo negativo para a resposta mantida em doentes tratados com Pegasys em monoterapia é de 98%. Em doentes co-infectados por VHC e VIH, tratados com Pegasys em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100% (130/130) ou 95% (83/88), respectivamente). Em doentes co-infectados por VHC e VIH, a recidiva após uma resposta mantida foram observados valores preditivos positivos de 45% (50/110) para o genótipo 1, e de 76% (53/84) para o genótipo 2/3. *Ajuste posológico em caso de reacções adversas:* Grave. Quando for necessário ajustar a dose, deve ter-se a cuidadosa consideração das reacções adversas moderadas e graves. Pegasys deve ser descontinuado em doentes que não estejam a beneficiar com a terapêutica após 12 semanas de tratamento (i.e. ausência de resposta virológica ou perda de resposta virológica após 12 semanas de tratamento com Pegasys em combinação com ribavirina). Em doentes com hepatite B crónica, a descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta após 24 semanas de tratamento. Em doentes com hepatite C crónica, a descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta após 16 semanas de tratamento. Em doentes com hepatite B ou C, a descontinuação da terapêutica deve ser considerada em doentes que não estejam a beneficiar com a terapêutica após 24 semanas de tratamento. Em doentes com hepatite B ou C, a descontinuação da terapêutica deve ser considerada em doentes que não estejam a beneficiar com a terapêutica após 24 semanas de tratamento. A duração da terapêutica combinada com ribavirina para a hepatite C crónica depende do genótipo viral. Os doentes infectados por VHC genótipo 1 devem ser tratados durante 48 semanas, enquanto os doentes infectados por VHC genótipo 2/3 devem ser tratados durante 24 semanas. Os doentes infectados por VHC genótipo 4/5 devem ser tratados durante 48 semanas, segundo a experiência clínica limitada existente (ver Tabela 1).

Tabela 1: Recomendações Posológicas para a Terapêutica Combinada dos Doentes com VHC

Genótipo	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
Genótipo 1	180 microgramas	< 75 kg - 1000 mg ≥ 75 kg - 1200 mg	48 semanas 48 semanas
Genótipos 2/3	180 microgramas	800 mg	24 semanas
Genótipo 4	180 microgramas	1000/1200 mg	48 semanas

Os doentes co-infectados com o genótipo 4 são consideravelmente diferentes dos doentes não infectados (ou infectados com outros genótipos) com cirrose compensada e com hepatite B ou C. Assim, os dados clínicos disponíveis são limitados em doentes co-infectados com o genótipo 4. Apesar da duração da terapêutica ser baseada no genótipo viral, deve ter-se em consideração a carga viral (ver Tabela 2) e a resposta terapêutica (ver Tabela 1).

Tabela 2: Valor Preditivo de Resposta Virológica na Semana 12, para o Regime Posológico Recomendado durante a Terapêutica Combinada de Pegasys

Genótipo	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta mantida	Valor preditivo negativo	Resposta na semana 12	Recaída	Valor preditivo positivo
Genótipo 1 (n, %)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genótipos 2 e 3 (n, %)	3	3	100% (3/3)	93	84	97% (84/78)

O valor preditivo negativo para a resposta mantida em doentes tratados com Pegasys em monoterapia é de 98%. Em doentes co-infectados por VHC e VIH, tratados com Pegasys em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100% (130/130) ou 95% (83/88), respectivamente). Em doentes co-infectados por VHC e VIH, a recidiva após uma resposta mantida foram observados valores preditivos positivos de 45% (50/110) para o genótipo 1, e de 76% (53/84) para o genótipo 2/3. *Ajuste posológico em caso de reacções adversas:* Grave. Quando for necessário ajustar a dose, deve ter-se a cuidadosa consideração das reacções adversas moderadas e graves. Pegasys deve ser descontinuado em doentes que não estejam a beneficiar com a terapêutica após 12 semanas de tratamento (i.e. ausência de resposta virológica ou perda de resposta virológica após 12 semanas de tratamento com Pegasys em combinação com a ribavirina). Em doentes com hepatite B crónica, a descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta após 24 semanas de tratamento. Em doentes com hepatite C crónica, a descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta após 16

Musculoesqueléticas						
Mialgia	25	37	42	36	49	32
Artralgia	10	26	20	22	23	16
Gerais						
Fadiga	21	49	45	49	53	40
Pirexia	52	35	37	39	54	41
Calafrios	6	20	30	25	34	16
Reação no local da injeção	7	22	28	21	15	10
Astenia	11	7	16	15	16	26
Dor	1	11	9	10	9	6

Tabela 6. Efeitos indesejáveis (Incidência ≥ 10%) relatados com Pegasys em Monoterapia nos Doentes Infectados por VHB ou VHC, ou em Combinação com a Ribavirina nos Doentes Infectados por VHC

Sistema corporal	Frequentes ≥10% a <5%	Frequentes ≥5% a 1%	Acontecimentos adversos graves, Pouco frequentes a Raros <1% a ≥0,1%
Infecções e infestações		herpes simples, infecção do trato respiratório superior, bronquite, candidíase oral	infecção cutânea, pneumonia, otite externa, endocardite
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)			hepatite celular
Doenças do sangue e do sistema imunitário		anemia, linfadenopatia, neutropenia	púrpura trombocitopénica trombótica ou hemolítica, trombocitopenia, lúpus eritematoso sistémico, sarcoidose, anafilaxia
Doenças endócrinas		hipotiroidismo, hipertiroidismo	diabetes
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do humor, ansiedade, alterações emocionais	depressão, diminuição da libido, agressividade	pensamentos suicidas, suicídio, perturbação psicótica, alucinações
Doenças do sistema nervoso	Diminuição da memória	alterações do paladar, tonturas, parestesia, hipoestesia, tremores, enxaqueca, sonolência, hiperestesia, pesadelos, síncope	neuropatia periférica, coma
Afecções oculares		visão turva, irritação ocular, xeroftalmia, dor ocular	alterações da córnea, retinopatia, alterações vasculares da retina, hemorragia da retina, papiledema, neuropatia óptica, perda de visão
Afecções do ouvido e do labirinto		vertigem, surdez	Perda da audição
Cardiopatias		palpitações, Aderia, pericárdico, taquicardia	arritmia (com cardia supraventricular), EM, angina, isquemia, miocardiopatia, cardiopatia congestiva, angina, pericardite, edema de encavação
Vasculopatias		rubor	hemorragia cerebral, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		garganta irritada, tosse, dor de estômago, epistaxis, nasofaringite, congestão sinusal, dor de congestão nasal	asma, pneumonia intersticial com desenlace fatal, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	vómitos, boca seca, dispepsia	ulceração bucal, halitose, hemorragia gengival, estomatite, distagia, glossite	úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, reacção pancreática aumentável (ou seja, aumento das lipases/amilases com ou sem dor abdominal)
Afecções hepatobiliares			insuficiência hepática, disfunção hepática, esteatose hepática, colestase
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	eritema, aumento da sudação	eczema, pruridos, urticária, psoríase, reacção de fotossensibilidade, urticária	angioedema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	miastenia	Cãibras musculares, dor cervical, dor musculoesquelética, dor óssea, artrite, fraqueza muscular	miosite
Doenças dos órgãos genitais e da mama		impotência	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		mal estar, astenia, dor, irritação, arrepios/calafrios, sede, síndroma de Flu like	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			sobredosagem

Mais grave que as observadas em doentes não tratados. Pegasys, em monoterapia ou em combinação com a Ribavirina, pode causar depressão e agressividade, incluindo ideação suicida e suicídio. Ambas as ocorrências foram mais frequentes em doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas, como depressão grave. Foram também notificados casos de suicídio, tentativa de suicídio, perturbações psiquiátricas graves, incluindo episódios psicóticos, alucinações e comportamento bizarro. Alterações do humor, agressividade, hostilidade, ideação suicida, tentativa de suicídio e depressão foram mais frequentes em doentes tratados com Pegasys em combinação com a Ribavirina do que em doentes tratados com Pegasys em monoterapia. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de depressão e qualquer doente que desenvolva sintomas de depressão deve ser seguido de perto durante o tratamento e após a sua descontinuação. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvam depressão grave. Deve ser dada especial atenção a doentes com antecedentes de doença psiquiátrica, particularmente depressão grave. Foram notificados casos de suicídio, tentativa de suicídio, ideação suicida, depressão grave e comportamento bizarro em doentes tratados com Pegasys em monoterapia ou em combinação com a Ribavirina. Os médicos devem estar atentos para o aparecimento de sintomas psiquiátricos em todos os doentes tratados com Pegasys em monoterapia ou em combinação com a Ribavirina. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de depressão e qualquer doente que desenvolva sintomas de depressão deve ser seguido de perto durante o tratamento e após a sua descontinuação. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvam depressão grave. Deve ser dada especial atenção a doentes com antecedentes de doença psiquiátrica, particularmente depressão grave. Foram também

Denominação do Medicamento: Copegus 200 mg comprimido revestido por película

Composição Qualitativa e Quantitativa: Cada comprimido revestido por película contem 200 mg de ribavirina. Excipientes: ver 6.1

Forma Farmacêutica: Comprimido revestido por película. Comprimidos revestidos por película de forma oval, rosa claro (com a inscrição "HIR 200" numa das faces e "ROCHE" na face oposta)

Informações Clínicas

Indicações terapêuticas: Copegus está indicado no tratamento da hepatite C crónica e só deve ser utilizado no âmbito de um regime terapêutico combinado com o interferão alfa-2a ou com o peginterferão alfa-2a. Copegus não deve ser utilizado em monoterapia.

Doentes não tratados previamente (naïves): No tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica histologicamente comprovada, não tratados previamente, com valores elevados das transaminases, com reacção serológica positiva para o ARN do VHC e com lesões de intensa actividade inflamatória, incluindo doentes com cirrose compensada. Os doentes que apresentem apenas fibrose portal (fibrose mínima) devem apresentar um elevado valor inflamatório.

Doentes em recidiva: No tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica, com resposta prévia (ARN do VHC negativo no final do tratamento) a monoterapia com interferão alfa mas que posteriormente recidivaram.

Consultar a Ficha Técnica ou Resumo das Características do Medicamento (RCM) do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a para obter informações adicionais sobre as suas indicações terapêuticas.

Posologia e modo de administração: O tratamento deve ser iniciado e mantido por um médico com experiência no tratamento da hepatite C crónica.

Modo de Administração: Os comprimidos de Copegus são administrados por via oral em duas tomas (de manhã e à noite) com alimentos. Os comprimidos não devem ser partidos nem esmagados. Uma vez que a ribavirina é considerada um potencial teratogénico, os comprimidos partidos devem ser manipulados com precaução.

A dose recomendada de Copegus em combinação com interferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2a sob a forma de solução injectável, depende do peso corporal do doente.

Tabela 1 Posologia de Copegus

Peso do doente (Kg)	Dose diária de ribavirina	Número de comprimidos de 200 mg
<75	1000 mg	5 (2 de manhã, 3 à noite)
≥75	1200 mg	6 (3 de manhã, 3 à noite)

Duração do tratamento: Tendo em conta os resultados dos ensaios clínicos, recomenda-se que os doentes sejam tratados com terapêutica combinada durante, pelo menos, 6 meses. Os doentes que não apresentem resposta virológica (redução de pelo menos 99% do ARN do VHC) na 12ª semana de tratamento com Copegus e peginterferão alfa-2a, muito provavelmente não obterão resposta virológica mantida com o prolongamento da terapêutica.

Os doentes com infecção por VHC de genótipo 1 devem efectuar a terapêutica combinada durante 48 semanas.

Nos doentes infectados por VHC de outros genótipos, a decisão de prolongar a terapêutica até as 48 semanas deve ter em conta outros factores de prognóstico (tais como uma elevada carga viral no início do tratamento, sexo masculino, idade > 40 anos e indícios de fibrose em ponte).

Para mais informações sobre a posologia e duração do tratamento de Copegus em combinação com o interferão alfa-2a ou com o peginterferão alfa-2a consultar o RCM destes medicamentos.

Ajuste posológico em caso de ocorrência de reacções adversas: Se se desenvolverem reacções adversas severas ou alterações dos parâmetros laboratoriais no decurso da terapêutica com Copegus e interferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2a, deve proceder-se ao ajuste posológico de cada fármaco, se apropriado, até a reacção adversa desaparecer. Nos ensaios clínicos estabeleceram-se normas para o ajuste posológico (ver Normas para o ajuste posológico para o controlo da anemia resultante do tratamento, Tabela 2).

Se após o ajuste posológico a intolerância persistir, pode ser necessário suspender Copegus ou Copegus e interferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2a. Para mais informações sobre o ajuste posológico e a suspensão do tratamento consultar o RCM do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a.

Tabela 2 Normas para o ajuste posológico no controlo da anemia resultante do tratamento

Valores laboratoriais	Reduzir apenas a dose de Copegus para 600 mg/dia* se:	Suspender Copegus se**
Hemoglobina em doentes sem doença cardíaca	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina. Doentes com antecedentes clínicos de doença cardíaca estável	diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dl durante qualquer período de 4 semanas no decurso do tratamento (redução permanente da dose)	<12 g/dl, apesar de 4 semanas com a dose reduzida

** Os doentes para os quais a dose de Copegus é diminuída para 600 mg diárias, tomam um comprimido de 200 mg de manhã e dois comprimidos de 200 mg à noite*

*** Se a alteração se reverter, a terapêutica com Copegus pode ser reiniciada na dose diária de 600 mg e posteriormente aumentada, de acordo com o critério do médico assistente, para 800 mg/dia. No entanto, não se recomenda um retorno à posologia inicial.*

Para mais informações relativamente ao ajuste posológico do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a consulte o respectivo RCM.

Populações especiais: *Utilização na insuficiência renal.* O regime posológico recomendado de ribavirina (ajustado para o peso corporal de 75 kg) origina um aumento substancial na concentração plasmática da ribavirina em doentes com insuficiência renal. Não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia da ribavirina em doentes com concentração sérica de creatinina > 2 mg/dl ou com depuração da creatinina < 50 ml/minuto, a efectuar ou não hemodiálise, para se poderem fazer recomendações relativamente ao ajuste de dose. Assim, a ribavirina só deve ser usada nestes doentes quando tal for considerado indispensável. A terapêutica deve ser iniciada (ou continuada, no caso da insuficiência renal se desenvolver no decurso da terapêutica) com extrema precaução e deve proceder-se a monitorização intensiva da concentração de hemoglobina, introduzindo medidas correctivas durante o período de tratamento, se tal for necessário (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Utilização na insuficiência hepática: Não se observaram interacções farmacocinéticas entre a ribavirina e a função hepática (ver 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Por conseguinte, não é necessário o ajuste posológico de Copegus em doentes com insuficiência hepática. A utilização de interferão alfa-2a é de peginterferão alfa-2a está contra-indicada em doentes com cirrose descompensada e outras formas severas de insuficiência hepática.

Utilização em doentes idosos com idade superior a 65 anos: Parece não existir um efeito significativo da farmacocinética da ribavirina relacionado com a idade. No entanto, tal como acontece em doentes mais jovens, a função renal deve ser avaliada antes da administração de Copegus.

Utilização em doentes com idade inferior a 18 anos. Não se procedeu à avaliação completa da segurança e da eficácia da ribavirina em administração com o interferão alfa-2a ou com o peginterferão alfa-2a nestes doentes. Não se recomenda o tratamento com Copegus em crianças nem em adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Contra-indicações: Para mais informações relativamente às contra-indicações do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a consulte o RCM destes medicamentos.

- hipersensibilidade à ribavirina ou a qualquer um dos excipientes
- mulheres grávidas (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). O tratamento com Copegus só deve ser iniciado após obtenção de um resultado negativo num teste de gravidez realizado imediatamente antes do início da terapêutica
- mulheres a amamentar (ver 4.4 Gravidez e aleitamento)
- história clínica de doença cardíaca severa pré-existente, incluindo doença cardíaca instável ou não-controlada, nos seis meses anteriores
- insuficiência hepática severa ou cirrose descompensada
- hemoglobinopatias (como por exemplo talassemia, drepanocitose)

Advertências e precauções especiais de utilização: Para mais informações relativamente a outras advertências e precauções consulte o RCM do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a.

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, a utilização de ribavirina em monoterapia não é eficaz e Copegus não deve ser utilizado isoladamente.

Risco teratogénico: Ver 4.6 Gravidez e aleitamento.

Antes do início do tratamento com ribavirina, o médico deve informar o doente do risco teratogénico da ribavirina, da necessidade de efectuar contracepção eficaz e continuada, da possibilidade de falha dos métodos contraceptivos e das possíveis consequências de uma gravidez caso esta ocorra durante o tratamento.

Carcinogenicidade: A ribavirina revela ser mutagénica em alguns ensaios de genotoxicidade in vivo e in vitro. Não se pode excluir a existência de um potencial efeito carcinogénico da ribavirina (ver 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Hemólise e sistema cardiovascular: Observou-se uma diminuição da hemoglobina para valores < 10 g/dl em 10,9% dos doentes tratados com Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a e em 19% dos doentes tratados com Copegus em combinação com interferon alfa-2a. Embora a ribavirina não tenha efeitos cardiovasculares directos, a anemia associada ao Copegus pode originar danos na função cardíaca ou exacerbação dos sintomas de doença coronária, ou ambos. Assim, Copegus deve ser administrado com precaução em doentes com doença cardíaca pré-existente. Deverá proceder-se à avaliação do estado cardíaco antes do início da terapêutica e à sua monitorização clínica no decurso da terapêutica. Se se observar agravamento da função cardíaca a terapêutica deve ser suspensa (ver 4.2 Posologia e modo de administração). Os doentes com história clínica de insuficiência cardíaca congestiva, angina de evolução e/ou arritmia prévia ou actual devem ser cuidadosamente monitorizados. Recomenda-se que os doentes com alterações cardíacas pré-existentes efectuem um electrocardiograma antes e no decurso do tratamento. Embora as arritmias cardíacas (principalmente as supraventriculares) respondam habitualmente à terapêutica convencional, pode ser necessário a suspender a terapêutica.

Hipersensibilidade aguda: Se se desenvolver uma reacção aguda de hipersensibilidade (como urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia), Copegus deve ser imediatamente suspenso e deve-se instituir a terapêutica clínica adequada. O aparecimento transitório de exantema não justifica a interrupção do tratamento.

Função hepática: em doentes que desenvolveram indícios de insuficiência hepática durante o tratamento, deve-se suspender a terapêutica com Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a. Quando o aumento nos níveis da ALT é progressivo e clinicamente significativo, apesar da diminuição da dose, ou quando este é acompanhado pelo aumento da bilirrubina directa, deve-se suspender a terapêutica.

Efeitos psiquiátricos e no Sistema Nervoso Central (SNC): Em alguns doentes observaram-se efeitos severos no SNC, particularmente depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante a terapêutica combinada de Copegus com peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a. Foram observados outros efeitos no SNC com o interferão alfa-2a tais como comportamento agressivo, confusão e alterações do estado mental. No caso do doente desenvolver perturbações do tipo psiquiátrico ou do SNC, incluindo depressão clínica, recomenda-se que seja cuidadosamente vigiado pelo médico assistente. Se surgirem sintomas desse tipo, o médico assistente deverá ponderar a potencial gravidade destes efeitos secundários. Caso os sintomas persistam ou se agravem, o tratamento com Copegus e peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a deve ser interrompido.

Insuficiência renal: A farmacocinética da ribavirina encontra-se alterada em doentes com insuficiência renal devido à diminuição da depuração aparente que se verifica nestes doentes (ver 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Por conseguinte, recomenda-se a avaliação da função renal de todos os doentes antes de iniciar a terapêutica com Copegus, de preferência por meio da determinação da depuração da creatinina. Observou-se um aumento substancial da concentração plasmática da ribavirina com o regime posológico recomendado em doentes com concentração sérica da creatinina >2 mg/dl ou com depuração da creatinina <50 ml/minuto. Não há dados suficientes sobre a segurança e eficácia da ribavirina neste grupo de doentes para estabelecer recomendações quanto ao ajuste da dose. A terapêutica com ribavirina não deve ser iniciada (ou continuada, no caso de a insuficiência renal se desenvolver no decurso do tratamento) nestes doentes independentemente de efectuarem ou não hemodiálise, excepto se tal for considerado indispensável. A terapêutica deve ser efectuada com extrema precaução. Durante o tratamento, deve proceder-se à monitorização intensiva da concentração da hemoglobina introduzindo medidas correctivas, se tal for necessário (ver 4.2 Posologia e modo de administração e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Co-infecção por VIH e VHC: Doentes com hepatite C crónica infectados pelo VIH e em tratamento com terapêutica HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) podem apresentar risco aumentado de desenvolver efeitos adversos graves (como por exemplo acidose láctica, neuropatia periférica, pancreatite, insuficiência hepática em doentes com o risco co-infectados por VIH e VHC) (ver 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção).

Análises laboratoriais: Todos os doentes devem efectuar as análises hematológicas e bioquímicas habituais antes do início da terapêutica (contagem de células sanguíneas completa e diferencial, fórmula leucocitária, contagem de plaquetas, electrólitos, creatinina sérica, pará-metros da função hepática: ácido úrico). São considerados aceitáveis como orientação, antes do início do tratamento com Copegus e interferão alfa, os seguintes valores laboratoriais:

Hemoglobina	≥12 g/dl (mulheres); ≥13 g/dl (homens)	
Plaquetas	≥ 90 000/mm³	
Contagem de neutrófilos	≥1 500/mm³	

A avaliação laboratorial deve ser feita na 2ª e 4ª semanas de terapêutica e depois, periodicamente, de acordo com a necessidade clínica.

Mulheres em idade fértil: As doentes do sexo feminino devem efectuar mensalmente um teste de gravidez durante o tratamento e nos 6 meses seguintes à sua conclusão. As parceiras de doentes do sexo masculino devem efectuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e nos 6 meses seguintes a sua conclusão.

O ácido úrico pode aumentar com Copegus devido à hemólise pelo que os doentes com predisposição para desenvolvimento de gota deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Interacções medicamentosas e outras formas de interacção: Realizaram-se estudos de interacção com a ribavirina em combinação com o peginterferão alfa-2a ou com o interferão alfa-2b, e antiácidos. As concentrações da ribavirina são similares quando esta é administrada concomitantemente com o interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2a. As concentrações da ribavirina são similares quando esta é administrada isolada ou concomitantemente com o interferão alfa-2b.

O potencial para a ocorrência de interacções pode persistir durante um período de até 2 meses (5 vezes a semi-vida da ribavirina) após a conclusão da terapêutica com Copegus devido à sua longa semi-vida.

Os resultados dos estudos in vitro nos quais foram utilizadas preparações de microssomas hepáticos de rato e humanos indicaram não existir metabolismo da ribavirina mediado pelas enzimas do citocromo P450. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450. Os estudos de toxicidade não revelaram indícios de indução das enzimas hepáticas por parte da ribavirina. Por conseguinte, é mínimo o potencial para a ocorrência de interacções com as enzimas do citocromo P450.

Antiácidos: A biodisponibilidade de 600 mg de ribavirina diminuiu com a co-administração de um antiácido contendo magnésio, alumínio e meticone; a AUC(I) diminuiu em 14%. É possível que a biodisponibilidade diminuída, neste estudo, se tenha devido ao atraso no trânsito da ribavirina ou à alteração do pH. Esta interacção não é considerada como clinicamente relevante.

Análogos dos nucleósidos: A ribavirina mostrou inibir in vitro a fosforilação da zidovudina e da estavudina. Desconhece-se o significado clínico destes dados. No entanto, estes dados in vitro levantam a possibilidade de que a utilização concomitante de Copegus com zidovudina ou estavudina possa conduzir ao aumento da viremia do VIH. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização intensiva das concentrações plasmáticas do ARN do VIH em doentes em terapêutica com Copegus e um dos fármacos anteriormente referidos. Se o nível de ARN do VIH aumentar, a utilização de Copegus concomitantemente com inibidores da transcriptase reversa deve ser revista.

Didanosina (ddI): A ribavirina potenciou o efeito antiretrovírico da didanosina (ddI), in vitro e em animais, aumentando a formação do análogo trifosfato (ddATP) activo. Este facto levanta a possibilidade da administração concomitante de ribavirina e ddI poder aumentar o risco de ocorrência de reacções adversas relacionadas com a ddI (como neuropatia periférica, pancreatite e esteatose hepática acompanhada de acidose láctica). Embora se desconheça o significado clínico destes dados, num ensaio realizado em doentes com infecção pelo VIH, tratados concomitantemente com ribavirina e ddI, não se verificou redução adicional da viremia nem aumento do número de reacções adversas. A farmacocinética plasmática da ddI não foi afectada de forma significativa pela presença da ribavirina administrada concomitantemente, embora não se tenha determinado a ddATP intracelular.

Gravidez e aleitamento: *Dados pré-clínicos:* A ribavirina demonstrou potencial teratogénico e/ou embriocida significativo em todas as espécies animais incluídas nos estudos adequados, com doses claramente inferiores à dose recomendada no Homem. Observaram-se malformações do crânio, palato, olhos, mandíbulas, membros, esqueleto e tracto gastrintestinal. A incidência e severidade dos efeitos teratogénicos aumenta com a dose de ribavirina. A sobrevida dos fetos e das crias diminuiu.

Doentes do sexo feminino: Copegus não deve ser utilizado em mulheres grávidas (ver 4.3 Contra-indicações e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Deve ter-se extrema precaução por forma a evitar que as doentes engravidem. A terapêutica com Copegus só deve ser iniciada após obtenção de um resultado negativo num teste de gravidez realizado imediatamente antes do início da terapêutica. Qualquer método anticoncepcional pode falhar. Por conseguinte, é muito importante que as mulheres em idade fértil e os seus parceiros utilizem simultaneamente 2 métodos eficazes de contracepção durante o tratamento e nos 6 meses seguintes à sua conclusão, durante esse período deverá ser efectuado mensalmente um teste de gravidez. Se a doente engravidar durante o tratamento ou nos 6 meses seguintes à sua conclusão deverá ser advertida do risco teratogénico significativo que a ribavirina representa para o feto.

Doentes do sexo masculino e respectivas parceiras: Deve ser tomada extrema precaução por forma a evitar que as parceiras de doentes do sexo masculino em tratamento com Copegus engravidem. A ribavirina acumula-se a nível intracelular e é eliminada do organismo muito lentamente. Nos estudos em animais, a ribavirina em doses inferiores à dose clínica originou alterações no esperma. Desconhece-se se a ribavirina presente no esperma irá exercer os seus efeitos teratogénicos conhecidos após a fertilização do óvulo. Assim, os doentes do sexo masculino e as suas parceiras em idade fértil devem ser aconselhados a utilizar simultaneamente 2 métodos eficazes de contracepção no decurso do tratamento com Copegus e nos 6 meses seguintes à sua conclusão. As mulheres devem obter um teste de gravidez negativo antes do início da terapêutica. Os doentes do sexo masculino cujas companheiras estejam grávidas devem ser instruídos no sentido de utilizar preservativo para minimizar a exposição de ribavirina à sua companheira.

Aleitamento: Desconhece-se se a ribavirina é excretada no leite humano. Devido ao potencial para ocorrência de reacções adversas no lactente, deve suspender-se o aleitamento antes do início do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Copegus não tem efeitos, ou tem efeitos desprezíveis, sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, o interferão alfa-2a e o peginterferão alfa-2a utilizados em combinação podem exercer efeitos sobre essa capacidade. Assim, os doentes que apresentem fadiga, sonolência e confusão durante o tratamento devem ser aconselhados a evitar conduzir e utilizar máquinas.

Efeitos indesejáveis: Para mais informações sobre outros efeitos indesejáveis consultar o RCM do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a.

A Tabela 3 apresenta os regimes posológicos e os doentes expostos no âmbito dos ensaios clínicos, por períodos de tratamento de 6 meses a 1 ano.

Tabela 3 Regime posológico e exposição do doente

Tratamento	Regime posológico	Nº de doentes tratados
Copegus + interferão alfa-2a	Copegus (1000 ou 1200 mg/dia) + interferão alfa-2a (6 MUI, três vezes por semana, durante 3 ou 6 meses, seguido de 3 MUI, três vezes por semana, durante 24-S meses)	755
Copegus + peginterferão alfa-2a	Copegus (1000 ou 1200 mg/dia) + peginterferão alfa-2a (180 mcg uma vez por semana) durante 12 meses	451

A Tabela 4 apresenta os efeitos indesejáveis mais comuns, relatados em ≥ 10% dos doentes em tratamento com Copegus e interferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2a.

Os dados apresentados na Tabela 4 provêm de dois ensaios clínicos distintos pelo que não podem ser comparados directamente. No ensaio realizado com a terapêutica combinada de Copegus e peginterferão alfa-2a, ao contrário do que aconteceu no ensaio de Copegus e interferão alfa-2a, os sintomas de síndroma gripal e do foro gastrointestinal foram relatados como acontecimentos individuais.

Tabela 4. Reacções Adversas (incidência ≥10% em qualquer dos grupos de tratamento)

	180 mcg de PEG-IFN alfa-2a 1000 ou 1200 mg de ribavirina N=451	6 a 3MUI de IFN alfa-2a 1000 ou 1200 mg de ribavirina N=755
Sistema orgânico	%	%
Perturbações do metabolismo e da nutrição		
Anorexia	24%	Ver sintomas GI
Perda de peso	10%	7%
Perturbações neuro-psiquiátricas		
Insónia	33%	5%
Irritabilidade	23%	2%
Depressão	20%	7%
Tonturas	14%	—
Dificuldades de concentração	10%	—
Perturbações respiratórias, torácicas e mediastínicas		
Dispneia	13%	2%
Tosse	10%	1%
Perturbações gastrintestinais		
Náuseas	24%	Sintomas GI
Diarreia	11%	31%
Dor abdominal	8%	incluí um ou mais dos seguintes: náuseas, diarreia, dor abdominal, anorexia
Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos		
Alopécia	27%	6%
Prurido	19%	5%
Dermatite	16%	—
Pele seca	10%	<1%
Perturbações músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		
Mialgias	40%	Ver Síndroma gripal
Artralgias	22%	
Perturbações do estado geral e no local de administração		
Cefaleias	43%	Síndroma gripal
Fadiga	51%	66%
Febre	40%	incluí um ou mais dos seguintes: cefaleias, fadiga, febre, calafrios, mialgias e artalgias
Calafrios	23%	
Astenia	15%	
Dor	10%	
Reacção no local da injecção	23%	<1%

Os efeitos indesejáveis relatados em ≥ 2% mas < 10% dos doentes em terapêutica combinada de Copegus e peginterferão alfa-2a ou Copegus e interferão alfa-2a foram:

Perturbações do sangue e sistema linfático: linfadenopatias, anemia.

Perturbações endócrinas: hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Perturbações neuro psiquiátricas: perda de memória, alteração do paladar, parestesias, hiposlesia, tremores, perturbações emocionais, alterações do humor, nervosismo, agressividade, diminuição da libido, impotência.

Perturbações oculares: visão turva, xerolftalmia, inflamação ocular, dor ocular.

Perturbações cardíacas: palpitações.

Perturbações respiratórias: infecção do tracto respiratório superior, garganta inflamada, rinite, nasofaringite, sinusite, congestão pulmonar, sensação de "aperto" no peito, dispneia de esforço, epistaxe.

Perturbações gastrintestinais: vómitos, dispepsia, gastrite, flatulência, boca seca, aftas, hemorragia gengival.

Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos: afecções cutâneas, exantema, eczema, psoríase, urticária, reacção de fotossensibilidade, aumento da sudação, suores nocturnos.

Perturbações músculo-esqueléticas, ósseas e do tecido conjuntivo: dor óssea, lombalgia, cervicalgia, cãibras musculares, fraqueza muscular.

Perturbações do estado geral e no local de administração: síndroma gripal, mal-estar, letargia, arrepios, afrontamentos, fraqueza, herpes simplex.

Tal como acontece com outras terapêuticas com interferão alfa, em doentes tratados com a terapêutica combinada de peginterferão alfa-2a/Copegus ou interferão alfa-2a/Copegus, no âmbito dos ensaios clínicos, foram relatados (com incidência pouco comum a rara) os seguintes acontecimentos adversos graves: infecção do tracto respiratório inferior, infecção cutânea, otite externa, endocardite, tentativa de suicídio, sobredosagem com medicamentos, disfunção hepática, fígado gordo, colangite, neoplasia hepática maligna, úlcera gástrica, hemorragia gastrintestinal, reacção pancreática reversível (ou soja, aumento da amilase/lipase, acompanhada ou não de dor abdominal), arritmia, fibrilhação auricular, pericardite, angina de peito, vertigens, fenómenos auto-imunes, miosite, neuropatia periférica, pneumonite intersticial fatal, embolia pulmonar, ulcera da córnea, coma e hemorragia cerebral.

Num ensaio clínico (NV 15801), foram relatados ideação suicida ou tentativa de suicídio em 1% (5/451) dos doentes em tratamento com peginterferão alfa-2a em combinação com Copegus.

Valores dos parâmetros laboratoriais: Nos ensaios clínicos com Copegus + interferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2a, a maioria dos casos de alterações dos valores laboratoriais foram controlados com o ajuste posológico (ver 4.2 Posologia e modo de administração, Normas para o ajuste posológico para o controlo da anemia resultante do tratamento).

A hemólise é a toxicidade principal da terapêutica com ribavirina. Observou-se uma diminuição dos níveis de hemoglobina para < 10 g/dl em 10,9% dos doentes tratados com Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a e em 19% dos doentes tratados com Copegus em combinação com interferão alfa-2a. No entanto, não se espera que os doentes venham a ter que suspender a terapêutica apenas por causa da diminuição da hemoglobina. Na maioria dos casos, a diminuição da hemoglobina ocorreu numa fase precoce do tratamento, tendo estabilizado com o aumento compensatório dos reticulócitos.

A maioria dos casos de anemia, leucopenia e trombocitopenia foram de natureza ligeira (grau 1 da OMS). Foram relatadas alterações nos parâmetros laboratoriais de grau 2 da OMS para a hemoglobina (4% dos doentes), leucócitos (2,4% dos doentes) e plaquetas (2% dos doentes).

Observou-se neutropenia moderada (contagem absoluta de neutrófilos - CAN: 0,749 - 0,5 x 10^9/l) e severa (CAN: < 0,5 x 10^9/l) em 22% (99/451) e em 4,7% (21/451) dos doentes em tratamento com peginterferão alfa-2a em combinação com a ribavirina.

Em alguns doentes tratados com Copegus em combinação com interferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2a, observou-se um aumento do ácido úrico e dos valores de bilirrubina indirecta associados a hemólise, tendo estes regressado aos valores no início do tratamento nas 4 semanas que se seguiram ao final da terapêutica. Em casos raros (2/755), estas alterações estiveram associadas a manifestação clínica (gota aguda).

Sobredosagem: Nos ensaios clínicos não foram relatados casos de sobredosagem com Copegus. A ribavirina não é eliminada de forma eficaz pela hemodiálise.

Propriedades Farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos de acção directa, nucleósidos e nucleótidos (excluindo os inibidores da transcriptase reversa), código ATC: J05A B04

Mecanismo de acção: A ribavirina é um nucleósido sintético que apresenta actividade *in vitro* para alguns vírus ARN e ADN. Desconhece-se o mecanismo pelo qual a ribavirina em combinação com o interferão alfa-2a ou o peginterferão alfa-2a exerce os seus efeitos anti-VHC.

Em diversos ensaios clínicos, foram estudadas as formulações orais de ribavirina em monoterapia no tratamento da hepatite C crónica. Os resultados destes estudos demonstraram que a ribavirina em monoterapia não teve qualquer efeito na eliminação dos vírus da hepatite (ARN do VHC) ou na melhoria histológica hepática após 6 a 12 meses de terapêutica e 6 meses de acompanhamento.

Resultados dos ensaios clínicos:

Ribavirina em combinação com interferão alfa-2a: A eficácia terapêutica do interferão alfa-2a isolado e em combinação com a ribavirina (Virazole) foi comparada em ensaios clínicos realizados em doentes com hepatite C crónica comprovada virológica, bioquímica e histologicamente, não tratados previamente (naïves) e em doentes em recidiva. Seis meses após o final do tratamento avaliou-se a resposta mantida do ponto de vista bioquímico e virológico bem como a melhoria a nível histológico.

Nos doentes em recidiva, observou-se um aumento estatisticamente significativo de 10 vezes (de 4% para 43%, p <0,01) nas respostas virológica e bioquímica mantidas (M23136; N=99). O perfil favorável na terapêutica combinada também se reflectiu na taxa de resposta relativa ao genótipo de VHC ou à carga viral inicial. Nos braços do estudo de combinação e do interferão em monoterapia, as taxas de resposta mantida em doentes com VHC genótipo-1 foram de 28% versus 0% e com genótipo não-1 foram de 58% versus 8%. Além disso, a melhoria histológica foi favorável à terapêutica combinada. Foram obtidos resultados favoráveis (monoterapia vs combinação; 6% vs 48%, p<0,01) num pequeno ensaio publicado realizado em doentes não tratados previamente (naïves) em tratamento com interferão alfa-2a (3 MUI, 3 vezes por semana) e ribavirina (N=40).

Ribavirina em combinação com peginterferão alfa-2a: No ensaio realizado com Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a (NV15801) um total de 1121 doentes foram tratados durante um ano com uma das seguintes combinações:

- Peginterferão alfa-2a (180 microgramas/uma vez por semana) + placebo, n = 224
- Peginterferão alfa-2a (180 microgramas/ uma vez por semana) + Copegus (1000/1200 mg/dia), n = 453
- Interferão alfa-2b (3 MUI, três vezes por semana) + ribavirina (1000/1200 mg/dia), n = 444

Neste ensaio, a taxa de resposta virológica mantida (avaliada às 24 semanas após o final da terapêutica) à combinação de Copegus e peginterferão alfa-2a foi significativamente maior do que as taxas de resposta à combinação de ribavirina e interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2a em monoterapia (ver a tabela). Estes resultados também se aplicaram a doentes infectados com VHC genótipo 1 ou genótipo 2/3. A taxa de resposta virológica mantida ou Copegus e peginterferão alfa-2a em doentes com cirrose foi de 23/56 (41%).

Tabela 5. Resposta virológica

Tratamento	Copegus + peginterferão alfa-2a Copegus 1000/1200 mg + 180 microgramas de peginterferão alfa-2a	Ribavirina + interferão alfa-2b Ribavirina 1000/1200 mg + 3 MUI interferão alfa-2b
Número de doentes	453	444
Resposta no final do tratamento	69%	52%
Resposta mantida global	54%	40%
Resposta mantida - Genótipo 1	45%	36%
Resposta mantida - Genótipos 2/3	71%	61%

A resposta virológica foi definida como não detecção de ARN do VHC, determinada pela teste COBAS AMPLICOR HCV, versão 2.0 (limite de detecção de 100 cópias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionais/ml).

Propriedades farmacocinéticas: A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única de Copegus (Tmax média = 1 - 2 horas). A semi-vida média da fase terminal da ribavirina, após administração de doses únicas de Copegus varia entre 140 e 160 horas. Os dados relativos a ribavirina, extraídos da literatura publicada, demonstram que a absorção é extensa, sendo aproximadamente 10% a dose radiomarcada excretada nas fezes. No entanto, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 45%-65%, o que parece dever-se ao metabolismo de primeira passagem. Existe uma relação linear entre a dose e a AUC0t após doses únicas de 200-1200 mg de ribavirina. O valor médio da depuração oral aparente da ribavirina, após administração de dose única de 600 mg de Copegus varia entre 22 e 29 litros/hora. O volume de distribuição é de aproximadamente 4500 litros após a administração de Copegus. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

A ribavirina demonstrou originar elevada variabilidade farmacocinética inter- e intra individual após doses únicas orais (variabilidade intra-individual para a AUC e Cmax ≤25%), o que pode ficar a dever-se ao extenso metabolismo de primeira passagem e à transferência dentro e para fora do compartimento sanguíneo.

O transporte da ribavirina nos compartimentos não plasmáticos foi extensamente estudado nos eritrócitos, tendo-se identificado que ocorre essencialmente por meio de um transportador de nucleosído de equilíbrio do tipo es. Este tipo de transportador encontra-se em praticamente todos os tipos de células e pode contribuir para o elevado volume de distribuição da ribavirina. A taxa e concentração de ribavirina no sangue total: concentração do plasma e de aproximadamente 60:1, a restante ribavirina presente no sangue total encontra-se sob a forma de nucleótidos da ribavirina retidos nos eritrócitos.

A ribavirina tem duas vias de metabolização: 1) via de fosforilação reversível, 2) via de degradação que envolve a desribosilação e a hidrólise do grupo amido para originar um metabolito do ácido triazolcarboxílico. Tanto a ribavirina como os seus metabolitos triazolcarboxamida e ácido triazolcarboxílico são excretados por via renal.

De acordo com os dados publicados na literatura, em administração múltipla, a ribavirina acumula-se extensivamente no plasma na taxa de seis vezes para os valores da AUC12h após dose múltipla relativamente aos valores da AUC12h após dose única. Após a administração oral de 600 mg duas vezes por dia, alcançou-se o estado de equilíbrio em aproximadamente 4 semanas, com um valor médio da concentração plasmática no estado de equilíbrio de aproximadamente 2 200 ng/ml. Com a interrupção da administração, a semi-vida foi de aproximadamente 300 horas, o que reflecte provavelmente a lenta eliminação ocorrida a partir dos compartimentos não-plasmáticos.

Efeito dos alimentos: A biodisponibilidade de uma dose única oral de 600 mg de Copegus aumentou com a co-administração de uma refeição de elevado teor em gordura. Os parâmetros de exposição à ribavirina, AUC(0-192h) e Cmax, aumentaram em 42% e 66%, respectivamente, quando Copegus foi administrado com um pequeno almoço de elevado teor em gordura comparativamente com os valores observados aquando da administração em jejum. Desconhece-se a relevância clínica dos resultados deste estudo de dose única. A exposição à ribavirina após administração de doses múltiplas juntamente com alimentos foi comparável em doentes tratados com peginterferão alfa-2a e Copegus e interferão alfa-2b e ribavirina. De modo a obter-se uma maior concentração plasmática de ribavirina, recomenda-se a administração com alimentos.

Função renal: Os parâmetros farmacocinéticos de doses únicas de ribavirina alteraram-se (aumento da AUC0t e da Cmax) em doentes com insuficiência renal comparativamente com indivíduos de controlo cuja depuração da creatinina era superior a 90 ml/minuto. A depuração da creatinina é substancialmente diminuída em doentes com creatinina sérica > 2 mg/dl ou com depuração da creatinina < 50 ml/min. Não há dados suficientes sobre a segurança e eficácia da ribavirina nestes doentes para permitir estabelecer recomendações quanto ao ajuste posológico. As concentrações de ribavirina não são praticamente alteradas pela hemodiálise.

Função hepática: Os parâmetros farmacocinéticos após doses únicas de ribavirina em doentes com insuficiência hepática ligeira, moderada ou severa (Classificação A, B ou C de Child-Pugh) são similares aos dos indivíduos de controlo saudáveis.

Utilização em doentes idosos com idade superior a 65 anos: Não se procedeu à avaliação formal da farmacocinética específica no idoso. No entanto, num estudo publicado sobre farmacocinética na população, a idade não foi um factor decisivo na cinética da ribavirina; o factor determinante é a função renal.

Doentes com idade inferior a 18 anos: As propriedades farmacocinéticas da ribavirina não foram completamente avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos. Copegus em combinação com o interferão alfa-2a ou com o peginterferão alfa-2a está indicado no tratamento da hepatite C crónica apenas em doentes com idade igual ou superior a 18 anos.

Dados de segurança pré-clínica: A ribavirina demonstrou ser embriotóxica e/ou teratogénica, em todas as espécies animais incluídas em estudos adequados, com doses claramente inferiores à dose recomendada no Homem. Observaram-se malformações do crânio, palato, olhos, mandíbulas, membros, esqueleto e tracto gastrintestinal. A incidência e severidade dos efeitos teratogénicos aumenta com a dose de ribavirina. A sobrevivência dos fetos e das crias diminuiu.

Os eritrócitos são um dos principais alvos de toxicidade da ribavirina nos estudos em animais, incluindo estudos no cão e no macaco. A anemia ocorre pouco depois do início da administração, sendo rapidamente reversível após a cessação do tratamento. No estudo de toxicidade subcrónica, apenas se observou anemia hipoplástica no rato na dose elevada de 160 mg/Kg/dia.

Observou-se diminuição do número de leucócitos e/ou de linfócitos, de modo consistente, no decurso dos estudos de toxicidade de doses repetidas de ribavirina realizados em roedores e no cão e de modo transitório em estudos de toxicidade subcrónica efectuados no macaco.

Estudos de toxicidade de doses repetidas no rato mostraram deplecção linfóide do timo e/ou deplecção de áreas do baço e dos gânglios linfáticos-mesentéricos, dependentes do timo. Após administração repetida de doses de ribavirina no cão, observou-se aumento da dilatação/necrose das criptas intestinais do duodeno bem como inflamação crónica do intestino delgado e erosão do íleo.

Em estudos de dose repetida no rato/rato para investigar os efeitos induzidos pela ribavirina nos testículos e no esperma, observaram-se alterações do esperma nos animais, em doses muito inferiores às doses terapêuticas. Após a suspensão do tratamento, verificou-se uma recuperação praticamente total da toxicidade testicular induzida pela ribavirina, num ou dois ciclos de espermatogénese.

Estudos de genotoxicidade demonstraram que a ribavirina possui alguma actividade genotóxica. A ribavirina demonstrou ser activa *in vitro* no Ensaio de Transformação. Observou-se actividade genotóxica *in vivo* no ensaio de micronúcleo de rato. O ensaio letal dominante no rato foi negativo, o que indica que, caso tenham ocorrido mutações no rato, estas não foram transmitidas pelos gâmetas masculinos. A ribavirina é um possível carcinogéneo para o Homem.

A administração da ribavirina e peginterferão alfa-2a em combinação não originou qualquer efeito tóxico inesperado no macaco. A principal alteração relacionada com o tratamento foi a anemia reversível, de natureza ligeira a moderada mas de severidade superior à originada por qualquer uma das substâncias activas quando administradas isoladamente.

Informações Farmacêuticas

Lista dos excipientes - *Núcleo do comprimido:* Amido pré-gelatinizado, Glicolato de amido de sódio, Celulose microcristalina, Amido de milho, Estearato de magnésio

Revestimento por película: Hipromelose, talco, Dióxido de titânio (E 171), Óxido de ferro amarelo (E 172) Óxido de ferro encarnado (E 172), Dispersão aquosa de silicolulose, Triacetina

Incompatibilidades: Não aplicável

Prazo de validade: 3 anos

Precauções especiais de conservação: Não são necessárias precauções especiais de conservação.

Natureza e conteúdo do recipiente: Copegus apresenta-se em frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) com fecho de rosca resistente à abertura por crianças, contendo 42 ou 168 comprimidos.

Instruções de utilização e manipulação e eliminação: Não existem requisitos especiais.

Titular da autorização de introdução no Mercado: Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249-1 • 2720-413 Amadora

Número(s) da autorização de introdução no Mercado:
Embalagem contendo 42 comprimidos - 4200283
Embalagem contendo 168 comprimidos - 4200382

Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no Mercado: 30/10/2002

Data da revisão do texto: 30/10/2002

Roche

Inovamos na Saúde

PEGASYS® COPEGUS®

peginterferão alfa-2a (40KD) ribavirina

A diferença pode significar a cura



Hepatite crónica C

Hepatite crónica B

Co-infecção HIV/HCV

Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249 - 1 • 2720-413 Amadora
Tel. +351 21 425 70 00 • *Fax* +351 21 425 70 71

- Pegasys® é um medicamento de receita médica restrita
- Copegus® é um medicamento de receita médica
- Comparticipação de acordo com o Infarmed
- RCM e preços indicados no verso

www.roche.pt