VOLUME 2 01/ RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas
Janeiro > Abril 2006

Epidemiologia clínica da borreliose de Lyme

/24

'08 Síndrome de hipersensibilidade à sulfassalazina associado a infecção por citomegalovírus

'13 Emergência da resistência aos carbapenemos

'20 IMP-5, metalo-ß-lactamase, em estirpes hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa*

'31 Febres hemorrágicas virais



www.spdi.org
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas

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 contém 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 antirretrovíricas, 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 tilizado 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 (mefenitoína) 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 provem 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%[c]	0%b
Eritema	90.8%	23.8%[c]	10.5%c
Induração	90.2%	43.5%[c]	19.4%d
Nódulos e quistos	80.4%	29.1%[c]	0.2%e
Prurido	65.2%	3.9%[f]	NA
Equimoses	51.9%	8.7%[c]	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 esliver 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): hipostesia, 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.

RDPI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas

Volume 2, N.º 1, Janeiro > Abril de 2006 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdi_dir@msn.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 a lei.
Copyright SPDI.

Corpos Gerentes da SPDI

/ 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. Abílio 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

ÍNDICE / *INDEX*











EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 O Desafio da Patologia Infecciosa
/ Henrique Lecour

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

08 Síndrome de hipersensibilidade à sulfassalazina associada a infecção por Citomegalovírus
/ Dias P. / Silva N. / Parente F. / Alexandrino M. B. / Moura J. J.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

13 Emergência da resistência aos carbapenemos
/ Filipa Grosso / Aida Duarte

20 IMP-5, metalo-ß-lactamase, em estirpes hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa*
/ A. Brízio / F. Grosso / A. Duarte / G. da Silva / T. Conceição

24 Epidemiologia clínica da borreliose de Lyme
/ J. A. David de Morais

ACTUALIDADES / *UPDATE*

31 Febres hemorrágicas virais
/ N. Marques / F. Coelho / J. G. Saraiva da Cunha

38 Agenda / *Notebook*

39 Forum

EDITORIAL / *EDITORIAL*

O Desafio da Patologia Infecciosa



/ **Henrique Lecour**
Professor catedrático jubilado da Faculdade de Medicina do Porto

Foi grande a mudança observada no panorama das doenças infecciosas nos últimos cinquenta anos, bastando para isso recordar o que se passava nas enfermarias então chamadas de infecto-contagiosas. Crianças com sarampo, coqueluche, difteria maligna, poliomielite, meningites e gastro-enterites, entre tantas outras, enchiam o sector de pediatria. No sector de adultos, a febre tifóide, a brucelose, as hepatites, as meningites, a tuberculose pulmonar, a febre da carraça e o tétano, eram no seu todo as patologias que aí predominavam. Com esses casos e com outras patologias menos comuns fazia-se a preparação dos infecciologistas, nessa época não tendo ainda direito ao título de especialistas. Quantos dos internos de Infecciologia podem hoje referir no seu currículo esse leque de patologias, muitas delas só conhecidas pela leitura dos tratados da especialidade ou pela visão das colecções de diapositivos existentes nos arquivos dos serviços.

Desde logo é notória a alteração que hoje se vive nos agora denominados serviços de Infecciologia, em que os internamentos estão quase completamente assoberbados pela pletora de doentes com Sida, permitindo apenas que alguns casos de hepatite e mais uns tantos de outras afecções com eles convivam, fazendo assim, sobressair uma monotonia de patologias, que retira muito do encanto da especialidade e naturalmente prejudica o treino dos novos especialistas, obstando assim, ao pleno cumprimento dos programas de formação.

São diversos os factores que contribuíram para essa marcada alteração das patologias. Desde logo a melhoria do nível de vida da população registada nas últimas décadas, o grande investimento no abastecimento de água e no saneamento básico, levando a que as doenças de transmissão hídrica tivessem um marcado declínio, a generalização e o progressivo alargamento do Programa Nacional de Vacinação, com um papel fulcral na luta contra as doenças que podem ser prevenidas pela imunização, e a assistência materno-infantil, com a quase totalidade dos partos a ocorrer em maternidades, causa da eliminação do tétano do recém-nascido, nódoa que nos envergonhava perante os nossos parceiros da Europa Ocidental. A poliomielite, que com as suas graves sequelas motoras outrora ocupava muitas das camas dos sectores de crianças, foi eliminada, sendo o último caso declarado em 1987, em resultado da vacinação universal das crianças.

Dois outros exemplos da franca mudança que se registou entre nós nas últimas décadas, são a difteria, com o último caso comunicado em 1989, e o sarampo, em que a redução foi extrema, de 11.791 casos notificados em 1989, ano em que se registou um surto epidémico, apenas um caso foi declarado em 2004, prenunciando a sua eliminação do País.

Estas alterações levaram a que alguns menos realistas previssem em meados do século passado, após a disponibilidade da terapêutica antibiótica, que a patologia infecciosa iria deixar de ser uma ameaça para a Humanidade. Sir MacFarlane Burnet, prémio Nobel da Medicina, escrevia em

1962 que "*uma das mais importantes alterações sociais da História da Humanidade era a virtual eliminação das doenças infecciosas alcançada em meados de século XX*". Rapidamente essa bondosa afirmação foi ultrapassada, continuando a patologia infecciosa a ser uma importante causa de morbilidade e de mortalidade, tendo sido em 2002 a segunda causa de morte a nível mundial, naturalmente com uma marcada assimetria regional, em que os países pobres assumem posição cimeira. Mas se nessas áreas a patologia infecciosa ainda é a tradicional, a que acrescem a SIDA, a tuberculose e as doenças tropicais, no mundo industrializado foi grande a mudança do panorama, com o aparecimento de novos problemas ou o ressurgimento de velhas doenças, de que a tuberculose e as infecções de transmissão sexual são talvez o paradigma mais evidente. Mais de 50 novas doenças ou novos agentes foram identificados nos últimos 30 anos, cuja listagem seria exaustiva. Para além do vírus da imunodeficiência humana, a hepatite C, os novos vírus herpéticos, o SARS, a gripe das aves, que agora ameaça tomar uma feição pandémica, as febres víricas hemorrágicas, o aparecimento e rápida disseminação da febre do Nilo Ocidental na América do Norte, a doença de Lyme e a *Legionella*, são alguns desses exemplos. Outro grave problema com que nos enfrentamos, com elevados custos humanos e económicos, são as infecções nosocomiais e a resistência crescente aos antibióticos. A utilização dos agentes microbianos como arma biológica é também uma das ameaças que hoje pesa sobre o Mundo, sujeito a um ataque bioterrorista de possíveis consequências catastróficas. Por último, há que recordar o papel de alguns agentes microbianos na génese de certas neoplasias e de certas doenças degenerativas crónicas. Apenas uma minoria das espécies microbianas existentes estão identificadas, sendo pois praticamente ilimitadas as possibilidades de novas situações virem a surgir. A recente descoberta do genoma de um cada vez maior número de agentes infecciosos e os rápidos desenvolvimentos da biologia molecular permitem um conhecimento mais íntimo dos factores patogénicos responsáveis, bem como um diagnóstico mais fiável e rápido, e uma procura de novos alvos terapêuticos.

Vários são as condicionantes que favorecem a eclosão e a disseminação das doenças infecciosas, desde a falta de uma vigilância epidemiológica nacional e internacional, e de uma ausência ou interrupção de programas de vacinação, até ao uso inadequado de antibióticos e ao seu emprego na agro-pecuária, facto que favorece a eclosão de resistências. Naturalmente que a crescente utilização de fármacos imunossupressores e dos transplantes, de técnicas invasivas de diagnóstico e de tratamento, são também situações que propiciam o incremento das infecções oportunistas. Por outro lado, as alterações ambientais, as inundações, a desflorestação das grandes áreas verdes, a penetração do homem nessas reservas, em que muitos agentes têm o seu nicho ecológico, constituem exemplos relevantes. O aquecimento global é de igual modo um factor de grande impacto, criando condições para a sobrevivência de certos agentes e dos seus vectores em áreas até então indemnes. Alterações sociais e dos comportamentos, de que se destacam o envelhecimento das populações, a pobreza, a fome, a degradação urbana, as migrações, particularmente das minorias socialmente excluídas, as mudanças do comportamento sexual, a dependência de drogas de adição, as viagens para áreas tropicais, o uso de comidas exóticas importadas de países com menores padrões de higiene e as alterações de métodos de produção alimentar, sem cumprimento dos requisitos de esterilização, de que o melhor exemplo é a disseminação da variante da doença de Creutzfeldt-Jacob, são outros tantos factores favorecedores da eclosão de novas patologias.

Tudo isto, num Mundo que cada vez mais se globaliza, mostra bem que as doenças infecciosas, verdadeira caixa de Pandora, longe de serem ultrapassadas, continuam a ser um desafio que a Humanidade enfrenta, numa luta sem tréguas.

Roche

FUZEON® enfuvirtida

Bloquear a fusão. Redefinir expectativas

Os **benefícios** observados ao **3º mês** são **predizentes** de **supressão virológica mantida** e de **aumento** progressivo do **número de CD4**



Dados dos estudos TORO 1 e TORO 2 [1,2]

RCM incluído nesta publicação. Medicamento sujeito a receita médica.

Julho 2005-533

www.roche.pt/sida

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

Referência:
1. Katlama C, Raffi F, Saag M, *et al.* Week 12 response as a predictor of week 24, 48 and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the TORO studies. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 30 de Outubro a 2 de Novembro, 2004; Washington DC, USA. Poster H-583.
2. Arasteh K, et al. "TORO 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen" XV Inter. AIDS Conference. Bangkok, Tailândia, Julho 2004. Abstract MoOrB1058

CV - Carga Viral; RNA – Ácido Ribonucleico; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Síndrome de hipersensibilidade à sulfassalazina associada a infecção por Citomegalovírus

/ **Dias P.***
Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

/ **Silva N.**
Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

/ **Parente F.**
Assistente Graduado de Medicina Interna

/ **Alexandrino M. B.**
Chefe de Serviço de Medicina Interna

/ **Moura J. J.**
Director do Serviço de Medicina 2 dos HUC e Professor da Faculdade de Medicina

Serviço de Medicina 2 dos Hospitais da Universidade de Coimbra
(Director: Prof. J. J. Moura)

* Autor correspondente:
Dra. Patrícia Dias, Serviço de Medicina 2 dos HUC
Tel: 239400438
E-mail: patdias@netcabo.pt

/ **Resumo**

A síndrome de hipersensibilidade a drogas, ou síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), é uma reacção idiossincrásica grave associada a fármacos, de patogenia mal definida, caracterizada por febre, exantema e envolvimento de órgãos internos. Recentemente, foi proposta a participação das infecções virusais na patogénese desta entidade.

Neste contexto, descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 25 anos, que, cerca de 3 semanas após iniciar sulfassalazina, desenvolveu uma síndrome febril e, posteriormente, exantema eritematopapulovesiculoso generalizado, associado a edema da face, adenopatias cervicais, elevação das enzimas hepáticas e alterações hematológicas, com leucocitose, eosinofilia e linfócitos atípicos. A radiografia do tórax era normal, as hemoculturas negativas e as serologias para HAV, HBV, HCV, Micoplasma, Clamídea, *Coxiella*, *Borrelia*, *Brucella*, Parvovírus B19, HSV, HIV e EBV negativas para infecção recente. A serologia para CMV mostrou títulos elevados de IgG anti-CMV e positividade para IgM.

Sugere-se, à semelhança do que tem sido descrito para outros vírus, uma associação entre a síndrome de hipersensibilidade a drogas e a infecção por CMV.

/ ***Abstract***

The drug hypersensitivity syndrome, or DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), is a serious idiosyncratic reaction associated with drugs, with poorly defined pathogenesis, characterized by fever, skin eruption and involvement of internal organs. A role for viral infection in the pathogenesis of this reaction has recently been proposed.

In this context, we describe the case of a 25 year-old woman who, about 3 weeks after initiating therapy with sulfasalazine, developed fever and, later, erythrodermic rash with papules and vesicles associated with facial edema, cervical lymphadenopathy, elevated hepatic enzymes and hematologic abnormalities, with leucocytosis, eosinophilia and atypical lymphocytes. The chest x-ray was normal, blood cultures were negative and serology for HAV, HBV, HCV, Mycoplasm, Chlamydea, Coxiella, Borrelia, Brucella, Parvovirus B19, HSV, HIV and EBV was negative for recent infection. CMV serology showed high titles of IgG and positive IgM.

We suggest an association between the drug hypersensitivity syndrome and CMV infection, as has been described for other viruses.



/ Introdução

A síndrome de hipersensibilidade a drogas é uma reacção idiossincrásica potencialmente grave associada à terapêutica farmacológica, constituindo uma entidade definida, distinta das reacções exantemáticas isoladas a drogas, e caracterizada pela associação de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos.[1]

Esta síndrome tem vindo, ao longo do tempo, a ser referida por inúmeros nomes, desde síndrome das sulfonas, síndrome dos anticonvulsivantes, síndrome de hipersensibilidade às sulfonamidas e outros, de acordo com o fármaco implicado, até ao acrónimo recentemente proposto de DRESS (drug rash/reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mais sugestivo da natureza multissistémica deste tipo de reacção a drogas.[2] Os órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos são a pele, o fígado e o sistema hematológico.

A etiopatogenia da síndrome não está ainda bem definida mas evidências clínico-laboratoriais sugerem um papel importante para as infecções virais na patogénese de algumas reacções cutâneas a drogas, nomeadamente do DRESS. De facto, a semelhança de algumas manifestações biológicas de DRESS, como a síndrome mononucleósica ou o envolvimento visceral, com as observadas durante infecções virais constitui um argumento a favor da participação de certos vírus no aparecimento deste tipo de reacção.[3,4]

/ Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 25 anos de idade, natural e residente em Coimbra, empregada de armazém, seguida em consulta de Medicina por espondilartropatia seronegativa. Os restantes antecedentes pessoais, bem como os antecedentes familiares, são irrelevantes no contexto clínico.

Iniciou, cerca de 3 semanas após o início de terapêutica com sulfassalazina, um quadro de febre, seguido, 5 dias depois, do aparecimento de um exantema eritematopapular, ligeiramente pruriginoso, no tronco, região cervical e membros superiores. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) cerca de 1 semana após o início do quadro por persistência da febre, apesar da terapêutica com antipirético (paracetamol), e do exantema. Não referia tosse, expectoração, odinofagia ou outras queixas, nomeadamente respiratórias, gastrointestinais ou genito-urinárias; o exame objectivo não era relevante para

QUADRO I – EVOLUÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

	26/6/02 1 sem	28/6/02 10 dias	30/6/02 12 dias	01/7/02 2 sem	22/7/02 1 mês
Leucócitos (G/l)	28,8	31,3	31,5	26,7	14,5
Neutrófilos segmentados (%)	32	-	36	39	35
Linfócitos (%)	50	-	45	43	49
Monócitos (%)	13	-	7	9	3
Eosinófilos (%)	2	-	7	8	12
Basófilos (%)	0	-	1	0	1
Outros (%)	2	-	4	1	0
Esfregaço Sangue Periférico	Freq. linfócitos activados	-	Linfócitos imaturos	Mts. linfócitos atípicos	Alguns linfócitos atípicos
G.V. (T/l)	4,47	4,39	4,31	4,08	4,16
Hgb (g/dl)	13,4	13,1	13,0	12,3	12,6
Plaquetas (G/l)	341	306	312	334	365

G.V. – glóbulos vermelhos / **Hgb** - hemoglobina

além da febre (temperatura axilar 38º,5C) e do exantema referido. Analiticamente, apresentava leucocitose (28,8 G/l) com linfocitose (50%) e frequentes linfócitos activados, elevação discreta das transaminases (cerca de 2 vezes o limite superior do normal), gama-GT, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH).
A ecografia abdominal mostrou um baço de dimensões no limite superior da normalidade (13cm de maior diâmetro), sem outras alterações.
Nesta altura foi suspensa a sulfassalazina e proposto manter antipiréticos em SOS e vigilância.

Dois dias depois, a doente voltou ao SU por agravamento e extensão do exantema, com prurido, e persistência da febre. Apresentava-se febril (temperatura axilar 38ºC), com lesões eritematopapulovesiculosas na face, algumas em descamação, associadas a edema, e lesões eritematosas maculopapulares no restante tegumento, com padrão bilateral e simétricas; a mucosa labial apresentava lesões erosivo-crostosas. As restantes mucosas, incluindo a orofaríngea, não apresentavam lesões. Não eram aparentes lesões oculares.
A palpação das cadeias ganglionares superficiais revelou adenopatias latero-cervicais bilaterais infracentimétricas, móveis, ligeiramente dolorosas. A auscultação cardíaca era rítmica, sem sopros, com uma frequência cardíaca de 96 bpm, e a auscultação pulmonar era normal. O abdómen era indolor, sem massas ou organomegálias palpáveis. A tensão arterial era de 110/65 mmHg. Não apresentava outros edemas, para além do facial.
Laboratorialmente, verificou-se a persistência da leucocitose (31,3 G/l) e agravamento das alterações das enzimas de lesão hepática, pelo que a doente foi internada.
Dos restantes exames complementares de diagnóstico realizados salientam-se uma velocidade de sedimentação elevada (68 mm 1ªh), uma proteína C-reactiva de 9,8 mg/dl e uma discreta elevação das fracções $\alpha 2$ e β das proteínas plasmáticas. A análise sumária de urina tipo II e a telerradiografia do tórax não apresentavam alterações.
As culturas de sangue e urina foram negativas.
As serologias para Clamídea, *Coxiella*, *Borrelia*, *Brucella* (Rosa de Bengala), Micoplasma IgG e IgM, Parvovírus B19 IgG e IgM, hepatites A, B e C e VIH 1 e 2 foram negativas; a serologia para HSV 1 e 2 e EBV foi negativa para infecção recente. A serologia para CMV foi positiva, com títulos de IgG > 250 UI/ml (limiar > 15) e de IgM de 1,42 (limiar > 0,9).
Durante o internamento, e posta a hipótese de diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade à sulfassalazina, iniciou-se corticoterapia tópica e sistémica (metilprednisolona, 32 mg id, per os, em doses decrescentes) e anti-histamínico, ocorrendo melhoria clínica progressiva, com apirexia ao fim de 3 dias e resolução do exantema, embora com dermatite exfoliativa residual. Verificou-se ainda melhoria laboratorial, com redução da contagem de leucócitos e de linfócitos atípicos e normalização das enzimas hepáticas e LDH ao fim de cerca de um mês

QUADRO II – EVOLUÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SÉRICOS

	26/6/02 1 sem	28/6/02 10 dias	30/6/02 12 dias	01/7/02 2 sem	22/7/02 1 mês
Azoto ureico (mg/dl)	9	6	9	12	22
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7
TGP (U/l) N: 7-35	73	100	128	118	34
TGO (U/l) N:10-42	73	97	81	54	19
Fosfatase alcalina (U/l) N: 36-101	176	258	234	212	43
Gama-GT (U/l) N: 7-32	137	182	202	202	45
BRB total (mg/dl)	0,6	0,8	0,4	0,4	0,4
LDH (U/l) N: 230-460	1154	1350	1310	924	335
PCR (mg/dl) N: 0-1	9,8	4,9	3,0	-	-
VS (mm)	68	43	-	-	1
SACE (U/l) N: 8-52				50	

BRB – bilirrubina / N – valores normais

de evolução da doença.
Nos quadros I e II apresenta-se a evolução dos parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos séricos.
Nas semanas e meses seguintes a doente foi reavaliada clínico-laboratorialmente a intervalos regulares, monitorizando-se a evolução dos títulos de anticorpos anti-CMV, tendo as IgM negativado ao fim de cerca de 3 meses (quadro III).

/ Discussão

A instalação do quadro clínico de febre e reacção cutânea cerca de 3 semanas após a toma, pela primeira vez, de um fármaco reconhecidamente associado a reacções de hipersensibilidade, como a sulfassalazina, com atingimento sistémico, neste caso hepático e hematológico, é fortemente sugestiva da síndrome de hipersensibilidade a drogas.
A particularidade de se associar a infecção, ou reactivação de infecção, por CMV chama a atenção para as dificuldades diagnósticas e apoia a actual linha de investigação sobre o papel dos vírus na etiopatogenia destas reacções de hipersensibilidade.
A síndrome DRESS caracteriza-se pela tríade clínica de febre, atingimento cutâneo e envolvimento de órgãos internos e pelo início entre 2 a 6 semanas após a introdução, pela primeira vez, da droga implicada.[1] Apenas um número limitado de drogas está associado a este tipo de reacção, embora as reacções cutâneas isoladas, especialmente exantemas maculopapulares ou eritrodermias, sejam frequentes e associadas a numerosos fármacos.
De entre os fármacos associados à síndrome de hipersensibilidade a drogas podem referir-se alguns anticonvulsivantes, como a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e a lamotrigina, sulfonas, sulfamidas, trimetropim, minociclina, metronidazol, alopurinol,[1,3] antiretrovíricos, como a nevirapina, abacavir e efevirenz,[5,6,7,8] sendo a sulfassalazina também um dos fármacos relacionados com esta síndrome.[3,9]
A reacção de hipersensibilidade a drogas pode mimetizar outras doenças uma vez que as suas manifestações clínico-biológicas mais frequentes, como a síndrome mononucleósica, com febre, edema facial, exantema generalizado, linfadenopatia, hepatite, eosinofilia e linfócitos atípicos circulantes, são comuns a várias outras doenças infecciosas, inflamatórias, neoplásicas e outras, relacionadas ou não com a toma de fármacos. Tem, no entanto, algumas características distintivas, sendo facilmente reconhecida se for considerada. De facto, ocorre geralmente na primeira exposição ao fármaco envolvido, com um início retardado (2 a 6 semanas), com febre, seguida, alguns dias depois, de um rash cutâneo, frequentemente com linfadenopatia e faringite; manifestações sistémicas incluem hepatite, eosinofilia, linfocitose atípica, eventualmente nefrite, pneumonite, anemia hemolítica e alterações das imunoglobulinas séricas; mais raramente pode cursar com miosite, miocardite, meningite e tiroidite.[1,3]
A etiopatogenia permanece ainda, em grande medida, desconhecida. Sabe-se, no entanto, que a exposição à droga associada é, apesar de necessária, insuficiente: o que determina a ocorrência deste tipo de reacção é a combinação de um indivíduo susceptível com a exposição a uma droga implicada; a susceptibilidade pode ser

QUADRO III – EVOLUÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTI - CMV (UI/ml)

		01/7/02 2 sem	22/7/02 1 mês	23/8/02 2 meses	30/9/02 3 meses
CMV	IgG (+ >15)	>250	>250	>250	>250
	IgM (+ >0,9)	1,42	1,37	1,15	0,79

conferida por factores intrínsecos, nomeadamente farmacogenéticos, ou extrínsecos, sendo as infecções e, particularmente, os vírus, factores potencialmente implicados.[1]
Como foi já referido, o papel das infecções virusais está actualmente a ser considerado no desenvolvimento de algumas reacções cutâneas relacionadas com drogas. A combinação ou interacção droga-vírus, provavelmente por estimulação ou desregulação do sistema imunitário, está associada a ocorrência aumentada de reacções cutâneas a fármacos em indivíduos com doenças virusais, por exemplo em indivíduos com infecção VIH.[1,3,6,7,8]
O clássico rash da ampicilina, que ocorre em até 95% dos doentes com mononucleose infecciosa sintomática medicados com este antibiótico, é um dos exemplos mais conhecidos desta interacção.
A associação da síndrome de hipersensibilidade a drogas com vírus da família dos herpesvírus está actualmente a ser estudada, havendo trabalhos com resultados sugestivos da existência de uma associação, por exemplo do vírus herpes humano 6 (HHV6) com a ocorrência de DRESS.[3] O CMV, outro membro desta família de vírus, foi recentemente também referido como agente potencialmente implicado no desenvolvimento da síndrome de hipersensibilidade, em pelo menos dois relatos de casos clínicos, para além do aqui descrito, um em associação a terapêutica com fenitoína[10] e outro com alopurinol[11]. O CMV é um dos agentes etiológicos que integram a lista de diagnóstico diferencial da mononucleose infecciosa, sendo a semelhança entre os quadros clínicos das duas entidades susceptível de gerar dificuldades diagnósticas mas sugestiva da participação etiológica destes agentes no aparecimento da síndrome DRESS, em indivíduos geneticamente predispostos.

/ Referências bibliográficas

1. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001;137:357-363
2. Sontheimer RD, Houpt K. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 1998;134:874-5
3. Descamps V, Valance A et al. Association of human herpes virus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Arch Dermatol 2001;137:301-304
4. Regnier S, Descamps V et al. Primo-infection à parvovirus B19 mimant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Ann Dermatol Venereol 2000 ;127 :505-6
5. Shuster J. Nevirapine therapy and DRESS syndrome. Hospital Pharmacy.2001;36(10):1036
6. Claudio GA, Martin AF et al. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. Arch Intern Med 2001;161:2501-2
7. Shuster J. Another case of DRESS syndrome associated with nevirapine. Hospital Pharmacy 2001;37(1):24
8. Shuster J. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Hospital Pharmacy 2000;35(4):362
9. Queyrel V, Catteau B et al. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de deux cas. Rev Méd Interne 2001 ;22 :582-6
10. Aihara M, Sugita Y et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. Br J Dermatol 2001;144(6):1231-4
11. Arakawa M, Kakuto Y et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. Intern Med 2001;40(4):331-5

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Emergência da resistência aos carbapenemos

/ **Filipa Grosso* e Aida Duarte**
Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Lisboa

* Autor correspondente:
Filipa Grosso, Laboratório de Microbiologia
Faculdade de Farmácia
Av. Forças Armadas
1649-019 Lisboa
Tel.:351 21 7946440 / Fax: 351 21 7934212
E-mail: filipagrosso@portugalmail.com

/ Resumo

Esta revisão de conjunto, após uma breve introdução da resistência aos antibióticos em geral, realça a emergência da resistência aos carbapenemos. Numa primeira abordagem refere a farmacologia e uso clinico dos carbapenemos. Relativamente à resistência a estes antibióticos descreve os principais microrganismos onde já foram encontradas as resistências, assim como os principais mecanismos responsáveis pela resistência aos carbapenemos. A detecção laboratorial de estirpes resistentes e os processos que as bactérias utilizam para disseminar a resistência são aspectos fundamentais e importantes para encontrar os mecanismos de controlo e combate à infecção, nomeadamente no controlo da prescrição de antibióticos, no isolamento de doentes e nos procedimentos de higiene e limpeza de modo a minimizar a disseminação da resistência aos carbapenemos.

/ Summary

This review, after a brief introduction to the problematic of antibiotics resistance, focuses the emergence of resistance to carbapenems. Initially refers to the pharmacology and clinical use of this group of antibiotics. About the resistance to carbapenems describes the most important resistant microorganisms, and the principal mechanisms of resistance.

The laboratorial detection of resistant strains and the mechanisms of dissemination of resistance are important aspects to find a way of control the infection, namely the control of antibiotic prescription, the isolation of patients and cleaning procedures.

Com o advento da quimioterapia e da antibioterapia o mundo conheceu uma melhoria significativa no tratamento das infecções. Contudo não foram necessários muitos anos para o aparecimento das primeiras espécies bacterianas resistentes à penicilina.

Actualmente a resistência aos antibióticos constitui um grave problema de saúde pública à escala mundial, sendo imperativo a preservação da sua eficácia dado que são indispensáveis no combate às doenças infecciosas.

Apesar dos carbapenemos serem um grupo de antibióticos restrito ao uso hospitalar, tem vindo a surgir resistência em estirpes de *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*, algumas Enterobactérias e *Enterococcus faecium*, limitando muito as opções para o tratamento das infecções por elas provocadas.

Uma detecção precoce destas estirpes, o uso comedido deste grupo de antibióticos e a implementação de rigorosas medidas de higiene são alguns dos procedimentos referidos pelos grupos de vigilância internacionais para minorar este problema.

/ Resistência aos antibióticos

A quimioterapia antibacteriana sistémica teve o seu inicio em 1935 com a introdução, na terapêutica das infecções estreptocócicas, das sulfonamidas (cedidas no organismo a partir do corante Prontosil) e descobertas por Domagk. Em 1945 com a descoberta da penicilina por A. Fleming tem inicio a era da antibioterapia.[1, 2] Pouco depois da introdução da penicilina na prática clínica reconheceu-se que as bactérias eram capazes de desenvolver resistência aos agentes antimicrobianos. Em 1948, a maioria dos *Staphylococcus* spp. hospitalares no Reino Unido eram resistentes à penicilina, devido à produção de penicilinases, enzimas que inactivam por hidrólise o antibiótico.[2, 3] A resistência microbiana aos diversos grupos de antibióticos tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sobretudo nos ambientes hospitalares, com o acréscimo de morbilidade e mortalidade nas infecções, conduzindo a uma diminuição da qualidade de vida e a um aumento das despesas com a saúde e cuidados médicos. O grande uso de antimicrobianos resulta numa pressão selectiva que, aliada a populações altamente susceptíveis, cria um ambiente propício à emergência e transmissão de organismos resistentes.[3, 4]

O aparecimento de resistências aos antibióticos é um fenómeno que, embora possa ser minorado, é inevitável. No passado, o problema das resistências era ultrapassado com o aparecimento de novos antibióticos. Contudo, desde há algum tempo que se tem verificado que o desenvolvimento de novos antibióticos tem ficado muito aquém do aparecimento de bactérias resistentes, entrando-se numa situação preocupante em que começam a ocorrer infecções sem solução terapêutica semelhantes às que existiam na era pré-antibiótica.[3]

Vários autores têm vindo a defender medidas que minimizem a curto e a médio prazo o problema das resistências, e que passariam pela (1) optimização da utilização e diminuição das resistências aos antibióticos existentes; (2) diminuição da necessidade de recurso aos antibióticos existentes e (3) síntese de novos antibióticos.[3]

/ Carbapenemos – farmacologia e uso clínico

Os antibióticos carbapenemos pertencem ao grande grupo de antibióticos β-lactâmicos que inclui ainda as penicilinas, as cefalosporinas e os monobactamos. Têm como mecanismo de acção a inibição da síntese do peptidoglicano da parede bacteriana, por bloqueio da formação das ligações transpeptidásicas.[1] Os carbapenemos apresentam como estrutura química um anel β-lactâmico fundido a um anel de 5 membros idêntico ao que existe nas penicilinas, mas que é insaturado e que tem um átomo de carbono em vez de um átomo de enxofre.[1] O primeiro carbapenemo a ser usado foi o imipenemo, seguindo-se o meropenemo. Uma vez que o imipenemo é metabolizado no rim pela enzima dehidropeptidase I é administrado em associação com a cilastatina (um inibidor desta enzima), prolongando-se desta forma as suas concentrações séricas.[5]

Os carbapenemos são descritos como sendo resistentes à maioria das β-lactamases (enzimas responsáveis pela degradação dos antibióticos β-lactâmicos e, consequentemente pela emergência de microrganismos resistentes). Apresentam um espectro que cobre bactérias de Gram positivo, de Gram negativo e anaeróbias.[6] No entanto, os estafilococos resistentes à meticilina (MRSA) não são geralmente susceptíveis ao imipenemo nem ao meropenemo e a susceptibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* é variável.[6] Está descrita a associação do imipenemo com um aminoglicosido em infecções causadas por estirpes desta espécie bacteriana de forma a prevenir o aparecimento de resistência. [5]

O imipenemo é um pouco mais activo contra os Gram positivos, acontecendo o inverso com o meropenemo.[6]

O uso terapêutico deste grupo de antibióticos está reservado ao tratamento de infecções graves, hospitalares, por bactérias sensíveis, nomeadamente do tracto respiratório inferior, das estruturas cutâneas, dos ossos e articulações e do aparelho urinário.[1]

/ Microrganismos resistentes

Como microrganismos conhecidos por serem intrinsecamente resistentes aos carbapenemos encontram-se *Staphylococcus* spp resistentes à oxacilina, *Enterococcus faecium* e *Stenotrophomonas maltophilia*.[7]

De entre os microrganismos descritos como resistentes a antibióticos da família dos carbapenemos encontram-se várias *Enterobacteriaceae* (*Serratia marcescens*, *Enterobacter spp* e *Klebsiella pneumoniae*) e *Pseudomonadaceae* (*P. aeruginosa* e *P. putida*). Tem sido também descrita resistência em *Acinetobacter baumannii* e *Bacteroides fragilis*. [8-14]

O género *Staphylococcus* inclui espécies que constituem uma parte importante da população microbiana indígena da pele e mucosas e outras patogénicas, como é o caso de *S. aureus*. Trata-se de um dos agentes mais frequentes de infecções adquiridas, tanto na comunidade como no hospital. A origem da infecção pode ser endógena (a partir do nariz, da pele ou de uma lesão superficial) ou por transmissão homem a homem que se verifica frequentemente na infecção hospitalar.[15]

Enterococcus são microrganismos que apresentam grande resistência a agentes físicos o que lhes permite a sobrevivência em ambientes hostis. Desta forma, a sua presença torna-se habitual em quase todos os produtos biológicos, no solo, em alimentos, na água, em animais, aves e insectos. No Homem e noutros animais a sua presença é constante nos aparelhos digestivo e urinário, sendo o seu poder invasivo e patogénico escasso. Contudo, quando é agente de infecção, a sua resistência natural aos agentes infecciosos torna muito difícil o tratamento. Causa sobretudo infecções urinárias, sendo também frequentes as infecções pélvica ou intra-abdominal. A bacteriémia surge em terceiro lugar na frequência das infecções enterocócicas: cerca de 5-20% dos casos de endocardite são causadas por *Enterococcus* spp., habitualmente *E. faecalis*.[16]

Enterobacter spp e *S. marcescens* podem provocar infecções a nível do tracto urinário, do tracto respiratório inferior, de feridas cirúrgicas e septicémia, sobretudo em ambiente hospitalar. *K. pneumoniae* é a espécie mais frequente nas infecções humanas, sobretudo a nível dos tractos urinário e respiratório. Os microrganismos do género *Citrobacter* têm um

interesse clínico limitado, embora sejam responsáveis no Homem por, entre outras, infecção urinária e sépsis.[17]

P. aeruginosa é uma espécie ubiquitária, mas que em determinadas circunstâncias se torna um agente patogénico oportunista. As infecções provocadas por este microrganismo surgem em doentes que apresentam de alguma forma o sistema imunitário comprometido. Assim, os principais tipos de infecção por *P. aeruginosa* são: (1) infecção aguda e localizada dos olhos, após lesão da córnea ou cirurgia; (2) infecção crónica dos pulmões de doentes com fibrose quística; (3) infecção grave e disseminada em doentes com SIDA, oncológicos, sob terapia com imunossupressores (após transplante de órgãos) ou que apresentem queimaduras graves.[18]

A. baumannii, por seu turno, é responsável por infecções das vias urinárias, intracranianas, respiratórias, dos tecidos moles, ostiomielite, artrite e bacteriémias.[19]

Membros do género *Bacteroides* (*B. fragilis*) são isolados frequentemente em infecções que ocorrem após cirurgias abdominais ou ginecológicas.[14]

/ Mecanismos de resistência

No Quadro I pode-se encontrar os principais mecanismos de resistência aos carbapenemos. São vários os mecanismos envolvidos na resistência aos carbapenemos: (i) alteração nas proteínas de ligação à penicilina, (ii) a presença de vários tipos de β-lactamases e (iii) a perda de porinas. [11] O principal mecanismo de resistência é a produção de β-lactamases, codificadas quer no cromossoma quer em plasmídeos.

Em *A. baumannii* pode-se encontrar metalo-β-lactamases e β-lactamases da família OXA, respectivamente de classe B e D na classificação molecular de Ambler.[20, 21]

P. aeruginosa exibe quer resistência intrínseca quer adquirida.[22] Neste microrganismo um baixo nível de resistência aos carbapenemos (CMI 8-32 mg/L) deve-se sobretudo a uma reduzida permeabilidade da membrana externa resultante da perda da porina OprD. Este mecanismo de resistência depende ainda da expressão da β-lactamase cromossomal AmpC e de PBPs (*Penicillin-Binding-Proteins*) com afinidade reduzida.[23-25] PBPs são enzimas com actividade trans e carboxipeptidásica, envolvidas na síntese do peptidoglicano, às quais se ligam os antibióticos β – lactâmicos, inibindo desta forma a síntese da parede bacteriana.[26] A resistência ao meropenemo, mas não ao imipenemo, pode surgir de um aumento na expressão do sistema de efluxo MexA-MexB-OprM.[22] Trata-se de um sistema tripartido composto por uma proteína membranar de fusão periplasmática e duas subunidades na membrana interna. Existe uma interacção entre a β-lactamase cromossomal AmpC e o sistema de efluxo.[22, 27] Um nível elevado de resistência aos carbapenemos (CMI>32 mg/L) pode ser causado por metalo-β-lactamases. IMP-1 foi a primeira metalo-β-lactamase descrita em *S. marcescens* e *P. aeruginosa*, tendo sido isoladas no Japão. Mais tarde foi descrita uma nova β-lactamase de classe B, VIM-1, também numa estirpe de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemos. Esta enzima confere um elevado nível de resistência ao imipenemo e meropenemo.[23] Aliás, as metalo-β-lactamases não só hidrolizam eficazmente carbapenemos,

QUADRO I – RESUMO DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS CARBAPENEMOS

Microrganismo	Mecanismo(s) de resistência
Acinetobacter baumannii	β-lactamases (classes B e D) Alteração das PBP Perda de porinas
Pseudomonas aeruginosa	Permeabilidade reduzida (perda da porina OprD) β-lactamase cromossomal AmpC β-lactamases de classe B PBPs com afinidade reduzida Expressão de um sistema de efluxo (meropenemo)
Serratia marcescens	β-lactamases (classes A e B)
Enterobacter aerogenes	Deficiência na síntese das proteínas de membrana externa (perda de osmoporinas) Hiperprodução da β-lactamase cromossomal AmpC
Enterobacter cloacae	β-lactamase cromossomal Alterações na permeabilidade da membrana externa
Klebsiella pneumoniae	Perda de uma proteína da membrana externa associada à produção de uma β-lactamase AmpC β-lactamase de classe A associada a uma deficiência de uma proteína da membrana externa
Citrobacter freundii	β-lactamase AmpC (CMY) associada a uma diminuição da permeabilidade
Enterococcus faecium	Hiperprodução de uma PBP (PBP5)
Bacteroides spp.	β-lactamases cromossomais de classe A β-lactamases de classe B

mas também β-lactâmicos de espectro alargado . Para além disso são dificilmente bloqueadas por inibidores das β-lactamases como o clavulanato, o sulbactam e o tazobactam, tornando muito difícil o controlo por β-lactâmicos de infecções provocadas por estirpes que apresentam este tipo de enzimas.[9]

Em estirpes de *S. marcescens* foi detectada resistência a carbapenemos devido a uma enzima não pertencente ao grupo das metalo-β-lactamases – a SME-1 (grupo 2f na classificação de Bush).[7,21] Foi também isolada uma estirpe apresentando um plasmídeo que codificava, entre outras β-lactamases, a IMP-6 que confere resistência sobretudo ao meropenemo.[28]

A resistência aos carbapenemos em *Enterobacter aerogenes* deve-se sobretudo à deficiência na síntese das proteinas da membrana externa (*outer membrane proteins* – OMP), homólogas a OMPs de *Escherichia coli* e *K. pneumoniae*. Ainda não está determinado o mecanismo associado à perda de expressão destas osmoporinas, mas como não foram encontradas sequências de ADN inibitórias (como por exemplo, delecções, codões de terminação, sequências de inserção), é possível que existam mutações em genes reguladores e/ou na sequência promotora. A par deste mecanismo ocorre ainda a hiperprodução da β-lactamase cromossomal AmpC.[29]

Em *Enterobacter cloacae* a resistência ao imipenemo deve-se sobretudo a uma cefalosporinase cromossomal e em alguns casos a alterações da permeabilidade da membrana externa.[30]

A resistência ao imipenemo em *K. pneumoniae* deve-se à perda de uma proteina da membrana externa de 42 KDa associada à produção de ACT-1, uma β-lactamase AmpC com origem em *E. cloacae* e mediada por um plasmídeo. Para que a resistência seja detectável os dois mecanismos têm que coexistir. Foi ainda encontrado um baixo nivel de resistência ao imipenemo devido à produção de uma β-lactamase SHV numa estirpe com deficiência numa proteina de 40 KDa da membrana externa.[31]

A resistência aos carbapenemos em *Citrobacter freundii* deve-se ao aumento da



expressão do gene *amp*C que codifica para a β-lactamase CMY associado a uma diminuição da permeabilidade.[31]

E. faecium apresenta seis PBPs, sendo a PBP5 o principal alvo dos antibióticos β-lactâmicos. Verificou-se que a resistência ao imipenemo está associada à hiperprodução de PBP5 com uma diminuição da afinidade para o antibiótico, possivelmente resultante da substituição de quatro aminoácidos. A PBP5 não é essencial para a viabilidade da célula, contudo pode compensar a actividade de outras PBPs essenciais que estejam inibidas por antibióticos β-lactâmicos ou que tenham sofrido mutações.[26]

No que diz respeito a *Bacteroides* spp., a resistência a agentes β-lactâmicos deve-se frequentemente a β-lactamases cromossomais de classe A que são inibidas por clavulanato,

tazobactam e sulbactam, mas que não hidrolisam carbapenemos.[14] Contudo, existe uma pequena percentagem, mas já com algum significado clínico, de estirpes de *B. fragilis* que produz metalo-β-lactamases de classe B, que já têm capacidade para hidrolisar carbapenemos.[14, 32] São enzimas codificadas pelo gene *cfiA* que se pode encontrar silenciado ou que é expresso em diferentes graus, conduzindo a diferentes níveis de susceptibilidade.[32] Algumas estirpes que apresentam o gene *cfiA* parecem ser sensíveis aos carbapenemos (CMI<8mg/L), mas podem desenvolver resistência por pressão selectiva.[14, 33] Actualmente já foram isoladas estirpes que apresentam expressão elevada do gene *cfiA* e consequentemente um nivel elevado de resistência ao imipenemo (CMI>256mg/L). Verificou-se que estas estirpes apresentavam elementos promotores inseridos a montante do gen *cfiA*[33].

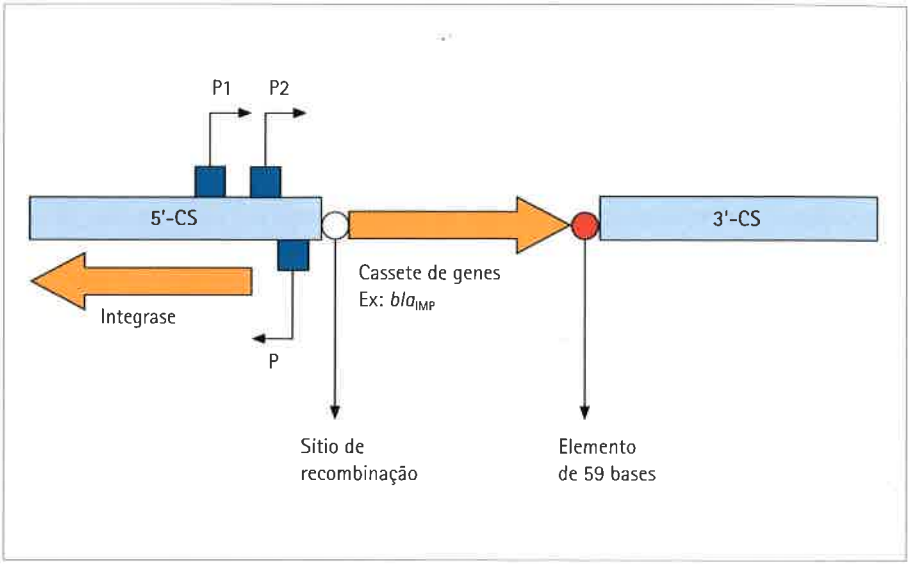

Figura 1: Estrutura geral de um integrão. As setas indicam a direcção da transcrição. O elemento de 59 bases encontra-se a montante de cada cassete de genes, sendo importante no mecanismo de recombinação. As letras P, P1 e P2 indicam as sequências promotoras. (Adaptado de Lévesque C. et al, 1995)

/ Disseminação da resistência

A disseminação de genes de resistência a antibióticos entre estirpes bacterianas, quer da mesma espécie, quer de espécies diferentes, torna-se num problema cada vez mais grave em doenças infecciosas.[34]
A maioria dos genes de metalo-β-lactamases capazes de hidrolizar carbapenemos encontram-se codificados no cromossoma. Após a descrição em 1991, por Watanabe *et al*, de uma metalo-β-lactamase codificada num plasmídeo e presente em *P. aeruginosa*, estas enzimas foram encontradas frequentemente entre bacilos de gram-negativos, tais como membros da família *Enterobacteriaceae* e em *P. aeruginosa*.[28]
Entre as metalo-β-lactamases encontram-se sobretudo as enzimas VIM e IMP que apresentam um largo espectro de hidrólise de β-lactâmicos que inclui oximinocefalosporinas e carbapenemos. Os genes que codificam para as β-lactamases IMP e VIM fazem parte de uma "cassette" de genes localizada em integrões de classe 1. No caso do gene bla_{IMP} poderão também estar localizados em integrões de classe 3.[8, 9,23, 35]
Integrões são elementos genéticos capazes de integrar ou mobilizar "cassettes" de genes por um mecanismo de recombinação que envolve uma integrase e dois sítios de recombinação, um localizado a jusante e outro a montante da "cassette" de genes.[35]
Apresentam ainda duas regiões conservadas (CS) separadas pela região variável onde serão integrados os genes de resistência a antibióticos e outros de função desconhecida[34], representado na Fig.1.
É de salientar que o nivel de resistência aos carbapenemos pode ser elevado com o aumento da expressão do promotor do gene de resistência. Assim, torna-se imprescindível o reconhecimento precoce de estirpes que apresentam este tipo de elemento de ADN. Para tal recorre-se a técnicas de PCR, usando como *primers*, entre outras, sequências correspondentes às regiões conservadas 5'-CS e 3'-CS. [9]
Em Portugal, foi identificada a metalo-β-lactamase IMP-5, localizada num integrão de classe 1, numa estirpe hospitalar de *A. baumannii* [36]. Recentemente, esta enzima foi caracterizada em estirpes de *P. aeruginosa* provenientes de três hospitais portugueses (em publicação). O facto desta enzima ter sido isolada inicialmente numa estirpe de *A. baumannii* pode sugerir a sua disseminação entre géneros e espécies diferentes.

/ Detecção laboratorial de estirpes resistentes

Tem-se verificado algumas dificuldades em testar a susceptibilidade aos carbapenemos.
A utilização de sistemas automatizados de identificação e determinação da sensibilidade tem como inconveniente a obtenção de resultados erróneos de sensibilidade/resistência aos antimicrobianos.[37]
Contudo, os problemas não se colocam apenas com os métodos da determinação da susceptibilidade. Também podem dever-se a uma sobreinoculação e ao conteúdo em catiões e aminoácidos do meio utilizado ou a uma má interpretação dos resultados – a opacidade que poderá ser interpretada como crescimento bacteriano pode ser consequência da elongação bacteriana que antecede a lise celular.[37, 38]
Há também que ter em conta as condições de armazenamento do imipenemo, uma vez que o factor que está mais relacionado com a falsa resistência ao imipenemo é a sua instabilidade em determinadas condições físico-químicas, podendo a sua concentração diminuir substancialmente ao fim de poucos meses.[39]

Um outro problema que se coloca está relacionado com as condições e tempo de armazenamento das estirpes bacterianas. As porinas bacterianas, cujas alterações são responsáveis pela resistência aos carbapenemos, podem voltar ao seu estado normal, isto é, tornarem a bactéria sensível aos carbapenemos, na ausência de pressão antimicrobiana.[40]

/ Mecanismos de controlo e combate à infecção

O controlo da resistência aos antimicrobianos nos Hospitais passa por várias medidas. Uma delas passa ainda pelo incentivo de uma correcta higiene das mãos, dado que podem ser o veículo principal da transmissão de microrganismos entre doentes e pessoal hospitalar. Uma higiene adequada e concordante com as recomendações do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) nem sempre é levada a cabo porque implica bastante tempo e, para além disso, a frequente lavagem de mãos conduz a efeitos adversos na pele.[39]

Por vezes torna-se necessário o isolamento de doentes em que tenham sido identificados microrganismos multi-resistentes, assim como o seguimento epidemiológico dos doentes infectados e/ou colonizados. Para além destas medidas há a referir a modificação nos procedimentos de limpeza do equipamento contaminado, assim como a vigilância ambiental nas unidades em que são detectadas as infecções nosocomiais[11].

Em meados dos anos 90 foram publicados vários estudos demonstrando que a taxa de cura conseguida com o imipenemo era superior quando comparada com cefalosporinas ou penicilinas de largo espectro. De acordo com essas publicações, doentes tratados com carbapenemos apresentavam um menor tempo de internamento e a necessidade de alterar o regime antibiótico era menos frequente. Daqui resultaria uma diminuição dos custos.

É possível que a partir destes estudos se tenha verificado uma intensificação do uso de carbapenemos em terapêutica empírica. Uma outra medida de combate à resistência aos carbapenemos passaria então pelo controlo da prescrição de antibióticos e a restrição ao uso de carbapenemos, sobretudo nas unidades de cuidados intensivos. Para tal poder-se-á recorrer a formulários que limitam as opções de prescrição e ao o uso de "guidelines" para infecções comuns como a pneumonia adquirida na comunidade.[11, 39,40] Tem sido estudado o uso rotativo de cefalosporinas de 4ª geração, quinolonas, carbapenemos e associações de β-lactâmicos/inibidores de β-lactamases em várias unidades de cuidados intensivos. Contudo esta prática deverá ser cuidadosa, requerendo uma monitorização microbiológica.[39]

Com a facilidade com que actualmente nos movimentamos a transmissão de microrganismos patogénicos multi-resistentes de país para país e até mesmo de continente para continente é uma realidade. Por isso foi criada a INSPEAR (International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance), cujos principais objectivos são servir como um sistema de alerta para a emergência de agentes patogénicos resistentes, permitir a distribuição rápida da informação e funcionar como um modelo para o desenvolvimento e implementação de medidas de controlo da infecção.[41]

No que diz respeito aos carbapenemos e, mais concretamente, ao meropenemo, foi implementado o programa MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Colletion) que pretende vigiar a resistência a nível global, comparando a actividade do meropenemo com outros agentes ao longo do tempo, em centros em que é frequentemente prescrito. Tal permite que os dados sobre a susceptibilidade dos microrganismos sejam interpretados no contexto de uma potencial pressão selectiva. Aliás, o facto de os mecanismos de resistência poderem variar de país para país pode ser o reflexo de diferenças na prescrição e na adesão a práticas de controlo de infecção nas diferentes instituições médicas.[7, 42]

/ Referências

1. Garrett J. Antibióticos Lactâmicos *Beta in* Garrett J, Osswald W, Guimarães S. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas – Manual de Farmacologia e Farmacoterapia, vol. II, 3ª ed., *Porto Editora*, 886-944.

2. Sousa J, Peixe L, Ferreira H., et al. Antimicrobianos *in* Ferreira W., Sousa J. Microbiologia, 1998, vol. I, *ed. Lidel*, Lisboa., 239-259.

3. Paiva JA *et al.* Infecção Nosocomial. 1997.Serviço de Medicina I, Hospital de S. João, Porto.

4. Nicolle LE. Infection Control Programmes to Contain Antimicrobial Resistance, World Health Organization, 2001.

5. Martindale – The Extra Pharmacopoeia. 30th edition, edited by James E.F. Reynolds, London, 1993, *The Pharmaceutical Press*, 173-174.

6. Medicamentos antibacterianos *in* Prontuário Terapêutico 2, Março de 2001, INFARMED, Ministério da Saúde, 35-36.

7. Pfaller MA, Jones RN, Biedenbach D. Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: Report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC Program (USA). *Diagnostic Microbiology an Infectious Disease* 2001; 41: 177-182.

8. Rossolini GM, Riccio ML, Cornaglia G, *et al.* Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* with Acquired $blaIMP$ Metallo-β-Lactamase Determinants, Italy, *in* www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no3/ rossolini_letter.htm, consultado em 01-03-2003.

9. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, *et al.* PCR Detection of Metallo-β-Lactamase Gene ($blaIMP$) in Gram-Negative Rods Resistant to Broad-Spectrum β-Lactams. *J. Clin. Microbiol* 1996; 34: 2909-2913.

10. Luzzaro F, Mantengoli E, Perilli M, *et al.* Dynamics of a Nosocomial Outbreak of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing the PER-1 Extended-Spectrum β-Lactamase. *J. Clin. Microbiol* 2001; 39: 1865-1870.

11. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, *et al.* Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Causing Nosocomial Infections in a University Hospital, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases* 2000; 8: 826-832.

12. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, Issued August 2001. *Am. J. Infect. Control.* 2001; 29: 404-421.

13. Arakawa Y, Ike Y, Nagasawa M, *et al.* Trends in Antimicrobial-Drug Resistance in Japan. *Emerging Infectious Diseases* 2000; 6: 572-575.

14. Sóki J, Urban E, Szöke I, *et al.* Prevalence of the carbapenemase gene (*cfiA*) among clinical and normal flora isolates of *Bacteroides* species in Hungary. *J. Med. Microbiol* 2000; 49: 426-430.

15. Cristino JM. *Staphylococcus in* Ferreira W., Sousa J. Microbiologia, 2000, vol. II, *ed. Lidel*, Lisboa., 39-49.

16. Costa MN. *Streptococcus* e Outros Cocos Gram Positivos Associados *in* Ferreira W., Sousa J. Microbiologia, 2000, vol.II, *ed. Lidel*, Lisboa., 51-62.

17. Sousa JF. *Enterobacteriaceae in* Ferreira W., Sousa J. Microbiologia, 2000, vol. II, *ed. Lidel*, Lisboa., 99-109.

18. Correia IS. *Pseudomonadaceae*. Pseudomonas *in* Ferreira W., Sousa J. Microbiologia, 2000, vol. II, *ed. Lidel*, Lisboa., 123-136.

19. Exposto F. *Neisseria in* Ferreira W., Sousa J. Microbiologia, 2000, vol. II, *ed. Lidel*, Lisboa., 75-83.

20. Bou G, Cerveró G, Dominguez MA, *et al.* Caracterization of a Nosocomial Outbreak Caused by a Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Strain with a Carbapenem-Hydrolyzing Enzyme: High-Level Carbapenem Resistance in *A. baumanii* Is Not Due Solely to the Presence of β-Lactamases. *J. Clin. Microbiol* 2000 ; 38(9):3299-3305.

21. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A Functional Classification Scheme for β-Lactamases and Its Correlation With Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39(6): 1211-1233.

22. Okamoto K, Gotoh N, Nishino T. Extrusion of Penem Antibiotics by Multicomponent Efflux Systems MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemoter* 2002; 46: 2596-2599.

23. Tsakris A, Pournaras S, Woodford N, *et al.* Outbreak of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Producing VIM-1 Carbapenemase in Greece. *J. Clin. Microbiol* 2000; 38: 1290-1292.

24. Campbell J, Ciofu O, Høiby N. *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Patients with Cystic Fibrosis Have Different β-Lactamase Expression Phenotypes but Are Homogeneous in the *ampC-ampR* Genetic Region. *Antimicrob. Agents Chemoter* 1997; 41: 1380-1384.

25. Okamoto K, Gotoh N, Nishino T. *Pseudomonas aeruginosa* Reveals High Resistance to Penem Antibiotics: Penem Resistance Mechanisms and Their Interplay. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2001; 45: 1964-1971.

26. El Amin N, Lund B, Tjernlund A, *et al.* Mechanisms of resistance to imipenem in imipenem-resistant, ampicilin-sensitive *Enterococcus faecium*. *APMIS* 2001; 109(11): 791-796.

27. Maseda H, Kitao M, Eda S, *et al.* A novel assembly process of the multicomponent xenobiotic efflux pump in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular Microbiology* 2002; 46(3): 677-686.

28. Yano H, Kuga A, Okamoto R, *et al.* Plasmid-Encoded Metallo-β-Lactamase (IMP-6) Conferring Resistance to Carbapenems, Especially Meropenem. *Antimicrob. Agents Chemother* 2001; 45(5): 1343-1348.

29. Sturenburg E, Sobottka I, Mack D, *et al.* Cloning and sequencing of *Enterobacter aerogenes* OmpC-type osmoporin linked to carbapenem resistance. *Int. J. Med. Microbiol* 2002; 291 (8): 649-653.

30. Bornet C, Davin-Regli A, Bosi C, *et al.* Imipenem resistance of *Enterobacter aerogenes* mediated by outer membrane permeability. *J. Clin. Microbiol* 2000; 38(3): 1048-1052.

31. Cao VT, Arlet G, Ericsson B-M, *et al.* Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration. *J. Antimicrob. Chemother* 2000; 46: 895-900.

32. Edwards R, Hawkyard CV, Garvey MT, *et al.* Prevalence and degree of expression of the carbapenemase gene (*cfiA*) among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* in Nottingham, UK. J. *Antimicrob. Chemother* 1999; 43: 273-276.

33. Sóki J, Edwards R, Urban E, *et al.* A clinical isolate of *Bacteroides fragilis* from Hungary with high-level resistance to imipenem. *J. Med. Microbiol* 2001; 50: 107.

34. Lévesque C, Piché L, Larose C, *et al.* PCR Mapping of Integrons Reveals Several Novel Combinations of Resistance Genes. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39(1): 185-191.

35. Poirel L, Lambert T, Türkoglü S, *et al.* Characterization of Class 1 Integrons from *Pseudomonas aeruginosa* that contain the bla_{VIM-2} Carbapenem-Hydrolyzing β-Lactamase Gene and of Two Novel Aminoglycoside Resistance Gene Cassettes. *Antimicrob. Agents Chemother* 2001; 45(2): 546-552.

36. Da Silva GJ, Correia M, Vital C, *et al.* Molecular characterization of blaIMP-5, a new integron-born metallo- -lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 215:33-39.

37. Fernández F, Martínez L, Pascual A, *et al.* Falsa resistencia a imipenema en bacilos gramnegativos mediante un sistema automatizado. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2000; 18(10): 500-505.

38. Steward CD, Mohammed JM, Swenson JM, *et al.* Antimicrobial Susceptibility Testing of Carbapenems: Multicenter Validity Testing and Accuracy Levels of Five Antimicrobial Test Methods for Detecting Resistance in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *J. Clin. Microbiol* 2003; 41(1): 351-358.

39. Weinstein RA. Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7(2): 188-192.

40. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, *et al.* Consumption of Imipenem Correlates With β-Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002; 46(9): 2920-2925.

41. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, *et al.* INSPEAR. Building Communication Networks: International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7(2): 319-322.

42. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Isolates from European Intensive Care Units: Data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Colletion (MYSTIC) Programme. *J. Chemother* 2002; 14(1): 25-32.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

IMP-5, metalo-ß-lactamase, em estirpes hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa*

/ **A. Brízio, F. Grosso, A. Duarte***
Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Lisboa

/ **G. da Silva**
Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Coimbra

/ **T. Conceição**

*Autor correspondente:
Aida Duarte, Laboratório de Microbiologia
Faculdade de Farmácia. Av. Forças Armadas
1649-019 Lisboa
Tel.:351 21 7946440 / Fax: 351 21 7934212
E-mail: aduarte@ff.ul.pt

/ Resumo

Pseudomonas aeruginosa é um dos principais agentes responsáveis por infecções nosocomiais, principalmente em indivíduos imunodeprimidos. Dado o aumento do uso dos carbapenemos na antibioterapia, este estudo tem como objectivo a pesquisa de metalo-ß-lactamases em estirpes clínicas de *P. aeruginosa*. A presença de genes de carbapenemases (bla_{IMP} e bla_{VIM}) foi pesquisada por reacção de PCR recorrendo a primers específicos. Uma vez que estes genes estão, normalmente, inseridos em integrões de classe 1, procedeu-se à reacção de PCR com primers para as regiões conservadas 5'CS e 3'CS. Em todas as estirpes verificou-se a presença do gene bla_{IMP-5}, constituindo parte de uma "gene cassette" em integrões de classe 1. É a primeira vez que a metalo-ß-lactamase IMP-5 é identificada em estirpes de *P. aeruginosa* de três hospitais portugueses. Estes resultados sugerem a facilidade com que o gene bla_{IMP-5}, localizado num integrão de classe 1, se dissemina entre diferentes estirpes e entre diferentes espécies como a *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

/ *Abstract*

Pseudomonas aeruginosa is one of the principal agents responsible for nosocomial infections, especially among imunodepressed patients. Since the vast use of carbapenems in antibiotherapy, the aim of this work was to analyse the presence of metallo-ß-lactamase in P. aeruginosa clinical isolates. The presence of carbapenemases genes (bla_{IMP} and bla_{VIM}) was determinate by PCR reaction with specific primers. The genes are, normally, present in class 1 integrons, so it was performed PCR reaction with primers for 5'CS and 3'CS conserved regions. The bla_{IMP-5} gene was present in all strains, being part of a class 1 integron gene cassette. This is the first report of IMP-5 metallo-ß-lactamase found in P. aeruginosa in three Portuguese hospitals. These results suggest the ease of the bla_{IMP-5} gene located on class 1 integrons to spread among different strains and bacterial species like P. aeruginosa and A. baumannii.

/ Introdução

Pseudomonas aeruginosa é um dos principais agentes responsáveis por infecções nosocomiais, principalmente em individuos imunodeprimidos. A patogenicidade desta bactéria, poderá não estar directamente relacionada com factores de virulência específicos, mas sim pelo facto de apresentar multiresistência aos agentes antimicrobianos. Os genes responsáveis pela expressão de várias enzimas descritas neste género podem estar em plasmídeos, transposões e/ou integrões, o que facilita a sua disseminação. Além da produção de enzimas que inactivam os antibióticos, podem estar



associados outros mecanismos de resistência, nomeadamente modificação da permeabilidade da membrana celular, alteração do local de acção do antibiótico e um sistema de exportação do antibiótico da célula ou efluxo [1].

Dentro do grupo dos antibióticos β-lactâmicos, os carbapenemos que têm apresentado estabilidade às β-lactamases têm sido utilizados no tratamento de doenças infecciosas, causadas por bactérias multiresistentes. Contudo verifica-se uma crescente resistência a estes antibióticos por parte de bactérias como a *P. aeruginosa*, o que poderá ser explicado pela produção de metalo-β-lactamases (MBL) [2].

A primeira metalo-β-lactamase IMP-1 foi encontrada em *Serratia marcescens* e *P. aeruginosa* no Japão. Variantes da IMP-1 (IMP-2 a IMP-12) têm sido detectadas em vários géneros bacterianos, nomeadamente a IMP-5 que foi identificada num *Acinetobacter baumannii*, isolado nos Hospitais da Universidade de Coimbra, em Portugal [3].

No grupo de genes que codificam para as diversas metalo-β-lactamases, os genes bla_{IMP} e bla_{VIM} parecem ser os mais importantes clinicamente, uma vez que são os que se disseminam mais facilmente entre as principais bactérias patogénicas [3].

Os genes que codificam para as carbapenemases IMP e VIM foram encontrados em integrões de classe 1 [2,3,4].

Os integrões de classe 1 possuem dois segmentos conservados (5'CS e 3'CS) separados por uma região variável que pode incluir genes de resistência a antibióticos ou genes de função desconhecida [5], na forma de "gene cassettes". As "gene cassettes" são unidades móveis que contém um gene, normalmente um gene de resistência a antibióticos, e um sítio de recombinação [3].

O segmento conservado 5' (5'CS) inclui o gene da integrase, *intI*, que permite a integração das "gene cassetes" no sítio de recombinação, *attI*. O segmento conservado 3' (3'CS) contém o gene *qacEΔ1* que determina a resistência ao brometo de etídio e aos compostos de amónio quaternário, o gene *sulI* que confere resistência às sulfonamidas, e ainda uma "open reading frame" (ORF) de função desconhecida [5,6].

A associação dos genes bla_{IMP} em integrões e o aumento do uso dos carbapenemos, como é o caso do imipenemo e meropenemo, contribuem para a disseminação da resistência a estes antibióticos o que vem fomentar a dificuldade do controlo das infecções nosocomiais.

Desta forma, este trabalho tem como objectivo a pesquisa e caracterização de metalo-β-lactamases em *P. aeruginosa* isoladas em três hospitais de Portugal.

/ Materiais e Métodos

Estirpes bacterianas

Dez estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* foram isoladas de nove secreções brônquicas e de uma urina de doentes dos hospitais de São Bernardo em Setúbal; de Santa Maria e de Dona Estefânia em Lisboa.

Células quimiocompetentes *E. coli* TOP10 (Invitrogen®) foram utilizadas como células receptoras de plasmídeos recombinantes.

Antibióticos e testes de susceptibilidade
O teste de susceptibilidade aos antibióticos foi realizado pelo método de difusão dos discos em gelose. Os antibióticos β-lactâmicos usados foram os seguintes: imipenemo, meropenemo, cefotaxima, ceftazidima e aztreonamo. A classificação de resistente, intermédio e sensível foi efectuada de acordo com os critérios definidos pelo *National Committee of Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)[7].
Para os antibióticos cefoxitina e cefuroxima foram considerados os valores fornecidos pelo fabricante dos discos de antibióticos (Bio-Rad)
As concentrações mínimas inibitórias (CMIs) foram determinadas para os mesmos antibióticos β-lactâmicos pelo método do E-teste (AB-Biodisk).

Reacção de PCR
A extracção do DNA total foi realizada segundo o método descrito por Lévesque *et al.*[5]. Para a reacção de PCR utilizaram-se puRe Taq™Ready-To-Go™PCR Beads (Amersham Biosciences). A amplificação do DNA foi realizada num aparelho de termociclo (Biometra). A pesquisa do gene bla_{IMP} foi efectuada utilizando primers específicos, OLG1 e OLG2, segundo a metodologia descrita por Senda *et al.*[4].
A pesquisa de integrões de classe 1 foi realizada utilizando primers específicos, IN5'CS e IN3'CS [4].
Os produtos de amplificação foram separados num gel de agarose a 1%, preparado em tampão TBE e visualizados com luz UV, após coloração com brometo de etídio.

Clonagem dos fragmentos PCR
Os produtos de PCR foram clonados em plasmídeos pBK-CMV segundo as instruções do kit TOPO TA Cloning® (Invitrogen®).
Os plasmídeos recombinantes foram introduzidos em células receptoras *E. coli* TOP10 e os transformantes foram seleccionados em meio Luria-Bertani suplementado com X-Gal (5-bromo-4-cloro-3-indolil-β-D-galactopiranosido), 50 μg/ml de Canamicina e 50 μg/ml de Ampicilina.

Sequenciação do DNA
As sequências de DNA foram determinadas nos dois sentidos quer nos produtos de amplificação, quer nos plasmídeos recombinantes pelo método de Sanger *et al.*[8] com o kit Big Dye® Terminator Cycle Sequencing (Applied Biosystems) e analisadas no sequenciador automático ABI Prism 310 (Applied Biosystems).
As sequências nucleotídicas obtidas foram comparadas com sequências disponíveis na base de dados utilizando o programa CLUSTAL W (http://www.ebi.ac.uk).

Electroforese em campo pulsado (PFGE)
Gel de electroforese em campo pulsado foi realizado segundo a metodologia descrita por Maslow *et al.*[9], num aparelho CHEF DRII (Bio-Rad). O DNA aprisionado nos blocos de agarose foi digerido "overnight" com a enzima de restrição *Spe*I (New England BioLabs Inc.). Os diferentes perfis de PFGE foram analisados segundo os critérios descritos por Tenover *et al.*[10].

/ Resultados

As dez estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram um espectro antibiótico comum, que se caracterizou pela resistência aos carbapenemos (imipenemo e meropenemo), cefalosporinas de segunda geração (cefoxitina e cefuroxima) e de terceira geração (cefotaxima). Relativamente à ceftazidima, aztreonamo e cefepima, verificou-se uma variabilidade das susceptibilidades para as diferentes estirpes.
A determinação das concentrações mínimas inibitórias (CMI's) confirmou os resultados obtidos pelo método dos discos. De acordo com a Tabela I, onde estão expressos os resultados das CMIs representativos das 10 estirpes em estudo, verificou-se para o imipenemo e meropenemo uma CMI ≥ 32 mg/L, para a cefoxitina, cefotaxima e cefuroxima CMI ≥ 256 mg/L. Para a ceftazidima e aztreonamo observaram-se CMI compreendidas entre 1,5 a 64 mg/L.
Em todas as estirpes, a presença de metalo-β-lactamases (MBL) foi confirmada pela inibição da actividade enzimática na presença de EDTA, com as tiras de E-teste MBL.
Uma vez que os genes de metalo-β-lactamases podem ser transportados em plasmídeos, efectuou-se o isolamento de DNA plasmídico pelos métodos descritos por Kado *et al.*[11] e Sambrook *et al.*[12], sendo o resultado negativo em todas as estirpes.
A detecção dos genes bla_{IMP} e bla_{VIM}, pela reacção de PCR com primers específicos, apenas foi possível para o gene bla_{IMP}, tendo-se obtido um produto de amplificação esperado de 600pb.
Geralmente, os genes que codificam para β-lactamases tipo IMP encontram-se inseridos em integrões de classe 1, o que se verificou em todas as estirpes em estudo. Em nove das dez estirpes observou-se um produto de amplificação de 1200pb, o que é indicativo de um integrão com uma "gene cassette". Na restante estirpe (14Ps) obteve-se um produto de amplificação de cerca de 4000pb, sugerindo a presença de três "gene cassettes". Estes dados foram confirmados após sequenciação dos respectivos produtos de amplificação.
A sequência aminoacídica do gene bla_{IMP}, encontrado nas dez estirpes estudadas, apresentou uma homologia de 100% com a sequência da metalo-β-lactamase IMP-5, identificada pela primeira vez num *Acinetobacter baumannii*, em Portugal, e até à data ainda não foi encontrada noutro país. Na estirpe 14Ps associada à IMP-5, foram identificadas duas enzimas adicionais: uma β-lactamase (OXA-2), responsável pela resistência às aminopenicilinas e uma aminoacil-adeniltransferase (aadA2), responsável pela resistência aos aminoglicosidos.
Nos recombinantes *E. coli* 5PsT e *E. coli* 31PsT verificou-se para os carbapenemos uma CMI de 3 mg/L, valor inferior ao apresentado pela estirpes mães (CMI >32 mg/L), o que sugere a presença de outros mecanismos de resistência associados, nomeadamente alteração

TABELA I – CONCENTRAÇÕES MÍNIMAS INIBIDORAS (CMI) DOS ANTIBIÓTICOS ß-LACTÂMICOS EM (mg/L) REPRESENTATIVAS DAS 10 ESTIRPES DE *P. AERUGINOSA*, DOS RECOMBINANTES *E. COLI* TOP10 E DA ESTIRPE DE REFERÊNCIA *E. COLI* TOP10 pBK-CMV

Antibióticos ß-lactâmicos	CMIs (mg/L)		
	Estirpes bacterianas	*E. coli* TOP10 recombinantes	*E. coli* TOP10 pBK-CMV
Imipenemo	> 32	3	0,25
Meropenemo	> 32	6-12	0,023
Cefoxitina	> 256	> 256	8
Cefotaxima	> 256	48-> 256	0,094
Cefuroxima	> 256	> 256	4
Ceftazidima	1,5-32	12-64	0,5
Aztreonamo	4-24	0,032-0,125	0,094

da permeabilidade ou um sistema de exportação de antibiótico.
Após a análise dos perfis de restrição do DNA cromossomal por PFGE, verificou-se a existência de perfis diferentes entre as dez estirpes de *P. aeruginosa*, sugerindo que as estirpes, encontradas nos três hospitais, não estavam relacionadas epidemiologicamente.

/ Conclusões

Os resultados sugerem que o gene bla_{IMP-5}, localizado em integrões de classe 1, se dissemina entre diferentes estirpes do mesmo género e entre espécies diferentes como a *P. aeruginosa* e o *A. baumannii*.
O aparecimento de agentes patogénicos que contém e expressam os genes bla_{IMP} pode estar relacionado com o aumento do uso dos carbapenemos. Assim a introdução do imipenemo na terapêutica poderá ter facilitado a emergência destes genes de resistência por pressão selectiva.
Desta forma, tanto os microbiologistas como os clínicos devem estar alerta para a emergência de genes de carbapenemases associados ou não a integrões, não só em *P. aeruginosa* mas também noutras estirpes. Assim, torna-se imperativo o controlo de infecções causadas por estas estirpes e o uso prudente de antibióticos em meio hospitalar.

/ Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.ª Maria José Salgado do Hospital de Santa Maria, Lisboa; à Dr.ª Rosa Barros do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa; e à Dr.ª Teresa Pinto Ribeiro do Hospital de São Bernardo, Setúbal, pela cedência das estirpes bacterianas. Este estudo foi suportado financeiramente pela ADEIM (Associação para o Desenvolvimento do Ensino e Investigação da Microbiologia).

/ Bibliografia

1. Gibb A P, Tribuddharat C, Moore R A, *et al.* Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla_{IMP} allele, bla_{IMP-7}. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 255-258.

2. Tsakris A, Pournaras S, Woodford N, *et al.* Outbreak ok infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* VIM-1 carbapenemase in Greece. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1290-1292.

3. Da Silva GJ, Correia M, Vital C, *et al.* Molecular characterization of blaIMP-5, a new integron-born metallo-β-lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 215:33-39.

4. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, *et al.* PCR detection of metallo-β-lactamase gene (bla_{IMP}) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β-lactams. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2909-2913.

5. Lévesque C, Piché L, Larose C, *et al.* PCR mapping of integrons reveals several novel combinations of resistance genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 185-191.

6. Recchia GD, Hall RM. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology* 1995; 141:3015-3027.

7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for disk antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2000.

8. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977; 74: 5463-5467.

9. Maslow JN, Slutsky AM, Arbeit RD. Application of pulsed-field gel electrophoresis to molecular epidemiology. Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White T J, 1993: 563-572.

10. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-2239.

11. Kado CI, Liu ST. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids. *J Bacteriol* 1981; 145: 1365-1373.

12. Sambrook J, Russell DW. Molecular cloning: a laboratory manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 2001.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Epidemiologia clínica da borreliose de Lyme[1]

"Lyme disease (...) is the most common arthropodborne disease in Europe and the United States"

Barbour, 1998[1]

/ **J. A. David de Morais**
Especialista em Medicina Interna, Infecciologia e Saúde Pública. Professor da Universidade de Évora, Departamento de Ecologia.

/ **Resumo**

Em muitas regiões endémicas de borreliose de Lyme é bastante importante a prevalência de *Ixodes* parasitados por borrélias. Assim, dado o grande risco de exposição da população humana, em especial a rural, o número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados deveria ser consideravelmente elevado, o que, em geral, não acontece. Neste trabalho, tentar-se-ão analisar algumas razões que justificam a discrepância entre o elevado número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados e o relativamente reduzido número de casos efectivamente diagnosticados.

/ ***Abstract***

In many endemic regions with Lyme borreliosis it is important to note the predominance of Ixodes infected with Borrelia spp. Given the great risk of human exposure, especially in rural areas, the number of cases of Lyme borreliosis, theoretically, should be considerably high but that is not the case. In this work, we shall try to analyze the reasons that justify the discrepancy between the expected number of cases of Lyme borreliosis and the relatively small number of cases effectively diagnosed.

/ 1. Introdução

A borreliose de Lyme reveste-se de uma acuidade crescente nos USA e na Europa.[1,2,3,4,5] Em Portugal, também esta zoonose começa a revelar-se de certa importância clínica e epidemiológica,[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22] sendo que, entre nós, já foram isoladas, a partir de ixodídeos, duas espécies de borrélias patogénicas (*Borrelia garinii* e *Borrelia afzelii*)[23] e duas espécies consideradas ainda como não patogénicas (*Borrelia lusitaniae* e *Borrelia valaisiana*).[24,25,87]

Como é sabido, são as carraças do género *Ixodes* os vectores normalmente implicados na transmissão da borreliose de Lyme ao homem: *Ixodes scapularis* e *Ixodes pacificus* nos USA; *Ixodes ricinus* na Europa Ocidental e Norte de África; *Ixodes persulcatus* na Europa Oriental e na Ásia; *Ixodes ovatus* no Japão; e *Ixodes holocyclus* na Austrália.

Todavia, tão-só 30 a 50% dos individuos com borreliose de Lyme se apercebem da picada do ixodídeo[26] – ou, por outras palavras, 50 a 70% dos individuos infectados pela *Borrelia burgdorferi sensu lato* não se apercebem da picada do ixodídeo.

Assim, se na clínica é mandatório averiguar-se da possibilidade de picada por carraça, na maioria dos casos, todavia, essa informação é inconclusiva, pelo que se torna necessário valorizar antes a possível exposição dos pacientes a ixodídeos potencialmente transmissores da zoonose. Na clínica da borreliose de Lyme, importará, pois, ter sempre presente o conceito de exposição: "(...)

[1] Trabalho baseado na palestra proferida no *V Simposium Ibérico sobre Ixodoidea y Enfermedades Transmitidas*. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 29 de Setembro de 2000.

Exposure: is defined as having been in wooded, brushy, or grassy areas (potential tick habitats) in an endemic county no more than 30 days before the onset of erythema migrans. A history of tick bite is not required (...)".[27] Faz-se, porém, notar que na Europa o lapso de tempo de aparecimento do eritema migrans se pode estender até 60 dias.[28] Outrossim, é compreensível que se a borreliose for diagnosticada já na sua fase tardia, então a picada pelo ixodídeo pode ter acontecido vários meses antes, ou talvez até anos antes, e, eventualmente, nem ter sido notada pelo paciente ou ele não estabelecer qualquer conexão entre os dois factos, em especial se não ocorreu eritema migrans.

De acordo com o conceito de exposição, temos pois que, por exemplo em Portugal, é deveras numeroso o quantitativo de indivíduos exposto no sector agrícola, pecuário e em actividades lúdicas (caça, pesca, piqueniques, etc.). Lembraremos que, outrora, estiveram muito em voga modelos matemáticos para o estudo da epidemiologia aplicada de várias doenças infecciosas (malária, lepra, schistosomose, etc.). Tais modelos permitem calcular, com base no risco,[29] o número de casos teoricamente esperados de uma dada doença e, assim, eleger prioridades na atribuição de recursos e na adopção de medidas profiláticas no domínio da Saúde Pública. E embora não conheçamos nenhum modelo matemático para a borreliose de Lyme, é, contudo, possível estimar, a partir de certos indicadores epidemiológicos (população exposta, índice de ixodídeos contaminados por espiroquetas, inquéritos sero-epidemiológicos, incidência, etc.)[16] o número de casos teoricamente esperados para uma dada região endémica de borreliose. Ora, o que podemos verificar é que existe uma imensa discrepância entre o elevado número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados e o relativamente restrito número de casos efectivamente diagnosticados.

Que factores concorrem, pois, para essa tão grande discrepância? Eis o que neste trabalho nos propomos analisar.



/ 2. Epidemiologia clínica

Partamos, então, da situação frequente de indivíduos expostos a *Ixodes* infectados por *Borrelia* spp., o que pode acontecer não só no meio rural mas também em espaços suburbanos e urbanos[30] – a este propósito, recorde-se que até mesmo em parques públicos da cidade de Londres se encontraram *I. ricinus* infectados por borrélias.[31,82]

2.1. Exposição a ixodídeos infectados por borrélias. Duas hipóteses se poderão colocar:

a) o indivíduo, apesar de exposto, não foi picado por ixodídeos

b) o indivíduo exposto foi picado por ixodídeos

É óbvio que a exposição não implica, necessariamente, a picada pelo ixodídeo: como é compreensível, a oportunidade de um ixodídeo se fixar a um indivíduo está dependente, em certa medida (vide infra), das leis do acaso.

Demais, o indivíduo exposto pode não ser picado por carraças:

a) por baixa densidade de ixodídeos infectados

b) porque, deliberada ou casualmente, o indivíduo adoptou medidas de protecção

Com efeito, poderá ocorrer que a densidade de ixodídeos contaminados num dado espaço seja tão baixa que a possibilidade de o indivíduo ser picado é quase nula (obviamente que a densidade de ixodídeos presentes varia com a época do ano e, também, com os diversos nichos ecológicos – o *I. ricinus* é uma carraça prevalecente em especial em zonas húmidas e com coberto vegetal).

2.2. O indivíduo exposto não foi picado porque adoptou medidas de protecção contra os ixodídeos. Essas medidas poderão ser:

a) medidas tradicionais

b) medidas modernas

c) consumo de condimentos que interferem com o odor corporal

É sabido que, entre as várias medidas profiláticas em geral recomendadas, se aconselha o uso de calças e camisas de manga comprida (de preferência de cor branca) e de botas.[32] Ora o que se verifica é que, devido à sua experiência nesta matéria, os indivíduos que habitam no meio rural adoptam, frequentemente, tais medidas, enquanto as populações citadinas as costumam ignorar quando se deslocam ao campo. Compreende-se, assim, que a borreliose

de Lyme seja relativamente frequente em algumas populações suburbanas e mesmo urbanas.[31,33,82]

No que respeita a medidas de protecção mais modernas, podem citar-se os repelentes químicos, mas o facto é que a sua utilização não é cómoda e, por vezes, originam mesmo o aparecimento de reacções alérgicas, o que tem determinado o seu reduzido uso.[32] Por este motivo, manifestamos a nossa pessoal preferência pelo recurso aos ultra-sons, medida de protecção que muitas vezes adoptamos nos nossos estudos de campo,[34] e para a qual temos vindo a chamar a atenção: "(...) *pessoalmente, temos utilizado como repelente os ultra-sons (emitidos com uma intensidade de 40 000 Hz), aparentemente com bons resultados* (...)".[13]

Uma palavra é devida agora ao importante capítulo dos odores corporais e ao seu potencial efeito sobre o comportamento dos hematófagos. Haverá que lembrar que há odores corporais que atraem os hemo-sugadores, como acontece, por exemplo, com as fêmeas dos *Anopheles* em relação às mulheres grávidas; na realidade, as grávidas sofrem mais ataques de paludismo que as não grávidas. Um estudo recente, feito na Gâmbia, mostrou que as mulheres grávidas são vítimas de mais picadas por mosquitos (o dobro das picadas, comparativamente às não grávidas), em especial porque expelem mais anidrido carbónico e porque a temperatura mais elevada do seu abdómen (cerca de mais 0,7º C) determina uma mais forte libertação de odores resultantes da decomposição das bactérias que colonizam a pele.[35]

Inversamente, há odores que repelem os hematófagos, como é o caso do característico cheiro do alho (*Allium sativum*), condimento tão largamente utilizado no sul da Europa. Este é, aliás, um assunto pelo qual nos temos interessado, por via dos nossos estudos de Antropologia na região do Alentejo. Outrora, a ceifa dos cereais na região era manual, e os ceifeiros, que trabalhavam de sol a sol, dormiam frequentemente no campo. Ora é um facto conhecido que os trabalhadores forâneos – os chamados "ratinhos" – faziam muito mais vezes quadros febris (por malária, rickettsioses, arboviroses, etc.) que os nativos alentejanos, situação essa que é descrita, por vezes, na literatura regionalista da época. E quando perguntávamos a antigos trabalhadores rurais alentejanos por que é que eles faziam menos surtos febris que os "ratinhos", respondiam-nos que costumavam dormir com uns dentes de alho debaixo do corpo, "para afugentar as cobras, as carraças e os mosquitos". Que o alho afugenta as cobras, já há cerca de 2000 anos o proclamava Plínio.[36] Quanto ao seu efeito repelente sobre hematófagos vectores de doenças infecciosas, trata-se de um conhecimento das populações mediterrânicas em geral, daí que acreditem que o alho é um eficaz repelente das bruxas e vampiros, isto é, trata-se de um conhecimento empírico do efeito repelente do alho sobre os hemo-sugadores, que foi depois transposto do plano objectivo para o plano subjectivo do imaginário popular, uma vez que as bruxas e vampiros são os equivalentes simbólicos dos hematófagos.

O efeito repelente do alho sobre os ixodídeos foi uma boa hipótese de trabalho que nós, todavia, não conseguimos testar. Mas uma equipa sueca conseguiu-o, utilizando recrutas da marinha, que faziam exercícios em áreas infestadas por ixodídeos: "(...) Allium sativus *was administrated 600 mg twice daily* (...). *Results shows 46 % reduction in tick-bites when eating garlic compared to placebo* (...)".[37]

Assim, talvez não fosse má ideia que os indivíduos que se deslocam ao campo ingerissem cápsulas de alho – não esquecendo, todavia, de as começar a tomar dois ou três dias antes. Quanto às nossa populações rurais, elas já possuem o saudável hábito de consumo regular de alho: "(...) *Sentado na penumbra, um alentejano sem idade entretém-se mais a sua navalha a cortar duas cabeças de alho que rega cuidadosamente com um fio de azeite sobre o pão fresco da manhã. Sinto-lhe o prazer nos olhos enquanto corta meticulosamente o bulbilho* (...)".[38]

Acrescentaremos, finalmente, que acção repelente do alho sobre os hemo-sugadores advém de uma das suas substâncias, a alicina, que, sob o efeito de uma enzima, a alinase, sofre a subsequente transformação em dissulfuretos de alilo. São, pois, esses dissulfuretos que conferem ao alho o seu cheiro tão característico e o seu efeito repelente.

2.3. O indivíduo exposto, apesar de todos os factores antes examinados, foi picado por um ixodídeo. Importará, então, considerar:

a) o tempo de fixação do ixodídeo
b) o modo de extracção do ixodídeo
c) o sexo do ixodídeo adulto

Lembre-se que, à medida que o ixodídeo faz a sua refeição de sangue, ocorre o ingurgitamento do seu abdómen. E quando este está razoavelmente repleto, dá-se então o refluxo de sangue para a corrente sanguínea do hospedeiro, arrastando microrganismos patogénicos presentes no intestino do ixodídeo. Assim, a maior ou menor eficácia de contágio do hospedeiro é função do tempo de fixação do *Ixodes*. Num curioso estudo sobre este assunto, Matuschka *et* Spielman apuraram que:[39]

- se o ixodídeo estiver fixado ao hospedeiro menos de 12 horas, as probabilidades de contágio são praticamente nulas;
- se estiver fixado até 24 horas, as probabilidades de contágio são de 5%;
- se estiver fixado até 2 dias, as probabilidades sobem para 50%;
- e se estiver fixado até 4 dias, as probabilidades de contágio ascendem a praticamente 100%.

Estes dados mostram bem a importância de uma inspecção cuidadosa e precoce sempre que se tenha estado num meio potencialmente infestado por ixodídeos.

Mas também o modo de extracção do *Ixodes* ganha relevância: é um facto conhecido que se o ixodídeo a extrair for agarrado pela sua extremidade posterior, ocorre, então, uma verdadeira "injecção" de sangue do seu intestino, que reflui para o hospedeiro, inoculando-lhe agentes patogénicos. Assim, preferentemente, a carraça deverá ser extraída com uma pinça, aplicada na sua extremidade proximal.[40] Acontece, porém, que a grande maioria dos indivíduos que são infestados por ixodídeos tentam, instintivamente, removê-los logo que se apercebem deles, não utilizando a recomendável pinça.

Ainda um outro facto é também importante para a possibilidade de contágio: recordemos

que cerca de 2/3 dos indivíduos portadores da borreliose de Lyme não se apercebem da picada do ixodídeo: em tais casos, eles são em geral picados por ninfas de *Ixodes*, que são difíceis de identificar. Ora só cerca de 1/3 dos indivíduos é que se apercebem da picada: tal acontece, em geral, com ixodídeos adulto, que são mais fáceis de localizar.

Outrossim, ser picado por um *Ixodes* adulto macho ou fêmea não é a mesma coisa. Sucede que não só as fêmeas são mais activas na procura da sua refeição de sangue, como, também, só elas (mercê de um escudo dorsal curto, comparativamente ao macho) é que ingurgitam: "(...) *male ticks do atach, but ingest small quantities of blood only; they never engorge* (...)".[41] Assim, são as fêmeas apenas que, via de regra, estão implicadas na transmissão da borreliose de Lyme.

2.4. O indivíduo foi picado por um ixodídeo e foi inoculado com borrélias. Duas possibilidades se põem:

a) a infecção foi devida a borrélias não patogénicas

b) a infecção foi devida a borrélias patogénicas

É princípio aceite que as borrélias que nunca foram isoladas a partir do ser humano (obtidas, portanto, só de vectores e reservatórios animais) são consideradas não patogénicas para o homem.

Teoricamente, tratar-se-ia de borrélias que, ao longo da sua evolução filogenética, estariam há mais tempo em contacto com o organismo humano, desenvolvendo assim mecanismos imunogenéticos de adaptação ao hospedeiro. Estão descritas cerca de uma dezena de borrélias supostamente não patogénicas para a espécie humana, de que as mais vulgarmente isoladas são: *B. valaisiana* na Europa; *B. lusitaniae* na Europa e Norte de África; *B. andersoni* nos USA; e *B. japonica* no Japão. A *B. bissettii* sp. nov.[42] é considerada não patogénica nos USA, mas na Europa (Eslovénia) foi levantada a hipótese de ela poder ser patogénica, não existindo, contudo, confirmação convincente sobre este facto.[43,44]

A título meramente especulativo, podemos formular aqui a hipótese de que com as borrélias poderá acontecer, talvez, também o que começa a aceitar-se para as rickettsias, isto é, que a presença no vector de espécies não patogénicas (em geral mais abundantes) poderia obstar ou dificultar o desenvolvimento de espécies patogénicas – "(...) *Nonpathogenic rickettsiae are thought to interfere with the development of more virulent* R. rickettsii *in* Dermacentor *ticks and may be found more often in ticks than are the more virulent species* (...)".[45] Eis aqui uma hipótese de trabalho que seria interessante investigar no que respeita aos *I. ricinus* parasitados por borrélias, tanto mais que se sabe – à semelhança do que se passa com as rickettsias – que a *B. lusitaniae*, considerada não patogénica, é incomparavelmente mais frequente nas carraças portuguesas e do Norte de África do que as borrélias patogénicas.[22,46,84,85,86]

Mas o indivíduo pode, obviamente, vir a desenvolver uma borreliose de Lyme caso seja contaminado com borrélias patogénicas. Trata-se, teoricamente, de borrélias que, no seu processo filogenético de especiação, contactaram mais recentemente com o organismo humano, que não conseguiu desenvolver ainda mecanismos imunogenéticos de protecção. Consideram-se hoje em dia como borrélias patogénicas a *B. burgdorferi sensu stricto*, presente nos USA e na Europa, e as *B. garinii* e *B. afzelii*, isoladas na Europa mas nunca nos USA. Baranton, com base nos seus estudos filogenéticos, levantou a hipótese de a *B. burgdorferi sensu stricto* ter sido introduzida na Europa na sequência da descoberta da América por Cristóvão Colombo.[47]

2.5. O indivíduo foi, efectivamente, infectado por borrélias patogénicas. Então duas hipóteses podem ser postas:

a) o indivíduo possui mecanismos imunogenéticos de protecção

b) o indivíduo possui mecanismos imunogenéticos propiciadores da doença

Sobre este assunto, deveremos começar por considerar o que se passa em algumas outras doenças infecciosas, como por exemplo na malária. Nesta protozoonose – independentemente da imunidade (semi-imunidade) sérica desenvolvida –, há indivíduos que, por serem portadores de determinados genotipos do sistema HLA, quando inoculados com o plasmódio não apresentam o quadro clínico habitual de malária.[48,49] Um outro exemplo é o que se apurou para a infecção pelo vírus da hepatite C, em que 15 a 20% dos infectados têm um quadro clínico auto-limitado.[50,51] Outro tanto se verificou também, recentemente, na infecção pelo HIV: com efeito, certas prostitutas de Nairobi (Kenya), não obstante estarem continuamente expostas àquele vírus, devido ao património imunogenético do seu sistema HLA não desenvolvem quadros de SIDA.[52]

E em relação à possível resistência imunogenética ao desenvolvimento da borreliose de Lyme? Infelizmente, que saibamos, ninguém ainda se debruçou sobre este tão importante aspecto. Todavia, podemos admitir que seja certo que determinados genotipos do sistema HLA conferem resistência ao aparecimento da borreliose de Lyme, uma vez que existem dados epidemiológicos que permitem formular esta hipótese. Por exemplo: num estudo sero-epidemiológico, em colaboração, feito nos quatro pontos cardeais do distrito de Évora, encontrámos 9,7% de indivíduos portadores de anticorpos anti-*B. burgdorferi sensu lato*.[10,16] Ora, tratava-se de indivíduos saudáveis, sem qualquer sintomatologia imputável à borreliose de Lyme. Assim, por certo que – para além de poderem existir infecções por borrélias não patogénicas – haveria aqui também indivíduos detentores de certos genotipos HLA que lhes conferem resistência à infecção borreliana, e cujo estudo importaria efectuar.

Mas, à semelhança do que se passa com outras patologias, também na borreliose existem marcadores imunogenéticos que propiciam a instalação da doença e determinam a sua gravidade. Com efeito, os genotipos HLA-DR2, HLA-DR4 (separados ou simultaneamente), HLA-A2 e HLA-Cw3 foram identificados como estando associados à instalação e expressão mais virulenta da borreliose de Lyme.[53,54] Ou, por outras palavras: não basta ser-se infectado pela *B. burgdorferi sensu lato* (o mesmo acontece, *v. g.*, com o HIV, com o vírus da hepatite C, etc.); é sim também necessária a existência de um terreno imunogenético propício para que a doença se manifeste.

2.6. O indivíduo desenvolve, por fim, uma borreliose de Lyme. Pode, então, acontecer que:
a) o caso clínico não é diagnosticado: trata-se, afinal, de uma problemática de subdiagnóstico
b) o caso clínico é correctamente diagnosticado
A instalação de um quadro clínico manifesto de borreliose de Lyme não é, só por si, suficiente para que o médico efectue o seu diagnóstico – "*só se diagnosticam as patologias em que se pensa*"... Com efeito, é ainda escasso ou mesmo nulo o conhecimento que muitos médicos têm desta zoonose emergente, tanto mais que só a partir de 1982 (identificação por Burgdorfer e colaboradores da espiroqueta responsável pela borreliose de Lyme) é que se passou a conhecer a sua etiologia.[55] Resulta daqui que muitos doentes são observados por manifestações clínicas dermatológicas (eritemas migrans, acrodermatites atróficas crónicas, linfocitomas, etc.),[56,57] ósteo-articulares (sinovites, tendinites, artrites agudas e crónicas, etc.),[58,59] cardiológicas (bloqueios de ramo intermitentes, cardites, talvez certas miocardiopatias hipertróficas, etc.),[60,61,62] neurológicas (meningites linfocitárias, paralisias de nervos cranianos, neuropatias periféricas, mielites, encefalites, vasculites cerebrais, pseudotumores cerebrais, sindromas demenciais, etc.),[63,64,65,66] ou oftalmológicas (conjuntivites, iridociclites, vasculites retinianas, coroidites, nevrites do óptico, pan-oftalmias, queratites, etc.),[67] que podem ser devidas a borreliose de Lyme, mas o médico pode, contudo, não pensar nessa hipótese etiológica, simplesmente por não estar alertado para a possibilidade de ocorrência desta zoonose. Com efeito, a "supersimuladora" que é a borreliose de Lyme pode, pois, passar facilmente despercebida a quem não tenha presente a vastidão possível dos seus quadros clínicos proteiformes.[68] Pessoalmente, podemos referir vários casos clínicos destes: por exemplo, o caso de um jovem que, após uma picada por uma carraça, desenvolveu uma artrite do joelho; foi, então, visto sucessivamente pelo seu clínico geral, por um ortopedista, por um reumatologista e por um fisiatra, sem que nenhum deles tenha suspeitado da possibilidade etiológica de artrite de Lyme, hipótese essa que pudemos formular e confirmar quando o doente recorreu à nossa consulta.

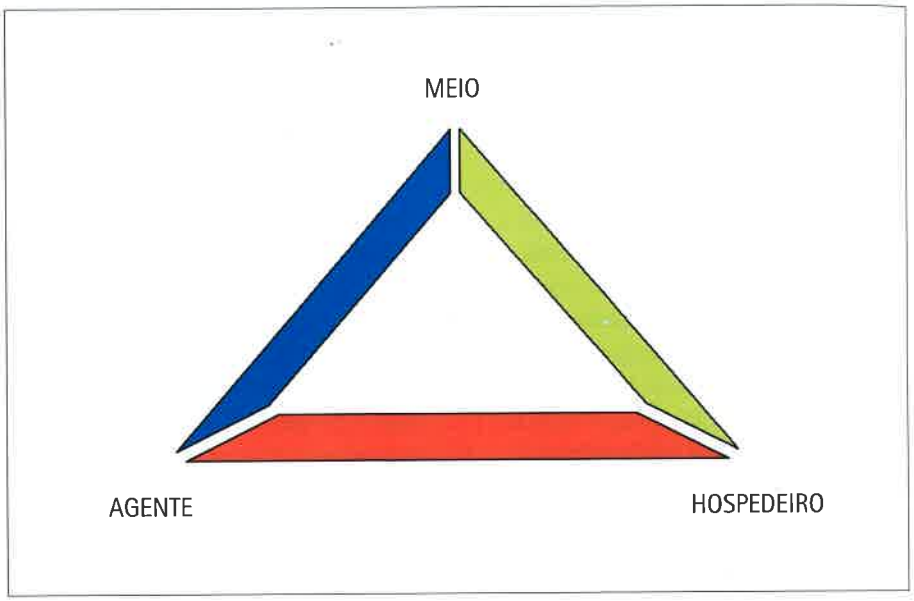

Figura 1: Os três vectores de uma abordagem clínico-epidémiológica integrada.

2.7. Em suma: se nos reportarmos ao que inicialmente afirmámos – que é grande a discrepância entre o número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados para uma dada região e o número de casos efectivamente diagnosticados –, podemos dizer que, com efeito, são ainda ignoradas muitas das razões que determinam essa discrepância, mas também é certo que várias delas são já conhecidas, como procurámos mostrar neste nosso trabalho.

/ 3. Considerandos finais

Em nossa opinião, dois aspectos merecem ser aqui considerados:
a) O desconhecimento de grande parte dos médicos portugueses sobre as zoonoses emergentes.
A ocorrência de zoonoses emergentes de grande importância clínico-epidemiológica tem vindo a ser assinalada em Portugal, *verbi gratia*, arboviroses,[69,70,71] hantaviroses,[72,73,74,75] eherlichiose e/ou anaplasmose (lembre-se que foi em Portugal que se descreveu o primeiro caso europeu de ehrlichiose humana),[76,77,83] novas rickettsioses,[78,79,80] bartonelose,[81] borreliose de Lyme,[6,16,22] etc. Todavia, quer as estatísticas oficiais quer a literatura médica confirmam que é escasso – e, em muitos casos, mesmo nulo – o conhecimento que os nossos médicos têm sobre tais patologias infecciosas emergentes.
Assim, importaria fazer um esforço – quer a nível da graduação quer a nível da pós-graduação – no sentido de ser colmatada semelhante lacuna, sob pena de poderem vir a ocorrer situações gravosas para a Saúde Pública nacional.
b) Formação académica.
Uma medicina que se pretenda moderna e eficiente, não poderá deixar de considerar os três vectores da tríade meio/agente/hospedeiro (Fig. 1). Ora, em verdade, o meio ambiente (na sua expressão de Ecologia e Epidemiologia Aplicada) está praticamente ausente do currículo dos nossos cursos de Medicina, e o estudo dos agentes infecciosos é, o mais das vezes, limitado (Microbiologia e Infecciologia) ou está até mesmo ausente (Zoonoses Emergentes e Parasitologia). Assim, o ensino actual da Medicina centra-se em especial na vertente

hospedeiro (doente), estando os médicos, com não rara frequência, a serem formados para simples prescritores de fármacos. Estarão, pois, as nossas universidades a transformar os seus licenciados em "*hémiplégiques du savoir*", como (o)usam dizer certos pedagogos franceses? Ora, é óbvio que só um ensino equilibrado dos três vectores assinalados – um ensino multidisciplinar e globalizante, portanto – poderá ditar uma prática médica eficaz e abrangente, devendo, todavia, a abordagem daqueles três vectores ser feita numa perspectiva integrada, por forma a que o acto médico reflicta a sua síntese e adquira uma dimensão holística. Ou, parafraseando Abel Salazar ("*o médico que só sabe Medicina nem Medicina sabe*"), diremos: o médico que só sabe clínica nem clínica sabe.

/ Bibliografia

1. Barbour AG. Spirochetes come in from the cold. *Nature Medicine* 1998; 4: 890-1.
2. Barthold SW. Globalisation of Lyme borreliosis. *Lancet* 1996; 348: 1603-4.
3. Hubálek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genomic groups in Europe, a review. *European J Epidem* 1997; 13: 951-7.
4. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46(23): 531-5.
5. Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
6. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. Doença de Lyme em Portugal. Caso clínico. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1989; 12: 261-76.
7. Filipe AR, David de Morais JA, Núncio MS. A doença de Lyme no sul de Portugal. Evidência laboratorial e epidemiológica acerca da presença da *Borrelia burgdorferi*. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1990; 13 (1): 45-50.
8. Girão F, Alexandre JC, Henriques P, Monteiro A, Martins J, Rita H *et al.* Doença de Lyme. A propósito de um caso clínico. *Coimbra Médica* 1990; 11: 323-7.
9. Carvalho J, Oliveira C. Papiledema bilateral numa doente com doença de Lyme. *Rev Soc Portuguesa Oftal* 1991; 17 (2): 79-86.
10. Núncio MS, David de Morais JA, Filipe AR. Pesquisa de anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* numa população do distrito de Évora. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15 (3): 173-6.
11. David de Morais JA, Leitão AL, Páscoa BG, Filipe AR, Núncio MS. Doença de Lyme. A nossa experiência clínica na região do Alentejo. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15: 227-45.
12. David de Morais JA. Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoce da doença de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15 (4): 277-84.
13. David de Morais JA. Doença de Lyme. Revisão actualizada. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1994; 17 (3): 129-37.
14. Ramos P, Fernandes C, Moreira J, Ventura A, Riscado M. Doença de Lyme. Forma rara de apresentação. *Medicina Interna* 1994; 1 (3): 161-5.
15. David de Morais JA, Abranches J, Parra J, Filipe AR, Núncio MS, Teixeira da Silva MH, Valadas E. Artrite de Lyme. A propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1994; 17: 183-95.
16. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. Subsídios para o conhecimento clínico-epidemiológico da doença de Lyme no distrito de Évora. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1997; 20 (2): 7-14.
17. David de Morais JA. Doença de Lyme: epidemiologia e clínica. *Saúde em Números (Direcção-Geral de Saúde)* 1997; 12 (1): 5-7.
18. Santos R, Madeira J, Núncio MS, Pereira M, Lobato C, Sá J *et al.* Prevalência da serologia para doença de Lyme em portadores de pacemaker definitivo. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1997; 20 (2): 21-5.
19. David de Morais JA, Henriques R. Paralisia facial periférica aguda: sindroma de Bell *versus* borreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22 (3-4): 193-6.
20. David de Morais JA, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22 (3-4): 201-8.
21. Collares-Pereira M, Isabel da Franca. Borreliose de Lyme: ocorrência em Portugal. *Trab Soc Portuguesa Dermatol Venerol* 2000; 58 (Supl): 107-116.
22. Núncio-Soares MSCL. *Contribuição para o estudo de borrélias e borreliose de Lyme em Portugal.* Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (tese doutoral).
23. Baptista S, Vieira ML, Manso R, Domingos S, Santos-Reis M, Sewell H-S *et al.* Contributo para a definição da borreliose de Lyme em Portugal: I. Primeiro isolamento de agentes patogénicos. *Libro de Ponencias y Comunicaciones. Madrid: V Simposium Ibérico Sobre Ixodoidea y Enfermedaes Transmitidas* (Facultad de Veterinaria), 2000: 97.
24. Núncio MS, Péter O, Alves MJ, Bacellar F, Filipe AR. Isolamento e caracterização de borrélias de *Ixodes ricinus* L. em Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1993; 16: 175-9.
25. Le Fleche A, Postic D, Girardet K, Peter O, Baranton G. Characterization of *Borrelia lusitaniae* sp. nov. by 16S Ribosomal DNA Sequence Analysis. *Intern J Systematic Bact* 1997; 47: 921-5.
26. Weber K, Pfister H-W, Reimers CD. Clinical Overview. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
27. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991; 114: 472-81.
28. Stiernstedt G. *Tick-borne Borrelia Infection in Sweden*. Stockolm: Carolinska Medico Cirurgiska Instituted, 1985 (tese).
29. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989: 126-44.
30. Williams CL, Strobino B, Lee A, Curran AS, Benach JL *et al.* Lyme disease in childhood: clinical and epidemiologic features of ninety cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 10-4.
31. Guy EC, Farquhar RG. *Borrelia burgdorferi* in urban parks. *Lancet* 1991; 338: 253.
32. American Lyme Disease Foundation. Dangers of Lyme disease. *JAMA* 2000; 283: 698.
33. Schantz PM. Parasitic Zoonoses in perspective. *Intern J Parasit* 1991; 21:161-70.
34. David de Morais JA. *A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo*. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.
35. Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *Lancet* 2000; 355: 1972.
36. Chevalier J, Gheerbrant A. *Dictionnaire des Symboles*. Paris: Robert Laffront/Jupiter, 1982: 16.
37. Stjernberg L, Berglund J. Tick-exposure during conscription in a high endemic area. Munich: *VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases*, 1999 (P 345): 92.
38. Pedro Soares. A crença no alho. *Tempo Livre* (INATEL) 2000 (Setembro); (109): 56-7.
39 Matuschka F-R, Spielman A. Risk of infection from and treatment of tick bite. *Lancet* 1993; 342: 529-30.
40. Matuschka F-R, Spielman A. Images in clinical Medicine. *N Eng J Med* 1992; 327: 542.
41. Gern L, Burgdorfer W, Aeschlimann A, Krampitz HE. The Ecology of Lyme Borreliosis in Europe. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983: 61.
42. Postic D, Ras NM, Lane RS, Hendson M, Baranton G. Expanded diversity among californian *Borrelia* isolates and description of *Borrelia bissettii* sp. nov. (formerly *Borrelia* group DN127). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3497-3504.
43. Picken RN, Cheng Y, Strle F, Picken MM. Patient isolates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with genotypic and phenotypic similarities to strain 25015. *J Infect Dis* 1996; 174: 1112-5.
44. Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljic E *et al.* Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary

lymphocytoma. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 92-7.

45. Massung RF, Mauel MJ, Owens JH, Allan N, Courtney JW, Stafford KC *et al.* Genetic variants of *Ehrlichia phagocytophila*, Rhode Island and Connecticut. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8 (5): 467-72.

46. Simona de Michelis, Sewell H-S, Collares-Pereira M, Santos-Reis M, Schouls LM, Benes V *et al.* Genetic diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in ticks from mainland Portugal. *J Clinical Microbiology* 2000; 38: 2128-33.

47. Baranton G. Did Christopher Columbus open the way for *Borrelia burgdorferi* sensu stricto to discover the old world? *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22: 31-5.

48. Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D *et al.* Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352: 595-600.

49. Hill AVS, Elvin J, Willis AC *et al.* Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 1992; 360: 434-9.

50. Diepolder HM, Scholz S, Pape GR. Influence of alleles on outcome of hepatitis C virus infection. *Lancet* 1999; 354: 2094.

51. Thursz M *et al.*Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1999; 354: 2119-24.

52. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJD, Ball TB *et al.* Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 181: 1581-9.

53. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 allels. *N Eng J Med* 1990; 323: 219-23.

54. Bianchi G, Rovetta G. Differences in Clinical Patterns of Lyme Borreliosis. In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, edit. *Advances in Lyme Borreliosis Research* (Proceedings of the VI International Conference on Lyme Borreliosis). Bologna (Italy): Societá Editrice Esculapio, 1994: 148-51.

55. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1316-19.

56. Asbrink E, Hovmark A, Weber K. Acrodermatitis Chronica Atrophicans. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 193-204.

57. Weber K, Neubert U, Büchner SA. Erythema Migrans and Early Signs and Symptoms. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 105-121.

58. Herzer P. Joint manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 168-84.

59. Steere AC. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98 (suppl. 4A): 44S-51S.

60. Stanek G. *Borrelia burdorferi* as an etiologic agent in chronic heart failure. Montreal: *International Lyme Borreliosis Symposium (International Congress for Infectious Diseases)*, 1990.

61. van der Linde MR, Ballmer PE. Lyme Carditis. In: Weber, K; Burgdorfer, W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 131-51.

62. Oksi J, Voipio-Pulkki L-M, Uksila J, Pulkki K, Laippala P, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* infection in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 1447-8.

63. Raucher HS, Kaufman DM, Goldfarb J, Jacobson RI, Roseman B, Wolff RR. Pseudotumor cerebri and Lyme disease: a new association. *J Pediatrics* 1985; 107: 931-3.

64. Martin R, Kohlhepp W, Mertens HG. Chronic Central Nervous System Involvement. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 205-18.

65. Haass A, Treib J. Neurologic manifestation and classification of borreliosis. *Infection* 1996; 24: 467-9.

66. David de Morais, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22 (3-4): 201-8.

67. Schönherr U, Strle F. Ocular Manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 248-58.

68. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352: 557-65.

69. Filipe AR, Rebelo de Andrade H. Arboviruses in the Iberian Peninsula. *Acta Virol* 1990; 34: 582-91.

70. Filipe AR, David de Morais JA. Anticorpos contra Arbovirus e virus de origem muróide (*Hantavirus*) na população do Vimieiro (Alto Alentejo). *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1986; 9(2): 31-43.

71. Ehrnst A, Peters CJ, Niklasson B, Svedmyr A, Holmgren B. Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in swedish man after visit to Portugal. *Lancet* 1985; i: 1212-3.

72. Monteiro J, Mesquita M, Alves MJ, Filipe AR. Febre hemorrágica com sindroma renal. Primeiro caso clinico diagnosticado em Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1993; 16 (3): 209-14.

73. David de Morais J, Alves MJ, Filipe AR, Pires C. Evidência epidemiológica e clinica da provável presença de *Hantavirus* na região do Alentejo - a propósito de um caso clinico. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1996; 19(3/4): 213-18.

74. David de Morais JA, Páscoa B, Sousa A, Menezes C, Alves MJ, Filipe AR. Infecção por *Hantavirus*, com quadro clínico de falência multi-órgãos. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1998; 21: 120-25.

75. Alves, MJF. *Contribuição para o Estudo dos Hantavirus em Portugal*. Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (tese doutoral).

76. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. First European case of Ehrlichiosis. *Lancet* 1991; 338: 633-4.

77. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacelar F. Ehrlichiose humana. Primeiro caso diagnosticado na Europa (Portugal). *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15(1): 59-63.

78. David de Morais JA, Bacellar F, Franca S, Filipe A, Azevedo F. Isolamento e caracterização de *Rickettsia conorii* num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1996; 19(1/2): 110-6.

79. Figueira, FCB. *Rickettsias Isoladas em Portugal. Contribuição para a Identificação e Classificação de Estirpes*. Évora Universidade de Évora (tese doutoral).

80. Poças J, Bacellar F, Filipe A. Clínica e diagnóstico laboratorial da febre escaro-nodular. *Medicina Interna* 2002; 9 (1): 52-6.

81. David de Morais JA, Bacellar F, Filipe AR. Doença da arranhadura do gato com compromisso ósseo em indivíduo imuno-competente: uma forma rara de evolução. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1997; 20(2):48-53.

82. Rees DHE, Axford JS. Evidence for Lyme Disease in Urban Park Workers: a Potential New Health Hazard for City Inhabitants. In: Axford JS, Rees DHE, ed. *Lyme Borreliosis*. New York: Plenum Press, 1994: 61-8.

83. Santos AS, Santos-Silva MM, Almeida VC, Bacellar F, Dumler JS. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* DNA in *Ixodes* ticks (Acari: *Ixodidae*) from Madeira Island and Setúbal District, Mainland Portugal. *Emerging Infectious Diseases* 2000: 10: 1643-8.

84. Zhioua E, Bouattour A, Hu CM, Gharbi M, Aeschliman A, Ginsberg HS *et al.* Infection of Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae) by Borrelia burgdorferi sensu lato in North Africa. *J Med Entomol* 1999; 36 (2): 216-8.

85. Younsi H, Postic D, Baranton G, Bouattour A. High prevalence of Borrelia lusitaniae in Ixodes ticks in Tunisia. *Eur J Epidemiol* 2001; 17 (1): 53-6.

86. Sarih M, Jouda F, Gern L, Postic D. First isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from Ixodes ricinus ticks in Marocco. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003 Fall; 3 (3): 133-9.

87. Baptista S, Quaresma A, Aires T, Kurtenbach K, Santos-Reis M, Nicholson M *et al.* Lyme borreliosis spirochetes in questing ticks from mainland Portugal. Int J Med Microbiol 2004; 293 (Suppl. 37): 109-16.

ACTUALIDADES / *UPDATE*

Febres hemorrágicas virais

/ **N. Marques***
Interno do Internato Complementar de Infecciologia

/ **F. Coelho**
Assistente Hospitalar Graduado de Doenças Infecciosas

/ **J. G. Saraiva da Cunha**
Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas e Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC.

*Autor correspondente:
Nuno Marques, Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E- mail: lusonmar@hotmail.com

/ Resumo

Os autores fazem uma revisão teórica das febres hemorrágicas virais incidindo particularmente nos seguintes aspectos: etiologia, abordagem histórica, microbiológica e epidemiológica, mecanismos patogénicos, manifestações clínicas e características laboratoriais, diagnóstico, tratamento, profilaxia, prevenção e controlo da infecção.

Os mecanismos de transmissão durante os surtos epidémicos em humanos ainda são pouco conhecidos, pelo que os autores salientam a importância das medidas de actuação ao nível da Saúde Pública. É indispensável a implementação imediata de métodos de barreira para minimizar os efeitos destas doenças, dada a ausência de outros meios de tratamento e profilaxia eficazes.

/ **Palavras-chave:** febres hemorrágicas, bioterrorismo.

/ *Summary*

The authors review some aspects of the aetiology, history, microbiology and epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and laboratory features, diagnosis, treatment, prophylaxis, prevention and infection control of viral hemorrhagic fevers.

Mechanisms of disease transmission in human outbreaks are still poorly understood; therefore Public Health interventions are vital.

Given the lack of effective therapies and vaccines against almost all the hemorrhagic fever viruses, specific barrier precautions should be implemented immediately in order to minimize the effects of these diseases.

/ ***Key words:*** *hemorrhagic fevers, bioterrorism.*

/ Introdução

As febres hemorrágicas virais (FHV) constituem um grupo de doenças causadas por quatro famílias de vírus distintos que causam disfunção multi-orgânica e que têm por base o atingimento do sistema vascular. Apresentam-se como uma doença febril aguda acompanhada de sinais de diátese hemorrágica.

Os vírus das febres hemorrágicas pertencem às seguintes famílias: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* e *Flaviviridae* (tabela 1).[1-5]

As epidemias têm sido esporádicas e geograficamente restritas às zonas endémicas. Contudo, numa época em que viajar para estas áreas se torna cada vez mais frequente, aliado ao facto do tempo de duração dessas viagens poder ser inferior ao período de incubação, é preocupante a possibilidade de existência de casos em diferentes áreas geográficas perante o surgimento de um surto epidémico.

TABELA 1 – ETIOLOGIA DAS FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS NOS HUMANOS

Família *Género*	Doença	Fonte de infecção humana mais comum	Distribuição geográfica natural
Arenaviridae			
Arenavírus do Velho Mundo	Febre Lassa	Roedores	África ocidental
Arenavírus do Novo Mundo	FH Argentina (Junin)	Roedores	América do Sul
	FH Boliviana (Machupo)	Roedores	América do Sul
	FH Brasileira (Sabiá)	Roedores	América do Sul
	FH Venezuelana (Guanarito)	Roedores	América do Sul
Bunyaviridae			
Phlebovírus	Febre do Vale de Rift	Mosquito	África, Península Arábica
Nairovírus	FH Crimeia-Congo	Carraças	África, Ásia Central, Europa Leste, Médio Oriente
Hantavírus	FH com Síndroma Renal	Roedores	Ásia, Europa
Filoviridae			
Filovírus	FH Marburgo	Desconhecido	África
	FH Ébola	Desconhecido	África
Flaviviridae			
Flavivírus	Febre Amarela	Mosquito	África Tropical, América do Sul
	FH Dengue	Mosquito	Ásia, Américas, Pacífico, África
	FH Omsk	Carraças	Ásia Central
	FH Kyasanur	Carraças	Índia

FH: febre hemorrágica.

Estes vírus podem ser utilizados como armas biológicas, visto que possuem algumas das seguintes características: morbilidade e mortalidade elevadas, potencial para transmissão interpessoal, dose infectante baixa e elevada disseminação por via aérea, ausência de vacinas eficazes, potencial para provocar pânico na sociedade, capacidade de produção em larga escala, e estabilidade ambiental.[5] Deste modo, devem ser considerados um problema *major* de saúde pública.

Com excepção do vírus Dengue, qualquer um dos outros agentes etiológicos das febres hemorrágicas pode ser aerossolizado em laboratório.[6] Existem dificuldades técnicas na capacidade de produção em larga escala dos vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo (FHCC) e da febre hemorrágica com síndroma renal (FHSR) por hantavírus, pelo que actualmente a utilização destes agentes como armas biológicas está condicionada[6].

Oficialmente, os Estados Unidos da América (EUA), alguns países da antiga União Soviética e provavelmente a Coreia do Norte possuem estas armas biológicas.[7]

As investigações realizadas concluíram que basta apenas alguns viriões de vírus Marburgo para causar infecção nos macacos, pelo que, um inóculo pequeno é altamente infeccioso.[5]

Após os ataques terroristas de 11 de Setembro de 2001, os EUA iniciaram um projecto de defesa nacional que passa pela manipulação de vários agentes letais, entre os quais se incluem os vírus das febres hemorrágicas.[8]

/ Abordagem histórica, microbiológica e epidemiológica

Apesar de pertencerem a quatro famílias diferentes, os vírus das febres hemorrágicas são vírus de RNA monocatenário e possuem invólucro lipídico, o que os torna susceptíveis à acção de detergentes, ao meio ácido e à lixívia (hipoclorito de sódio). Por outro lado, são estáveis em meio com pH neutro, especialmente se contiver proteínas, pelo que podem ser isolados do sangue durante períodos longos.[9]

Estes vírus também se mantêm estáveis e são altamente infecciosos sob a forma de aerossóis.[9] Esta característica é particularmente importante na transmissão dos arenavírus e bunyavírus (dos roedores para os humanos), e também na transmissão nosocomial.
A transmissão interpessoal é possível, essencialmente através de contacto directo com sangue e fluidos corporais. Em alguns surtos provocados por arenavírus e filovírus existiram suspeitas de transmissão interpessoal por via aérea, contudo tal facto nunca foi provado.[5] O risco de transmissão interpessoal é mais elevado na fase tardia da doença, altura em que o doente pode apresentar vómitos, diarreia, choque e, frequentemente, hemorragias.[10]
Não existem casos documentados de transmissão interpessoal de febre do vale do Rift e de febre amarela. A transmissão por via percutânea também é possível, mas a infecção têm um período de incubação mais reduzido e está associada a uma mortalidade mais elevada.[5]
Uma vez que a maioria destas doenças ocorre em locais remotos, com infra-estruturas sanitárias inadequadas ou inexistentes e com poucos recursos de saúde, a cadeia epidemiológica é muitas vezes difícil de estabelecer.
Os **arenavírus** são mantidos na natureza em roedores e a infecção humana ocorre por contacto directo ou indirecto com os seus produtos de excreção, ou por inalação de aerossóis contendo excreta dos mesmos.
A febre hemorrágica argentina é conhecida desde 1943, no entanto o vírus Junin só foi isolado em 1958, e apresenta como hospedeiros principais roedores *Calomys sp.*, estando associada à actividade agrícola nas pampas argentinas.[11] Na década de 1960 foi isolado na Bolívia o vírus Machupo.[11]
O vírus da febre de Lassa foi isolado em 1969, na Nigéria, e tem como reservatório natural roedores da espécie *Mastomys natilensis*.[11]
Mais recentemente foram isolados em estudos necrópsicos novos arenavírus, nomeadamente o vírus Guanarito na Venezuela, onde causou surtos nos anos 1989-1991 e o vírus Sabiá em 1990, no Brasil.[11]



De todos os **bunyavírus**, o mais patogénico para os humanos é o vírus da febre do vale do Rift. A doença foi reconhecida no vale do Rift, no Quénia, no início do século XX, mas o vírus só foi isolado em 1930.[12] A infecção humana ocorre por picada de mosquito infectado, por contacto directo com tecidos animais (por exemplo de ovinos e caprinos) infectados, por inalação de aerossóis contendo partículas virais provenientes de restos mortais de animais infectados ou por ingestão de leite de um animal doente. Os técnicos de laboratório apresentam risco elevado de adquirirem a doença por via aérea através de aerossóis gerados a partir de amostras contaminadas. Diversos géneros de mosquitos como por exemplo, *Aedes* (o mais frequente), *Anopheles* e *Culex*, podem ser vectores deste vírus.[5]
Em 1944 surgiu na Crimeia um surto de febre hemorrágica em trabalhadores agrícolas, e em 1967 foi isolado o seu agente etiológico que foi denominado de vírus Crimeia.[12] Em 1969 foi demonstrado que este vírus era idêntico ao vírus Congo que tinha sido isolado em 1956 e desde então os dois nomes passaram a ser utilizados conjuntamente para designarem o mesmo agente.[12] A transmissão ocorre através de picada de carraças *Ixodes* pertencentes a três géneros (*Hyalomma*, *Dermacentor* e *Rhipicephalus*) e vários animais domésticos e selvagens podem ser hospedeiros.[12] Este vírus tem sido associado a surtos nosocomiais esporádicos mas particularmente graves.[9] No ano 2001 ocorreram algumas dezenas de casos de FHCC no Kosovo.[13] Num estudo realizado na região sul de Portugal foram detectados no soro de dois humanos anticorpos contra o vírus Crimeia-Congo, no entanto, este vírus ainda não foi isolado em Portugal.[14] Por outro lado, foram também identificados em Portugal, entre os anos 1999 e 2001, ixodídeos, nomeadamente *Hyalomma marginatum*, que estão associados à transmissão deste vírus.[15]
Ao contrário dos outros bunyavírus, os hantavírus não são transmitidos por artrópodes, mas sim por contacto com roedores infectados ou seus excrementos. Os principais hantavírus responsáveis por FHSR são os vírus: Hantaan, Puumala, Dobrava e Seoul, que são mantidos na natureza em roedores das espécies *Apodemus agrarius*, *Clethrionomys glareolus*, *Apodemus flavicollis* e *Rattus norvegicus*, respectivamente.[12] No seu conjunto os hantavírus apresentam uma distribuição geográfica mundial, destacando-se o vírus Hantaan no Extremo Oriente, o vírus Puumala na Europa, o vírus Dobrava nos Balcãs e o vírus Seoul nas zonas urbanas.[12] A FHSR por vírus Hantaan ficou bem documentada na década de 1950, após atingir tropas das Nações Unidas durante a guerra da Coreia.[12]
Os **filovírus** incluem os vírus Marburgo e Ébola e a sua transmissão aos humanos faz-se através de contacto com sangue, secreções ou tecidos de doentes ou primatas infectados.

É igualmente possível a transmissão percutânea (associado a uma mortalidade mais elevada).[5] A transmissão através das mucosas oral, nasal e conjuntival está documentada em experiências com primatas, contudo ainda não foram evidenciadas em humanos.[5]
Desde 1967, data em foi isolado o vírus Marburgo na sequência de um surto de febre hemorrágica na Alemanha (em Franqueforte e Marburgo) e Jugoslávia (em Belgrado) que atingiu técnicos de laboratório expostos a sangue e tecidos de macacos verdes africanos (*Cercophitecus aethiops*) importados do Uganda, já existiram algumas dezenas de novos surtos, na sua maioria em África.[16] O vírus foi denominado em função do nome da cidade onde ocorreu o maior número de casos primários.
As duas primeiras estirpes do vírus Ébola foram identificadas como estando na origem dos surtos epidémicos de febre hemorrágica que surgiram, quase em simultâneo em pequenas comunidades no Sudão e Zaire (actual República Democrática do Congo) em 1976.[9] A transmissão percutânea, através de agulhas e seringas não esterilizadas ficou bem documentada nestes surtos.[9] Em 1989, surgiu uma terceira estirpe (não patogénica para os humanos) em Reston, nos EUA, em associação com um surto de febre hemorrágica em macacos *Cynomolgus* importados das Filipinas.[9,16] Uma nova estirpe (Costa do Marfim), foi responsável pela existência de surtos ocorridos na Costa do Marfim e no Gabão, em 1994 e 1995 respectivamente.[9]
Em 1995, em Kikwit, na República Democrática do Congo ocorreram várias centenas de casos de Ébola e aproximadamente 25% dos doentes afectados eram trabalhadores da saúde.[17]
Ainda neste surto, foram identificados 5 casos, que terão contraído a doença após visita a um doente mas sem história de qualquer contacto físico, pelo que foi colocada a possibilidade de transmissão por via aérea.[18]
Muito pouco se conhece acerca da história natural da infecção por filovírus e o seu reservatório natural é desconhecido[1-5].

Recentemente assistimos a um novo surto epidémico de febre hemorrágica Marburgo, que ocorreu em Angola e que preocupou a comunidade científica mundial, visto que a epidemia assumiu padrões de infecção diferentes do habitual.[19]
O primeiro surto de febre hemorrágica Marburgo, em 1967, afectou 31 pessoas, 7 das quais morreram (mortalidade 23%).[16] Entre 1998 e 2000 surgiram vários surtos na República Democrática do Congo que apresentaram uma mortalidade na ordem dos 80%.[20] Em Angola a mortalidade rondou os 90%[21] e, ao contrário dos outros surtos, afectou na sua grande maioria crianças com idade inferior a cinco anos.[19] Têm surgido várias hipóteses para explicar o predomínio por este grupo etário, das quais se destacam as seguintes: o surgimento de uma nova estirpe, uso de agulhas não esterilizadas e reutilizadas em vacinações destas crianças, contacto com locais onde morcegos pernoitam, tais como grutas ou árvores, onde as crianças possam brincar ou comer os frutos contaminados pelas suas secreções.[22] Contudo, a hipótese de que os morcegos possam ser o reservatório natural do vírus Marburgo ainda não está confirmada.
Finalmente, os **flavivírus** incluem os agentes da febre amarela e do dengue que são transmitidos através da picada de mosquitos *Aedes* infectados e os agentes das febres hemorrágicas de Omsk e da Floresta de Kyasanur que, por sua vez, são transmitidos através da picada de carraças infectadas.[23]
Existem alguns casos de transmissão nosocomial de dengue registados na literatura médica.[24-26] Também existem casos documentados em técnicos de laboratório, infectados através de inalação de aerossóis enquanto cultivavam estes vírus.[5]
Desde o século XVII que existem descrições de febre amarela, no entanto, o vírus só foi isolado no princípio do século XX. A zona endémica para febre amarela localiza-se entre as latitudes 10ºN a 40ºS no continente americano e 16ºN a 10ºS no continente africano.[23]
A febre hemorrágica de dengue ficou bem documentada na década de 1950, ao afectar sobretudo crianças, nas Filipinas e Sudoeste Asiático.[27] Existem 4 serotipos de dengue com ausência de imunidade cruzada, sendo o risco de febre hemorrágica superior numa segunda infecção. Em 2001 e 2002 ocorreram no Rio de Janeiro epidemias de dengue e constatou-se que a evolução do quadro clínico para o óbito foi 34,75 vezes superior no dengue hemorrágico que no dengue clássico[28]. Em Janeiro de 2005 surgiu uma nova epidemia de dengue em Timor-Leste que se apresentou na sua forma hemorrágica na maioria dos casos.[29]
O vírus da febre hemorrágica de Omsk foi isolado na Sibéria em 1947 e é transmitido através de picadas de carraças *Dermocenter reticulates* e *Dermocenter marginatus*.[23] O vírus da febre hemorrágica da Floresta de Kyasanur foi isolado em 1957 na Índia, sendo endémico no estado de Karnataka e transmite-se através de picadas de carraças *Haemophysalis spinigera*.[23]

/ Mecanismos patogénicos

Os mecanismos patogénicos são complexos e ainda não estão completamente conhecidos, pois são baseados em clínica e experimentação animal.
Todos estes vírus podem provocar trombocitopenia e a disfunção plaquetar está documentada nas infecções por Ébola, Junin e febre de Lassa.[5,30] A diminuição dos níveis dos factores de coagulação pode ser secundária a disfunção hepática e/ou a coagulação intravascular disseminada (CID), sendo mais acentuada na febre do vale do Rift e febre amarela.[5,30] Os vírus Marburgo e Ébola podem causar diátese hemorrágica através de lesão directa das células hemostáticas (plaquetas, células endoteliais...) e/ou indirectamente, através de mecanismos inflamatórios ou imunológicos.[5,30]
A CID é comum nas infecções por filovírus, na FHCC e na FHSR por hantavírus.[27] Pelo exposto, na maioria das febres hemorrágicas virais a etiologia da coagulopatia é multifactorial, podendo ser devida a lesão hepática, a coagulopatia de consumo, a lesão primária medular dos megacariócitos, entre outros mecanismos.[1]
Histologicamente, verifica-se o estabelecimento de uma lesão microvascular com alterações da permeabilidade vascular e fragilidade capilar, pelo que existe perda de eritrócitos e plasma para o espaço intersticial.[31]

/ Manifestações clínicas e características laboratoriais

Na tabela 2 descrevem-se as manifestações clínicas das FHV, que são inespecíficas e nem todos os pacientes infectados desenvolvem febre hemorrágica.

As alterações analíticas mais frequentes incluem: leucopenia (excepto em alguns casos de febre de Lassa em que pode haver leucocitose), anemia ou hemoconcentração, trombocitopenia e elevação das transaminases. Pode ainda haver alteração da função renal.[1,5,9,32]

Quanto ao período de transmissibilidade, alguns vírus podem ser encontrados no sémen e serem transmitidos por via sexual até: 83-92 dias no caso do Marburgo,[2-5] 80-100 dias no Ébola,[5,33] 90 dias no vírus da febre de Lassa[5] e 7 a 22 dias no Junin.[5]

/ Diagnóstico

Considera-se um caso suspeito de febre hemorrágica viral, um indivíduo que apresente os seguintes critérios: a) habitante ou estadia em zona endémica; b) temperatura superior a 38,5ºC de duração superior a 72 horas e inferior a duas semanas; c) fadiga e prostração; d) um ou mais dos seguintes sintomas e sinais: "rash" purpúrico ou hemorrágico, hemorragia activa ou sinais de choque; e) ausência de factores de risco prévios para sintomas hemorrágicos; f) contacto com animais ou pessoas doentes, contacto com restos mortais de animais ou que tenha sido picado por artrópodes até cerca de 21 dias antes do início da sintomatologia; g) ausência de diagnóstico estabelecido.[4,36]

O diagnóstico deve ser baseado em dados clínicos e confirmado por testes laboratoriais. Contudo, o diagnóstico específico requer o isolamento do vírus ou a detecção de evidência serológica da infecção em amostras de soro.

As técnicas laboratoriais para diagnóstico das FHV incluem: detecção de antigénios, detecção de anticorpo IgM (por exemplo pelo método ELISA - "Enzyme Linked Immunosorbent Assay"), isolamento em culturas celulares, visualização por microscopia electrónica, técnicas de imunohistoquímica e RT-PCR ("Reverse transcriptase Polymerase Chain

TABELA 2 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

Febre hemorrágica	Período de incubação (dias)	Características clínicas	Mortalidade (%)
Lassa[11]	5-6	Início insidioso: febre, náuseas, dor abdominal, tosse, conjuntivite, ulceração da mucosa orofaríngea, faringite exsudativa e linfadenopatia cervical. Sinais tardios: edema do pescoço, derrame pleural e pericárdico. As hemorragias são menos comuns. A surdez é uma sequela frequente.	15-20
Arenavírus Novo Mundo[23,27]	7-14	Febre, mialgias, náuseas, "flushing" da face e tronco, linfadenopatia generalizada. Podem surgir petéquias, hemorragias e disfunção do SNC.	15-30
Vale do Rift[12]	2-5	Febre, cefaleias, dores retro-orbitárias, fotofobia e icterícia. Em <1% dos casos ocorre febre hemorrágica e/ou encefalite. 10% desenvolverão retinite até 4 semanas após infecção.	<1
Vírus Hantaan[1,23]	7-21	Evolução clínica inclui várias fases (febril, hipotensiva, oligúrica, poliúrica e convalescença).	5-15
Crimeia-Congo[12,27]	3-12	Febre, mialgias, cefaleias, alterações súbitas do humor, rigidez da nuca, fotofobia, náuseas e dores abdominais. Posteriormente: insónias, hepatomegália, adenopatias periféricas, icterícia, petéquias e hemorragias. A partir do 5º dia: falência multi-orgânica com CID.	15-30
Ébola[16,33,34]	2-21	Febre elevada e prostração acentuada. "Rash" maculo-papular difuso ao 5º dia de doença, ao qual se segue quadro hemorrágico com CID.	50-90
Marburgo[1-5,16]	2-14	Febre elevada, mialgias, dor abdominal, diarreia. "Rash" maculo-papular não pruriginoso na face, pescoço, tronco e membros superiores. Hemorragias e CID são comuns entre o 5º e 7º dia de doença.	23-70
Febre Amarela[23,32,35]	3-6	Início abrupto: febre, mialgias, "flushing" facial, sufusão conjuntival, náuseas e vómitos. Recuperação ao 3º- 4º dia ou fase de intoxicação com febre, bradicardia relativa ao grau de temperatura (sinal de Faget), icterícia, insuficiência renal e hemorragias.	20
Omsk e Floresta de Kyasanur[1,27]	3-8	Evolução bifásica, com envolvimento pulmonar e manifestações do SNC.	0,5-10
Dengue[23,35]	3-5	Início abrupto de febre bifásica com duração 2 a 7 dias. O período crítico é entre as 24 horas antes e 24 horas depois do doente ficar apirético, altura em que a fase hemorrágica pode surgir acompanhada de letargia, oligúria, derrame pleural.	1-10

SNC: sistema nervoso central; **CID**: coagulação intravascular disseminada.

Reaction").[1,36] A confirmação serológica baseia-se na presença de IgM ou de um título de IgG que se eleva pelo menos quatro vezes nas determinações efectuadas durante a fase aguda e o período de convalescença.[1,36] O isolamento viral por cultura celular é o método de referência, contudo encontra-se limitado pela necessidade de ser feito somente em laboratórios de nível 4 de biosegurança e pelo tempo de cultura (3 a 10 dias para a maioria dos vírus; os hantavírus requerem um tempo superior).[9] Portugal, até ao momento não dispõe de laboratórios de nível 4 de biosegurança. O diagnóstico por imunohistoquímica é realizado numa fase *post-mortem*, através de biópsias da pele e/ou fígado.

O diagnóstico diferencial inclui, entre outras entidades: malária, febre tifóide, disenteria, riquetsioses, meningococcémia, sépsis, leptospirose, hepatites víricas, shigelose, rubéola, tripanossomose e diátese hemorrágica de causa não infecciosa.[1,9]

/ Tratamento

O tratamento das FHV é sintomático e de suporte, pelo que o objectivo principal é a estabilização do equilíbrio hidro-electrolítico, do volume circulatório e da pressão arterial.[1,5,9] As injecções intramusculares e os anti-agregantes plaquetares estão contra-indicados.[5]

Segundo as recomendações da "European Agency for the Evaluation of Medical Products" (EMEA) preconiza-se o uso da ribavirina no tratamento destas entidades, somente em adultos (tabela 3).[37]

Após a identificação de um caso suspeito, este deve ser comunicado à Autoridade de Saúde e recomenda-se, mesmo antes da confirmação diagnóstica, o início da terapêutica com ribavirina. Caso se confirme uma infecção por arenavírus ou bunyavírus, dever-se-á manter a ribavirina durante 10 dias. Caso contrário, isto é, nas infecções por filovírus ou flavivírus, a ribavirina deverá ser suspensa.[5]

A ribavirina, segundo alguns estudos, quando administrada sob a forma endovenosa nas primeiras seis horas após o início da febre de Lassa, diminui a mortalidade de 76% para 9%.[5,39] A sua utilização está contra-indicada na gravidez, contudo no contexto das FHV, pensa-se que os efeitos benéficos superam os eventuais riscos fetais, pelo que está recomendada, especialmente em caso de ataque bioterrorista.[5,37]

TABELA 3 – RIBAVIRINA NO TRATAMENTO DAS FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS, SEGUNDO AS RECOMENDAÇÕES EUROPEIAS[37]

	Tratamento (10 dias)
Adultos	Administração endovenosa (ev): Dose inicial de 2 g ev seguido de 1 g ev 6/6h 4 dias, seguido de 0,5 mg/Kg 8/8h 6 dias Ou Dose inicial de 30 mg/Kg ev, seguido de 15 mg/Kg ev 6/6h 4 dias, seguido de 7,5 mg/Kg 8/8h 6 dias.
	Administração *per os* (po): Dose inicial de 2 g po, seguido de 1 g po 6/6h 4 dias, seguido de 500 mg 6/6h 6 dias.
Grávidas	Ribavirina é teratogénica, contudo recomenda-se terapêutica. A amamentação deve ser suspensa.
Crianças	Não recomendada.

/ Profilaxia

Com excepção da vacina de vírus vivos e atenuados da febre amarela, que é obrigatória para os viajantes para áreas endémicas,[32] não existem mais vacinas disponíveis para as febres hemorrágicas.

A vacina da febre amarela não tem qualquer interesse na profilaxia após a exposição, uma vez que o tempo de aparecimento de anticorpos neutralizantes após vacinação é superior ao período de incubação da doença (2 a 6 dias).[32]

Esta vacina apresenta as seguintes contra-indicações: crianças com idade inferior a 9 meses; grávidas; indivíduos com alergia às proteínas do ovo e em caso de imunosupressão.[23] Actualmente recomenda-se que os infectados por vírus de imunodeficiência humana (VIH), desde que com contagem de linfócitos CD4 superior a 400/µl, sejam imunizados para a febre amarela se viajarem para áreas endémicas.[40]

Existem várias vacinas em estudo, nomeadamente para febre hemorrágica argentina, para hantavírus e para a febre do vale do Rift.[1]

Em caso de exposição percutânea ou mucosa a sangue, fluidos corporais, secreções ou excreções de doentes suspeitos, deve-se preceder imediatamente à lavagem das áreas expostas com água e sabão.[10,41]

A eficácia da ribavirina na profilaxia pós-exposição a infecções por arenavírus e bunyavírus nunca foi testada nos humanos.[5] Contudo, a EMEA aconselha a utilização da ribavirina nos contactos de alto risco de doentes com febre de Lassa e/ou FHCC.[37] A dose de ribavirina com intuito profilático é de 500 mg *per os* 6/6h, durante 7 dias.[10,37]

/ Prevenção e controlo da infecção

A prevenção das FHV passa antes de tudo por evitar o contacto com espécies hospedeiras. É importante o uso de repelentes, de vestuário adequado e de mosquiteiros, de forma a prevenir as picadas de mosquitos, devendo-se ainda controlar as populações de artrópodes e roedores nas áreas endémicas.

Em caso de infecção humana é essencial, para diminuir o risco de transmissão interpessoal, a aplicação imediata dos métodos de isolamento de contacto e respiratório. Os doentes devem ser isolados,

de preferência em quartos individuais e de pressão negativa para prevenir a transmissão por via aérea.[1,4,5,10,41] Resumidamente, é essencial a adopção de uma metodologia adequada e eficaz que deverá incluir os seguintes passos: implementar medidas de precaução com todos os pacientes; identificar e isolar todos os casos suspeitos o mais rápido possível; utilizar equipamento de protecção individual; desinfectar superfícies, materiais e equipamentos utilizados durante a assistência prestada aos casos suspeitos e/ou doentes; depositar o lixo de forma segura; utilizar métodos de enterro seguros; mobilizar, educar e elucidar a comunidade sobre as medidas de controlo e prevenção destas doenças.[4,36] É fundamental estar preparado e não entrar em pânico. Todas as medidas que possam ser aplicadas para minimizar os efeitos destas doenças são fulcrais dadas a ausência de tratamento e profilaxia eficazes.

/ Referências

1. Viral Hemorrhagic Fevers. In: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Disease (USAMRIID)'s Medical Management of Biological Casualties Handbook. 4th edition. Fort Detrick: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Disease; 2001. p.99-115

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information about Marburg virus and VHFs. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/marburg.htm. Acedido em 07 de Junho, 2005.

3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.

4. Direcção Geral de Saúde. Febre Hemorrágica de Marburgo. http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006916.pdf. Acedido em 07 de Junho, 2005.

5. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biologic weapons: medical and public health management. JAMA. 2002;287:2391-2405.

6. Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses. Arch Virol (Suppl.) 1996;11:141-168.

7. Center for Nonproliferation Studies. Chemical and biological weapons: possession and programs past and present. http://cns.miis.edu/research/cbw/possess.htm. Acedido em 07 de Junho, 2005.

8. Meadows M. Project Bioshield: protecting Americans from terrorism. FDA consum. 2004 Nov-Dec;38(6):32-33.

9. Jahrling PB. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare: Chapter 29, Viral hemorrhagic fevers. In: Textbook of Military Medicine. Falls Church: Office of the Surgeon General;1989. p.591-602.

10. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995;44:475-479.

11. Howard C. Arenaviruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5th edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.590-607.

12. Swanepoel R. Bunyaviridae. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5th edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.556-584.

13. Drosten C, Minnak D, Emmerich P, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. J Clin Microbiol. 2002;40(3):1122-1123.

14. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. Acta Virol. 1985;29(4):324-328.

15. Silva MM, Formosinho P, Melo P, Santos A, Filipe AR. Ixodideos (Acari: Ixodidae) parasitas de aves selváticas em Portugal. RPCV. 2001;96(540) :197-199.

16. Fisher-Hoch S. Filoviruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5th edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.612-627.

17. Guimard Y, Bwaka MA, Colebunders R, et al. Organization of patient care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S268-S273.

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Uganda, August 2000-January 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:73-77.

19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Marburg virus hemorrhagic fever, Angola, October 1, 2004 – March 29, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Dispach, vol 54/March 30, 2005.

20. World Health Organization. Marburg haemorrhagic fever – Angola. Wkly Epidemiol Rec. 2005;80(18):158-159.

21. Ndayimirije N, Kindhauser MK. Marburg Hemorrhagic Fever in Angola – Fighting Fear and a Lethal Pathogen. N Engl J Med. 2005;352:2155-2157.

22. Pearson H. Marburg's behaviour bewilders scientists. http://www.nature.com/news/2005/050404/full/050404-12.html. Acedido em 22 de Abril, 2005.

23. Schoub B, Blackburn N. Flaviviruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 5TH edition. West Sussex: Wiley; 2004. p.531-552.

24. Rigau-Pérez JG, Vorndam AV, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. Am J Trop Med Hyg. 2001;64:67-74.

25. Wazières B, Gil H, Vuitton DA, Dupond JL. Nosocomial transmission of dengue from a needlestick injury. Lancet.1998;351:498.

26. Langgartner J, Audebert F, Scholmerich J, Gluck T. Dengue virus infection transmitted by needle stick injury. J Infection. 2002;44(4):269-270.

27. Peters CJ. Infections caused by arthropod and rodent borne viruses. In: Harrison's Principles of Internal Medicine- volume 1. 16th edition. USA: McGraw Hill;2005. p.1161-1173.

28. Casali CG, Pereira MR, Passos LM et al. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no municipio do Rio de Janeiro, 2001/2002. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(4):296-299.

29. Dengue haemorrhagic fever, Timor-Leste – update. Wkly Epidemiol Rec. 2005;80(10):85-86.

30. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11:461-483.

31. Littrell AC. Viral Hemorrhagic Fevers. Medical Management of Biological Casualties (CD-ROM). Frederick:USAMRIID;2001.

32. Monath TP. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis. 2001;1:11-20.

33. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S28-S35.

34. Muyembe-Tamfum JJ, Kipasa M, Kiyungu C, Colebunders R. Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: discovery and control measures. J Infect Dis. 1999;179(suppl 1):S259-S262.

35. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11:480-496.

36. Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization. Infection control for viral hemorrhagic fevers in the African health care setting. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm. Acedido em 07 de Junho, 2005.

37. European Agency for the Evaluation of Medical Products. EMEA/CPMP guidance document on use of medical products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. UK. 2002. http://www.emea.eu.int. Acedido em 07 de Junho, 2005.

38. Bray M, Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. Antivir Res. 2002;54:1-17.

39. McCormick JB, King IJ, Webb PA et al. Lassa fever: effective therapy with ribavirin. N Engl J Med. 1986;314:20-26.

40. World Health Organization. Vaccine-preventable diseases, vaccines and vaccination. International Travel and Health. Geneve; 2005. pag. 118-119.

41. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988;37(suppl 3):1-16.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 1º Simpósio de Hepatologia

Porto – Hotel Meridien, 30 de Setembro de 2006
Telefone: (+351) 214 257 130
Fax: (+351) 214 257 620
E-mail: maria_cecilia.fiens@roche.com

/ 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

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ XVI International Aids Conference

August 13, 2006 – August 18, 2006
Toronto, ON, Canada

/ 46th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

September 27, 2006 – September 30, 2006
San Francisco, CA, United States

/ IDSA 44th Annual Meeting

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

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

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

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

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

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: spdi_dir@msn.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**, 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.).

…asys 135 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia.
…asys 180 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia.
…adalgarina contendo uma seringa pré-cheia

…icações terapêuticas. *Hepatite B crónica:* Pegasys está indicado no tratamento da hepatite B crónica, AgHBe positiva e negativa, no doente adulto, com doença hepática …pensada e evidência de replicação viral, com valores de ALT elevados e inflamação hepática comprovada histologicamente e/ou hibrose (ver Advertências e Precauções …ciais de Utilização e Propriedades Farmacodinâmicas). **Hepatite C crónica:** Pegasys está indicado no tratamento da hepatite C crónica no doente adulto com ARN-VHC detec… no soro, incluindo doentes com cirrose compensada e/ou doentes co-infectados por VIH clinicamente estáveis (ver ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização); …sidera-se 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 trata… previamente bem como em doentes que responderam previamente ao tratamento com interferão-alfa e que recidivaram após suspensão do tratamento. A monoterapia está indi… principalmente em caso de intolerância ou contra-indicação à ribavirina. **Posologia e modo de administração.** O tratamento só deverá ser iniciado por um médico com …iência 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 …icamento (RCM) da ribavirina. *Dose a administrar e duração do tratamento.* Hepatite B crónica: A dose e a duração do tratamento com Pegasys recomendadas na hepa… 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 …nica: 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, … via oral, ou em monoterapia. Na Tabela 1 indica-se a dose de ribavirina a utilizar em combinação com Pegasys. A dose de ribavirina deve ser administrada com alimentos. …ração 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, …ependentemente da carga viral, devem fazer 48 semanas de terapêutica. Os doentes infectados por VHC genótipo 2/3, independentemente da carga viral, devem fazer 24 sema… de terapêutica (ver a Tabela 1).

…ela 1. Recomendações Posológicas para a Terapêutica Combinada nos Doentes com VHC

…notipo	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
…otipo 1	180 microgramas	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semanas 48 semanas
…otipo 2/3	180 microgramas	800 mg	24 semanas

…geral, os doentes infectados com o genótipo 4 são considerados difíceis de tratar e os dados limitados (N=66) obtidos em ensaios clínicos são compatíveis com a posologia …conizada para o genótipo 1. Aquando da decisão da duração da terapêutica deve ser tida em consideração a existência de factores de risco adicionais. Nos doentes infectados …o genótipo 5 ou 6, também se deve considerar esta posologia. A duração recomendada da monoterapia com Pegasys é de 48 semanas. *Co-infecção por VHC e VIH.* A dose …mendada de Pegasys é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea, durante 48 semanas em monoterapia ou em combinação com 800 mili… ma de ribavirina, independentemente do genótipo. Não foi estudada a segurança e eficácia da terapêutica combinada com doses de ribavirina superiores a 800 miligrama diá… , nem com a duração inferior a 48 semanas. *Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta* A resposta virológica precoce, na semana 12, definida como diminuição de …g da carga viral ou como níveis não quantificáveis de ARN do VHC, demonstrou permitir prever a obtenção de resposta mantida (ver as Tabelas 2 e 8).

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

…notipo	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta mantida	Valor preditivo	Resposta na semana 12	Resposta mantida	Valor preditivo
…otipo 1	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
…otipo 2 e 3			100%			87%
…96)	3	3	(3/3)	93	81	(81/93)

…alor preditivo negativo para a resposta mantida em doentes tratados com Pegasys em monoterapia foi de 98%. Em doentes co-infectados por VHC e VIH, tratados com Pegasys …monoterapia ou em combinação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100% (130/130) ou 98% (83/85), respectivamente). Em doentes co… tados por VHC e VIH, a receber terapêutica combinada, foram observados valores preditivos positivos de 45% (50/110) para o genótipo 1, e de 70% (59/84) para o genótipo …

Ajuste posológico em caso de reacções adversas. Geral: Quando for necessário ajuste da dose, devido à ocorrência de reacções adversas moderadas a graves (clínicas … u laboratoriais) é geralmente adequada a redução inicial da dose para 135 microgramas. No entanto, em alguns casos, é necessário reduzir a dose para 90 microgramas ou 45 …rograma. Quando a reacção adversa diminuir de intensidade, pode considerar-se o aumento da dose até à dose original ou para valores próximos desta (ver Advertências e …dos indesejáveis). *Hematológicas (ver também a Tabela 3).* Recomenda-se a redução da dose se a contagem de neutrófilos for < 750/mm³. Para doentes com Contagem Absoluta Neutrófilos (CAN) < 500 /mm³, o tratamento deve ser suspenso até obtenção de valores de CAN > 1000 /mm³. O tratamento deve ser reiniciado com 90 microgramas de Pegasys …eve monitorizar-se a contagem de neutrófilos. Recomenda-se a diminuição da dose para 90 microgramas em caso de valores de contagem de plaquetas < 50 000/mm³. …comenda-se a suspensão do tratamento quando a contagem de plaquetas diminuir para valores < 25 000/mm³. As recomendações específicas para o controlo da anemia resul… te do tratamento são as seguintes: redução da dose de ribavirina para 600 miligramas/dia (200 miligramas de manhã e 400 miligramas à noite) caso se aplique uma das seguintes …ndições: (1) um doente sem doença cardiovascular significativa apresenta diminuição da hemoglobina para < 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl, ou (2) um doente com doença cardiovascular …abilizada que apresenta diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dl durante um período de 4 semanas de tratamento. Não se recomenda o retorno à dose original. A ribavirina deverá … descontinuada caso se verifique uma das seguintes condições: (1) um doente sem doença cardiovascular significativa apresenta diminuição, confirmada, da hemoglobina para …5 g/dl; (2) um doente com doença cardiovascular estabilizada mantém um valor de hemoglobina < 12 g/dl apesar de ter efectuado tratamento com dose reduzida durante 4 sema… s. Se a anomalia for revertida, a dose de ribavirina poderá ser retomada com 600 mg diárias, ou aumentada adicionalmente para 800 mg diárias de acordo com o parecer do médi… assistente. No entanto, não se recomenda a retoma da dose inicial.

…bela 3. Ajuste Posológico em caso de Reacção Adversa (Para mais informações consultar também o texto acima)

	Diminuição da ribavirina para 600 mg	Suspensão da ribavirina	Diminuição de Pegasys para 135/90/45 microgramas	Suspensão de Pegasys	Descontinuação da combinação
…ntagem …soluta de …ófilos			< 750 /mm³	< 500 /mm³	
…ntagem das …aquelas			< 50 000 /mm³ > 25 000 /mm³		< 25 000 /mm³
…moglobina …em doença …rdíaca	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
…moglobina …doença …rdíaca …abilizada	diminuição ≥ 2 g/dl durante 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas de tratamento com dose reduzida			

…o caso da intolerância à ribavirina, o tratamento com Pegasys em monoterapia deverá prosseguir. *Função hepática.* É comum a ocorrência de flutuações dos valores anormais …s testes da função hepática em doentes com hepatite C crónica. Tal como acontece com outros interferões alfa, observou-se aumento dos valores da ALT, para valores superio… s aos verificados no início do tratamento (BL) em doentes tratados com Pegasys incluindo em doentes com resposta virológica. Nos ensaios clínicos realizados na hepatite C crói… ca, observaram-se aumentos isolados dos valores da ALT (≥ 10x Limite Superior do Normal (LSN) ou ≥ 2x BL para doentes com um valor inicial da ALT ≤ 10x LSN) que se resol… eram sem alteração da dose, em 8 de 451 doentes tratados com a terapêutica combinada. Se o aumento dos valores da ALT for progressivo ou persistente, a dose deve ser ini… almente reduzida para 135 microgramas. Quando o aumento dos valores da ALT é progressivo, apesar da redução da dose, ou quando este aumento é acompanhado pelo aumen… da bilirrubina ou por evidência de descompensação hepática, a terapêutica deve ser descontinuada (ver Advertências). Em doentes com hepatite B crónica, não é raro ocorrerem …ações transitórias dos valores da ALT, por vezes excedendo 10 vezes o limite superior normal, e que poderão reflectir a eliminação imunomediada de hepatócitos infectados. O …amento não deve, normalmente, ser iniciado se os valores da ALT forem >10 vezes o limite superior normal. Durante as flutuações da ALT, deve considerar-se a continuação do …amento, com uma monitorização mais frequente da função hepática. Se a dose de Pegasys for reduzida ou o tratamento suspenso, este poderá ser reiniciado após a redução das …ações (ver Advertências). *Populações especiais: Idosos.* Não é necessário o ajuste da dose recomendada de 180 microgramas uma vez por semana, ao instituir a terapêutica …m Pegasys em doentes idosos (ver Propriedades farmacocinéticas). *Doentes com idade inferior a 18 anos:* A segurança e eficácia de Pegasys não foram estabelecidas nesta popu… ção. Pegasys está contra-indicado em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico como excipiente (ver Contra-indicações). *…entes com insuficiência renal:* Em doentes com insuficiência renal grave, deve utilizar-se uma dose inicial de 135 microgramas (ver Propriedades farmacocinéticas). …dependentemente da dose inicial, ou da grau de insuficiência renal, os doentes devem ser monitorizados e, caso ocorram reacções adversas, deverão ser efectuadas reduções da …se de Pegasys adequadas ao longo do tratamento. Doentes com insuficiência hepática Pegasys revelou ser eficaz e seguro em doentes com cirrose compensada (p. ex. Child-…gh A). Pegasys não foi avaliado em doentes com cirrose descompensada (p. ex. Child-Pugh B ou C ou varizes esofágicas hemorrágicas) (ver Contra-indicações). A classifica… o Child-Pugh divide os doentes em classes A, B e C, ou em "Ligeira", "Moderada" e "Grave", o que corresponde a uma pontuação de 5-6, 7-9 ou 10-15, respectivamente.

…aliação Modificada

…aliação	Grau de anomalia	Pontuação
…efalopatia	Inexistente	1
	Grau 1-2	2
	Grau 3-4*	3
…scite	Ausente	1
	Ligeira	2
	Moderada	3
…bilirrubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
…nidade SI = mmol/l	<34	1
	34-51	2
	>51	3
…albumina (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
…R	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

…pontuação segundo Trey, Burns e Saunders (1966)

…ontra-indicações: • Hipersensibilidade à substância activa, aos interferões alfa ou a qualquer um dos excipientes. • Hepatite auto-imune. • Insuficiência hepática grave ou …rose hepática descompensada. • Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico como excipiente. • História clínica de doença …rdíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver Advertências). • O início da terapêutica com Pegasys está contra-…dicado em doentes co-infectados por VHC e VIH, com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6. Para obter informação sobre as contra-indicações da ribavirina, caso Pegasys …a utilizado em combinação com ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. **Advertências e precauções especiais de utili…ação.** Caso Pegasys seja utilizado em combinação com a ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. Todos os doentes envoli… os em estudos da hepatite C crónica realizaram uma biópsia hepática antes da inclusão mas naigns casos (ou seja doentes com genótipo 2 ou 3) é possível proceder ao trata… ento sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as normas de tratamento actuais relativamente à necessidade de efectuar uma biópsia hepática antes do início do tra… amento. Nos doentes com valores de ALT normais, a progressão da fibrose ocorre, em média, mais lentamente do que nos doentes com ALT elevados. Este facto deve ser consi… erado conjuntamente com os outros factores que influenciam a decisão de tratar, ou não, como o genótipo do VHC, a idade, a presença de manifestações extrahepáticas, o risco e transmissão, etc. Os dados sobre eficácia e segurança em doentes co-infectados por VIH e VHC e com contagem de células CD4 abaixo das 200 be/mL são limitados (N = 51). …ssim, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com contagem de células CD4 baixas. *Análises laboratoriais realizadas antes e no decurso da terapêutica.* Antes do início a terapêutica com Pegasys, recomenda-se a realização de análises hematológicas e bioquímicas de rotina em todos os doentes. Os seguintes valores podem ser considerados …mo valores iniciais válidos para o início do tratamento: - Contagem de plaquetas ≥ 90 000/mm³; - Contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1500/mm³; - Função tiroideia controlada a forma adequada (TSH e T4). Após o início da terapêutica, devem realizar-se análises hematológicas nas 2ª e 4ª semanas e análises bioquímicas na 4ª semana. No decurso da …rapêutica devem-se realizar análises adicionais periodicamente. Nos ensaios clínicos, o tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número total de glóbulos brancos …da contagem absoluta de neutrófilos (CAN), manifestando-se habitualmente nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento (ver Efeitos Indesejáveis). Foram pouco fre… uentes diminuições progressivas após 8 semanas de terapêutica. Em ensaios clínicos realizados com Pegasys, a diminuição da CAN foi reversível após redução da dose ou sus… ensão da terapêutica (ver Posologia e modo de administração). O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número de plaquetas, retornando aos valores anteriores …o tratamento durante o período de observação após o tratamento (ver Efeitos Indesejáveis). Nalguns casos, pode ser necessária a alteração da dose (ver Posologia e modo de admi… istração). Nos ensaios clínicos, observou-se a ocorrência de anemia (hemoglobina < 10 g/dl) em até 15% dos doentes com hepatite C crónica, submetidos a terapêutica combi… ada com Pegasys e ribavirina. A frequência de ocorrência depende da duração do tratamento e da dose de ribavirina (ver Efeitos Indesejáveis, Tabela 4). O risco de desenvolver …emia é superior na população feminina de doentes. Tal como acontece com outros interferões, deve-se ter precaução aquando da administração de Pegasys em combinação com …utros fármacos potencialmente mielossupressores. *Sistema endócrino:* Foi relatada a ocorrência de alterações da função tiroideia ou o agravamento de distúrbios da tiróide pree… istentes com a utilização de interferões alfa, incluindo Pegasys. Antes de iniciar a terapêutica com Pegasys deve-se proceder à determinação dos níveis de TSH e T4. O tratamen… to com Pegasys pode ser iniciado ou continuado se os níveis de TSH puderem ser mantidos dentro dos valores normais por meio de medicação. Caso o doente desenvolva sinto… mas clínicos consistentes com uma possível disfunção da tiróide, os níveis de TSH deverão ser determinados no decurso da terapêutica (ver Efeitos indesejáveis). Tal como acon… tece com outros interferões, observou-se hipoglicemia, hiperglicemia e diabetes mellitus em doentes tratados com Pegasys (ver Efeitos indesejáveis). *Psiquiátricos e do Sistema Nervoso Central (SNC):* Em doentes com doença psiquiátrica grave ou com história clínica de doença psiquiátrica grave, se o tratamento com Pegasys for considerado necessário, este apenas deve ser iniciado após estar assegurado o diagnóstico individual adequado e o controlo terapêutico da doença psiquiátrica. Nalguns doentes foram observados efeitos graves no SNC, em particular depressão, pensamentos suicidas e tentativa de suicídio, durante a terapêutica com interferão ou peginterferão alfa. Foram observados outros efeitos no SNC, com o interferão e o peginterferão alfa, incluindo comportamento agressivo, confusão e alterações do estado mental. Se durante a terapêutica com Pegasys, os doentes desenvolverem problemas psiquiátricos ou do SNC, incluindo depressão clínica, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos doentes, devido à gravidade potencial destes efei… tos indesejáveis. Descontinuar a terapêutica com Pegasys, se os sintomas persistirem ou se agravarem (ver Efeitos indesejáveis). *Sistema cardiovascular.* Hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e enfarte do miocárdio (fim são associados à terapêutica com interferão alfa, incluindo Pegasys. Recomenda-se que os doentes com anomalias cardíacas preexistentes efectuem um electrocardiograma antes de iniciar a terapêutica com Pegasys. Se se observar agravamento da função cardio… vascular a terapêutica deverá ser suspensa ou descontinuada. Em doentes com doença cardiovascular, a anemia pode requerer diminuição da dose ou descontinuação da ribavi… na (ver Posologia e modo de administração). *Função hepática.* Em doentes que apresentem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, deve-se descontinuar o tratamento com Pegasys. Tal como acontece com outros interferões alfa, observou-se aumento dos valores da ALT para valores superiores aos do início do tratamento, em doentes tratados com Pegasys, incluindo doentes com resposta viral. Quando o aumento dos valores da ALT é progressivo e clinicamente significativo, apesar da redução da dose, ou quando este aumento é acompanhado pelo aumento da bilirrubina directa, a terapêutica deve ser descontinuada (ver Posologia e modo de administração). Na hepatite B, contrariamente à hepatite C, as exacerbações da doença durante a terapêutica não são invulgares e caracterizam-se pelo aumento transitório e potencialmente significativo dos valores séricos de ALT. Nos ensaios clínicos em doentes com VHB, tratados com Pegasys, a flutuação marcada das transaminases foi acompanhada por alterações ligeiras noutros parâmetros da função hepática, sem evidência de descompensação hepática. Em, aproximadamente, metade dos casos em que as flutuações excederam 10 vezes o limite superior normal, a dose de Pegasys foi reduzida ou o tratamento suspenso, até redução da elevação das transaminases. Nos restantes casos, a terapêutica manteve-se inalterada. Recomenda-se a monitorização mais frequente da função hepática em todas as situações. *Hipersensibilidade.* Raramente, observou-se reacção de hipersensibilidade aguda grave (p.ex. urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) durante a terapêutica com interferão alfa. Se tal acontecer, a terapêutica deverá ser descontinuada e deverá instituir-se imediatamente terapêutica adequada. Os exantemas transitórios não exigem a interrupção do tratamento. *Doença auto-imune.* O desenvolvimento de auto-anticorpos e de distúrbios auto-imunes tem sido relatado durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de distúrbios auto-imunes podem apresentar risco acrescido. Os doentes com sinais ou sintomas compatíveis com distúrbios auto-imunes devem ser avaliados cuidadosamente e deve reavaliar-se o benefício-risco de prosseguir a terapêutica com interferão (ver também Sistema endócrino em Advertências e Efeitos indesejáveis). *Febre.* Embora a febre possa estar associada ao síndroma gripal, frequentemente relatado durante a terapêutica com interferão, devem excluir-se outras causas de febre persistente, particularmente infecções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), em especial em doentes com neutropenia. *Alterações oculares.* Tal como acontece com outros interferões, foram relatados raramente casos de retinopatia, incluindo hemorragia da retina, manchas algodonosas, edema papilar, neuropatia óptica e obstrução de artérias ou veias da retina que podem resultar em perda da visão, com a terapêutica com Pegasys. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes do início do tratamento. Os doentes que se queixem de diminuição ou perda da acuidade visual ou do campo visual deverão ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oftalmológicos periódicos durante a terapêutica com Pegasys, em doentes com alterações oculares preexistentes (p.ex. diabetes mellitus ou com retinopatia hipertensiva). O tratamento com Pegasys deverá ser descontinuado em doentes que desenvolvam perturbações oftalmológicas ou nos quais estes efeitos se agravem. *Alterações pulmonares.* Tal como acontece com outros interferões alfa, durante a terapêutica com Pegasys foram relatados sintomas pulmonares, incluindo dispneia, infiltrado pulmonar, pneumonia e pneumonite. Se existirem indícios de infiltrado pulmonar persistente ou inexplicado ou de insuficiência pulmonar o tratamento deverá ser descontinuado. *Afecções da pele.* Raramente, a utilização de interferões alfa tem sido associada a exacerbação ou aparecimento de psoríase e sarcoidose. Pegasys deve ser utilizado com precaução em doentes com psoríase e, em caso de aparecimento ou agravamento de lesões psoriáticas, deverá considerar-se a descontinuação da terapêutica. *Transplantação:* A segurança e eficácia do tratamento de Pegasys em doentes com transplante hepático não foi estabelecida. *Co-infecção por VHC e VIH.* Recomenda-se a consulta dos Resumos das Características dos Medicamentos antiretrovíricos, utilizados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, para conhecimento e controlo 1) da toxicidade associada a cada medicamento e 2) da possível sobreposição de toxicidade com Pegasys associado ou não a ribavirina. No estudo NR15961, a incidência de pancreatite e/ou acidose láctica em doentes concomitantemente tratados com estavudina e interferão, associado ou não a ribavirina, foi de 3% (12/398). Os doentes co-infectados por VHC e VIH e submetidos a Terapêutica Antiretrovírica de Elevada Eficácia (HAART) podem apresentar risco acrescido de desenvolver acidose láctica. Por conseguinte, deve-se ter precaução ao associar Pegasys e ribavirina ao tratamento HAART (ver o RCM da ribavirina). Os doentes co-infectados com cirrose em estado avançado e submetidos a HAART podem também apresentar risco aumentado de descompensação hepática e, possivelmente, morte, se forem tratados com interferões, incluindo Pegasys, em combinação com ribavirina. Nos doentes co-infectados com cirrose, as variáveis basais que podem estar associadas a descompensação hepática incluem: a bilirrubina sérica aumentada, hemoglobina baixa, valores elevados de fosfatase alcalina, ou contagem de plaquetas baixa e tratamento com didanosina (ddI). Os doentes co-infectados devem ser cuidadosamente monitorizados, avaliando-se a sua pontuação na escala de Child-Pugh no decurso do tratamento, e a terapêutica deverá ser imediatamente descontinuada se a sua pontuação na escala de Child-Pugh for igual ou superior a 7. **Interacções medicamentosas e outras formas de interacção.** Os estudos de interacção só foram realizados em adultos. A administração de 180 microgramas de Pegasys, uma vez por semana, durante 4 semanas, em indivíduos saudáveis do sexo masculino, não mostrou ter qualquer efeito no perfil farmacocinético da metenitolina, dapsona, debrisoquina e da fotobutamida, o que sugere que Pegasys não tem efeito na actividade metabólica *in vivo* das isoenzimas 3A4, 2D9, 2C19 e 2D6 do citocromo P450. No mesmo estudo, observou-se um aumento de 25% na AUC da teofilina (marcador da actividade do citocromo P450 1A2), o que demonstra que Pegasys é um inibidor da actividade do citocromo P450 1A2. Devem monitorizar-se as concentrações séricas da teofilina e devem fazer se ajustes adequados da dose de teofilina para doentes a tomar teofilina e Pegasys concomitantemente. É provável que a interacção entre a teofilina e Pegasys seja máxima após mais de 4 semanas de terapêutica com Pegasys. Os resultados de sub-estudos de farmacocinética de ensaios principais de fase III demonstraram a ausência de interacção farmacocinética da famivudina com o Pegasys em doentes infectados por VHB e do Pegasys com a ribavirina, em doentes infectados por VHC. *Doentes co-infectados por VHC e VIH.* Não foi observada evidência de interacção medicamentosa em 47 doentes co-infectados por VHC e VIH, que completaram um substudo farmacocinético de 12 semanas, para avaliar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou stavudina). No entanto, devido à elevada variabilidade, os intervalos de confiança são muito alargados. A exposição plasmática à ribavirina pareceu não ser afectada pela administração concomitante de nucleósidos inibidores da transcriptase reserva (NITRs). A co-administração de ribavirina e didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou ao seu metabolito activo (5´-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada, *in vitro*, quando a didanosina é co-administrada com a ribavirina. Foram reportados casos de insuficiência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite, e hiperlactatemia/acidose láctica sintomática, com a adição da ribavirina. **Gravidez e aleitamento.** Não existem dados adequados sobre a utilização do peginterferão alfa-2a na mulher grávida. Estudos realizados com interferão alfa-2a no animal revelaram a existência de toxicidade a nível da reprodução (ver Segurança pré-clínica) desconhecendo-se o risco potencial para o Homem. Pegasys apenas deverá ser utilizado durante a Gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto. Desconhece-se se os componentes do medicamento são excretados no leite humano. O aleitamento deve ser descontinuado antes de iniciar o tratamento, devido ao seu potencial para desencadear reacções adversas no lactente. *Uso com a ribavirina:* Demonstrou-se a existência de efeitos teratogénicos e/ou embriotóxicos significativos em todas as espécies animais expostas à ribavirina. A terapêutica com ribavirina está contra-indicada na mulher grávida. Deve ter-se extrema precaução em evitar a gravidez nas doentes do sexo feminino ou nas parceiras de doentes do sexo masculino tratados com Pegasys em combinação com ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil e os seus parceiros devem usar um método contraceptivo eficaz, cada um, durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Os doentes do sexo masculino e as suas parceiras devem usar um método contraceptivo eficaz, cada um, durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.** Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que desenvolvam tonturas, confusão, sonolência ou fadiga devem ser advertidos para evitar conduzir ou utilizar máquinas. **Efeitos indesejáveis.** *Experiência obtida nos ensaios clínicos:* A frequência e gravidade das reacções adversas mais comuns ocorridas com Pegasys são semelhantes às relatadas com o interferão alfa-2a. As reacções adversas mais frequentemente relatadas com 180 microgramas de Pegasys foram, na maior parte dos casos, de natureza ligeira a moderada e foram controladas sem necessidade de alterar a posologia ou descontinuar a terapêutica. *Hepatite B Crónica.* Em ensaios clínicos de 48 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento, o perfil de segurança de Pegasys na hepatite B crónica foi semelhante ao observado na hepatite C crónica; no entanto, a frequência das reacções adversas reportadas foi notavelmente inferior na HBC (ver Tabela 5). 88% dos doentes tratados com Pegasys apresentaram reacções adversas, comparativamente com 53% dos doentes do grupo comparador, tratado com lamivudina. Durante os ensaios clínicos, 6% dos doentes tratados com Pegasys e 4% dos doentes tratados com lamivudina apresentaram acontecimentos adversos graves. 5% dos doentes abandonaram o tratamento com Pegasys devido aos acontecimentos adversos ou a alterações laboratoriais, enquanto que, menos de 1% abandonou o tratamento com lamivudina, por razões de segurança. As taxas de abandono dos doentes com cirrose foram semelhantes às da população global de doentes, em cada um dos grupos de tratamento. *Hepatite C Crónica. Doentes co-infectados por VHC e VIH.* Nos doentes co-infectados por VHC e VIH, o perfil de acontecimentos clínicos adversos reportados com Pegasys em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, foi semelhante ao observado nos doentes mono-infectados por VHC (ver Tabela 4 e 5). O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição da contagem absoluta de células CD4+, nas primeiras 4 semanas, sem redução da percentagem de células CD4+. A diminuição da contagem de células CD4+ foi reversível, após redução da dose ou interrupção da terapêutica. A utilização de Pegasys não teve impacto negativo, observável, no controlo da viremia do VIH, durante a terapêutica e no período de seguimento. Em doentes co-infectados com contagem de células CD4+ < 200/µl, os dados de segurança disponíveis são limitados (N=31). A Tabela 4 resume os dados de segurança relativos a diversos regimes de tratamento de Pegasys em associação com a ribavirina, nos doentes com VHC e co-infectados por VHC e VIH.

Tabela 4. Resumo de Segurança dos Regimes Terapêuticos com a Associação de Pegasys e Ribavirina nos Doentes com VHC e Co-infectados por VHC-VIH

	Mono-infecção VHC Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 semanas	Mono-infecção VHC Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas	Co-infecção VHC e VIH Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 48 semanas
Acontecimentos adversos graves	3%	11%	17%
Anemia (hemoglobina < 10g/dl)	3%	15%	14%
Modificação da dose de ribavirina	19%	39%	37%
Abandono prematuro devido a acontecimentos adversos	4%	10%	12%
Abandono prematuro devido a alteração dos valores laboratoriais	1%	3%	3%

Tabela 5. Efeitos Indesejáveis (Incidência ≥ 10% em qualquer Grupo de Tratamento) nos Doentes Infectados por VHB ou VHC

Sistema corporal	VHB Pegasys* 180 mcg 48 semanas N=448	VHC Pegasys 180 mcg 48 semanas N=827	VHC Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 semanas N=297	VHC Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas N=887	VHC IFN alfa-2b 3 MUI e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas N=443	VHC-VIH Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 48 semanas N=288
	%	%	%	%	%	%
Metabolismo e nutrição						
Anorexia	13	16	20	27	26	23
Diminuição de peso	4	5	2	7	10	16
Distúrbios neuro-psiquiátricos						
Cefaleias	23	52	48	47	49	35
Insónias	6	20	30	32	37	19
Irritabilidade	3	17	28	24	27	15
Depressão	4	18	17	21	28	22
Tonturas	6	14	13	15	14	7
Diminuição da concentração	2	9	8	10	13	2
Ansiedade	3	6	8	6	12	8
Distúrbios respiratórios						
Dispneia	1	5	11	13	14	7
Tosse	2	4	8	13	7	3
Distúrbios Gastrintestinais						
Náuseas	6	24	29	28	28	24
Diarreia	6	16	15	14	10	16
Dor abdominal	4	15	9	10	9	7
Pele						
Alopécia	17	22	25	24	33	10
Prurido	6	12	25	21	18	5
Dermatite	<1	9	15	16	13	1
Pele seca	1	5	13	12	13	4

Musculosqueléticos						
Mialgia	26	37	42	38	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	30	30	25	34	16
Reacção no local da injecção	7	22	28	21	15	10
Astenia	11	7	18	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% - 5%	Frequentes <5% -1%	Acontecimentos adversos graves, Pouco frequentes a Raros <1% - <0,1%
Infecções e infestações	herpes simplex, infecção do tracto respiratório superior, bronquite, candidíase oral		infecção cutânea, pneumonia, otite externa, endocardite
Neoplasias benignas e malignas			neoplasia hepática
Doenças do sangue e do sistema imunitário		anemia, linfadenopatia, trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário			púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica, tiroidite psoríase, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, sarcoidose, anafilaxia
Doenças endócrinas		hipotiroidismo, hipertiroidismo	diabetes
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do humor, distúrbios emocionais	nervosismo, diminuição da libido, agressividade	pensamentos suicidas, suicídio perturbação psicótica, alucinações
Doenças do sistema nervoso	Diminuição da memória	alterações do paladar, fraqueza, parestesia, hipoestesia, tremores, enxaqueca, sonolência hiperestesia, pesadelos, síncope	neuropatia periférica, coma
Afecções oculares		visão turva, inflamação ocular, xeroftalmia, dor ocular	ulceração da córnea, retinopatia, alterações vasculares da retina, hemorragia na retina, papiledema, neuropatia óptica, perda de visão
Afecções do ouvido e do labirinto		vertigens, otalgia	Perda da audição
Cardiopatias		palpitações, edema periférico, taquicardia	arritmia, taquicardia supraventricular, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, angina, pericardite, enfarte do miocárdio
Vasculopatias		rubor	hemorragia cerebral, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		garganta inflamada, dispneia de esforço, epistaxis, nasofaringite, congestão sinusal, rinite, congestão nasal	sibilos, pneumonite intersticial com desenlace fatal, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	vómitos, boca seca, dispepsia	ulceração bucal, flatulência, hemorragia gengival, estomatite, disfagia, glossite	úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, reacção pancreática reversível (ou seja, aumento das lipases/ amilases com ou sem dor abdominal)
Afecções hepatobiliares			insuficiência hepática, disfunção hepática, estealose hepática, colangite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	exantema, aumento da sudação	eczema, suores nocturnos, psoríase, reacção de fotossensibilidade, urticária, afecções cutâneas	angioedema
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	lombalgia	Cãibras musculares, dor cervical, dor músculoesquelética, dor óssea, artrite, fraqueza muscular	miosite
Doenças dos órgãos genitais e da mama		impotência	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		mal-estar, letargia, dor torácica, afrontamentos, sede, síndroma do tipo gripal	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			sobredosagem

Muito raramente, os interferões alfa, incluindo Pegasys, em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, podem estar associados a pancitopenia, incluindo anemia aplástica. Entre ≥ 1% a ≤ 2% dos doentes co-infectados por VHC-VIH, que receberam terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina, foram reportados outros efeitos indesejáveis: hiperlactatemia/acidose lática, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, zumbidos, dor faringolaríngea, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria. Valores laboratoriais: O tratamento com Pegasys foi associado a valores laboratoriais anómalos: aumento da ALT, aumento da bilirrubina, alterações dos valores dos electrólitos (hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglicemia, hipoglicemia e triglicerídos elevados (ver Advertências). Com a terapêutica de Pegasys, quer em monoterapia quer em combinação com a ribavirina, verificou-se um aumento dos valores de ALT em até 2% dos doentes, que levaram à alteração da dose ou à descontinuação do tratamento. O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição dos valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia e hemoglobina) que, normalmente, melhoraram com a alteração da posologia voltando aos valores iniciais antes do tratamento em 4-8 semanas após a suspensão da terapêutica (ver Posologia e modo de administração e Advertências). Observou-se neutropenia moderada (CAN 0,749 - 0,5 x 10⁹/l) e grave (CAN < 0,5 x 10⁹/l) em 24% (216/887) e 5% (41/887), respectivamente, dos doentes tratados com 180 microgramas de Pegasys e 1000/1200 miligrama de ribavirina durante 48 semanas. *Anticorpos anti-interferão*: 1-5% dos doentes tratados com Pegasys desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-interferão. Como com os outros interferões, na hepatite B crónica foi observada uma incidência superior de anticorpos neutralizantes. No entanto, em nenhuma das patologias, este facto foi relacionado com a ausência de resposta terapêutica. *Função tiroideia*: O tratamento com Pegasys foi associado a alterações clinicamente significativas nos valores dos parâmetros laboratoriais da tiróide que exigiram intervenção clínica (ver Advertências). A frequência das alterações observadas (4,9%) em doentes em tratamento com Pegasys/ribavirina (NV 15801) é semelhante à observada com outros interferões. *Valores laboratoriais em doentes co-infectados por VHC e VIH*: Embora a toxicidade hematológica como neutropenia, trombocitopénia e anemia tenha ocorrido mais frequentemente nos doentes VHC-VIH, a maioria do casos puderam ser controlados por modificação da dose ou com a utilização de factores de crescimento; não foi frequente requerem a descontinuação permatura do tratamento. A diminuição de CAN para níveis inferiores a 500 células/mm³ foi reportada em 13% e 11% dos doentes a receberem Pegasys em monoterapia e em combinação, respectivamente. A diminuição de plaquetas para valores inferiores a 50000/mm³ foi reportada em 10% e 8% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia e em combinação, respectivamente. Anemia (hemoglobina < 10g/dL) foi reportada em 7% e 14% dos doentes tratados em monoterapia ou com a terapêutica combinada, respectivamente. Sobredosagem: Foram relatados casos de sobredosagem que envolveram a administração de duas injecções em dias consecutivos (em vez do intervalo semanal) até injecções diárias durante 1 semana (ou seja, 1260 microgramas/semana). Nenhum destes doentes apresentou eventos fora do vulgar, graves ou limitantes do tratamento. Nos ensaios clínicos do carcinoma das células renais e da leucemia mielóide crónica foram administradas doses semanais até 540 e 630 microgramas, respectivamente. Os efeitos tóxicos limitantes da dose foram a fadiga, o aumento das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia, consistentes com a terapêutica com interferão. Propriedades farmacodinâmicas: Grupo farmacoterapêutico: Agente imunoestimulante/citoquina, código ATC: L03A B11. A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com o interferão alfa-2a forma um interferão alfa-2a peguilado (peginterferão alfa-2a). Pegasys possui as propriedades antivírica e antiproliferativa in vitro características do interferão alfa-2a. Os níveis de ARN do VHC diminuem de forma bifásica nos doentes com hepatite C que respondem ao tratamento com 180 micrograma de Pegasys. A primeira fase de diminuição ocorre 24 a 36 horas após a administração da primeira dose de Pegasys, a que se segue a segunda fase de diminuição que prossegue nas 4 a 16 semanas seguintes em doentes que obtiveram resposta mantida. A ribavirina não teve efeito significativo na cinética viral inicial, nas primeiras 4 a 6 semanas, em doentes tratados com a combinação de peginterferão alfa-2a e ribavirina ou com interferão alfa. *Hepatite B Crónica*: *Resultados dos ensaios clínicos*: Em todos os ensaios clínicos foram recrutados doentes com hepatite B, que apresentavam replicação viral activa, medida pelo ADN do VHB, valores de ALT elevados e biópsia hepática consistente com hepatite crónica. O ensaio WV16240 recrutou doentes AgHBe positivos, enquanto o ensaio WV16241 recrutou doentes AgHBe negativos e anti-HBe positivos. Em ambos os estudos a duração do tratamento foi de 48 semanas, com um período de seguimento, sem tratamento, de 24 semanas. Ambos os estudos compararam Pegasys mais placebo, com Pegasys mais lamivudina, com lamivudina isolada. Nestes ensaios clínicos não foram incluídos doentes co-infectados por VHB-VIH. As taxas de resposta no final do período de seguimento, dos dois ensaios, são apresentadas na Tabela 7. No ensaio clínico WV16240, os objectivos primários de eficácia foram a seroconversão do AgHBe e o ADN-VHB inferior 10⁴ cópias/ml. No ensaio clínico WV16241, os objectivos primários de eficácia foram a normalização da ALT e o ADN-VHB inferior a 2 x 10⁴ cópias/ml. O ADN do VHB foi avaliado pelo teste COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (limite de detecção de 200 cópias/ml). Um total de 263/1351 (21%) dos doentes apresentavam fibrose avançada ou cirrose, e 85/1351 (6%) dos doentes tinham cirrose. Não se verificou diferença na taxa de resposta destes doentes em relação aos que não apresentavam fibrose avançada ou cirrose.

Tabela 7. **Resposta Serológica, Virológica e Bioquímica na Hepatite B Crónica**

	AgHBe positivo Ensaio WV16240			AgHBe negativo / anti-HBe positivo Ensaio WV16241		
Parâmetros da resposta	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg & Lamivudina 100 mg (N=271)	Lamivudina 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg & Lamivudina 100 mg (N=179)	Lamivudina 100 mg (N=181)
Seroconversão AgHBe	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Resposta ADN do VHB*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalização da ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Seroconversão AgHBs	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

** Nos doentes AgHBe-positivo: ADN do VHB < 105 cópias/ml / Nos doentes AgHBe-negativo (anti-HBe-positivo): ADN do VHB < 2 x 10⁴ cópias/ml*

 # valor de p (vs. lamivudina) < 0,01 (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado)

A resposta histológica foi semelhante nos três grupos de tratamento, em cada um dos estudos, contudo os doentes que apresentavam uma resposta mantida, 24 semanas após o final do tratamento, tinham uma probabilidade maior de apresentarem, também, uma melhoria histológica. Todos os doentes que completaram os ensaios clínicos de fase III foram elegíveis para um ensaio de seguimento de longa duração (WV16666). Nos doentes que receberam Pegasys em monoterapia, no ensaio WV16240 e que entraram no ensaio de seguimento de longa duração, a taxa de seroconversão AgHBe mantida 12 meses após o final da terapêutica foi de 48% (73/153). Nos doentes que receberam Pegasys em monoterapia, no ensaio WV16241, a taxa de resposta do ADN-VHB e de normalização da ALT, 12 meses após o final do tratamento foi de 42% (41/97) e de 59% (58/99), respectivamente. *Hepatite C crónica*. *Flexibilidade da resposta*: Consultar a Tabela 2 na secção Posologia e modo de administração. *Dose-resposta em monoterapia*: Numa comparação directa com a dose de 90 microgramas, a dose de 180 microgramas foi associada a um número superior de respostas virológicas mantidas em doentes com cirrose, mas num estudo em doentes não cirróticos obtiveram-se resultados muito semelhantes com doses de 135 e 180 microgramas. *Ensaios clínicos para confirmação*: Em todos os ensaios clínicos foram recrutados doentes que não tinham sido anteriormente submetidos a terapêutica com interferão, com hepatite C crónica confirmada por níveis serológicos quantificáveis de ARN do VHC, níveis aumentados de ALT (com excepção do ensaio clínico NR16071) e biópsia hepática colestante com hepatite crónica. O ensaio NV15496 recrutou doentes especificamente com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou manifesta para cirrose (cerca de 20%). O ensaio NR15961 incluiu apenas doentes co-infectados por VHC e VIH (ver Tabela 10). Estes doentes apresentavam infecção por VIH clinicamente estável e valor médio da contagem de células T CD4 era aproximadamente 600 cél/ml. Encontram-se a decorrer ensaios clínicos em doentes não-respondedores e em doentes que recidivaram. Consulte as Tabelas 8, 9 e a Tabela 10, para obter informações sobre os regimes de tratamento, a duração da terapêutica e os resultados do ensaio, nos doentes mono-infectados por VHC e nos doentes co-infectados por VHC e VIH, respectivamente. A resposta virológica foi definida como a não detecção do ARN do VHC pelo teste COBAS AMPLICOR HCV, versão 2.0 (limite de detecção de 100 copies/ml equivalente a 50 Unidades Internacionais/ml) e resposta mantida como ausência negativa, aproximadamente 6 meses após o final da terapêutica.

Tabela 8. Resposta Virológica em Doentes Infectados por VHC

	Pegasys em Monoterapia				Pegasys em Terapêutica Combinada			
	Cirróticos e não cirróticos		Cirróticos		Cirróticos e não cirróticos			
	Estudos NV15496 + NV15497 + NV15801		Estudo NV15495		Estudo NV15942	Estudo NV15801		
	Pegasys 180 mcg	Interferão alfa-2a 6 MUI/3 MUI e 3 MUI	Pegasys 180 mcg	Interferão alfa-2a 3 MUI	Pegasys 180 mcg	Pegasys 180 mcg	Interferão alfa-2b 3 MUI	
					e Ribavirina 1000 /1200 mg	e Ribavirina 1000 /1200 mg	e Ribavirina 1000 /1200 mg	
	(N=701) 48 semanas	(N=478) 48 semanas	(N=87) 48 semanas	(N=88) 48 semanas	(N=436) 48 semanas	(N=453) 48 semanas	(N=444) 48 semanas	
Resposta no final do tratamento	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%	
Resposta mantida global	26 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**	

**IC 95% para a diferença: 11% a 33% valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,001*

***IC 95% para a diferença: 3% a 16% valor de p (teste de Cochran Mantel Haenszel estratificado) = 0,003*

A resposta virológica dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia e com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral, encontram-se resumidas na nas Tabelas 9 e 10, para os doentes mono-infectados por VHC e para os doentes co-infectados por VHC e VIH, respectivamente. Os resultados do ensaio NV15942 constituem o fundamento para a recomendação de um regime terapêutico com base no genótipo (ver a Tabela 1) A diferença entre os regimes terapêuticos não foi, em geral, influenciada pela carga viral nem pela presença/ausência de cirrose; assim, as recomendações terapêuticas para os genótipos 1, 2 ou 3 são independentes destas características de base.

Tabela 9. **Resposta Virológica Mantida, com base no Genótipo e na Carga Viral, após Terapêutica Combinada de Pegasys e Ribavirina em Doentes Infectados por VHC**

	Ensaio NV15942				Ensaio NV15801	
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 24 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas	Interferão alfa-2b 3 MIU e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas
Genótipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Reduzida carga viral	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Elevada carga viral	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genótipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/143)	79% (76/96)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Reduzida carga viral	85% (52/62)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Elevada carga viral	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genótipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

** 180 mcg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 48 semanas vs. 180 mcg de Pegasys e 800 mg de ribavirina, 48 semanas: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17) valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,020*

** 180 mcg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 48 semanas vs. 180 mcg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 24 semanas: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46) valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,002.*

A maior eficácia de Pegasys comparativamente com a do interferão alfa-2a foi também demonstrada em termos da resposta histológica, incluindo em doentes com cirrose e/ou co-infectados pelo VHC e VIH.

Doentes co-infectados por VHC e VIH:

Tabela 10. Resposta Virológica Mantida, com base no Genótipo e na Carga Viral, após Terapêutica Combinada de Pegasys e Ribavirina em Doentes Co-infectados por VHC e VIH

	Ensaio clínico NR15961		
	Interferão alfa-2a 3 MUI e Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys 180 mcg e Placebo 48 semanas	Pegasys 180 mcg Ribavirina 800 mg 48 semanas
Todos os doentes	12% (33/265)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genótipo 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Reduzida carga viral	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Elevada carga viral	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genótipo 2/3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Reduzida carga viral	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Elevada carga viral	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

** 180 mcg de Pegasys e 800 mg de ribavirina vs. 3MUI de Interferão alfa-2a e 800 mg de ribavirina: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 5,40 (3,42 a 8,54), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0001*

** 180 mcg de Pegasys e 800 mg de ribavirina vs. 180 mcg de Pegasys. Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 2,89 (1,93 a 4,32) valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0001*

** 3MUI de Interferão alfa-2a e 800 mg de ribavirina vs. 180 mcg de Pegasys: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 0,53 (0,33 a 0,85), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0084.*

Doentes infectados por VHC e com ALT normal: No ensaio clínico NR16071 os doentes infectados por VHC, com valores de ALT normais, foram aleatorizados para receber 180 microgramas/semana de Pegasys e 800 miligrama/dia de ribavirina, durante 24 ou 48 semanas, seguidas de um período de observação, sem tratamento, de 24 semanas, ou para o grupo de doentes que não recebeu tratamento, e foram monitorizados durante 72 semanas. As RVMs reportadas nos grupos de tratamento deste ensaio foram semelhantes às reportadas nos grupos correspondentes do ensaio NV15942. Propriedades farmacocinéticas. Após a administração de uma única injecção subcutânea de Pegasys 180 microgramas a indivíduos saudáveis, as concentrações séricas de peginterferão alfa-2a são mensuráveis em 3 a 6 horas. Em 24 horas, é atingida cerca de 80% da concentração sérica máxima. A absorção de Pegasys é mantida com as concentrações séricas máximas atingidas em 72 a 96 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta do Pegasys é de 84% sendo semelhante à observada com o interferão alfa-2a. O peginterferão alfa-2a encontra-se predominantemente na corrente sanguínea e no fluído extracelular, tal como se pode verificar pelo volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vd) de 6 a 14 litros, no Homem, após administração intravenosa. Nos estudos de balanço de massa, distribuição tecidular e autoradioluminografia de corpo inteiro, realizados no rato, verifica-se que o peginterferão alfa-2a para além de se encontrar em concentração elevada no sangue se distribui no fígado, rim e medula. O metabolismo de Pegasys não está totalmente caracterizado. No entanto, estudos realizados no rato indicam que o rim é um dos principais órgãos de excreção das substâncias radiomarcadas. No Homem, a depuração sistémica do peginterferão alfa-2a é cerca de 100 vezes menor que a do interferão alfa-2a padrão. Após administração intravenosa, a semi-vida terminal do peginterferão alfa-2a é de aproximadamente 60 a 80 horas, comparativamente com valores de 3-4 horas para o interferão padrão. A semi-vida terminal é superior após administração subcutânea (50 a 130 horas). A semi-vida terminal pode reflectir não apenas a fase de eliminação do composto, mas também a absorção sustentada de Pegasys. Em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B ou C crónicas, observam-se aumentos da exposição ao Pegasys proporcionais à dose, após administração uma vez por semana. Em doentes com hepatite B ou C crónicas, as concentrações séricas de peginterferão alfa-2a acumulam-se 2 a 3 vezes, após 6 a 8 semanas de administração uma vez por semana, comparativamente com os valores da dose única. Não se verifica acumulação adicional após 8 semanas de administração uma vez por semana. A taxa concentração máxima/concentração no vale, após 48 semanas de tratamento, é de cerca de 1,5 a 2. As concentrações séricas de peginterferão alfa-2a mantêm-se ao longo de uma semana completa (168 horas). *Doentes com insuficiência renal*: A insuficiência renal está associada a uma ligeira diminuição na ClF e a um prolongamento da semi-vida. Em doentes (n=3) com Clcrea entre 20 e 40 ml/min, o valor médio da ClF diminui em 25%, comparativamente com doentes com função renal normal. Em doentes com insuficiência renal grave, submetidos a hemodiálise, verifica-se uma diminuição de 25% a 45% na depuração e doses de 135 micrograma resultam numa exposição similar à originada por doses de 180 micrograma em doentes com função renal normal (ver Posologia e modo de administração). *Sexo*: Os parâmetros farmacocinéticos de Pegasys, após injecção subcutânea única, foram comparáveis entre os indivíduos saudáveis do sexo masculino e do sexo feminino. *Idosos*: Em indivíduos com mais de 62 anos, a absorção de Pegasys, após injecção subcutânea única de 180 micrograma, foi atrasada, embora se tenha mantido, relativamente à dos indivíduos jovens saudáveis (tmax de 115 horas *versus* 82 horas; indivíduos com mais de 62 anos *versus* jovens, respectivamente). A AUC aumentou ligeiramente (1663 versus 1295 ng h/ml) embora as concentrações máximas (9,1 versus 10,3 ng/ml) fossem semelhantes nos indivíduos com idade superior a 62 anos. Com base na exposição ao fármaco, na resposta farmacodinâmica e na tolerabilidade, não é necessária uma dose menor de Pegasys em doentes geriátricos (ver Posologia e modo de administração). *Insuficiência hepática*. A farmacocinética de Pegasys foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B ou C. Observou-se uma exposição e perfil farmacocinético comparáveis em doentes cirróticos (Grau A de Child-Pugh) e não cirróticos. *Local de administração*: A administração subcutânea de Pegasys deve efectuar-se apenas no abdómen ou na coxa uma vez que a exposição da absorção baseada na AUC foi cerca de 20-30% superior após injecção no abdómen ou na coxa. Nos ensaios, a exposição ao Pegasys foi menor após administração no braço comparativamente com a administração no abdómen ou na coxa. **Dados de segurança pré-clínica**. Os estudos não-clínicos toxicológicos realizados com Pegasys foram limitados devido à especificidade da resposta das espécies aos interferões. Os estudos de toxicidade aguda e crónica foram realizados em macacos cynomolgus e os dados observados em animais tratados com peginterferão foram de natureza similar aos originados pelo interferão alfa-2a. Não foram realizados estudos de toxicidade na reprodução com Pegasys. Tal como acontece com outros interferões alfa, observou-se prolongamento do ciclo menstrual após administração do peginterferão alfa-2a na macaca. O tratamento com interferão alfa-2a resultou num aumento estatisticamente significativo do efeito abortivo no macaco rhesus. Embora não se tenham observado efeitos teratogénicos na ninhada nascida de gravidez de termo, não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no Homem. *Pegasys mais ribavirina*: Quando utilizado em combinação com a ribavirina, Pegasys não causou qualquer efeito no macaco que não tenha sido anteriormente observado com cada uma das substâncias isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento foi anemia reversível, de natureza ligeira a moderada mas de maior gravidade do que a produzida por cada uma das substâncias separadamente. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**: Roche Registration Limited / 6 Falcon Way / Shire Park / Welwyn Garden City / AL7 1TW / Reino Unido. **Representada em Portugal por**: Roche Farmacêutica Química, Lda. / Estrada Nacional 249-1 / 2720-413 Amadora. **Data da revisão do texto**: Maio 2006. Medicamento de receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados.

PEGASYS 135MCG x 1 SPC	PVP : 227,27 Euro
PEGASYS 180MCG x 1 SPC	PVP: 282,94 Euro

Comunicação de acordo com a Portaria nº 1522/2003 de 13 de Novembro. Informação adicional sobre o medicamento será fornecida a pedido.

enominação do Medicamento: Copegus 200 mg comprimido revestido por película.

omposição Qualitativa e Quantitativa: Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de ribavirina. Excipientes, ver 6.1.

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

ıformações Clínicas

ndicações 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 fibrose ou 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) à monoterapia com interferão alfa mas que posteriormente recidivaram.

Consultar também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do interferão alfa-2a ou do peginterferão alfa-2a para obter informações especificas sobre a prescrição destes medicamentos.

osologia e modo de administração: O tratamento deve ser iniciado e monitorizado 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 teratogéneo, 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) à 12ª semana de tratamento combinado de 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 às 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 em 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 retomada 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 da 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 à 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 e 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 combinação 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-se mutagénica em alguns ensaios de genotoxidade 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 interferão 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, enfarte do miocárdio 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 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 foro psiquiátrico ou do SNC, incluindo depressão clínica, recomenda-se que seja cuidadosamente vigiado pelo médico assistente. Se surgirem sintomas desse tipo, o médico assistente deve ter em consideração 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 cirrose 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, parâmetros da função hepática, ácido úrico). São considerados aceitáveis como orientação, antes do início do tratamento com Copegus e interferão alfa, os seguintes valores iniciais:

Hemoglobina	≥12 g/dl (mulheres); ≥13 g/dl (homens)
Plaquetas	≥ 90.000/mm³
Contagem de neutrófilos	≥1.500/mm³

A avaliação laboratorial deverá 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 à 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(f 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 virémia 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 virémia 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-se ter 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 ou 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 3-9 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 acontece no ensaio de Copegus e interferão alfa-2a, os sintomas de síndroma gripal e do foro gastrintestinal foram relatados como acontecimentos individuais.