VOLUME 3 01/RPDI

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

Janeiro > Abril 2007 ISSN 1646-3633

Revisão das principais características epidémiológicas e virológicas do vírus influenza A(H5N1)

/07

/12 Esquemas anti-retrovíricos de 1.ª linha baseados em inibidores da protease
Situação actual e perspectivas futuras

/18 Manifestações oculares na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

/24 Biopsia Hepática na hepatite crónica C
Actual posicionamento face aos avanços no diagnóstico e na terapêutica

/27 A unidade de cuidados intensivos na pandemia de gripe

/33 Linfoma cardíaco em doente com infecção VIH-1



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



FUZEON®
enfuvirtida

Bloquear a fusão. Redefinir expectativas

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

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

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

Virologia Roche pela Vida

10 Rochenet 10 anos | www.roche.pt

Roche

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

RCM incluído nesta publicação. Medicamento sujeito a receita médica.

ARVs = anti-retrovíricos

Set.2006-833

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 3, N.º 1, Janeiro > Abril de 2007 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ Director
Prof. Meliço Silvestre

/ Design e Paginação
Fábrica Mutante

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

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

/ ISSN 1646-3633

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: Janeiro/Abril, Maio/Agosto e Setembro/Dezembro) excluída 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 SPDIMC

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

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

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

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Carvalho Araújo

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

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

/ Conselho Científico
Dr. 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

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2007 / Vol. 3 > N.º 1



EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 A Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
/ J. Melo Cristino

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

07 Revisão das principais características epidémiológicas e virológicas do vírus influenza A(H5N1)
/ Helena Rebelo-de-Andrade

12 Esquemas anti-retrovíricos de 1.ª linha baseados em inibidores da protease
Situação actual e perspectivas futuras
/ R. Marques

18 Manifestações oculares na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
/ A. C. Miranda / L. Duque / F. Borges / C. Araújo / K. Mansinho

24 Biopsia Hepática na hepatite crónica C
Actual posicionamento face aos avanços no diagnóstico e na terapêutica
/ Filipe Calinas

ARTIGO DE OPINIÃO / *OPINION ARTICLE*

27 A unidade de cuidados intensivos na pandemia de gripe
/ J. P. A. Sousa / J. Pimentel

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

33 Linfoma cardíaco em doente com infecção VIH-1
/ E. Comenda / O. Cardoso / P. Gonçalves / J. Machado / F. Maltez / L. Mourão

37 Forum

38 Agenda / *Notebook*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

A Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica



/ **J. Melo Cristino**
Professor Catedrático de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Director do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Maria

A Direcção da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica entendeu por bem propor aos seus sócios o alargamento formal da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas à Microbiologia Clínica. Da aprovação e concretização da proposta resultou a actual designação da Sociedade. Caminho idêntico tem sido seguido, de há longa data, por vários países e, nomeadamente, também pela Sociedade Europeia que, na sua fundação no início da década de 1980 era a *European Society of Clinical Microbiology* e, alguns anos depois, passou a *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.

A Direcção da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica entendeu por bem propor aos seus sócios o alargamento formal da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas à Microbiologia Clínica. Da aprovação e concretização da proposta resultou a actual designação da Sociedade. Caminho idêntico tem sido seguido, de há longa data, por vários países e, nomeadamente, também pela Sociedade Europeia que, na sua fundação no início da década de 1980 era a *European Society of Clinical Microbiology* e, alguns anos depois, passou a *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.*

Esta aproximação reflecte, entre outros, o reconhecimento da grande proximidade existente entre as duas áreas. Para muitos microbiologistas clínicos é a concretização de um objectivo há muito pretendido mas que, por vicissitudes várias, não havia sido ainda alcançado. Cabe-lhes, agora, responder aos novos desafios com que estão confrontados e que sempre desejaram.

Muito para além da alteração no nome, foi criada na Sociedade uma possibilidade de maior aproximação científica e técnica entre profissionais, com potencial ganho para ambos. Com efeito, de entre aqueles que se dedicam à Microbiologia Clínica, é muito frequente a falta de conhecimentos da epidemiologia e da clínica das doenças infecciosas, incluindo aspectos muito relevantes para a actividade que desenvolvem. Suspeito que, também de entre os que se dedicam às Doenças Infecciosas, alguns terão conhecimentos limitados de microbiologia e pouca experiência de laboratório e dos condicionalismos inerentes à sua actividade.

Os desafios actuais são muitos e complexos. Persistem microrganismos patogénicos bem conhecidos há décadas mas que se mantêm entre os mais importantes agentes de infecção humana, como é o caso de *Mycobacterium tuberculosis* ou de *Plasmodium* spp. Novas infecções e novos agentes patogénicos vão sendo periodicamente descobertos (são exemplos recentes o coronavirus responsável pelo *SARS* e o vírus Nipah), incluindo alguns a que se atribui a etiologia de quadros clínicos há muito conhecidos, como é o caso de *Helicobacter pylori.*

A emergência e a disseminação de microrganismos resistentes a múltiplos antimicrobianos, tanto em ambiente hospitalar como, mais recentemente, também na comunidade (as enterobacteriácias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido – *ESBL* e os estafilococos resistentes à meticilina –

MRSA contam-se entre os mais relevantes na actualidade) não param de aumentar, às quais se associa o preocupante desinvestimento da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos antimicrobianos.

A realidade do mundo actual, em que a enorme mobilidade populacional e de recursos é muito facilitada pelos modernos meios de transporte, favorece a disseminação de microrganismos habitualmente endémicos em regiões limitadas e promove a transmissão de infecções pela cadeia alimentar a nível global. O aumento populacional, a sua grande concentração em áreas restritas e a convivência próxima com animais predispõem à fácil proliferação de muitos microrganismos, especialmente os de transmissão respiratória, e à emergência de novas zoonoses, algumas constituindo uma ameaça à saúde pública a nível global, como é o caso da gripe aviária. Também as alterações climáticas e o aquecimento global têm permitido o aparecimento de microrganismos patogénicos em áreas onde tradicionalmente não existiam, por exemplo na sequência da expansão territorial dos seus vectores, como aconteceu com o vírus da febre do Nilo Ocidental.

No plano mais técnico, são cada vez mais poderosas as metodologias disponíveis para o estudo das Doenças Infecciosas e da Microbiologia Clínica. O desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico é vertiginoso. Há uma pletora de possibilidades já em aplicação ou brevemente disponíveis, incluindo a enorme diversidade de metodologias moleculares, com as quais os profissionais destas áreas estão a ser confrontados e deverão saber lidar, conhecendo bem as suas potencialidades e limites.

O papel das sociedades científicas é muito importante na actualidade. Compete-lhes, entre outros, a divulgação de resultados relevantes resultantes de investigações recentes, a promoção e organização de actividades científicas nas suas áreas de especialidade, a elaboração de recomendações de actuação com base em conhecimentos científicos sólidos, a participação em actividades de formação, a defesa dos interesses das especialidades, o estabelecimento de canais privilegiados de comunicação com as universidades, hospitais, outras sociedades científicas, indústria, agências de financiamento, agências governamentais ou organizações não governamentais, e uma intervenção junto da população em geral no esclarecimento de situações específicas com dimensão clínica, científica, cultural ou social que o justifique.

A Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica está agora mais enriquecida. Para além de dispor de um órgão próprio de difusão escrita, a (ainda) Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas, alargou o seu âmbito a toda a Microbiologia Clínica que, como parte integrante da Sociedade, passa a dispor de um fórum de intervenção privilegiado. Espera-se uma participação empenhada dos microbiologistas neste novo e estimulante desafio.

J. Melo Cristino

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Revisão das principais características epidémiológicas e virológicas do vírus influenza A(H5N1)

/ Helena Rebelo-de-Andrade
Investigadora Auxiliar
Coordenadora do Centro Nacional da Gripe e da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Correspondência:
Helena Rebelo-de-Andrade
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa
Portugal
Tel. +315 21 7526455
e-mail: h.rebelo.andrade@insa.min-saude.pt

/ Resumo

O vírus influenza A(H5N1) tornou-se enzoótico nas aves domésticas de algumas regiões do Sudeste Asiático onde estabeleceu múltiplas linhagens que reflectem linhas evolutivas diferentes relacionadas com o espaço geográfico onde circulam. Também, tem estado associado a extensas epizootias em aves domésticas e selvagens que atingiram uma dimensão e extensão geográfica sem precedentes. Estas epizootias estão relacionadas com casos esporádicos e *clusters* de doença grave no homem provocados principalmente pela transmissão zoonótica do vírus. Neste artigo é feita uma revisão das principais características epidemiológicas e virológicas do vírus A(H5N1), focando os seguintes aspectos: a evolução do vírus; as características demográficas e epidemiológicas dos casos confirmados de infecção humana; as principais vias de transmissão do vírus ao homem; o período de incubação e transmissibilidade; os determinantes da infecção humana pelo vírus A(H5N1) aviário e os principais determinantes da virulência.

Palavras-chave: Vírus influenza A(H5N1), epidemiologia, epizootia.

/ Abstract

Influenza virus A(H5N1) has become enzootic on domestic poultry from some regions of southeast Asia, where it forms several lineages that reflect the different evolutive branches related with the geographic space where they circulate. Also, they have been associated to extensive epizootic in domestic and wild poultry, which have spread without precedent. These episodes are related with sporadic cases and clusters of severe disease in humans, mainly caused by zoonotic transmission of the virus. In this article, a review of the main epidemiologic and virologic characteristics of the A(H5N1) virus is presented, focusing on the following aspects: virus evolution; demographic and epidemiological characteristics of the confirmed cases of human infection by this virus; main transmission routes to man; incubation and transmissibility periods; determinants of human infection by the avian A(H5N1) virus and the main determinants of virulence.

***Keywords**: Influenza virus A(H5N1), Epidemiology; epizooty.*

/ Gripe sazonal, gripe pandémica e epizootias de gripe aviária A(H5N1)

Estima-se que a gripe sazonal afecte, em cada ano, cerca de 1 a 15% da população mundial, ocasionando uma mortalidade que a OMS calcula entre 0,25 e 0,5 milhões de pessoas. Todos os Invernos, no hemisfério Norte, estas epidemias anuais de gripe são reconhecidas como uma das maiores causas de morbilidade e de aumento da mortalidade, especialmente entre os mais susceptíveis, onde se incluem as crianças, os idosos, os doentes crónicos ou com depressão do sistema imunitário.

Em contraste com as epidemias anuais, a gripe pode originar também pandemias que ocorrem de forma pouco frequente, em intervalos irregulares, como resultado da emergência, na espécie humana, de um novo vírus influenza A para o qual a população não apresenta imunidade. De facto, nos últimos 500 anos ocorreram 10 pandemias de gripe, numa média de 2 a 3 por século, das quais se destacam as três epidemias mundiais que surgiram no século XX: a gripe pneumónica, em 1918/1919, que provocou 20 a 40 milhões de mortes a nível mundial das quais cerca de metade se verificou no grupo etário dos 20 aos 40 anos, as pandemias de 1957/1958, conhecida como a gripe Asiática, e de 1968/1969, a gripe de Hong-Kong, que originaram cerca de 1,5 milhões de mortes e custos económicos directos, a nível mundial, superiores a 32 biliões de dólares.

Os vírus que estiveram nas etiologias das epidemias do século XX evoluíram a partir de vírus influenza de origem aviária, quer por recombinação entre os genomas de estirpes de vírus influenza humanos e vírus que infectavam as aves (pandemias de 1957/1958 e de 1968/1969) ou possivelmente através de adaptação, por mutação, de vírus influenza aviários à replicação directa na espécie humana (pandemia de 1918).

Apesar destes dois mecanismos de evolução dos vírus influenza serem hoje bem aceites, considerou-se durante muitos anos que os vírus influenza aviários se caracterizavam por uma gama restrita de hospedeiros que excluía a viabilidade e eficiência da transmissão directa destes vírus das aves ao homem.

No entanto, nos últimos 10 anos, aumentaram os casos documentados de transmissão zoonótica destes vírus como é exemplo o que aconteceu em Hong-Kong, em 1997 e 1999 com, respectivamente, o vírus A(H5N1) e A(H9N2), e na Holanda, em 2003, com o vírus (H7N7).

Mas, é a partir de 2003 que se desencadeou uma situação complexa do ponto de vista da saúde veterinária com o aparecimento, no Sudeste Asiático, de extensas epizootias provocadas pelo vírus A(H5N1) em aves domésticas e selvagens. Este vírus tornou-se enzoótico nas aves domésticas de algumas dessas regiões onde estabeleceu múltiplas linhagens que reflectem linhas evolutivas diferentes relacionadas com o espaço geográfico onde circulam. A estas epizootias têm sido associados casos esporádicos e *clusters* de doença grave no homem provocados principalmente pela transmissão zoonótica do vírus.

Já em 2006, ao mesmo tempo que diminuíram os casos notificados de doença humana na Ásia, o vírus A(H5N1) alargou as suas fronteiras, difundindo-se ao longo dos percursos migratórios, atingindo a Rússia e a Turquia onde causou, também, doença grave no homem. Difundiu-se, depois para a Europa e vários países Africanos.

As epizootias provocadas por este vírus atingiram, desta feita, uma dimensão geográfica sem precedentes aumentando, consequentemente, a população humana exposta e o risco de transmissão zoonótica.

A razão para o aumento do número de epizootias e do seu consequente impacto quer no âmbito da saúde veterinária quer humana é extremamente complexa e deve-se muito provavelmente à conjugação de um conjunto diversificado de factores, tais como: (1) maior conhecimento e capacidade de diagnóstico; (2) modificações nos sistemas de produção de aves de capoeira (áreas de produção de elevada densidade, muitas em sistema aberto e de produção integrada); (3) maior transparência na notificação e investigação da doença; (4) e, possivelmente, alterações nos padrões de migração de espécies selvagens como resultado das alterações climáticas.

Estamos, assim, perante um vírus influenza aviário do subtipo A(H5N1) cuja história natural comporta aspectos ecológicos e evolutivos notáveis. No entanto, apesar de circular há mais de 10 anos em diferentes espécies aviárias ocasionou pouco menos de três centenas de casos de infecção humana. É bem certo que a taxa de letalidade é elevada, mas continua a ser um problema de âmbito veterinário que enferma alguns riscos para a saúde humana. Nestas circunstâncias é fundamental investir numa vigilância da gripe na espécie humana e no âmbito da saúde animal (a nível mundial, nacional e regional) e em medidas de controlo das epizootias de gripe nas aves que incluam minimizar o risco da transmissão do vírus ao homem. [1]

/ Evolução do Vírus A(H5N1)

A evolução do vírus A(H5N1) caracteriza-se por múltiplas recombinações genéticas com origem num vírus percursor comum, que infectava gansos no sudeste asiático em 1997, e cujo genótipo dominante mais recente, designado genótipo Z, circula actualmente em galinhas e patos. Este genótipo foi responsável pelos casos de infecção humana de transmissão zoonótica registados em Hong Kong em 2003 e pelas epizootias que ocorrem em aves de capoeira desde 2004. [2,3,4,5,6]

Na sua evolução recente o vírus A(H5N1) tem aumentado a sua virulência, assim como tem expandido a gama de hospedeiros que inclui, para além das aves terrestres e aquáticas (domésticas e selvagens), algumas espécies de mamíferos. Sabe-se que o vírus causa infecção natural em tigres e leopardos e experimentalmente é possível induzir infecção em gatos. [3,4,5,6,7]

A maioria dos vírus A(H5N1) que têm circulado nas espécies aviárias nos últimos 4 anos podem dividir-se em grupos filogenéticos

distintos. Um primeiro grupo genético inclui os vírus que circulam no Cambodja, Tailândia e Vietname e que foram responsáveis pelos casos de infecção humana que ocorreram nesses países entre 2004 e 2005. Um segundo grupo, integra os vírus que infectaram as aves na China e Indonésia em 2003 e 2004 e que se difundiram para o Médio Oriente, Europa e África, durante 2005 e 2006. Este último grupo pode, por sua vez, ser subdividido em seis subgrupos genéticos dos quais três incluem as estirpes de vírus A(H5N1) aviário responsáveis pelos casos de infecção humana que ocorreram na Indonésia, em países do Médio Oriente, Europa e África, e na China.[8,9]

/ Características demográficas e epidemiológicas dos casos confirmados de infecção humana por vírus A(H5N1)

Segundo a OMS, durante os últimos quatro anos, isto é entre 2003 e 2007, observou-se um total de 274 casos de infecção humana por vírus A(H5N1), declarados a partir de 12 países, com uma taxa de letalidade associada de 60%. Em cada período de um ano registou-se um aumento cíclico de casos notificados durante os meses que correspondem à estação mais fria no hemisfério Norte. [10]

Os dados demográficos mostram que 90% dos casos de doença verificaram-se em indivíduos com menos de 40 anos e que a média da idade dos casos confirmados foi de18 anos. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição por sexo nos diferentes grupos etários. [10]

A análise efectuada pela OMS mostra, ainda, que o intervalo médio entre o início dos sintomas e a hospitalização foi de quatro dias, sem diferenças estatisticamente significativas entre os casos em que se verificou a recuperação do doente ou a morte. Também não se registaram diferenças na mesma análise por género ou grupo etário.

O intervalo médio entre o início dos sintomas e a morte foi de 9 dias, sendo a taxa de letalidade mais elevada no sexo feminino (65%) e nos indivíduos entre os 10 e os 19 anos de idade (76%).[10]

Esta caracterização dos casos de infecção humana por vírus A(H5N1) têm limitações que advêm do pequeno número de casos analisados (essencialmente da Indonésia e do Vietname, os dois países com maior número de casos declarados), da estrutura etária da população, da organização dos serviços de saúde em cada país e da sensibilização dos profissionais de diversas áreas para o alerta e o diagnóstico destas situações de doença.

/ Principais vias de transmissão do vírus A(H5N1) ao homem

Apesar da dificuldade na recolha de dados epidemiológicos, fiáveis e detalhados, sobre todos os casos declarados de infecção humana por A(H5N1) existem evidências consistentes sobre a transmissão aves-homem constituir a principal fonte de infecção. De facto, a maioria dos casos de doença humana apresentou história de contacto directo e/ou exposição a aves mortas ou aves vivas, doentes ou infectadas (assintomáticas), na semana anterior ao início dos sintomas. Estão incluídos nesta via de transmissão o contacto próximo com galos de luta infectados e a manipulação de aves doentes ou infectadas destinadas à preparação de alimentos em condições de higiene deficiente.[3,7,11]

Também têm sido consideradas outras formas de transmissão da infecção, como por exemplo, através do consumo de aves infectadas (assintomáticas) ou do seu sangue mal cozinhados.

As evidências sobre a infecção humana através da exposição a ambientes contaminados (transmissão ambiente-homem) são limitadas pela dificuldade em identificar os principais factores ambientais de exposição. Contudo, atendendo à longa sobrevivência do vírus A(H5N1) no ambiente podem ser considerados diversos mecanismos de transmissão. Por exemplo, a exposição a fezes de aves infectadas (doentes ou assintomáticas), aumentando o risco com a sua utilização como fertilizantes, e a exposição a água contaminada, por fezes ou carcaças de aves infectadas, ou a inoculação directa dessa água via intranasal ou pela conjuntiva. Teoricamente, podemos ainda considerar a hipótese de transmissão através da contaminação das mãos por fómites.[3,7,11]

A transmissão pessoa a pessoa do vírus A(H5N1) de origem aviária é ineficiente. No entanto, pode ocorrer em situações excepcionais onde se verifique a exposição a uma carga viral suficientemente elevada que permita o desencadear da infecção como foi sugerido num caso de contacto próximo entre o filho e a sua mãe.

/ Período de incubação e de transmissibilidade do vírus A(H5N1)

A possibilidade de ocorrerem múltiplas exposições ao vírus A(H5N1), nos casos até agora descritos, dificultam a definição rigorosa de um período de incubação para a doença humana provocada pelo vírus aviário. No entanto, para as investigações de campo e vigilância de contactos a OMS recomenda que se considere um período de incubação de 7 dias, não deixando de alertar para o facto de se terem observado variações entre os 2 e os 17 dias.

Também não é fácil definir o período de transmissibilidade associado à infecção humana pelo vírus A(H5N1) que pode variar em função de diversos factores (grupo etário, estado imunitário do indivíduo infectado, carga viral do inóculo, etc.). Não obstante, para a generalidade dos casos, é possível considerar que a excreção do vírus por via respiratória se inicie um dia antes do início dos sintomas, atinja uma carga viral máxima entre o segundo e o quarto dia e se mantenha para além do sétimo dia após o início dos sintomas.

/ Determinantes da infecção humana pelo vírus A(H5N1) aviário

A especificidade da ligação da hemaglutinina (HA), uma das glicoproteínas de superfície dos vírus influenza, às glicoproteínas e glicolípidos da superfície da célula hospedeira é um dos factores

determinantes da infecção humana pelos diferentes subtipos de vírus influenza A.

De facto, os vírus da gripe sazonal ligam-se preferencialmente às células epiteliais não ciliadas do tracto respiratório humano que expressam predominantemente resíduos de ácido siálico ligado à galactose na configuração α-2,6. Em contrapartida, os vírus influenza de origem aviária, nomeadamente o vírus A(H5N1), têm maior afinidade para as células epiteliais ciliadas que contêm receptores na configuração α-2,3 (presentes, por exemplo, no epitélio intestinal das aves). Esta especificidade dos diferentes subtipos de vírus influenza para os receptores celulares foi durante muito tempo a explicação para a barreira das espécies estabelecida, teoricamente, entre os vírus aviários e humanos.

No entanto, trabalhos recentes demonstraram que existindo também, em menor quantidade, em regiões mais profundas do tracto respiratório humano células epiteliais ciliadas com receptores na configuração α-2,3, a infecção pelo vírus A(H5N1) pode aí estabelecer-se. Contudo, esta infecção via células ciliadas (dada a sua quantidade, distribuição e metabolismo) não é óptima para a replicação viral o que justifica, parcialmente, a necessidade de exposição a uma carga viral elevada para que se estabeleça a infecção humana por vírus de origem aviária e também porque é ineficiente a transmissão pessoa a pessoa do vírus A(H5N1).

Mas, para que este vírus possa saltar a barreira das espécies de forma eficaz, alterando a sua especificidade para o receptor de ligação, é suficiente que ocorram uma a duas mutações chave (Q226L e G228S) na região mais distal da molécula da HA onde se situa a bolsa de ligação à célula hospedeira.[12] Perante esta possibilidade a questão que se coloca prende-se com a hipótese de este vírus ter ou não potencial para, nas futuras infecções humanas, seleccionar populações onde estas mutações surjam de forma natural facilitando, deste modo, a sua transmissão pessoa-a-pessoa e desencadeando uma nova epidemia mundial. Este mecanismo evolutivo, em que um vírus puramente aviário passa a reconhecer os receptores celulares humanos, pode estar na origem de um vírus pandémico (como por exemplo o da pandemia de 1918) e designa-se por mutação adaptativa.

Como é do conhecimento geral, o outro processo que explica o aparecimento de um vírus pandémico é a recombinação entre os genomas de vírus influenza das aves e humanos. Neste caso, a presença de ambos os receptores, α-2,3 e α-2,6, nas células do epitélio da traqueia dos suínos é a razão porque estes animais podem servir como reservatório de recombinação, estando na génese dos vírus das pandemias de 1957/1958 e de 1968/1969.

Recentemente, foi também levantada a hipótese das aves de capoeira poderem vir a desempenhar o mesmo papel uma vez que possuem ambos os tipos de receptores nas células epiteliais do pulmão e intestino.[7,12,13]

/ Determinantes da virulência do vírus A(H5N1)

A virulência dos vírus influenza A está associada a uma constelação de genes. Várias proteínas específicas, através da sua acção individual e/ou através das suas interacções funcionais com outras proteínas do hospedeiro ou virais, desempenham papeis importantes na definição da virulência destes vírus em diferentes hospedeiros.

A virulência dos vírus do subtipo A(H5N1) está, possivelmente, associada aos seguintes factores: (1) HA com uma inserção de aminoácidos polibásicos na região de clivagem que permite a sua activação por proteases ubíquas; (2) função da subunidade PB2 da polimerase do virião, muito em particular ligada ao aminoácido na posição 627; (3) relação da proteína não estrutural NS1A com a indução de citoquinas; (4) e aos determinantes da apoptose celular.

/ Papel da HA na virulência

A clivagem do percursor HA0 da HA em duas subunidades, HA1 e HA2, é um pré requisito para o início da infecção e um determinante decisivo da virulência.

Nos vírus A(H5N1), de elevada patogenia, a virulência está associada à presença de uma inserção de aminoácido polibásicos na região de clivagem que facilitam à activação da HA por proteases segregadas intracelularmente (ex. furina) e que são ubíquas no hospedeiro. Como consequência, a clivagem da hemaglutinina é mais eficiente e pode ocorrer em diferentes tipos de tecido.

Ao contrário, os vírus do subtipo A, com hemaglutininas H1, H2 e H3 cujas linhagens estão bem estabelecidas na espécie humana, contêm no local de clivagem uma arginina e a activação da HA desses vírus faz-se através de uma protease extra celular (idêntica à tripsina) que é segregada no tracto respiratório, limitando a eficiência da infecção a estes tecidos.

Ainda, nos vírus A(H5N1), é possível que o grau de virulência das diferentes estirpes possa ser modulado por aminoácidos localizados noutras regiões da hemaglutinina. Por exemplo, a presença de cadeias carboxiladas na proximidade da região de clivagem pode limitar a acessibilidade desta região à activação pelas proteases, resultando numa estirpe não virulenta.

Por outro lado, a neuraminidase (NA) (que constitui a segunda glicoproteína de superfície dos vírus influenza) no seu equilíbrio com a hemaglutinina pode também afectar a virulência. Um dos mecanismos prende-se com a ligação e sequestro do plasminogénio celular que, activado, participa na clivagem da HA.

/ Papel da subunidade PB2 da polimerase do virião na virulência

A RNA polimerase dos vírus influenza A integra as subunidades PB1, PB2 e PA e está estreitamente ligada à virulência dos vírus A(H5N1) aviários. É possível que, no genoma deste vírus, o aminoácido na posição 627 da PB2 desempenhe duas funções essenciais: (1) seja

determinante para a interacção da polimerase com factores do hospedeiro que diferem nos mamíferos e nas aves; (2) determine a sensibilidade para a temperatura óptima de actividade da RNA polimerase viral. De facto, a replicação viral ocorre a temperaturas diferentes nos mamíferos e nas aves. Isto é, a multiplicação dos vírus influenza humanos no tracto respiratório superior acontece aproximadamente a 30ºC, enquanto os vírus aviários replicam no tracto intestinal a uma temperatura de 41ºC. Esta sensibilidade da polimerase à temperatura é determinada pela presença de Glu no lugar da Lys na posição 627 da PB2. [2,11,13,14]

/ Relação da proteína não estrutural NS1 com a virulência

A NS1 é uma pequena proteína multifuncional que apesar de ser sintetizada na célula hospedeira não é incorporada na partícula viral. Tem sido sugerido que esta proteína está envolvida na virulência em dois processos essenciais da resposta imunitária. Primeiro, pode contribuir para a indução das quimoquinas e citoquinas produzidas pelas células epiteliais infectadas e pelos monócitos/macrófagos (propriedade esta que é independente do aminoácido localizado na posição 92 da NS1) durante a resposta pró-inflamatória. Segundo, apesar da produção de níveis elevados de citoquinas, a produção de IFN-ß é substancialmente reduzida sem, no entanto, ser totalmente inibida. Para estes processos contribui a proteína NS1 que, na vasta maioria dos vírus A(H5N1), contêm uma sequencia ESEV na região carboxil terminal que medeia a ligação a proteínas que possuem um domínio PDZ (múltiplas proteínas humanas reguladoras e de sinal) provocando a disrupção do metabolismo da célula infectada e da organização celular. Desta forma a NS1 pode ligar-se e inibir a função de duas proteínas celulares necessárias para a modificação da região 3´do mRNA e consequentemente reduzir a produção do mRNA interferão-ß.[2,11,13,14] Pensa-se que a limitada eficácia da resposta imunitária inata desencadeada pelo vírus da pandemia de 1918 possa ter estado relacionada com a adaptação da NS1 para suprimir eficientemente o sistema IFN- α/ ß permitindo uma replicação quase irrestrita do vírus.

Determinantes da apoptose celular

Os vírus influenza A induzem a apoptose, ou seja, a morte celular programada que se caracteriza por uma desintegração da estrutura e fragmentação do DNA celular mediada por proteases. Este processo contribui para a virulência uma vez que permite que o vírus utilize toda a maquinaria celular para a sua replicação antes de desencadear de forma programada a morte da célula hospedeira. Três proteínas codificadas pelo vírus são descritas como tendo funções apoptóticas: a NA, directa ou indirectamente, por activação do factor de crescimento ß (TGF-ß) que funciona como indutor da apoptose; a proteína NS1 com actividade antiapoptótica, ou seja, na ausência de NS1 há aumento da síntese de IFN pela célula hospedeira que potencia a apoptose; a PB1-F2 que destrói as células imunitárias (monócitos) que são desenvolvidas como resposta à infecção viral. [2,11,13,14]

/ Comentário final

A epidemiologia do vírus A(H5N1) sofreu modificações drásticas nos últimos quatro anos como consequência da dificuldade em controlar a infecção em aves domésticas, devido a modificações nos sistemas de produção e industrialização de aves e, possivelmente, como resultado de alterações nos padrões de migração das aves selvagens fruto das modificações climáticas. Não é claro se este vírus A(H5N1) vai desenvolver e manter o potencial para se tornar enzoótico nalgumas regiões do Sudeste Asiático ou vai, natural e progressivamente, desaparecer da circulação nas espécies que actualmente infecta. Mas, tendo em consideração o seu potencial zoonótico é essencial reduzir a população humana exposta e consequentemente minimizar o risco dessa transmissão. Nestas circunstâncias é fundamental investir numa vigilância da gripe na espécie humana e no âmbito da saúde animal, a nível mundial, nacional e regional e em medidas de controlo da epizootias nas aves.

/ Bibliografia

1. Rebelo-de-Andrade H. Introdução aos conceitos de gripe sazonal, gripe pandémica e de gripe aviária. In Rebelo-de-Andrade et al, Gripe sazonal, de transmissão zoonótica e pandémica. Diagnóstico Laboratorial. INSA, 2006, pg. 5-9.

2. Chen H, Smith G, Li K, Wang J, Fan X, Rayner J, Vijakrishna D, et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: Implications for pandemic control. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103 (8):2845-2850.

3. Alexander D. An Overview of the Epidemiology of avian influenza. Vaccine 2006; Nov 9 [Epub ahead of print].

4. Juckett G. Avian Influenza: preparing for a pandemic. Am Fam Physician 2006 ;74(5):783-790.

5. Webster R, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. Emerg Infect Dis 2006; 12(1):3-8.

6. WHO Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. Emerg Infect Dis 2005; 11(10):1515-1521.

7. Jong M, Hien T. Avian Influenza A(H5N1). J Clin Virol 2006; 35 (1):2-13.

8. Chen G, Chang S, Mok C, Lo Y, Kung Y, Huang J, Shih Y, et al. Genomic signatures of human versus avian influenza A virus. Emerg Infect Dis 2006; 12(9):1353-1360.

9. Smith G, Naipospos T, Nguyen T, Jong M, Vijaykrishna D, Usman T, et al. Evolution and adaptation of H5N1 influenza virus in avian and human hosts in Indonesia and Vietnam. Virology 2006; 350 (2):258-268.

10. WHO. Weekly Epidemiological Record, 9 February 2007.

11. Wong S, Path M, Yuen K. Avian Influenza Virus Infections in Humans. Chest 2006; 129 (1):156-168.

12. Thompson C, Barclay W, Zambon M, Pickles R. Infection of human airways epithelium by human and avian strains of influenza A virus. J Virol 2006 ;80(16):8060-8068.

13. Lewis D. Avian Flu to Human Influenza. Annu Rev Med 2006;57:139-154.

14. Krug R. Clues to the virulence of H5N1 viruses in humans. Science 2006; 311 (5767):1562-1563 .

RPDI
Janeiro > Abril 2007 / Vol. 3 > N.º 1

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Esquemas anti-retrovíricos de 1.ª linha baseados em inibidores da protease

Situação actual e perspectivas futuras

/ **R. Marques**
Serviço de Doenças Infecciosas.
Hospital S. João. Porto

PATROCÍNIO: Roche Farmacêutica Química. Lda

Correspondência:
Rui Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-310 Porto
Telefone: 225512389
Fax: 225512216
e-mail: rmarques@hsjoao.min-saude.pt

/ **Resumo**

O uso de inibidores da protease potenciados com ritonavir é actualmente recomendado nos esquemas iniciais de tratamento anti-retrovírico baseados em inibidores da protease, devido aos baixos índices de insucesso virológico e de emergência de mutações primárias de resistência aos inibidores da protease. A selecção dos fármacos do esquema terapêutico deverá ser baseada nas características pré-existentes dos doentes, nomeadamente, co-morbilidades, potencial do doente para adesão ao tratamento, comodidade posológica, efeitos adversos mais comuns, terapêutica concomitante com outros fármacos, estado imunológico e virológico e perfil de resistências víricas basal. Numerosos fármacos possuem potencial interacção com os inibidores da protease pelo que é recomendada a consulta das orientações mais actualizadas antes da sua administração a doentes já medicados para outras situações. A superioridade dos inibidores da protease potenciados, *versus* não potenciados, no tratamento do adulto e segundo dados disponíveis de eficácia e segurança durante a gestação, justificam a sua preferência também no tratamento da grávida infectada por VIH e na prevenção da transmissão vertical do VIH. Pelo menos um dos inibidores da protease de "nova geração" poderá vir a ser no futuro utilizado no tratamento de doentes *naive* se o perfil de toxicidade, tolerabilidade, durabilidade e de resistências, for superior ao dos fármacos actualmente usados.

Palavras-chave: Terapêutica anti-retrovírica, regime de primeira linha, inibidor da protease



/ Abstract

The use of ritonavir boosted protease inhibitors is now recommended as standard of care for first-line protease inhibitor-based antiretroviral regimens, due to their potency and low frequency of emergence of primary PI mutations. The selection of specific drugs should take into account factors such as pre-existent patient characteristics, namely co-morbid conditions, potential for adherence, dosing convenience, most commonly observed drug adverse effects, concomitant non-antiretroviral therapy, baseline immunological and virological status and resistance profile. Numerous drugs interact with protease inhibitors. The most recent guidelines regarding drug-drug interactions should be reviewed before initiating protease inhibitor-based antiretroviral therapy in patients taking medications for concomitant medical conditions.

Regimens containing a boosted-protease inhibitor are associated with better response rates than unboosted-protease inhibitor antiretroviral regimens in adults and the available safety and efficacy data support their use for the treatment of the HIV-infected pregnant woman and for the prevention of mother-to-child transmission. It is possible that at least one of the new generation protease inhibitors will move from the salvage setting to the first-line setting, if advantages with respect to toxicity, durability, and resistance profile compared with commonly used first-line drugs are proved.

Keywords: *Antiretroviral therapy, first line regimen, protease inhibitor*

A introdução, em meados dos anos 90, dos testes quantitativos de replicação vírica e dos anti-retrovíricos inibidores da protease (IP), revolucionou a abordagem terapêutica da infecção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). Embora os efeitos benéficos, sobre a morbilidade e mortalidade, destes novos fármacos tivessem sido imediatamente aparentes, os esquemas de tratamento dessa época estavam frequentemente associados a elevado desconforto para o doente, em termos de posologia (número elevado de comprimidos e administrações), restrições alimentares e toxicidade, com consequentes dificuldades de adesão à terapêutica e relativamente elevadas taxas de insucesso virológico.

O reconhecimento de que o ritonavir (um dos primeiros IPs disponíveis) é um potente inibidor do sistema enzimático P450 – sistema no qual todos os IPs são metabolizados ou servem de substrato – permitiu obter a potenciação farmacológica dos IPs (excepto o nelfinavir), administrando-os com uma pequena dose de ritonavir (RTV), apenas suficiente para inibir o sistema P450, especificamente a enzima CYP3A4. Isto permite obter níveis séricos substancialmente mais elevados do IP potenciado, com significativa simplificação posológica (menor número de tomas/cápsulas diárias).

O aumento de exposição ao IP potenciado possibilita uma maior actividade antivírica sobre vírus com mutações de resistência (e susceptibilidade diminuída), podendo ainda aumentar a barreira genética do fármaco. De facto, vários estudos demonstram que

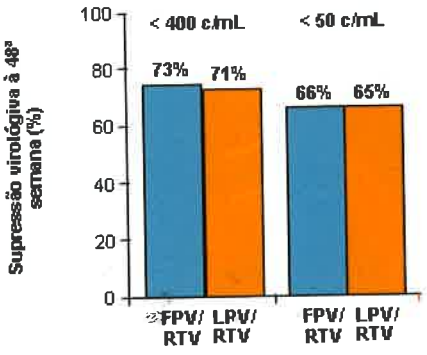

Figura 1 – Resultados de eficácia virológica no estudo KLEAN.

QUADRO 1 – ESTUDO KLEAN: INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS

Acontecimentos adversos ≥ 1%	FPV/RTV (n = 436)	LPV/RTV (n = 443)
Acontecimentos Grau 3/4		
▪ Reacção de hipersensibilidade considerada associada ao abacavir	2	2
▪ Diarreia	2	< 1
Descontinuação de qualquer fármaco em estudo	12	10
▪ Devido a reacção de hipersensibilidade considerada associada ao abacavir	7	5
▪ Devida a diarreia	1	2

os casos de insucesso virológico de esquemas terapêuticos contendo IPs potenciados, em doentes sem terapêutica anti-retrovírica prévia (*naive*), estão raramente associados à emergência de resistências primárias aos IPs[1-3] e parecem também associados a um menor risco de emergência de resistências aos NITRs (Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa)[4]. Esquemas de tratamento anti-retrovírico baseados em IPs potenciados podem ser preferíveis em doentes com dificuldades de adesão, por serem relativamente mais permissivos na falha de tomas, admitindo menos limitações (devido à raridade de emergência de mutações de resistência aos IPs) na composição de tratamentos posteriores.

Embora com evidentes vantagens, há que reconhecer que a potenciação de IPs com o RTV pode trazer diversos inconvenientes, nomeadamente toxicidade metabólica acrescida (dislipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina, lipodistrofia), derivada do aumento de exposição ao fármaco potenciado, aumento do risco de perturbações gastrointestinais induzidas pelo RTV, maior potencial de efeitos adversos por interacção com outros fármacos com metabolismo enzimático semelhante e, ainda, custo mais elevado.

Todos os IPs comercializados em Portugal (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, com a excepção já mencionada do nelfinavir), são correntemente potenciados com o ritonavir. Dado que não existe uma única estratégia terapêutica que seja a ideal para todos os doentes, é recomendado que seja efectuada uma selecção, individualizada, dos fármacos do esquema terapêutico, baseada nas particularidades de cada doente.

Os seguintes factores deverão sistematicamente ser considerados na selecção dos fármacos do esquema terapêutico a ser instituído:

- Co-morbilidades existentes (tuberculose, doença hepática, alterações psiquiátricas, doença cardiovascular, dependência de drogas, gestação)
- Potencial do doente para adesão ao tratamento
- Comodidade posológica
- Efeitos adversos mais comuns
- Terapêutica concomitante com outros fármacos
- Estado imunológico e virológico basal
- Perfil basal de resistências víricas

Nas últimas normas de tratamento da *International AIDS Society* (IAS), para o tratamento da infecção pelo VIH no adulto, publicadas em Agosto de 2006[5], os esquemas terapêuticos baseados em IPs potenciados (excepto, por motivo de maior toxicidade, o indinavir) mantêm-se como opção padrão de tratamento para doentes *naive*.

O lopinavir potenciado pelo RTV (LPV/r) tem sido o IP mais utilizado com base em diversos estudos de eficácia, comparativos e a longo prazo[5]. Contudo, o fármaco está associado a alterações lipídicas, em particular hipertrigliceridemia; a formulação em cápsulas moles era muitas vezes mal tolerada do ponto de vista digestivo (náuseas, diarreia) e exigia a administração de 6 cápsulas/dia. A actual formulação em comprimidos (aplicando tecnologia Meltrex™) possibilita redução do nº de comprimidos para 4/dia, aparentemente com melhor tolerância digestiva, sem restrições alimentares e não necessitando de refrigeração.

Doentes já com factores de risco cardiovascular ou naqueles em que a simplicidade posológica é um factor importante de promoção da adesão, justificam a recomendação de considerar outros IPs. Neste contexto, o uso do saquinavir, ou do fosamprenavir, ou do atazanavir, potenciados com RTV (SQV/r, FPV/r, ATV/r), permitem a construção de esquemas posológicos relativamente simples e, para o SQV/r e o ATV/r, com perfis lipídico e glicémico mais favoráveis.

Foram recentemente apresentados estudos de comparação directa, em doentes *naive*, entre o LPV/r e, respectivamente, o FPV/r (estudo KLEAN) e o SQV/r (estudo GEMINI) que apontam para a eficácia terapêutica semelhante dos esquemas anti-retrovíricos

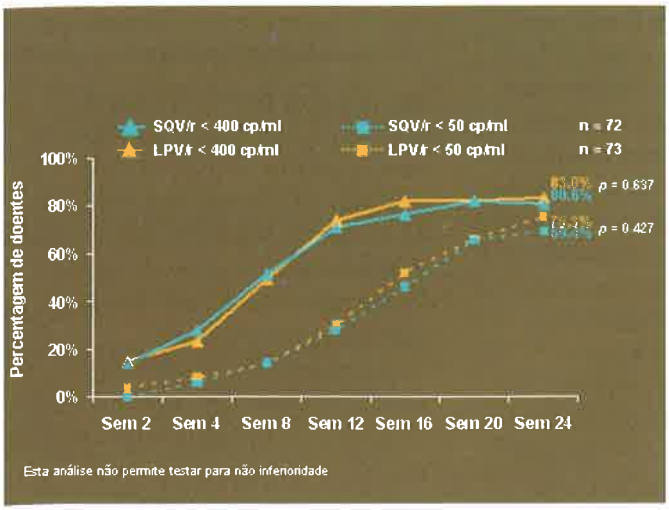

Figura 2 - Resultados de eficácia virológica no estudo Gemini.

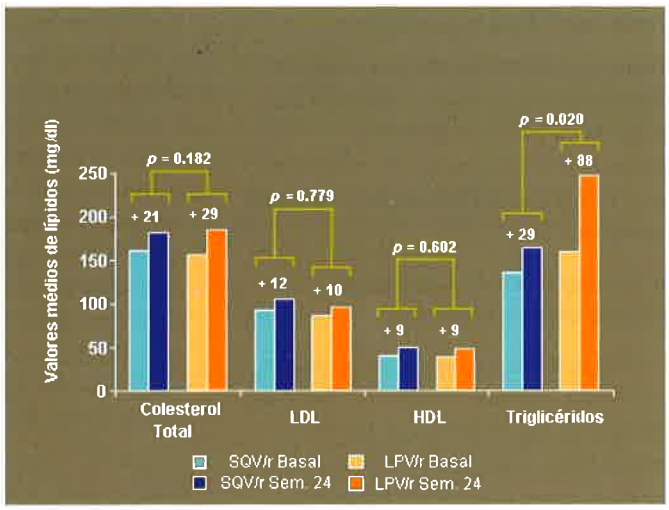

Figura 3 – Estudo Gemini: variação nos valores dos lípidos à vigésima quarta semana.

baseados nestes IPs. No estudo KLEAN[6] foram comparados o FPV/r e o LPV/r (na formulação em cápsulas moles), ambos administrados cada 12 horas, em mais de 800 doentes *naive*. Os restantes componentes do esquema eram o abacavir e a lamivudina, em dose fixa. Numa análise de intenção de tratar do objectivo primário do estudo (proporção de doentes com carga vírica inferior a 400 cópias/mL às 48 semanas), não se verificaram diferenças significativas entre os dois braços, com 73% dos doentes medicados com FPV/r e 71% dos doentes sob LPV/r a atingirem o objectivo primário do estudo (**Figura 1**). Não se verificaram diferenças significativas em termos de efeitos adversos (**Quadro 1**), incluindo nas elevações dos lípidos, entre os dois braços do estudo. Também não foram detectadas mutações de resistência aos IPs, nos doentes com insucesso virológico, em qualquer dos ramos do estudo.

O fosamprenavir não necessita de ser ingerido com alimentos e os seus níveis séricos não são significativamente afectados pela administração concomitante dos inibidores da bomba de protões[7].

Do estudo GEMINI, foram apresentados resultados (ainda muito preliminares) no *8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*, em *Glasgow*[8]. Foram comparados o SQV/r e o LPV/r (na formulação em cápsulas moles), ambos administrados cada 12 horas, em 337 doentes *naive*. Os restantes componentes do esquema eram o tenofovir e a emtricitabina, em co-formulação fixa. Nos resultados apresentados, numa análise de intenção de tratar referente a 150 doentes e às 24 semanas do estudo, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois braços na proporção de doentes com VIH-1 RNA<50 cópias/mL: 69,4% dos doentes sob SQV/r e 75,3% sob LPV/r (**Figura 2**). A contagem de linfócitos CD4+ subiu, em ambos os ramos do estudo, cerca de 150 células/mm^3.

A proporção de doentes que abandonaram o estudo devido a efeitos adversos foi também similar: 19% no braço do SQV/r e 17% no braço do LPV/r, embora tenham sido registados maior número de efeitos adversos gastrointestinais no ramo do LPV/r. Ocorreram três efeitos adversos considerados graves e relacionados, pelo investigador, com a medicação em estudo: 2 com SQV/r (hipocaliemia e episódio psicótico agudo) e 1 com LPV/r (falência hepática que resultou em morte, num doente sem doença hepática prévia).

Do ponto de vista lipídico, verificaram-se elevações nos níveis do colesterol total, C-LDL e C-HDL semelhantes entre os dois ramos do estudo, possivelmente reflectindo a evolução normal dos parâmetros lipídicos, própria de doentes *naive* que iniciam tratamento anti-retrovírico[9]; contudo, parece haver um maior aumento dos níveis dos triglicéridos nos doentes sob LPV/r (+88 mg/dL *vs* +29 mg/dL), (**Figura 3**). Também na análise das resistências dos doentes com insucesso virológico, não foram detectadas mutações associadas a resistência aos IPs.

O SQV foi o primeiro IP a ser aprovado pela FDA em 1995, inicialmente na formulação de cápsulas de gelatina dura doseadas a 200 mg. Posteriormente foram apresentadas as cápsulas de gelatina mole, com melhor biodisponibilidade mas com maiores problemas de tolerância gastrointestinal e exigindo a toma diária de elevado número de cápsulas. Actualmente, é comercializado em comprimidos revestidos, doseados a 500 mg, que vieram substituir as cápsulas moles.

O potencial melhor perfil de alterações lipídicas induzidas pelo saquinavir poderá ser vantajoso, comparativamente com o LPV/r ou com o FPV/r, em particular em doentes com factores de risco cardiovascular.

Nas últimas normas de tratamento da IAS[5], os esquemas baseados em SQV potenciado com RTV são considerados como uma opção para primeira linha de tratamento anti-retrovírico, a par com outros IPs potenciados: LPV, FPV, ATV (na Europa, o ATV não está ainda licenciado pela EMEA para utilização em doentes *naive*).

/ Interacções farmacológicas

Numerosos fármacos possuem potencial interacção com os IPs – é recomendada a consulta da documentação mais actualizadas antes de instituir terapêutica com IPs em doentes medicados para outras situações.

A seguir resumem-se algumas das interacções mais significativas:

1– A rifampicina é o mais potente indutor do sistema citocromo P450. O consequente decréscimo dos níveis séricos dos IPs contra-indica o seu uso no tratamento da tuberculose em doentes sob tratamento anti-retrovirico baseado em IPs (a potenciação do LPV ou do SQV com RTV poderia corrigir parcialmente este efeito, mas está associada a significativa toxicidade hepática). A rifampicina deverá ser substituída pela rifabutina, com posologia ajustada (150 mg 3 x semana) quando utilizada com IPs potenciados, porque a interacção com o RTV resulta num aumento das concentrações da rifabutina e risco de uveíte.

2– As estatinas têm vias de metabolização comuns com os IPs e consequente interacção farmacológica. O resultado destas interacções pode ser muito variável: a pravastatina é a estatina recomendada em doentes sob IPs que necessitam de terapêutica hipocolesterolemiante; contudo, os seus níveis podem baixar significativamente com a administração de SQV/r e sobem cerca de 80% com a administração do darunavir potenciado com RTV (DRV/r). Estes resultados implicam ajustes adequados de doses, para obter o efeito desejado e prevenir reacções adversas[10]. A administração concomitante de simvastatina e lovastatina com qualquer IP está contra-indicada, devido ao substancial aumento da exposição a estes fármacos e consequente risco de toxicidade muscular.

3– A administração concomitante do SQV/r e de um inibidor da bomba de protões (omeprazole), em voluntários saudáveis, está associada a uma significativa elevação dos níveis plasmáticos do saquinavir (aumento de cerca de 82% da AUC), sem toxicidade aparentemente acrescida[11]. Esta observação contrasta com o que acontece com a administração de um inibidor da bomba de protões juntamente com os IPs potenciados FPV, LPV ou DRV (ausência de interacção significativa), ou com o ATV e o IDV (redução de 50-70% da exposição plasmática do IP); não está esclarecida a interacção com o tipranavir (TPV). Dado que a medicação com omeprazole é relativamente frequente nos doentes infectados por VIH em tratamento anti-retrovírico, é necessário ter em conta os diversos tipos de interacção para evitar exposição insuficiente aos fármacos e detectar eventuais efeitos adversos.

/ Gestação

Neste contexto, a terapêutica anti-retrovírica tem por objectivos tratar a mulher e prevenir a transmissão vertical do VIH. Isto implica a selecção de esquemas de tratamento potentes, para obter/manter a supressão da replicação vírica, e compostos por fármacos com adequado perfil de segurança para a mãe e para o feto.

A terapêutica anti-retrovírica combinada baseada em IPs tem sido largamente usada na mulher grávida, dadas as limitações ao uso dos fármacos pertencentes ao grupo dos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNITRs) – risco de teratogenicidade com o efavirenze e hepatotoxicidade da nevirapina em mulheres com contagem de linfócitos CD4 >250/mm^3. O nelfinavir é o fármaco para o qual existe maior experiência e continua a ser recomendado na gestação. Contudo, a demonstrada superioridade dos IPs potenciados no tratamento do adulto[12], justifica a sua preferência também no tratamento da grávida infectada por VIH.

Por serem escassos, ou não existirem, dados sobre o uso do FPV, ATV, TPV e DRV durante a gestação, estes fármacos não são correntemente recomendados. Quanto ao IDV, não está esclarecida qual a dosagem adequada da combinação IDV/RTV para atingir níveis séricos apropriados durante a gravidez; existe ainda o risco teórico de exacerbação da hiperbilirrubinemia fisiológica do recém-nascido.

Não está ainda determinada qual a posologia óptima, durante a gestação, da nova formulação do LPV/r em comprimidos – estudos de farmacocinética efectuados no 3º trimestre de gravidez com as cápsulas de gelatina mole na posologia habitual (3 cáps cada 12 horas), revelaram níveis significativamente inferiores comparativamente aos registados no período pós-parto e em adultos infectados. Estão em curso estudos de farmacocinética do LPV/r na gestação, com a actual apresentação de comprimidos[13].

O SQV/r demontrou, em estudos efectuados durante a gravidez, possuir eficácia e segurança, a curto prazo, para a mãe e para o recém-nascido. Os estudos de farmacocinética disponíveis[14,15] revelam que são atingidos níveis adequados do fármaco durante a gravidez, com as doses habitualmente recomendadas no adulto.

/ Perspectivas futuras

Está disponível uma "nova geração" de IPs (tipranavir, darunavir) que, potenciados com o RTV, têm demonstrado possuir potente actividade antivírica, permitindo obter esquemas terapêuticos supressores da replicação vírica (Estudos RESIST[16] e POWER[17]) em doentes com prévias falências terapêuticas e múltiplas mutações de resistência vírica.

Tal como aconteceu com o LPV/r (e com fármacos de outras classes, como o tenofovir e o abacavir), é possível que pelo menos um destes fármacos venha a posicionar-se para o tratamento de 1.ª linha em esquemas baseados em IPs. Para isso será necessário que sejam demonstradas claras vantagens em termos de tolerabilidade, toxicidade, conveniência posológica, durabilidade e perfil de resistências, comparativamente com os IPs actualmente usados no tratamento de doentes *naive*. Embora o estudo do uso do TPV (comparado com o LPV/r) em doentes *naive* tenha sido abandonado por toxicidade e inferior eficácia

virológica nas doses estudadas (500/200mg – hepatotoxicidade superior; 500/100mg – virologicamente inferior)[18] estão em curso, ou planeados, estudos do DRV em doentes *naive*, administrado em dose única diária, ou na posologia habitual tendo como comparador o LPV/r.

Conclusão

O uso de IPs potenciados com RTV é actualmente recomendado nos esquemas iniciais de tratamento anti-retrovírico baseados em IPs, devido aos baixos índices de insucesso virológico e de emergência de mutações primárias de resistência aos IPs. A selecção do fármaco a utilizar deverá ter em conta factores como a eficácia, tolerabilidade, segurança e potenciais interacções farmacológicas.

A demonstrada superioridade dos IPs potenciados, *versus* não potenciados, no tratamento do adulto e os dados disponíveis sobre segurança da sua administração durante a gestação, justificam a sua preferência também no tratamento da grávida infectada por VIH, tanto para o tratamento da mulher, como para a prevenção da transmissão vertical do VIH.

Pelo menos um dos IPs de "nova geração" poderá vir a ser, no futuro, utilizado no tratamento de doentes *naive* ou com exposição relativamente limitada aos anti-retrovíricos.

/ Bibliografia

1. Hicks C, King MS, Gulick RM, *et al.* Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. AIDS 2004;18 (5):775-779.

2. Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, *et al.* "Absence of resistance mutations in ART-naïve patients treated with ritonavir-boosted saquinavir". Antivir Ther 2006;11(5):631-635.

3. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, *et al.* A prospective, randomized, phase III trial of NRTI, PI, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV infection--ACTG 5142. XVI International AIDS Conference 2006. Abstract THLB0204.

4. Kempf DJ, Kings MS, Bernstein B, *et al.* Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. J Infect Dis 2004; 189 (1):51-60.

5. Hammer AM, et al. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2006; 296(7): 827-843.

6. Eron J, Yeni P, Gathe J, *et al.* The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial.
Lancet 2006; 368(9534):476-82. Erratum in: Lancet 2006;368(9543):1238.

7. Shelton MJ, Ford SL, Borland J, *et al.* Coadministration of esomeprazole with fosamprenavir has no impact on steady-state plasma amprenavir pharmacokinetics. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;42 (1):61-67.

8. Slim J, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, *et al.* Saquinavir/r *bid* vs. lopinavir/r *bid* plus emtricitabine/tenofovir *qd* in ARV-*naive* HIV-1 infected patients: Gemini study. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Poster PL2.5.

9. Riddler SA, Smit E, Cole SR, *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003;289(22):2978-2982

10. DHSS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. October 10, 2006. http://*AIDSinfo*.nih.gov. Acedido em 22 de Janeiro de 2007.

11. Winston A, Back D, Fletcher C, *et al.* Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. AIDS 2006;20(10):1401-1406.

12. Walmsley S, Bernstein B, King M, *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV-infection. N Engl J Med 2002;346(26): 2039-2046.

13. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006. http://*AIDSinfo*.nih.gov. Acedido em 22 de Janeiro de 2007.

14. Acosta EP, Bardeguez A, Zorrilla CD, *et al.* Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(2):430-436.

15. Tung MY, Boffito M, Taylors S, *et al.* Pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of boosted saquinavir 500 mg film-coated tablets in a regimen of 1000mg/100mg bid plus two nucleosides (NRTIs) in HIV+ pregnant women. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2006. Abstract P383.

16. Gazzard B, Antinori A, Cheli C. Combined analysis of RESIST 96 week data: durability and efficacy of tipranavir/r in treatment-experienced patients. Program and abstracts of the 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Abstract P23.

17. Cohen C, Falcon RW, Rinehart A, *et al.* Factors influencing TMC114/r efficacy in treatment-experienced HIV patients: POWER 1, 2 and 3 pooled 24-week analysis. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2006. Abstract 688.

18. Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naive patients: results of BI 1182.33. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Abstract PL13.4.

RPDI
Janeiro > Abril 2007 / Vol. 3 > N.º 1

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Manifestações oculares na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

/ A. C. Miranda
/ L. Duque
/ F. Borges
/ C. Araújo
/ K. Mansinho
Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

Correspondência:
Ana Cláudia Miranda
Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
Rua da Junqueira
1349-019 Lisboa
Fax: 213620194
Tel: 213650029/480/479
e-mail: acbcm@clix.pt

/ Resumo

As manifestações oculares presentes no contexto da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) são eventos comuns, tornando indispensável o exame ocular na abordagem sistemática dos doentes infectados.

Os sinais e sintomas são, na maioria das vezes, pouco específicos, sendo fundamental a sua correlação com os aspectos epidemiológicos, as outras manifestações clínicas existentes, o grau de imunossupressão e o conhecimento da terapêutica em curso.

O desenvolvimento da terapêutica anti-retrovírica permitiu o aumento da esperança e da qualidade de vida dos doentes infectados por VIH, recuperando o estádio imunológico e controlando a replicação vírica.

O efeito da medicação anti-retrovírica e da terapêutica de doenças oportunistas pode, paradoxalmente, através de mecanismos de reconstituição imunológica ou de toxicidade directa, agravar patologia ocular prévia ou manifestar-se como doença oftalmológica de novo.

Após duas décadas de estudo e de experiência clínica relacionada com a epidemia por VIH/SIDA, a patologia ocular ainda constitui um desafio diagnóstico e terapêutico.

Palavras-chave: Infecção ocular, VIH, infecções oportunistas.

/ Abstract

Ocular manifestations related to Human Immunodeficiency Virus (HIV) are frequent clinical events, witch justified the importance of thorough eye examination during the periodic evaluation of this patients.

Signs and symptoms are, usually, non specific, being of extreme importance their correlation with epidemiologic factors, other clinical manifestations, immunological status and concomitant therapy.

The advance of antiretroviral therapy contributed to a longer life expectancy and improved quality of life of HIV patients.

The effect of antiretroviral therapy or other drugs used to treat opportunistic diseases, could express as ocular disease, secondary to immune reconstitution events or direct ocular toxicity.

The clinical spectrum of ocular manifestations, after two decades of knowledge of HIV infection, still constitutes a diagnostic and therapeutic challenge.

Keywords: *eye infection, HIV, opportunistic infections.*

/ Introdução

As manifestações oculares associadas à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), na era da terapêutica anti-retrovírica (TARV) de elevada eficácia, constituem um desafio diagnóstico.

Durante a evolução da infecção por VIH, cerca de 70% dos doentes apresentam envolvimento ocular[1,2]. Existem algumas evidências que suportam a infecção directa da retina pelo VIH, tendo este sido também isolado nas lágrimas, epitélio conjuntival e córnea[3,4].

As queixas oftalmológicas são, geralmente, pouco específicas, sendo o diagnóstico baseado na avaliação das lesões oculares, nas eventuais manifestações sistémicas acompanhantes e no estádio imunológico do doente.

/ Anexos oculares

Os anexos oculares são constituídos pelas pálpebras, conjuntivas e sistema lacrimal.

Entre os agentes mais frequentes destacam-se o Vírus Herpes simplex (habitualmente tipo 1) e o Vírus Varicela-Zoster (VVZ) – que provocam dermatite vesico-bolhosa, acompanhada de sinais inflamatórios e dor exuberante (5-10% dos doentes com infecção por VIH)[5]. A infecção por VVZ cursa com maior gravidade podendo evoluir para queratite, esclerite, uveíte, retinite e encefalite. O aciclovir é o fármaco de primeira linha na dose de 10 mg/Kg cada 8 horas, durante 14 dias. Existem porém, relatos de resistência ao anti-vírico relacionados com o seu uso frequente ou de doses sub-terapêuticas. O fanciclovir ou valaciclovir (500 mg cada 12 horas) são fármacos opcionais.

O *Molluscum contagiosum* (Poxvírus) apresenta envolvimento palpebral em 5% dos casos e provoca dermatite altamente infecciosa que atinge a pele e as mucosas. Pode apresentar-se como primeira manifestação da infecção por VIH.

As lesões são múltiplas, indolores e umbilicadas, podendo atingir, nestes doentes, maior número, maiores dimensões e formas coalescentes. Complicações possíveis são a conjuntivite folicular e a queratite superficial[3]. O tratamento incide na excisão quer por crioterapia, curetagem ou cirúrgia. A TARV tem demonstrado efeito favorável na regressão de lesões disseminadas.

Cerca de 25% dos doentes com infecção por VIH e Sarcoma de Kaposi apresentam envolvimento ocular, com expressão palpebral ou conjuntival, sob a forma de lesões violáceas infiltrativas, na maioria das vezes assintomáticas (20%) e que, raramente, comprometem a visão[1] (Fig.1). A hemorragia conjuntival é uma complicação possível. O tratamento incide na crioterapia, excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia intralesional, com vimblastina, nas lesões únicas ou em número limitado que se situem em locais inestéticos. Nas formas viscerais ou cutâneas disseminadas a quimioterapia sistémica e a TARV são a abordagem recomendada.



Figura 1 – Lesão de Sarcoma de Kaposi palpebral.

Uma entidade de etiologia desconhecida e que pode existir numa elevada percentagem de doentes com infecção por VIH (70-80%) é a denominada microvasculopatia conjuntival. Apontam-se como factores causais possíveis, o aumento da viscosidade sanguínea, a presença de imunocomplexos relacionados com o VIH ou a infecção directa do endotélio[1,3]. Dilatações, estenoses vasculares segmentares e microaneurismas são aspectos característicos. A evolução é geralmente benigna e não existe tratamento específico.

/ Segmento anterior

A córnea, a câmara anterior e a íris são os constituintes do segmento anterior do globo ocular.

A queratoconjuntivite seca atinge cerca de 10-20% dos doentes com infecção por VIH[1], geralmente, em estádios avançados de imunossupressão. Presume-se que a inflamação mediada pelo próprio vírus destrua as glândulas lacrimais, conduzindo a insuficiente lubrificação ocular e inflamação crónica, úlceras da córnea e conjuntivite[1,3]. O uso de lágimas artificiais é o tratamento disponível.

As queratoconjuntivites infecciosas manifestam-se em menos de 5% dos doentes e provocam diminuição da sensibilidade da córnea e aumento da pressão intra-ocular.

Um dos agentes mais frequentes é o Vírus Herpes simplex tipo 1, responsável por queratite aguda necrotisante, com início súbito de dor, visão desfocada e conjuntivite. A acção da vidarabina tópica 5 vezes ao dia é potenciada pelo aciclovir (5 mg/Kg cada 8 horas durante 7 a 14 dias).

As infecções por VVZ são mais graves cursando com infiltração dos nervos e vasos ciliares posteriores, causando vasculite, necrose e



Figura 2 – Conjuntivite flictenular tuberculosa.

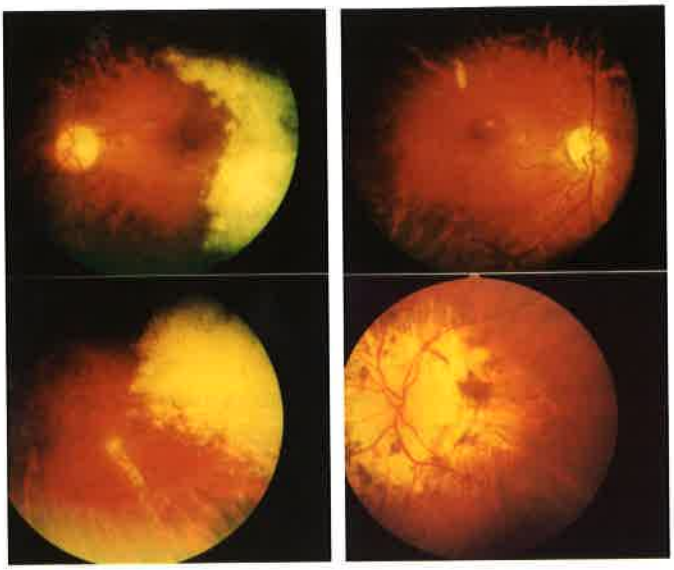

Figura 3 – Retinite por Vírus Citomegálico.

hemorragias da câmara anterior. O tratamento exige doses superiores de aciclovir por via endovenosa durante um período não inferior a duas semanas (10 mg/Kg/dia)[1,3].

As formas miliares de Tuberculose podem, raramente, cursar com manifestações oculares. Conjuntivite flictenular, esclerite, lacrimejo e fotofobia são as apresentações clínicas mais comuns (Fig.2).

A Sífilis pode atingir qualquer uma das estruturas oculares, originando um processo de queratite intersticial e uveíte crónica. A irregularidade do contorno pupilar (pupila de Argyll Robertson) é um aspecto patognomónico da infecção por *Treponema pallidum*, situação que reflecte a preservação do reflexo da acomodação e a ausência de resposta fotomotora.

A *Candida albicans* é o fungo mais frequentemente envolvido nas situações de infecção ocular, geralmente, associada à utilização de drogas por via endovenosas e septicémia. Apresentações clínicas, possíveis, mas não exclusivas, são as úlceras da córnea, conjuntivite e vitrite.

Também alguns parasitas como o *Mycrosporidium* podem atingir o globo ocular, manifestando-se sob a forma de queratite superficial puntiforme, fina, bilateral que origina dor, xeroftalmia, sensação de corpo estranho, fotofobia e diminuição da acuidade visual. O exame cultural é difícil e o diagnóstico é geralmente efectuado através da coloração de Giemsa do exsudado ocular. O albendazol é o fármaco indicado (400 mg cada 12 horas durante 2-4 semanas).

O diagnóstico das diferentes etiologias baseia-se na exaustiva observação clínica e oftalmológica, na sua correlação com manifestações extra-oculares e, se presentes, na colheita de exsudados para exame microbiológico, cultural e testes de biologia molecular. A colheita de humor vítreo, em casos devidamente seleccionados, é uma estratégia diagnóstica de último recurso, dado o risco de complicações graves como o descolamento da retina.

/ Segmento posterior

O segmento posterior é constituído pela retina, coróideia e emergência do nervo óptico.

Cerca de 50% dos doentes com infecção por VIH apresentam envolvimento destas estruturas durante a evolução da doença[5].

Os sintomas referidos são geralmente os mesmos, independentemente do agente em causa, traduzindo-se por diminuição da acuidade, defeitos do campo visual, presença de moscas volantes ou fotopsias e, em situações em que exista lesão do nervo óptico, alterações dos reflexos pupilares.

Uma das principais entidades reconhecidas é a Microvasculopatia Retiniana, que atinge até 70% dos doentes, especialmente em estádios mais avançados de imunosupressão (linfócitos T CD4+ <100 cél/µl). Clinicamente traduz-se pela presença de pequenos exsudados algodonosos, indicadores de isquémia, hemorragias superficiais e formação de microaneurismas. Na maioria das vezes, a evolução é assintomática, no entanto, após recuperação da função imunológica, esta pode ser mais agressiva e condicionar atrofia do nervo óptico.

Um dos agente mais agressivo nas infecções do segmento posterior do globo ocular é o Vírus Citomegálico (CMV), que pode afectar cerca de 20% dos doentes[6]. A infecção é comum em estádios imunitários avançados (linfócitos T CD4+ <100 cél/µl) e pode ter início súbito ou insidioso, indolor e habitualmente unilateral, com queixas de alteração do campo visual, visão enevoada e rápida progressão para cegueira[7,8,9] (Fig.3).



Figura 4 – Toxoplasmose ocular.

A avaliação oftalmológica trimestral é recomendada nos doentes com valores de linfócitos T CD4+ inferiores a 100 células/µl[1].

As lesões caracterizam-se pela ausência de inflamação a nível da câmara anterior, pela existência de exsudados brancos algodonosos e hemorragias ao longo dos trajectos vasculares, fenómenos de vasculite, traduzidos por embainhamento dos vasos e diminuição do lúmen com extensa necrose que, caracteristicamente, progride da periferia para o polo posterior.

As complicações mais temidas são o descolamento da retina, com perda súbita da visão e a atrofia óptica.

O diagnóstico é, na maioria das vezes, clínico. A cultura para CMV no sangue, humor aquoso ou humor vítreo é demorada e raramente positiva. A identificação do ADN viral no sangue é diagnóstico de infecção disseminada, que se acompanha de retinite em 22-48% dos doentes em fase de SIDA[9].

O ganciclovir (5mg/Kg cada 12 horas, 14-21 dias, por via EV) é o fármaco de primeira linha, tendo como principal efeito adverso a toxicidade medular. Na profilaxia secundária é administrado por via oral (1g de 8/8h) podendo ser administrado através da colocação de implantes oculares de libertação prolongada (duração de 5-8 meses), colocados cirurgicamente no vítreo, que condicionam concentrações óptimas intra-oculares, com acentuada diminuição do risco de recorrência da infecção[1]. Os principais incovenientes, para além das possíveis complicações cirúrgicas, são a incapacidade de previnir a recidiva ou reinfecção extra-ocular, nomeadamente no outro olho (local mais frequentemente atingido)[1,7,10].

Outros fármacos utilizados são o cidofovir (indicado em situações em que exista suspeita de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva)[11-15] e o foscarnet, ambos passíveis de causar toxicidade renal.

A utilização da terapêutica anti-retrovírica tem originado uma redução acentuada da incidência e gravidade da retinite por CMV; regista-se, no entanto, o surgimento de formas atípicas, com marcada inflamação vítrea e edema macular, secundárias a processos de reconstituição imunológica que condicionam um agravamento clínico paradoxal[1,7,8].

A suspensão da profilaxia secundária quando conseguida a estabilidade clínica, imunológica e controlo virológico é aconselhada[1,7,15]. A completa regressão, a inactividade das lesões, a existência de valores de linfócitos T CD4+ superiores a 200 cél/µl e o controlo virológico são requisitos essenciais. A recorrência da infecção é mais frequente quando os valores de linfócitos T CD4+ são inferiores a 50 células/µl.

Os Vírus Herpes Simplex e Varicela-Zoster causam retinite aguda necrotisante, o primeiro com evolução mais benigna, com formação de exsudados algodonosos, vitrite e maior envolvimento do polo posterior.

A retinite por VVZ tem, habitualmente, uma evolução rápida, multifocal, bilateral e com risco acrescido de descolamento da retina. Clinicamente observam-se áreas de hemorragia e necrose, com depósitos de pigmento nas fases cicatriciais.

O aciclovir (10 mg/kg cada 8 horas, por via EV, durante 14 dias) é o tratamento usual, embora existam evidências quanto à eficácia do fanciclovir (500 mg cada 8 horas, 7-10 dias) e do valaciclovir (1g cada 8 horas, 7-10 dias), propiciando uma mais rápida resolução das lesões e melhoria sintomática[5].

A Toxoplasmose ocular tem início agudo, traduzido por dor ocular e diminuição da acuidade visual. Na maioria dos casos (63%) está associada a processos de encefalite e envolvimento do nervo óptico (10%)[5]. As lesões são múltiplas e bilaterais, condicionando severa inflamação do vítreo e retinite necrosante focal. Nos doentes com infecção por VIH as lesões são mais extensas, comprometendo a visão quando não tratadas atempadamente (Fig. 4).

A lesão activa traduz-se pela presença de exsudados brancos, algodonosos, papiledema e por vezes, vitrite sob tensão que se pode acompanhar de hemorragia.

A lesão cicatricial é considerada como patognomónica de Toxoplasmose e é constituída por uma placa atrófica corioretiniana circunscrita por bordo irregular pigmentado[17].

O diagnóstico é geralmente baseado na clínica e na resposta à terapêutica dirigida.

O tratamento com pirimetamina (100 mg dose impregnação nas primeiras 24h, seguida de 25-50 mg/dia) e sulfadiazina (2-4 g como dose inicial, seguida de 1g de 6/6h) deve ser mantido durante 4 a 6 semanas, continuado em doses de manutenção até recuperação imunológica.

A existência de lesões maculares e envolvimento do nervo óptico são indicações para corticoterapia sistémica.

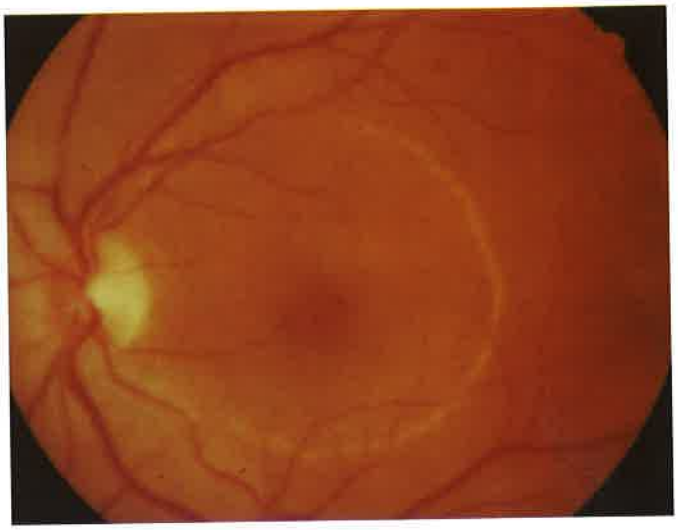

Figura 5 – Descolamento exsudativo retiniano associado a neurossífilis.

Uma das principais patologias a considerar, dada a sua prevalência, é a infecção por *Treponema pallidum* (Fig.5).

Podem ser atingidas todas as estruturas oculares, sendo comuns as formas recorrentes.

Clinicamente, apresenta-se como um processo de coroidite multifocal, com vitrite e formação de placas amareladas, mal definidas a nível do polo posterior. Nas fases mais avançadas identifica-se depósito disperso de pigmento retiniano (aspecto de "sal e pimenta").

Algumas das complicações possíveis são: glaucoma, atrofia óptica, miose com bordos pupilares irregulares, dissociação dos reflexos fotomotores e cataratas.

O agente *Mycobacterium tuberculosis*, em situações de doença disseminada, pode atingir as estruturas oculares condicionando coroidite multifocal, com formação dos característicos tubérculos coróideus e retinite, com periflebite periférica e central, exsudados moles e papiledema[5,18].

A evolução geralmente é benigna, mas podem surgir complicações como formação de leucomas da córnea, sinéquias posteriores, glaucoma, cataratas, cicatrizes corioretinianas, hemorragias do vítreo e atrofia óptica.

Os Fungos constituem um importante grupo de agentes, sendo a *Candida albicans* o mais frequentemente implicado. Causa corioretinite multifocal, com focos bem delimitados e arredondados no pólo posterior e abcessos vítreos. A cronicidade da infecção pode originar atrofia retiniana e acumulação de pigmento.

A anfotericina B lipossómica (0.5-1.0 mg/Kg/dia, por via EV, durante 3 meses) é o tratamento indicado.

A infecção por *Histoplasma capsulatum* pode envolver os pulmões, a coroideia e a retina. Tipicamente não existe inflamação do segmento anterior e uma das formas de apresentação é o descolamento serohemorrágico da retina macular.

Um dos fungos mais lesivos a nível ocular é o *Aspergillus fumigatus*, que provoca úlceras da córnea e granulomas orbitários, condicionando proptose dolorosa.

A infecção por *Cryptococcus neoformans* pode estar associada a determinadas manifestações neuro-oftalmológicas, como diplopia, parésias oculares, anisocória, edema da papila.

O *Pneumocystis jiroveci* pode apresentar envolvimento ocular em cerca de 1% dos doentes, em casos de doença disseminada, e mais frequentemente, em doentes sob profilaxia com Pentamidina em aerossol. Clinicamente manifesta-se pela integridade vascular e pela existência de lesões exsudativas bem delimitadas dispersas no fundo ocular, sem inflamação da câmara anterior.

A *Taenia solium*, agente da cisticercose, atinge o globo ocular em significativa percentagem dos casos em que ocorre disseminação hematogénea (46%). Todas as estruturas podem ser envolvidas, especialmente, a retina e o vítreo. Por vezes é possível identificar uma formação quística esverdeada, bem delimitada, com conteúdo com movimentos peristálticos, correspondentes à presença do organismo vivo[5]. Uma das complicações possíveis é o descolamento exsudativo da retina, sendo o tratamento essencialmente cirúrgico, através de vitrectomia ou laser.

/ Toxicidade ocular

Alguns dos fármacos, habitualmente, utilizados no tratamento da infecção por VIH e das infecções oportunistas intercorrentes têm significativa toxicidade ocular. O efeito destes é geralmente dose-dependente e resolve após interrupção da terapêutica.

Vários fármacos usados na profilaxia ou tratamento das infecções oportunistas nos indivíduos infectados pelo Virus da Imunodeficiência Humana podem acompanhar-se de iatrogenia a nível ocular.

A rifabutina pode causar uveíte anterior, que se manifesta inicialmente por diminuição da acuidade visual, com turvação da visão, dor ocular e fotofobia. O depósito de pigmentos a nível da córnea foi também descrito associado a este fármaco[19]. A sua toxicidade é potenciada pelo uso concomitante de antifúngicos (grupo dos azóis) ou macrólidos[20].

Está descrita a associação do cidofovir com irite ou uveíte estimando-se que ocorra em 26 a 44% dos indivíduos tratados com este fármaco por via sistémica e em cerca de 24% daqueles recebendo tratamento tópico. Pode verificar-se diminuição da pressão intra-ocular e hipotonia em cerca de 10% dos doentes tratados[21].

A maioria dos casos de uveíte anterior de causa iatrogénica pode ser controlada com corticóides tópicos e ciclopégicos, podendo ser necessária a suspensão do fármaco em causa.

Alterações da pigmentação do epitélio da retina foram observadas em indivíduos infectados por VIH sob terapêutica com didanosina[22].

A terapêutica com etambutol pode associar-se a diminuição da acuidade visual, da percepção dos campos visuais e da cor, resultado de nevrite óptica axial, peri-axial ou mista, com alterações ao exame fundoscópico, recomendando-se eventual ajuste posológico e observação oftalmológica de rotina em indivíduos sob tratamento com este fármaco.

Importante ainda o facto de determinadas patologias com envolvimento do sistema nervoso central ou periférico – toxoplasmose cerebral, meningite criptocócica, neurossífilis, encefalopatia por VIH, leucoencefalopatia multifocal progressiva ou linfomas – poderem traduzir-se por manifestações neuro-oftalmológicas, como edema da papila, parésia de pares craneanos ou defeitos do campo visual. Tal facto salienta a importância da valorização dos sintomas e sinais oftalmológicos no diagnóstico de inúmeras infecções presentes na evolução da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

/ Considerações finais

As manifestações oculares são frequentes nos doentes infectados por VIH, apresentando-se como expressão de inúmeras doenças oportunistas. O diagnóstico rápido e a instituição precoce de terapêutica são factores determinantes do prognóstico.

A retinite por CMV é a situação oftalmológica mais frequente e a principal causa de cegueira, no contexto de imunossupressão relacionada com a infecção por VIH.

O desenvolvimento da terapêutica anti-retrovírica e a recuperação imunológica subjacente alteraram a história natural e a incidência de várias infecções oportunistas, e como consequência, a sua expressão clínica ocular.

A doença ocular associada à infecção por VIH continua a ser um desafio clínico, estando o sucesso diagnóstico e terapêutico dependente da discussão interdisciplinar e da intervenção médica célere e eficaz.

/ Bibliografia

1. Robinson, M.R., Ross, M.L., Whitcup, S.M. Ocular Manifestations in HIV. Curr Opin Ophthalmol 1999; 10:431-437.

2. Courtright, P. The challenge of HIV/AIDS related eye disease. Br J Ophthalmol 1996; 80:496-497.

3. Cunningham, E., Margolis, T.P. Ocular manifestations in HIV Infection. N Engl J Med 1998; 339:236-244.

4. Pomerantz, R., Kuritzkes, D.R., La Monte, S.M, Rota, T.R., Baker, A.S., Albert, D. et al. Infection of the retina by HIV type 1. N Engl J Med 1987; 317:1643-1647.

5. Castro-Correia, J. Doenças Inflamatórias da retina e da úvea. Ed. Sandoz.1995.

6. Cochereau-Massin, I. Ocular Toxoplasmosis in HIV-Infected patients. Am J Ophthalmol 1992; 114:130-135.

7. Jouan, M., Savès, M., Tubiana, R., Carcelain, G.,Cassoux, N., Aubron-Olivier, C. et al. Discontinuation of Maintenance Therapy for CMV Retinitis in HIV-Infected Patients receiving HAART. AIDS 2001; 15: 23-31.

8. Whitley, R.J., Holland, G.N.CMV Retinitis evolving therapies in a new era. N Engl J Med 1999; 340:1109-1110.

9. Doornenbal, P. Diagnosis assays in CMV retinitis: detection of herpesvirus by simultaneous application of the PCR and local antibody analysis in ocular fluid. Br J Ophthalmol 1996; 80:235-240.

10. Dunn, J.P., Martin, D.F. Treatment of Cytomegalovirus retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. http://www.medscape.com/viewprogram/663

11. Segarra-Newnham, M., Vodolo, K.M. Use of Cidofovir in Progressive Multifocal Leucoencephalopathy. Ann Pharmacother 2001; 35:741-744.

12. Herrero-Romer, M., Cordero, E., López-Cortés, L.F., Alarcon, A., Pachón, J. Cidofovir added to HAART in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 2001; 15:809.

13. Houston, S., Roberts, N., Mashinter, L. Failure of Cidofovir therapy in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy unrelated to HIV. Clin Infect Dis 2001; 32:150-152.

14. Portilla, J., Boix, V., Reus, S., Merino, E. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy treated with Cidofovir in HIV-infected patients receiving HAART. J Infect 2000; 41:182-184.

15. Martinez, A.C., Lopez, A.G., Garcia, I.G. Successful resolution of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after combination therapy with Cidofovir and citosine arabinoside. Clin Infect Dis 2000; 30:234.

16. Whitcup, S., Fortin, E., Lindblad, A.S., Griffiths, P., Metcaff, J.A., Robinson, M.R. et al. Discontinuation of Anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and CMV retinitis. JAMA 1999; 282:1633.

17. Pavesio, C.E., Lightman, S.. Toxoplasma gondii and ocular toxoplasmosis: pathogenesis. Br J Ophthalmol 1996; 80:1099-1107.

18. Muccioli, C., Belfort, R. Presumed Ocular and Central Nervous System Tuberculosis in a Patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am J Ophthalmol 1996; 121:217-219.

19. Smith, A. Corneal Endothelial Deposits in Children Positive for Human Immunodeficiency Virus Receiving Rifabutin Prophylaxis for Mycobacterium avium Complex Bacteremia. Am J Opthalmol 1999; 127:164-169.

20. Shafran, T.J.. Uveitis and Pseudojaundice during a regimen of Clarithromycin, Rifabutin and Ethambutol. N Engl J Med 1994; 10:438-439.

21. Ambati, G. Anterior Uveitis Associated with Intravenous Cidofovir Therapy in Patients with Cytomegalovirus Retinitis. Br J Ophtalmol 1999; 83:1153-1158.

22. Whitcup, S. A Clinicopathologic Report of the Retinal Lesions Associated with Didanosine. Arch Ophtalmol 1994; 112:1594-1598.

23. Deayton, J., Wilson, P., Sabin, C.A., Davey, C.C., Johnson, M.A., Emery, V.C. et al. Changes in the Natural History of CMV retinitis following the introduction of HAART. AIDS 2000; 14:1163-1170.

24. Dunn, J.P. Immune recovery vitritis in HIV infection: abstracts and commentary. JAMA 1998; 280:185-186.

25. Mwanza, J.C., Kayembe, D.L.. Uveitis in HIV-Infected patients. Eur J Ophthalmol 2001; 11:53-56.

26. Baun, J. Infections of the Eye. Clin Infect Dis 1995; 21:479-488.

27. Lightman, S., Lynn, W.A. The eye in systemic infection. Lancet 2004; 364:1439-50.

RPDI
Janeiro > Abril 2007 / Vol. 3 > N.º 1

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Biopsia Hepática na hepatite crónica C

Actual posicionamento face aos avanços no diagnóstico e na terapêutica

/ Filipe Calinas
Assistente Hospitalar Graduado de Gastrenterologia do Centro Hospitalar de Lisboa – Zona Central

PATROCÍNIO: Roche Farmacêutica Química, Lda

Correspondência:
Filipe Calinas
E-mail: fcalinas@iol.pt

/ Resumo

A histologia continua a ser considerada o "gold standard" para a avaliação da gravidade da doença hepática com base no grau de actividade necro-inflamatória e estádio de fibrose, tendo este último significado prognóstico e um papel de relevo na decisão quanto ao tratamento. Contudo, a biopsia hepática é um procedimento invasivo com possíveis complicações severas. Os avanços recentes na eficácia da terapêutica da hepatite crónica C têm levado muitos autores a questionar a necessidade da biopsia prévia ao tratamento. As recomendações recentes já não consideram mandatória a sua realização nos doentes em que a resposta ao tratamento é mais provável. Por outro lado, os métodos não invasivos para avaliação da fibrose têm provado que são capazes de evitar a biopsia hepática na maioria dos doentes. Na prática clínica, a biopsia hepática poderá ser recomendada apenas como técnica de segunda linha.

Palavras-chave: Hepatite C; Biopsia Hepática.

/ Abstract

Liver histology is currently considered as the "gold standard" for evaluating hepatic damage on the basis of the degree of necrotic inflammatory activity and fibrosis, with the latter having prognostic significance and playing a major role in therapeutic decision making. However, liver biopsy is an invasive procedure with possible severe complications. Recent advances in the efficacy of treatment for chronic hepatitis C have led many experts to question the need for a biopsy prior to treatment. Current guidelines no more consider liver biopsy mandatory in the subset of patients with high probability of treatment sucess. Furthermore, non-invasive methods for fibrosis gradding have proved to be capable of avoiding liver biopsy in the majority of patients. In clinical practice, liver biopsy should be recommended only as a second line test.

Keywords: *Hepatitis C; Liver biopsy.*

Os avanços científico e tecnológico nas últimas décadas e particularmente o incremento e aperfeiçoamento de técnicas bioquímicas e imagiológicas, têm vindo a facilitar o estudo das afecções hepáticas, retirando protagonismo à biopsia hepática, técnica omnipresente no passado e realizada pela primeira vez em 1883 (Paul Ehrlich). No particular da Hepatite C, o seu diagnóstico, bem como a exclusão de factores concorrenciais de doença dispensam, geralmente, o exame histológico que, ainda assim, não deixa de ser pertinente à caracterização de, entre outros, sobrecarga de ferro, esteatose ou toxicidade por fármacos, esta particularmente comum em doentes co-infectados por VIH. A polémica que envolve a biopsia hepática, assunto recorrente em reuniões científicas, surge pela sua importância na avaliação da actividade necro-inflamatória e, sobretudo, no estadiamento da doença. É consabido que os simples e clássicos marcadores de actividade – aminotransferases – não se correlacionam de modo perfeito com o grau de inflamação avaliado na histologia e que nenhuma técnica imagiológica ou biológica consegue discriminar, com perfeição, os estádios intermédios de fibrose[1]. O estadiamento, inferido do padrão e intensidade da fibrose, é vital à dedução do prognóstico e, logo, pode ser considerado elemento chave nas decisões quanto à indicação terapêutica e quanto ao estabelecimento de vigilância específica na presença de doença avançada. A polémica tem resultado da troca de argumentos entre defensores e detractores da biopsia hepática, sendo que estes últimos salientam que a biopsia, para além de causar ansiedade, para doente e médico, e complicações, embora infrequentes, potencialmente severas e muito raramente a morte, é imperfeita pelo erro de amostragem e variabilidade interobservador[2,3].

Não tem sido fácil gerar recomendações e, sobretudo, que estas sejam adoptadas na prática clínica corrente. Para este desnorteio contribui, ainda, o desenvolvimento recente de métodos não invasivos, que se assumem como métodos alternativos à biopsia, para já, de interesse limitado, objecto de melhores estudos em curso e não creditadas nas mais recentes recomendações, algumas emanadas de conferências de consenso[4,5,6]. Entre estes destacam-se a Elastografia de Transição (FibroScan, Echosens), em plena expansão sobretudo na Europa, técnica conceptualmente perfeita, capaz de avaliar um volume 500 vezes superior ao da biopsia e de fácil e rápida execução[7]. Os restantes são índices resultantes da combinação de diversas variáveis. O APRI (*aspartate transaminase to platelets ratio index*)[8] e o índice de Forns (idade, gamaGT, plaquetas e colesterol)[9] usam análises comuns e têm as fórmulas disponíveis, sem custos adicionais. O FibroTest (Biopredictive) está patenteado e usa algumas variáveis menos comuns (alfa2-macroglobulina, apolipoproteina A1, haptoglobina, bilirrubina, gamaGT, sexo e idade). Na opinião dos criadores do Fibrotest e Actitest (índice de actividade), estes testes são uma boa alternativa na avaliação da lesão hepática e, mais, a sobreposição de resultados na comparação com a biopsia é devida a erro de amostragem desta[10]. O FibroScan e o APRI revelam-se com boa acuidade nas formas mais avançadas da doença, fibrose severa e cirrose[8,11]. Este conhecimento, de modo não-invasivo, permite a implementação do rastreio do carcinoma hepatocelular e as vigilância e profilaxia das complicações relacionadas com a hipertensão portal e, isto, independentemente da decisão quanto ao tratamento ou da resposta ao mesmo. A este propósito, recordem-se os casos de diagnóstico de carcinoma em doentes sem viremia detectável anos após tratamento, supostamente, bem sucedido. Donde, a menos que a cirrose seja clinicamente evidente, parece mandatório que a avaliação daquele índice e/ou o FibroScan estejam incluídos no estudo dos infectados pelo VHC, tornando dispensável a biopsia, precisamente, quando esta apresenta maior risco de complicações.

A biopsia começou por ser decisiva na indicação terapêutica. Admitindo como premissas que a finalidade do tratamento é evitar a cirrose e suas complicações e que, em regra, a fibrose progride lentamente, a avaliação histológica pré-tratamento permite racionalizar os custos com os fármacos e, sobretudo, poupar os infectados nos estádios iniciais, com fibrose ligeira ou ausente, da incomodidade e eventuais reacções adversas à terapêutica. Nos últimos consensos, em face da maior eficácia demonstrada pela associação interferão peguilado e ribavirina e, particularmente, dos bons resultados obtidos com tratamentos de 24 semanas nos genótipos 2 e 3, ficou recomendado que nos infectados por estes genótipos a biopsia poderia ser dispensada, isto é, admitindo-se o tratamento independentemente da gravidade da doença. No mesmo sentido, sem restrição, está a indicação na mulher que no futuro possa vir a engravidar, perseguindo-se a possibilidade de anulação do risco de transmissão vertical. Estudos recentes revelam uma situação de sobreposição à dos genótipos 2 e 3, pela demonstração de boa eficácia da referida associação terapêutica nos infectados pelo genótipo 1 e viremia basal baixa, que beneficiam da possibilidade de ver encurtado para 24 semanas o tratamento, nos casos em que a viremia seja indetectável a partir da 4.ª semana[12,13].

No caso dos doentes co-infectados por VIH, as recomendações da Conferência de Consenso em 2005[5] vão no sentido de a biopsia ser desnecessária na avaliação prévia ao tratamento nos infectados pelos genótipos 2 ou 3, bem como nos infectados pelo genótipo 1, se a viremia basal for baixa. Para as restantes variáveis do vírus, o mesmo texto recomenda que o tratamento da hepatite C está indicado, apenas, nos co-infectados com estadiamento revelador de fibrose moderada ou severa.
Contrariamente, muitos clínicos consideram que, na ausência de contra-indicação, o doente motivado deve ser tratado, independentemente da gravidade das lesões, particularmente se a terapêutica da hepatite C puder anteceder a inexorável terapêutica anti-retrovírica (TARV), pelo que isso pode representar em termos de opções

farmacológicas, interacções e reacções adversas[14]. Também, comparativamente aos mono-infectados, parece existir um ritmo mais acelerado da progressão da fibrose[15], mesmo nos doentes sob TARV e com boa condição imunológica, o que obriga ao re-estadiamento frequente, a intervalos de 2-3 anos, pouco aceite pelos doentes se realizado através de biopsia[16].

Apesar do estadiamento baseado nos testes bioquímicos/serológicos de fibrose ou FibroScan não estar contemplado nas recomendações mais recentemente exaradas, os diversos estudos disponíveis sustentam o seu emprego. Aplicados a cada caso individualmente, são suficientemente esclarecedores a ponto de tornarem a biopsia dispensável na maioria dos casos, sobretudo para a vigilância na ausência de tratamento. O uso combinado de FibroScan e FibroTest melhora a acuidade de cada um deles, sendo defendido por alguns autores que só nos casos de discordância nos resultados se justifica a realização de biopsia hepática[17]. O FibroScan e o índice de Forns têm boa acuidade na doença ligeira, caracterizada por fibrose escassa ou ausente, que é o mais comum nos infectados com transaminases persistentemente normais[9,18].

Estes métodos não invasivos foram já validados em doentes co-infectados por VIH, tendo, entre eles, o FibroScan mostrado a melhor *perfomance*[19,20,21]. Outros dois índices foram concebidos exclusivamente em doentes co-infectados: O FIB-4 (idade, AST, ALT, plaquetas)[22] e o John Hopkins Fibrosis Index (albumina, AST, plaquetas, consumo álcool)[23].

Em conclusão, apesar dos melhoramentos tecnológicos das últimas décadas, continua a haver indicação para a realização de uma técnica cruenta e centenária, como a biopsia hepática. A posição vantajosa em que nos encontramos hoje em relação a diversos factores, sobretudo a maior eficácia da terapêutica presentemente proposta, torna irrelevante, em muitos casos, o conhecimento da gravidade das lesões para a decisão de iniciar o tratamento. Os novos métodos não invasivos para avaliar a fibrose, particularmente o FibroScan, permitem interpretações, que aplicadas ao caso individual, fazem relegar para 2.ª linha a biopsia hepática no estadiamento inicial e a substituir, de todo, na vigilância.

/ Bibliografia

1. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C Hepatology 2002; 36 (Suppl 1):S57-64.

2. Reddy KR, Schiff ER: Complications of Liver Biopsy. In: Taylor MB, ed. Gastrointestinal Emergencies. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.

3. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002; 97:2614-2618.

4. National Institutes of Health consensus development conference statement. Management of hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S3-20.

5. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short Statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42:615-624.

6. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 129:225-230.

7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29:1705-1713.

8. Wai CT, Grenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38:518-526.

9. Forns X, Ampurdanés X, Llovet J, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36:986-992.

10. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. Comp Hepatol 2004; 3:8.

11. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 48-54.

12. Zeuzem S, Buti M, Ferenci, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon α-2b plus ribavirin in patients with hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. J Hepatol 2006; 44:97-103.

13. Jensen DM, Morgan, TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α-2a (40 Kd) ribavirin therapy. Hepatology 2006; 43:954-960.

14. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV-coinfection. Updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2004; 18:1-12.

15. Benhamou Y, Bochet M, DiMartino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999; 30:1054-1058.

16. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson M, Moore R, Thomas D. Unexpected significant liver disease among HIV/HCV-coinfected persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy. Program and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 121.

17. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128:343-350.

18. R Moreno-Otero, M Trapero-Marugan, J Mendoza. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase.
Gut 2006; 55: 1055-1056.

19. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. AIDS 2003; 17:721-725.

20. Sterling RK, Fung SK, Marrero JA, e tal. A single non-invasive index can predict significant fibrosis in HIV-HCV co-infected patients (abstract 2032). Gastroenterology 2004; 126 (4 Suppl 2): A-744.

21. deLedighen V, Douvin C, Kattaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. J Acquir Immune Defic Synd 2006; 41:175-179.

22. Sterling R, Lissen E, Clumeck N, et al. Can routine non-invasive tests predict liver histology in HIV/HCV co-infection? Analysis of patients entering the APRICOT. Program and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 120.

23. Sulkowski MS, Mehta S, Torbenson M. Prediction of significant hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: Comparison of the Fib-4, APRI and Johns Hopkins Fibrosis Index. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 867.

ARTIGO DE OPINIÃO / *OPINION ARTICLE*

A unidade de cuidados intensivos na pandemia de gripe

/ J. P. A. Sousa[1]
/ J. Pimentel[2]
Serviço de Medicina Intensiva – Hospitais da Universidade de Coimbra
(Director: Prof. Doutor Jorge Pimentel)

[1] Assistente Hospitalar Graduado
[2] Director de Serviço

Correspondência:
João Paulo Almeida e Sousa
Serviço de Medicina Intensiva
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
e-mail: joalsousa@huc.min-saude.pt

/ Resumo

Os AA debruçam-se sobre o problema da capacidade de resposta das Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), durante a previsível pandemia de gripe, perante um elevado número de doentes que necessitarão de suporte ventilatório. Estabelecem comparações com anteriores surtos epidémicos, com outras agressões biológicas e com outras situações de catástrofe. Preconizam o aumento da capacidade de resposta das UCI durante a fase pandémica, segundo dois vectores de actuação: a triagem dos doentes que necessitam de ventilação mecânica e a expansão e "projecção" das UCI. Apesar da impossibilidade prática da existência de ventiladores para todos, há que tentar salvar o maior número possível de doentes críticos, tratando-os fora das UCI.

Palavras-chave: pandemia, gripe das aves, cuidados intensivos.

/ Abstract

During the next influenza pandemic, the amount of patients requiring critical support will overwhelm our usual intensive care capacity. We compare the current influenza pandemic threat with past pandemics and other disaster situations. To enlarge ICU response, we focused on expanding ICU capacity to provide lifesaving care to a large number of critically ill patients; also triage should be made decisions to allocate intensive care resources to those who are most likely to benefit, so as to maximize survival and to minimize preventable deaths.

Keywords: *pandemic, avian flu, intensive care.*

/ Introdução

Numa situação como a prevista de pandemia de gripe as situações mais graves caracterizar-se-ão pelo desenvolvimento de quadros de insuficiência respiratória aguda com indicação para recurso a ventilação artificial. A capacidade de resposta das UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) passará, sobretudo, pela disponibilização de suporte ventilatório para os doentes com indicação para tal. Essa capacidade de resposta das UCI terá um impacto muito grande na avaliação da resposta geral dos serviços de saúde já que, na fase 6 (fase pandémica) os doentes infectados que podem necessitar de cuidados intensivos serão, com certeza, em grande número e, previsivelmente, não haverá ventiladores em número suficiente para fazer face ás necessidades. Esta situação, uma vez tornada pública, pode gerar algum dramatismo com enfoque na procura de ventiladores disponíveis, porventura aumentando medos e receios

nas populações e nos profissionais de saúde se não houver pedagogia nas informações, critérios de triagem consistentes e uma organização estruturada na resposta. Recentemente, foi efectuada uma revisão de 65 casos de infectados por A/H5N1, que demonstra a gravidade da doença, já que uma elevada proporção requereu suporte de funções vitais (63%) e destes, 68% desenvolveram falência multiorgânica, 54% desenvolveram ARDS e 90% faleceram[1].

A elaboração deste texto acontece numa altura em que nos encontramos na fase 3 da OMS no que respeita ao plano de contingência para a gripe em humanos pelo vírus Aviário A (H5N1). A situação actual enquadra-se num dos cenários em que a OMS considera haver indícios de uma potencial pandemia. Previsivelmente, uma situação destas terá, nos tempos que correm, uma probabilidade de propagação maior do que as que ocorreram no século passado já que facilmente se espalharão a partir de focos endémicos situados na Ásia, pela fácil e rápida mobilidade das pessoas entre latitudes e longitudes diversas.

Importa que os serviços de saúde e os seus profissionais estejam preparados para um eventual cenário, mesmo maximalista, em termos de pandemia. Nesse cenário teremos milhares de cidadãos infectados procurando os serviços de saúde, alguns deles com manifestações clínicas de gravidade e que irão necessitar de tratamento em UCI com recurso a suporte ventilatório. Tal como no surto de *SARS* (Severe Acute Respiratory Syndrome) em 2002/2003, entre os profissionais de saúde que estiverem envolvidos no tratamento destes doentes, correrão risco acrescido os médicos, os enfermeiros e os auxiliares que trabalhem em UCI, pela facilidade de contágio com doentes entubados e ventilados, que facilmente disseminarão o vírus pela tosse e secreções respiratórias[2,3,4,5].

Trata-se de uma situação de agressão biológica "pré-anunciada", ao contrário de um ataque com armas biológicas, mas que prefigura do mesmo modo um cenário "de catástrofe" se o pior acontecer em termos epidemiológicos; tem havido tempo para nos preparamos porque esta nova ameaça não é súbita nem inesperada.

Mas não tenhamos ilusões... perante uma epidemia, qualquer que seja, não existe capacidade para fornecer cuidados intensivos "em massa", tão pouco é exequível a disponibilização de ventiladores em número "suficiente". Contudo uma triagem criteriosa e a gestão adequada dos escassos recursos existentes permitirão, no plano teórico, salvar muitas vidas[6].

/ Comparando com outras agressões biológicas

Um ataque com armas biológicas é caracterizado pela imprevisibilidade da agressão e a surpresa, gerando o pânico generalizado das populações. Nestes casos, além da imprevisibilidade e do factor surpresa que vão condicionar e esgotar rapidamente a capacidade de resposta dos serviços de saúde, a epidemia progride silenciosamente e o diagnóstico só é feito depois de muitos indivíduos expostos, causando mais medo e pânico pelas elevadas morbilidade e mortalidade, gerando o caos nos serviços de saúde e na própria organização social. Nestes casos, quando o alarme é dado, existem já um número incontrolável de casos de exposição e contágio.

São pouco frequentes as situações de calamidades ou acidentes em massa em que é possível com esta antecedência e previsibilidade avaliar os riscos e preparar as respostas[7,8]; no caso da anunciada pandemia da Gripe das Aves, tem sido possível construir cenários, prevendo o número de indivíduos atingidos e a provável percentagem dos que irão necessitar de cuidados intensivos. Comparativamente, este tempo permitirá, com adequado planeamento, ultrapassar as enormes dificuldades conhecidas de lidar com uma agressão em massa com armas biológicas. Será possível minimizar os efeitos da pandemia através de medidas de prevenção e de preparação tomadas atempadamente, ao contrário das outras agressões biológicas no contexto da guerra biológica ou de bioterrorismo, em que se tem de vencer o factor surpresa e as dificuldades de identificação e de diagnóstico do agente em causa.

/ Experiências do passado

Os surtos de epidemia da gripe vividos no século passado não podem nos nossos dias servir para tirar ilações, uma vez que a mobilidade das pessoas, as capacidades de resposta em meios e recursos técnicos e terapêuticos hoje em dia existentes, não são comparáveis aos de então!... Designadamente no que respeita aos cuidados de Medicina Intensiva.

No entanto há quem afirme que «apesar dos cuidados intensivos terem melhorado muito a sobrevivência nas últimas décadas, a falta generalizada de recursos pode significar que muitos doentes duma epidemia moderna podem receber cuidados médicos equivalentes aos doentes da pandemia de 1918»![6]

Na preparação para enfrentar esta nova ameaça, temos que tentar aprender com experiências recentemente vividas, em cenários proporcionalmente comparáveis, como o surto de *SARS* em 2002/2003 provocado por um *Coronavirus*. Estas experiências, que estão publicadas em diferentes textos, devem servir de exemplo para daí retirarmos as devidas e necessárias lições e ilações sobre o planeamento e organização da resposta, particularmente na área dos Cuidados Intensivos[2,3,4,5,9,10,11,12,13,14,15,16,17]. Naquele surto de *SARS*, e de acordo com a literatura, mais de 20% dos doentes requereram ventilação artificial com uma mortalidade geral de 10%! Nos doentes ventilados a mortalidade foi de 50%. Em Singapura e Toronto metade dos casos aconteceram em trabalhadores de saúde, contribuindo para 20 % dos casos de internamentos em UCI e demonstrando que o SARS foi uma ameaça para os profissionais de saúde[9,11]; e eles próprios potenciais transmissores da doença! Algumas UCI tiveram mesmo de encerrar por falta de recursos humanos, atingidos pela doença, pelas "quarentenas" ou pelo absentismo provocado pelo medo de contágio![2,5]

/ Um desafio para as Unidades de Cuidados Intensivos

Previsivelmente a necessidade de internamento em Cuidados Intensivos dos doentes mais graves da epidemia e a subsequente incapacidade de resposta das UCI face à "avalanche" de doentes que necessitam de ventilação artificial vai ter que implicar um planeamento e preparação cuidada dos hospitais nesta área e irá proporcionar "protagonismo", com certeza não invejado, aos que trabalham em cuidados intensivos! A organização da resposta dos hospitais para tratar os doentes mais graves ao nível dos Cuidados Intensivos constitui um desafio, e tem de ser pensada mantendo a capacidade de admissão urgente de outros doentes críticos médicos, cirúrgicos ou vítimas de trauma! Essa resposta poderá assentar sobretudo em dois campos de actuação: a capacidade de "expansão" e "projecção" das UCI e a triagem dos doentes assente em critérios bem definidos de internamento nas UCI[6].

Tal como em outras situações de multivítimas e catástrofe, previsivelmente a maioria dos doentes que forem hospitalizados não irão requerer cuidados de Medicina Intensiva. Mas ao contrário de outras situações de multivítimas e catástrofe, e como em qualquer agressão biológica em massa, o número de vítimas não é limitado a um período de tempo após o fenómeno de agressão inicial; antes pelo contrário, a população atingida tenderá a aumentar ao longo de dias, acrescendo a dificuldade de triagem numa população homogénea gravemente doente e a rápida progressão da doença; um estudo recente estimou um tempo médio de 2 dias entre a admissão no hospital e a necessidade de cuidados intensivos[1]. Contudo, na medida em que deve ser avaliada, em cada Hospital com responsabilidades no tratamento destes doentes, a capacidade de receber e tratar um número anormalmente elevado de doentes, deve ser avaliada também essa mesma capacidade no que diz respeito aos doentes que vão necessitar de terapêutica de cuidados intensivos com recurso a ventilação artificial, desenhando qual a resposta possível do Hospital. De acordo com as estimativas, o número de doentes que irão requerer cuidados intensivos, podendo ser relativamente baixo em percentagem face ao total de indivíduos afectados pela gripe das aves, será elevado perante os recursos disponíveis; o que quer dizer que cada hospital deve preparar-se para poder atender esse número de doentes graves, pensando na sua área de influência. A suposta capacidade de resposta dos Hospitais designados para a assistência destes doentes, pode levar a uma anormal procura deste tipo de cuidados, levando a uma situação de quase ruptura ou mesmo de ruptura no atendimento que, por maioria de razão, acontecerá na área dos cuidados intensivos. Se isso acontecer, outros hospitais da região poderão ter papel supletivo ou de segunda linha e por isso devem também estar preparados para essa eventualidade.

Numa situação destas, perante um número anormalmente elevado de doentes que requerem cuidados de Medicina Intensiva, sobretudo, e inicialmente, por falência respiratória condicionada por pneumonia vírica ou suas complicações, há que prever e prover meios diferenciados para responder a uma situação inopinada deste tipo.



/ Problemas" normais" e específicos das UCI

As UCI, em qualquer parte do mundo, numa situação destas, debatem-se quer com os "problemas normais", quer com "problemas específicos" das UCI. Os primeiros são problemas que se agravam sobremaneira face a um aumento inusitado na procura de cuidados intensivos; são problemas conhecidos e comuns também ao resto do hospital: trabalho no limite das capacidades, sobrelotação dos serviços, falta de vagas e eventuais problemas de recrutamento e falta de pessoal. Os segundos passam pelo rápido ultrapassar da capacidade instalada nas UCI, pela quantidade insuficiente de material de reserva como ventiladores, bombas e seringas infusoras e o possível atingimento dos próprios profissionais pela agressão em causa, neste caso biológica, *vidé* o que se passou com o surto de SARS.

Perante a necessidade de dar resposta a tão elevado número de doentes que em muito vão ultrapassar a lotação das UCI, há que, desde já, pensar em metodologias alternativas para alargar a resposta e intervenção das UCI.

/ Organização da UCI

A preparação para situações de multivítimas/catástrofe deve existir permanentemente numa UCI, no âmbito do plano de emergência externo do próprio hospital. Todos os intensivistas e todo o "staff" das UCI devem estar informados sobre o planeamento e organização hospitalar na resposta em situações de multivítimas e catástrofe. A compreensão e conhecimentos dos diversos aspectos da preparação por parte dos profissionais suscita uma maior sensibilização para lidar com situações de excepção no Hospital, facilitando e agilizando

a implementação do plano de emergência, conhecendo qual o seu papel e atribuições do seu serviço, aceitando e compreendendo as cadeias hierárquicas e os diversos procedimentos a desenvolver, quer colectiva quer individualmente.

No caso vertente, tratando-se de uma pandemia "prevista" é, teoricamente, mais fácil ultrapassar as dificuldades de planeamento e preparação e construir os cenários possíveis. Esta previsibilidade é facilitadora, ao contrário de outras agressões biológicas em que se tem de vencer o factor surpresa e as dificuldades conhecidas e anteriormente referidas.

Essa preparação das UCI compreende: inventariar meios e recursos humanos e materiais disponíveis, calcular meios e recursos humanos e materiais adicionais necessários, identificar meios e alternativas para obter esses recursos, verificar antecipadamente as necessidades específicas designadamente de fármacos e material "disposable" e de protecção, conhecer capacidade de aprovisionamento e as diversas alternativas de fornecimento em caso de ruptura de "stocks", dar informação e formação a todos os profissionais que trabalham nas UCI[18].

A formação de quem trabalha numa UCI, ou em áreas dedicadas com doentes críticos é peça fundamental do planeamento numa situação destas. O medo e o pânico face ao risco de contágio vão levar ao absentismo de profissionais, tal como se verificou durante o surto de SARS nas UCI dos países então atingidos; adicionam-se a estes os profissionais que vão ter de ficar de quarentena; e à medida que vão ficando profissionais doentes esse receio de contágio será maior, com mais ausências ao trabalho, podendo conduzir ao indesejável, mas inevitável encerramento de UCI[2,6]. Alguns destes problemas tornar-se-ão incontornáveis, mas por isso, é muito importante manter informados todos os profissionais envolvidos e dar formação adequada aos que estão em contacto mais ou menos directo com os doentes infectados[19] sobretudo no que respeita ao controlo da infecção, mantendo uma preocupação acrescida com os que estão na "linha da frente". Um profissional que esteja informado sobre os riscos, conheça os mecanismos de contágio mas que saiba como se proteger e evitar as situações de maior risco sentir-se-á mais seguro e aceitará trabalhar, prevenindo-se situações de medo e pânico.

/ Melhorar a resposta das Unidades de Cuidados Intensivos

A estratégia na melhoria da resposta das UCI deverá assentar sobretudo em dois vectores de actuação: a triagem dos doentes e a capacidade de "expansão"/"projecção" das UCI[20].

A melhoria da capacidade de resposta das UCI, face à sua limitada lotação, terá que passar em primeiro lugar por uma triagem dos doentes a internar assente em critérios de internamento bem definidos e desejavelmente pré-estabelecidos[6]. Numa situação como a prevista, grande número de doentes virá a necessitar de ventilação artificial; sendo os ventiladores uns recurso habitualmente escasso, numa situação destas e por maioria de razão, há que reflectir maduramente sobre os critérios de triagem que estabelecerão quais os cidadãos que os vão utilizar, em detrimento de outros. Mas havendo meios e equipamentos, como por exemplo ventiladores, que podem ser utilizados fora da UCI, estes devem ser aproveitados na implementação da chamada "projecção" ("expansão") da capacidade das UCI tendo em vista maximizar a sobrevivência e minimizar as "mortes evitáveis".

Triagem

Num acidente de grandes dimensões ou catástrofe em que as lesões sejam predominantemente traumáticas ou por agressão química muitas das vítimas acabam por morrer no local, registando-se vítimas com diferentes graus de gravidade e só uma pequena percentagem carece de cuidados intensivos como o comprovam experiências recentes; nestes casos o número de vítimas que requerem cuidados hospitalares mais ou menos diferenciados pode ir aumentando nas primeiras horas, porventura em dias que se seguem mas acabarão por ser limitados no tempo e em número. Pelo contrário, as vítimas de epidemia ou ataque biológico vêem a morrer mais tarde ao fim de dias de hospitalização, requerendo internamentos prolongados, paralisando os serviços hospitalares por ausência de altas e são *ab initio* uma população clinicamente mais homogénea do que nas outras situações de catástrofe; na pandemia de gripe teremos doentes que previsivelmente procuram o hospital em diferentes estádios da doença durante um longo período de tempo. Todas estas questões se traduzem numa grande dificuldade de triagem, pelo que os esquemas convencionais de triagem em Medicina de Catástrofe podem não ser aplicáveis durante a pandemia numa população homogénea gravemente doente. Mas a dificuldade principal na triagem, se não mesmo a mais importante, prende-se com a grande limitação que é a falta de ventiladores! Mesmo que existam ventiladores de reserva, rapidamente se esgotará essa reserva e será impossível ter ventiladores para todos os doentes!... As dificuldades de triagem dos doentes que requerem ventilação artificial serão muito maiores se não forem estabelecidos critérios para iniciar ou suspender tratamento em cuidados intensivos! Levantam-se importantes problemas éticos porque se trata de saber quem vai ou não iniciar suporte ventilatório, ou a quem vai ser retirado, beneficiando os que têm maior probabilidade de sobrevivência. Estes critérios devem ser elaborados previamente por grupo de peritos e divulgados, para utilização a nível nacional. Sendo decisões de natureza médica, terão que ter componente e força política para a sua implementação[21].

A propósito desta problemática valerá a pena ter em atenção o trabalho recentemente publicado, intitulado *Concept of Operations for Triage of Mechanical Ventilation in an Epidemic*, que discute e estabelece princípios para a elaboração de "guidelines" para a triagem dos doentes que necessitam de ventilação artificial numa situação de pandemia[6].

"Expansão" da UCI

No que respeita à capacidade de resposta das UCI a ampliação dessa resposta deve ser tentada através de um conjunto de acções que se podem designar por "expansão" (da capacidade) da UCI. Esta estratégia, ainda que com limitações, tem em vista maximizar a sobrevivência e minimizar as "mortes evitáveis"[22]. Desta "expansão" da capacidade das UCI constam um conjunto de medidas a tomar, quer internamente na gestão de vagas, quer "projectando" a actividade da UCI para fora da Unidade[18,20,21] Das primeiras constam: cancelamento de cirurgias electivas ressalvando alguma patologia oncológica, tratamento nas Unidades de Recobro dos doentes críticos operados, activação de transferências para enfermarias, unidades de recobro e unidades monovalentes dos doentes estabilizados que necessitem de ventilação prolongada. A "projecção" da UCI passa por desencadear a multiplicação de recursos internos, isto é fazer com recursos existentes, o que terá de passar pela "criação de camas de Cuidados Intensivos" tratando doentes fora das UCI nas áreas das enfermarias para esse efeito reservadas. Isto implica algumas medidas adicionais de planeamento, de logística, e de gestão de meios e recursos humanos sobretudo disponibilizando pessoal médico e de enfermagem das UCI para tratar doentes fora das UCI e potenciando o papel dos médicos e enfermeiros com experiência de cuidados intensivos e dos médicos de serviço à emergência interna colaborando na observação e controlo clínico dos doentes graves/ críticos. Aos intensivistas deve competir também controlar o material específico a disponibilizar pela UCI, designadamente ventiladores, gerir meios e recursos relacionados com a UCI, conhecer recursos e limitações do hospital onde está inserido e dos hospitais da região no que aos cuidados intensivos diz respeito, usar critérios de utilização de recursos limitados, encarando as dificuldade de triagem e os critérios de internamento em cuidados intensivos numa situação destas. Naturalmente releva-se o papel do intensivista no controlo de doentes fora do SMI em "versão alargada" das funções habituais, participando na "expansão"da UCI, gerindo a "projecção" da UCI para outras áreas ou serviços do hospital onde cuidados intensivos possam ser administrados e aplicar os critérios de triagem nos doentes que necessitem da implementação de meios de suporte de vida.

Em resumo, porque temos que prever ter de tratar um número anormal de doentes, implica termos disponíveis ventiladores e monitores em número alargado, mais bombas e seringas infusoras de reserva, calcular necessidades de fármacos e de material de consumo corrente em cuidados intensivos ("disposable" ou não) e de material de protecção; é relevante identificar desde já pessoal médico, e sobretudo de enfermagem, com experiência de cuidados intensivos, que possa integrar as "unidades" a criar nos locais de internamento dedicados ao tratamento dos infectados pelo vírus da "gripe das aves"[20].

/ Controvérsia

Recentemente foram publicados dois trabalhos referentes à expansão dos cuidados intensivos durante uma epidemia[23,24]. Esta expansão através da "projecção" das UCI para fora das suas "paredes", pode ser controversa pelo que pode implicar em termos da diminuição da qualidade dos cuidados prestados[1,24]. As elevadas mortalidade e incidência de falência multiorgânica colocam, para alguns a questão da utilidade de ter um grande número de camas de cuidados intensivos com baixos *standards* de cuidados em que, por exemplo, a elevada incidência de ARDS desaconselha a utilização de ventiladores menos sofisticados; acresce a própria mortalidade resultante da diminuição dos *standards* em casos tão graves que, em extremo, pode até questionar-se de acordo com a triagem, se estes doentes deveriam ser admitidos em cuidados intensivos e se o pouco benefício para os doentes justificará o risco para o *staff* [1];

Contudo, Rubinson et al.[23] partem do princípio que fornecer cuidados intensivos de menor qualidade a mais doentes é preferível do que dar níveis de cuidados elevados somente a alguns doentes, estabelecendo um conjunto alargado de recomendações tendo em vista a "projecção" (expansão) da capacidade dos cuidados intensivos perante centenas ou milhares de vítimas de bioterrorismo ou epidemias[25].

Sem perder de vista o que será a realidade na fase pandémica, partilhamos esta ideia de "projecção" da UCI como meio de aumentar a probabilidade de sobrevivência ao maior número possível de doentes graves[22], tratando os que apresentam menos falências de órgão e os mais jovens; a idade não será um critério, mas nas mesmas circunstâncias a reserva fisiológica e a esperança de vida serão diferentes!

/ Nota final

Todo este tempo que decorreu desde os primeiros alertas para o aparecimento da provável pandemia de gripe permitiu, com antecedência, preparar as respostas de acordo com a análise do risco e dos novos dados epidemiológicos que foram surgindo. Por isso aumentou a responsabilidade de quem decide, não só no planeamento estratégico da resposta, mas sobretudo localmente nos hospitais que têm que garantir a existência dos meios e recursos técnicos (possíveis...) para tratar os doentes críticos que os critérios de triagem entendam beneficiar de cuidados intensivos. Em caso de pandemia de gripe o número de doentes que previsivelmente podem vir a necessitar de cuidados intensivos é preocupante; não vai ser possível garantir ventilação artificial a todos os doentes que dela necessitem, face aos recursos existentes e à escassez de recursos suplementares ou de reserva. Este será um problema que será vivido em todos os países que eventualmente sejam atingidos pela epidemia. O estabelecimento de critérios de triagem para decidir quem vai ter suporte de funções vitais será um instrumento de grande utilidade. Mas, relativamente a estes doentes não nos podemos confinar à implementação de tais critérios. Complementarmente devemos procurar desenvolver e prever a "expansão" das UCI, porque há "mínimos" a cumprir na resposta e no combate às situações mais graves para evitar, quanto possível, "mortes evitáveis"!

/ Bibliografia

(1) **Gruber PC, Gomersall CD, Joynt GM.** Avian influenza (H5N1): implications for intensive care. *Intensive Care Med* 2006; 32(6): 823-829.

(2) **Booth CM, Stewart TE.** Severe acute respiratory syndrome and critical care medicine: the Toronto experience. *Crit Care Med* 2005; 33 (1 Suppl): S53-60.

(3) **Scales DC, Green K, Chan AK, Poutanen SM, Foster D, Nowak K, Raboud JM, Saskin R, Lapinsky SE, Stewart TE.** Illness in intensive care staff after brief exposure to severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1205-1210.

(4) **Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE.** Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1198-1202.

(5) **Hugonnet S, Pittet D.** Transmission of severe acute respiratory syndrome in critical care: do we need a change? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(11): 1177-1178.

(6) **Hick John L, O'Laughlin Daniel T.** Concept of Operations for Triage of Mechanical Ventilation in an Epidemic. *Acad Emerg Med* 2006; 13:223-229.

(7) WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment; 2006; www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidResponse_27%2001.pdf .

(8) Responding to the avian influenza pandemic threat. Recommended strategic actions. WHO, Communicable Disease Surveillance and Response/ Global Infuenza Programme; 2004 www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_05_8-EN.pdf .

(9) **Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart TE;** Toronto SARS Critical Care Group. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290(3): 367-373.

(10) **Manocha S, Walley KR, Russell JA.** Severe acute respiratory distress syndrome (SARS): a critical care perspective. *Crit Care Med* 2003; 31(11): 2684--2692.

(11) **Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, Kwan KM, Chan Y, Yim CF, Bek SL, Kor AC, Yap WS, Chelliah YR, Lai YC, Goh SK.** Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290(3): 374-380.

(12) **Lapinsky SE, Hawryluck L.** ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29(6): 870-875.

(13) **Laura Hawryluck, Stephen E Lapinsky Thomas E Stewart;** Clinical review: SARS - lessons in disaster management. *Critl Care* 2005; 9:384-389.

(14) **Gavin M. Joynt, Hy Yap;** SARS in the Intensive Care Unit. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6:228-233.

(15) **Gomersall CD, Joynt GM, Lam P, Li T, Yap F, Lam D, Buckley TA, Sung JJ, Hui DS, Antonio GE, Ahuja AT, Leung P.** Short-term outcome of critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30(3): 381-387.

(16) **Christopher M Booth, Thomas E Stewart;** Communication in the Toronto critical care community: important lessons learned during SARS. *Crit Care* 2003; 7:405-406.

(17) **Lapinsky SE, Granton JT.** Critical care lessons from severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10(1): 53-58.

(18) **Dara SI, Ashton RW, Farmer JC.** Engendering enthusiasm for sustainable disaster critical care response: why this is of consequence to critical care professionals? *Crit Care* 2005; 9(2): 125-127.

(19) **R-T Gustavo, G René.** Pandemic preparedness. In: Influenza Report 2006; Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W , editors. Flying Publisher 2006, pg. 110-127.

(20) **Sousa JPA.** A resposta da UCI na Pandemia de Gripe. in Medicina de Emergência: dos princípios à organização. Marques A, Sousa JPA editors. 2006, pg. 81-91.

(21) **Parker MM.** Critical care and disaster management. *Crit Care Med* 2006; 34 (3):S52-55.

(22) **Roccaforte JD, Cushman JG.** Disaster preparation and management for the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(6): 607-615.

(23) **Rubinson L, Nuzzo JB, Talmor DS, O'Toole T, Kramer BR, Inglesby TV.** Augmentation of hospital critical care capacity after bioterrorist attacks or epidemics: recommendations of the Working Group on Emergency Mass Critical Care. *Crit Care Med* 2005; 33(10):2393-2403.

(24) **Gomersall CD, Tai DY, Loo S, Derrick JL, Goh MS, Buckley TA, Chua C, Ho KM, Raghavan GP, Ho OM, Lee LB, Joynt GM.** Expanding ICU facilities in an epidemic: recommendations based on experience from the ARS epidemic in Hong Kong and Singapore. *Intensive Care Med* 2006; 32(7): 1004-1013.

(25) **Rubinson L, O'Toole T.** Critical care during epidemics. *Crit Care* 2005; 9(4):311-313.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Linfoma cardíaco em doente com infecção VIH-1

/ **E. Comenda**[1]
/ **O. Cardoso**[2]
/ **P. Gonçalves**[2]
/ **J. Machado**[3]
/ **F. Maltez**[4]
/ **L. Mourão**[5]

Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de Curry Cabral – Lisboa

[1] Interna do Internato Complementar de Medicina Interna
[2] Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna
[3] Chefe de Serviço de Medicina Interna e Assistente Graduado de Doenças Infecciosas
[4] Director do Serviço de Doenças Infecciosas
[5] Director da Unidade de Intervenção Vascular

Correspondência:
J. Machado
Serviço de Doenças Infecciosas
do Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º 8
1069-166 Lisboa
Tm: 918310583
Fax: 217924282
E-mail: jmachado@hccabral.min-saude.pt

/ Resumo

O diagnóstico diferencial de uma massa cardíaca intracavitária inclui patologia infecciosa e neoplásica, mas também trombos e anomalias estruturais, estes últimos mais facilmente identificados no ecocardiograma. Entre as causas infecciosas mais comuns estão a endocardite e os abcessos do miocárdio, e entre as causas neoplásicas os linfomas, o mixoma e as metástases secundárias.
Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 24 anos de idade, toxicodependente por via endovenosa, internado por síncope precedida de queixas insidiosas de dor retro-esternal, dispneia e perda ponderal de 10 kg, apresentando no exame objectivo sopro cardíaco e hepatomegália ligeira. Foi diagnosticada a infecção VIH-1 com uma carga viral > 500.000 cópias/mm^3 (b-DNA) e CD4-139 cél/mm^3; o ecocardiograma mostraria massa volumosa, fixa à aurícula direita, em localização eminentemente crítica, impondo a imediata remoção cirúrgica e cujo exame histológico revelaria linfoma difuso de grandes células tipo B. O doente iniciou quimioterapia em combinação com rituximab, um anti-corpo monoclonal anti – CD20, e terapêutica anti-retrovírica tripla, com boa evolução.
O linfoma primário cardíaco (LPC) é uma entidade rara, que surge em cerca de 3% dos doentes com infecção pelo VIH, predominando em mais de 95% o fenotipo B, que tem elevado grau de malignidade; historicamente o prognóstico tem sido reservado e condicionado pelas dificuldades e atrasos diagnósticos (muitas vezes só efectuado em estudos *pos-mortem*), mas com o advento da terapêutica HAART parece ser mais favorável.

/ Palavras-chave: VIH, linfoma cardíaco, toxicodependência.

/ Abstract

The differential diagnosis of an intra-cardiac mass includes infections and neoplasms as well as thrombi and structural abnormalities, these last ones easily identified on cardiac ultrasonography. The most frequent infections are endocarditis and miocardic abscesses; between the neoplasic causes are the lymphomas, myxomas and secondary metastasis.
The authors present the case of a 24-year-old man, with intravenous drug abuse in the past, admitted with syncope, preceded by substernal pain, dyspnoea and a loss of 10 Kg in weight. He had a cardiac murmur and hepatomegaly. HIV-1 serology was positive, with very high viral load (> 500.000 RNA copies/mm^3) and CD4 count was 139 cell / mm^3.

A cardiac ultrasonography showed a large mass in the right atrium, with invasion of the tricuspid annulus, in an obstructive position, which lead to immediate cardiac surgery with removal of the cardiac mass.
The histological examination showed diffuse large-B-cell lymphoma.
The patient started highly active antiretroviral therapy (HAART) and chemotherapy, plus rituximab, a monoclonal antibody anti CD20, with a favourable evolution.
Primary Cardiac Lymphoma (PCL) is a very infrequent entity; it has been found in 3% of patients with AIDS. PCL is typically an aggressive B cell lymphoma but with the advent of HAART, the outcome for such patients may be more optimistic.

/ Keywords: *HIV, cardiac lymphoma, drug addition.*

/ Introdução

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são a segunda neoplasia mais frequente nos doentes infectados pelo VIH, logo depois ao sarcoma de Kaposi. (SK), sendo a sua incidência cerca de 60-200 vezes superior ao da população em geral; tipicamente são linfomas agressivos de células B, de alto grau de malignidade, em 40% dos casos relacionadas com infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV), cujos tipos histológicos mais comuns são o linfoma difuso de grandes células e o linfoma de Burkitt.[1,2]

A apresentação do LNH na infecção VIH é frequentemente extranodal (em 80% dos casos), ocorrendo geralmente em fase de imunodeficiência avançada, com CD4 baixos; o sistema nervoso central, a medula óssea e o aparelho gastrointestinal são as localizações mais frequentemente envolvidas.

Embora a incidência de certas infecções e tumores oportunistas tenham diminuído consideravelmente com a introdução da HAART, como é o caso do sarcoma de Kaposi, o seu efeito na incidência do LNH é menos claro.

O linfoma primário cardíaco (LPC) define-se classicamente como um linfoma não-Hodgkin exclusivamente localizado no coração e/ou pericárdio. No entanto, ao longo dos últimos anos alterou-se esta definição de forma a incluir outras localizações, desde que a cardíaca se mantenha a mais relevante ao longo do curso da doença.[3]

O LPC corresponde nos doentes imunocompetentes a 1,3% de todos os tumores cardíacos e a 0,5% de todos os linfomas extraganglionares, havendo referência crescente a casos de linfoma cardíaco no contexto de VIH (incidência em cerca de 3% dos infectados).

O LPC envolve tipicamente a aurícula direita; na maioria há envolvimento pericárdico, mas a extensão às válvulas cardíacas é rara. Tal como a maioria dos linfomas relacionados com a infecção VIH é habitualmente um linfoma de células B de elevado grau de malignidade.[1]

/ Caso Clínico

Homem de 24 anos de idade, etnia cigana, casado, desempregado, admitido através do Serviço de Urgência por síncope, seguida de traumatismo crânio-encefálico.

O doente referia história com 3 meses de evolução, de cansaço fácil, dispneia de esforço progressiva, precordialgia e episódios de palpitações associadas a diaforese, acompanhando-se também de astenia, anorexia e perda ponderal de cerca de 10 kg. Negava febre.

Nos antecedentes epidemiológicos salientavam-se hábitos de toxicodependência a opióides endovenosos desde há 7 anos (com partilha de seringas) e heterossexualidade promíscua.

Objectivamente, estava consciente e orientado, com razoável estado geral, mucosas pálidas, desidratado, eupneico. Apirético. TA (braço esquerdo) de 97/71 mmHg e FC de 98 bpm. Sem adenopatias palpáveis. Auscultação cardíaca com sopro sistólico grau II/VI em todo o precórdio. Auscultação pulmonar sem alterações. Hepatomegália moderada. Pulsos periféricos presentes, amplos e simétricos. Sem edemas periféricos. Sem alterações cutâneas.

Os exames complementares inicialmente realizados revelaram anemia (Hgb-9,8 mg/dl) normocítica, normocrómica, leucocitose (10450 cel/mm^3) com linfocitose (66,8%). Velocidade de sedimentação de 78 mm na primeira hora. Funções hepática e renal dentro dos parâmetros normais. Desidrogenase láctica -1013 U/L.

O electrocardiograma (ECG) revelou taquicárdia sinusal, ondas P pulmonares e padrão de bloqueio de ramo direito. A radiografia de tórax mostrou aumento do índice cardio-torácico.

A serologia para VIH-1 foi positiva (ELISA e W.blot), com uma carga viral >500.000 cópias/mm^3 (b-DNA) e CD4-139 cél/ mm^3. A serologia para hepatite vírica C foi positiva. As serologias para vírus Epstein-Barr e *Toxoplasma gondii* foram positivas para a IgG e negativas para a IgM.

O ecocardiograma trans-torácico revelou boa função sistólica global e segmentar, visualizando-se na aurícula direita, imagem de grandes dimensões, muito móvel e prolapsando para o ventrículo direito.

O ecocardiograma trans-esofágico (Fig. 1) confirmou a presença de massa volumosa,

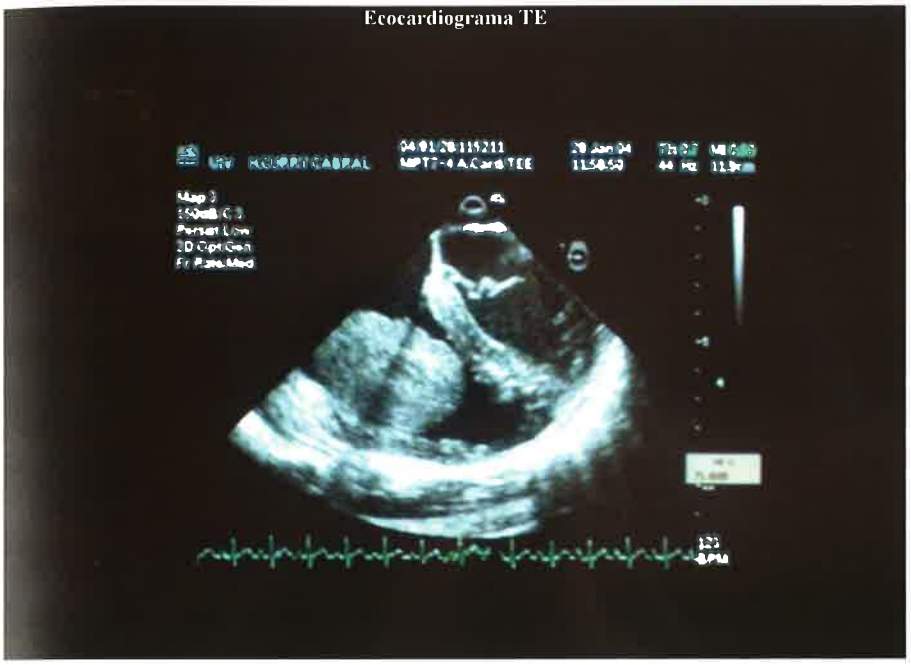

Figura 1 – Ecocardiograma trans-esofágico: Massa volumosa fixa à aurícula direita, móvel, entrando e saindo do ventrículo direito.

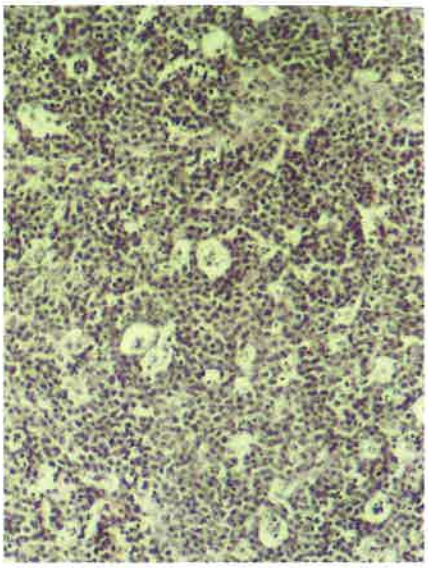

Figura 2 – Exame histológico da massa auricular: Proliferação difusa de células redondas ou ovais com núcleos irregulares e numerosas figuras de mitose, compatível com linfoma linfoblástico (HE x 100).

fixa à aurícula direita, muito móvel, entrando e saindo do ventrículo direito e derrame pericárdico posterior ligeiro.

Face ao diagnóstico de massa intra-auricular direita, com padrão obstrutivo revelado por síncope aparatosa, procedeu-se de imediato à remoção cirúrgica do tumor. O pós-operatório decorreu sem intercorrências.

O exame histopatológico da peça operatória revelou proliferação difusa de células redondas ou ovais com núcleos irregulares e numerosas figuras de mitose, compatível com linfoma linfoblástico (Fig. 2).

Procedeu-se de seguida a exames imagiológicos para estadiamento, vindo a TAC abdominal a revelar, ao nível do pólo superior do rim esquerdo, formação nodular de densidade tissular, morfologia ovalar, com cerca de 4 cm de diâmetro máximo, em contacto com o pilar do diafragma e com buraco de conjugação ao nível da transição da coluna dorso-lombar.

No sentido de esclarecer melhor esta imagem, realizou-se ressonância magnética dorsal e lombar que não revelou alterações e ressonância magnética abdominal que confirmou estrutura tecidular na localização supra-referida, com características de sinal relativamente semelhantes ao parênquima esplénico e renal, com contorno policíclico colocando-se a hipótese diagnóstica de lesão secundária versus conglomerado adenopático.

Realizou mielograma e biópsia de medula óssea que não evidenciaram infiltração por linfoma.

O ecocardiograma transtorácico pós-operatório revelou discreta hipocinésia septal (mesobasal) mas com boa função sistólica. Cavidades direitas no limite superior do normal. Aparelho valvular sem alterações morfológicas. Insuficiência tricúspide ligeira. Sem evidência de vegetações ou massas intra-cavitárias. Fina lâmina de derrame pericárdico posterior

O doente cumpriu 6 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP), associando-se rituximab e iniciou ao mesmo tempo terapêutica anti-retrovirica tripla (AZT+3TC+efavirenz), assistindo-se a boa evolução clínica.

Realizou posteriormente ecocardiograma de controlo, que foi sobreponível e novo TAC abdominal que mostrou uma redução de cerca de 50% da massa para-renal esquerda, o que parece favorecer a hipótese de lesão secundária.

/ Discussão

Este caso clínico de síncope precedida de queixas de dispneia de esforço, precordialgia e palpitações, com sopro cardíaco no exame objectivo, impôs a realização imediata de ecocardiograma que revelou massa intra-auricular direita com padrão obstrutivo; simultaneamente a epidemiologia do doente fazia admitir fortemente a infecção VIH.

O doente não tinha história de febre nem apresentava no exame físico sinais de endocardite e o ecocardiograma excluiu vegetações valvulares, abcessos ou trombos. Perante a fortíssima possibilidade de infecção VIH, na ausência de febre e de endocardite, com um elevado valor da desidrogenase láctica, a massa intra-auricular fazia evocar o diagnóstico de linfoma.

O Sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais comum na infecção VIH, estando

documentado o envolvimento cardíaco mas o SK ocorre geralmente no contexto de doença muco-cutânea disseminada e raramente o coração é o único local atingido onde, à semelhança do envolvimento cutâneo, forma pequenas placas e nódulos violáceos. Na ausência de lesões muco-cutâneas, a massa volumosa e solitária da aurícula direita tornava o SK muito improvável.

Uma vez que a incidência de linfoma não-Hodgkin em doentes seropositivos para o VIH pode ser 200 vezes superior à da população em geral, uma massa intra-auricular direita, volumosa, com derrame pericárdico e sem lesão valvular, em doente com infecção VIH, impõe a hipótese diagnóstica de linfoma.

Está igualmente descrita a associação entre infecção por vírus Herpes e LNH. Nos indivíduos infectados pelo EBV, o vírus mantém-se latente no interior das células B. Esses genes virais codificam proteínas do núcleo e membrana viral e induzem proliferação das células B. Em doentes imunocompetentes, as proteínas virais são reconhecidas pelos linfócitos T que impedem a proliferação dos linfócitos B infectados. Sem apropriada vigilância por parte dos linfócitos T, com o declínio dos CD4, as células B infectadas com EBV proliferam, adquirem mutações oncogénicas e tornam-se neoplásicas.[4] (Neste doente, que era IgG positivo para o EBV, não foi possível realizar técnicas para detecção de RNA viral do EBV, devido a má conservação da peça operatória.)

O linfoma cardíaco primário é difícil de diagnosticar, nomeadamente na fase inicial da doença.[5,6] Este facto deve-se à inespecificidade das manifestações clínicas e à limitação na utilização de técnicas não invasivas. A malignidade associada à localização, diagnóstico tardio e inerente ao tipo histológico, contribui para um desfecho desfavorável.

Não há evidência de redução na incidência de LPC com o advento de terapêutica HAART. No entanto, com HAART, estudos confirmam uma melhor tolerância terapêutica à quimioterapia convencional, legitimando outros campos terapêuticos.[7]

O rituximab é um anticorpo monoclonal dirigido aos antigénios CD20 localizados na superfície dos linfócitos B em cerca de 90% dos LNH e promove a lise tumoral.

Este doente foi submetido a CHOP e rituximab, uma associação que se provou melhorar o prognóstico sem aumento significativo de efeitos secundários.[8]

Se apenas há uns anos o diagnóstico desta patologia era realizado *pos-mortem*, a possibilidade de diagnóstico precoce através de meios complementares de diagnóstico mais adequados e sensíveis, aliada à terapêutica cirúrgica, quimioterapia moderna e HAART, permitem-nos afirmar que o prognóstico destes doentes se pode aproximar rapidamente do dos doentes imunocompetentes.

/ Bibliografia

1. Kaplan L, Afridi N, Holmvang G, Zukerberg L. A 44-Year-Old Man with HIV Infection and a Right Atrial Mass. N Engl J Med 2003; 349:1369-1377.

2. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000:96:4084-4090.

3. Montalbetti L, Della Volpe A, Airaghi ML et al. Primary cardiac lymphoma. A case report and review. Minerva Cardioangiol 1999; 47:175-182.

4. Cohen J L. Medical Progress - Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343:481-492.

5. Denis J, Hery B, Crepin V et al. Malignant tumoral lymphoma of the heart in human immunodeficiency virus infection: diagnosis by echocardiography. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88: 507-510.

6. Sturm A et al. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma: initial cardiac manifestations of highly malignant B-cell lymphoma 18 years after HIV infection. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 364-366.

7. Antinori A, Cingolani A et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001: 15; 1483-1491.

8. Coiffer B, Lepage E et al. CHOP Chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell Lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235-242.

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

Modificações e Revisões

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

Artigos Originais

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

1. Página do Título

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
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.).

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ X Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia
Porto, 17 a 19 de Outubro de 2007
Organização do Serviço de doenças Infecciosas do Hospital Joaquim Urbano

/ Curso pós-graduado sobre Tuberculose e Infecção VIH/SIDA
Lisboa, 22 a 26 de Outubro de 2007
Organização do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. Maria

/ Curso de Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes (2007-2009)
Lisboa, 2007 a 2009
Organização do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. Maria e da Faculdade de Medicina de Lisboa

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 3rd International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection
June 07, 2007 - June 09, 2007
Paris, FRANCE
Contact: Jo-Els van der Woude
Phone: 31-302-307-147 / Fax: 31-302-307-148
E-Mail: jo-els.vanderwoude@vironet.com

/ 1st European Conference on HAART Adherence
June 21, 2007 - June 22, 2007
Lisbon, PORTUGAL
Contact: Rick Calmelat
Phone: 312-795-4942 / Fax: 312-795-4938
E-Mail: rcalmelat@iapac.org

/ 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
July 22, 2007 - July 25, 2007
Sydney, NSW, AUSTRALIA

/ 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC™)
September 17, 2007 - September 20, 2007
Chicago, UNITED STATES
Contact: Meeting Organiser
E-Mail: icaac@asmusa.org

/ IV Congresso da Sociedade Europeia de Doenças Emergentes
30 de Setembro a 3 de Outubro de 2006
Lisboa, PORTUGAL
Eurocongressos (Karine Van de Woestijne: 917 841 226 ou 213 244 883)
Telefone: 213 244 883
meet@eurocongressos.pt
Web-site: www.eurocongressos.pt

/ 2007 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Annual Meeting
October 04, 2007 - October 07, 2007
San Diego, UNITED STATES
Contact: Infectious Diseases Society of America
Phone: 703-299-0200 / Fax: 703-299-0204
E-Mail: info@idsociety.org

/ 18th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)
April 19, 2008 - April 22, 2008
Barcelona (España)
Contact: ESCMID Executive Office, Clarastrasse 57, PO Box, CH-4005 Basel, SWITZERLAND
Phone: 41-616-867-799 / Fax: 41-616-867-798
E-Mail: info@escmid.org

/ 13th International Congress on Infectious Diseases
June 19 - June 22, 2008
Kuala Lumpur, MALASYA
Contact: International Society for Infectious Diseases
1330 Beacon Street, Suite 228, Brookline MA 02446 · USA
Phone: (617) 277-0551 / Fax: (617) 278-9113
E-mail: info@isid.org

/ 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
May 16, 2009 - May 19, 2009
Helsinki, FINLAND
Contact: ESCMID Executive Office, Clarastrasse 57, PO Box, CH-4005 Basel, Switzerland
Phone: 41-616-867-799 / Fax: 41-616-867-798
E-Mail: info@escmid.org

11th Conference of the International Society of Travel Medicine
May 24 - May 28, 2009
Budapest, HUNGARY
Contact: International Society of Travel Medicine
PO Box 871089
Stone Mountain, Georgia 30087-0028, USA
Phone: +1-770-736-7060
Fax: +1-770-736-6732
E-mail: istm@istm.org

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 antirretrovíricos, incluindo a enfuvirtida, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do VIH, através do contacto sexual ou contaminação sanguínea. O doente terá que continuar a utilizar as precauções apropriadas. O doente deve ser informado que o Fuzeon não é uma cura para a infecção pelo VIH-1. Em doentes tratados com Fuzeon, observou-se um aumento da incidência de algumas infecções bacterianas, especialmente uma maior incidência de pneumonia. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a sinais e sintomas de pneumonia. Ocasionalmente, têm sido associadas à terapêutica com enfuvirtida reacções de hipersensibilidade que, raramente, voltaram a ocorrer nas administrações seguintes. Os acontecimentos incluíram exantema, febre, náuseas e vómitos, calafrios, tremores, pressão arterial baixa e elevação dos valores plasmáticos das transaminases hepáticas e possivelmente reacções primárias por imunocomplexos, dificuldade respiratória e glomerulonefrite. O doente que desenvolva sinais/sintomas de reacções de hipersensibilidade sistémicas, deve descontinuar o tratamento com enfuvirtida e deve procurar imediatamente o médico. A terapêutica com enfuvirtida não deve ser retomada se os sinais e sintomas sistémicos associados à reacção de hipersensibilidade forem considerados como estando relacionados com a enfuvirtida. Não se identificaram factores de risco que possam prever a ocorrência ou a gravidade da reacção de hipersensibilidade à enfuvirtida. *Doença hepática:* A segurança e eficácia da enfuvirtida não foram estudadas especificamente em doentes com doença hepática subjacente significativa. Doentes com hepatite B ou C crónicas, tratados com terapêutica antirretrovírica, apresentam um risco aumentado de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Alguns doentes incluídos em ensaios de Fase III eram doentes co-infectados com hepatite B/C. Nestes, a adição de Fuzeon ao regime terapêutico, não aumentou a incidência de acontecimentos hepáticos. Nas situações em que se institua terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, aconselha-se a consulta da informação relevante sobre os medicamentos utilizados. A administração de Fuzeon a indivíduos não infectados por VIH-1 pode induzir a formação de anticorpos anti-enfuvirtida que têm reacção cruzada com a gp-41 do VIH. Isto pode dar origem a um resultado falso positivo no teste do VIH, quando se usa o teste ELISA anti-VIH. Não existe experiência em doentes com função hepática deteriorada ou em doentes com insuficiência renal grave e apenas existem dados limitados em casos de insuficiência renal moderada. Fuzeon deve ser 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 provém essencialmente do conjunto dos dados obtidos às 48 semanas nos estudos TORO 1 e TORO 2. Os resultados de segurança são expressos em termos do número de doentes com um acontecimento adverso por 100 doente-anos de exposição (excepto as reacções no local da injecção). *Reacções no local da injecção:* As reacções adversas mais frequentemente relatadas foram as reacções no local da injecção (RLI) e ocorreram em 98% dos doentes (Tabela 2). A maior parte das RLI ocorreu na primeira semana da administração do Fuzeon e esteve associada a dor ligeira ou moderada ou desconforto no local da injecção, não limitante da actividade normal. A intensidade da dor e do desconforto não aumentou com a duração do tratamento. Os sinais e sintomas não duraram, de uma forma geral, mais de 7 dias. As infecções no local da injecção (incluindo abcesso e celulite) ocorreram em 1,5% dos doentes.

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

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

[a] *Qualquer grau de gravidade*

[c] *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.*

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

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

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

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

[b] *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 trigliceridemia, 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.

gasys 135 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia.
gasys 180 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia.
balagens contendo uma seringa pré-cheia

lcações terapêuticas. Hepatite B crónica: Pegasys está indicado no tratamento da hepatite B crónica, AgHBe positiva e negativa, no doente adulto, com doença hepática ompensada e evidência de replicação viral, com valores de ALT elevados e inflamação hepática comprovada histologicamente e/ou histrose (ver Advertências e Precauções eciais de Utilização e Propriedades Farmacodinâmicas). Hepatite C crónica: Pegasys está indicado no tratamento da hepatite C crónica no doente adulto com ARN-VHC detecável 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 tratados previamente bem como em doentes que responderam previamente ao tratamento com interferão-alfa e que recidivaram após suspensão do tratamento. A monoterapia está indicada 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 experiência no tratamento de doentes com hepatite B ou C. Quando Pegasys for utilizado em combinação com a ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. *Dose a administrar e duração do tratamento.* Hepatite B crónica: A dose e a duração do tratamento com Pegasys recomendadas na hepatite B crónica, AgHBe positiva e negativa, é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea no abdómen ou na coxa, durante 48 semanas. Hepatite C crónica: A dose recomendada de Pegasys é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana por via subcutânea no abdómen ou na coxa, em combinação com a ribavirina 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 *uração 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, dependentemente da carga viral, devem fazer 48 semanas de terapêutica. Os doentes infectados por VHC genótipo 2/3, independentemente da carga viral, devem fazer 24 semanas de terapêutica (ver a Tabela 1)

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

notipo	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
notipo 1	180 microgramas	< 75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semanas 48 semanas
notipo 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 comparáveis com a população inizada 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 genotipagem. A duração recomendada da monoterapia com Pegasys é de 48 semanas. *Co-infecção por VHC e VIH:* A dose omendada de Pegasys é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea, durante 48 semanas, em monoterapia ou em combinação com 800 mg/dia ma de ribavirina, independentemente do genótipo. Não foi estudada a segurança e eficácia da terapêutica combinada com doses de ribavirina superiores a 800 miligrama diários, 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 ig 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)

abela 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	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

valor 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% (63/65), respectivamente). Em doentes coados 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 ros 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 deve 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 resultante do tratamento são as seguintes: redução da dose de ribavirina para 600 miligrama/dia (200 miligrama de manhã e 400 miligrama à noite) caso se aplique uma das seguintes condições: (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 semanas.

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 médico assistente. No entanto, não se recomenda a retoma da dose inicial.

abela 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 do Pegasys para 135/90/45 microgramas	Suspensão de Pegasys	Descontinuação da combinação
ragem oluta de dráulos			< 750 /mm³	< 500 /mm³	
ragem das quetas			< 50 000 /mm³ > 25 000 /mm³		< 25 000 /mm³
moglobina em doença díaca	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
moglobina oença díaca abilizada	diminuição ≥ 2 g/dl durante 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas de tratamento com dose reduzida			

caso de intolerância à ribavirina, o tratamento com Pegasys em monoterapia deverá prosseguir. *Função hepática:* É comum a ocorrência de flutuações dos valores anormais 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 superiores verificados no início da tratamento (BL) em doentes tratados com Pegasys incluindo em doentes com resposta virológica. Nos ensaios clínicos realizados na hepatite C crónica, 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 resolveram 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 imediatamente 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 aumento 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 n Pegasys em doentes idosos (ver Propriedades farmacocinéticas). *Doentes com idade inferior a 18 anos:* A segurança e eficácia de Pegasys não foram estabelecidas nesta população. 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) ependentemente da dose inicial ou do 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 classificação 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

liação	Grau de anomalia	Pontuação
cefalopatia	Inexistente	1
	Grau 1-2	2
	Grau 3-4*	3
cite	Ausente	1
	Ligeira	2
	Moderada	3
bilirrubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
idade 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

ificação segundo Trey, Burns e Saunders (1966)

ntra-indicações: • Hipersensibilidade à substância activa, aos interferões alfa ou a qualquer um dos excipientes. • Hepatite auto-imune. • Insuficiência hepática grave ou ose hepática descompensada. • Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico como excipiente. • História clínica de doença díaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver Advertências); • O início da terapêutica com Pegasys está contra-icado 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 utilização.** Caso Pegasys seja utilizado em combinação com a ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. Todos os doentes envolvidos em estudos da hepatite C crónica realizaram uma biópsia hepática antes da inclusão mas nalguns casos (ou seja, doentes com genótipo 2 ou 3) é possível proceder ao tratamento sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as normas de tratamento actuais relativamente à necessidade de efectuar uma biópsia hepática antes do início do tamento. Nos doentes com valores de ALT normais, a progressão da fibrose ocorre em média, mais lentamente do que nos doentes com ALT elevadas. Esta facto deve ser considerado 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 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 cel/ml, são limitados (N = 51) sim, 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 terapêutica com Pegasys, recomenda-se a realização de análises hematológicas e bioquímicas de rotina em todos os doentes. Os seguintes valores podem ser considerados no valores iniciais válidos para o início do tratamento: - Contagem de plaquetas ≥ 90 000/mm³; - Contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1500/mm³; - Função tiroideia controlada 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 apêutica devem-se realizar análises adicionais periodicamente. Nos ensaios clínicos, o tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número total de glóbulos brancos la contagem absoluta de neutrófilos (CAN), manifestando-se habitualmente nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento (ver Efeitos indesejáveis). Foram pouco frequentes diminuições progressivas após 8 semanas de terapêutica. Em ensaios clínicos realizados com Pegasys, a diminuição da CAN foi reversível após redução da dose ou suspensão da terapêutica (ver Posologia e modo de administração). O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número de plaquetas, retornando aos valores anteriores 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 administração). 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 combinada 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 anemia 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 outros fármacos potencialmente mielossupressores. *Sistema endócrino:* Foi relatada a ocorrência de alterações da função tiroideia ou o agravamento de distúrbios da tiróide pré-existentes 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 tratamento 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 sintomas clínicos consistentes com uma possível disfunção da tiróide, os níveis de TSH deverão ser determinados no decurso da terapêutica (ver Efeitos indesejáveis). Tal como acontece com outros interferões, observou-se hipoglicemia, hiperglicemia e diabetes mellitus em doentes tratados com Pegasys (ver Efeitos indesejáveis). *Psiquiátricas 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 outros 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 efeitos 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 têm sido 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 cardiovascular a terapêutica deverá ser suspensa ou descontinuada. Em doentes com doença cardiovascular, a anemia pode requerer diminuição da dose ou descontinuação da ribavirina (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 da ALT. Nos ensaios clínicos em doentes com VHB tratados com Pegasys, a flutuação marcada das transaminases foi acompanhada por alterações ligeiras nos outros 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 ocorrer, 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 Advertência 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 esses 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 zidovudina, didanosina, lamivudina e da lobucavir, o que sugere que Pegasys não tem efeito na actividade metabólica *in vivo* das isoenzimas 3A4, 2C9, 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 lamivudina 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 subestudo 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 hiperlactacidemia/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 embriotoxicidade 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 de sexo feminino em idade fértil e as suas parceiras 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=207 %	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=268 %
Metabolismo e nutrição						
Anorexia	13	16	20	27	26	23
Diminuição de peso	4	5	2	7	10	16
Distúrbios neuro psiquiátricos						
Celaleias	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	8	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

PEGASYS®
página de referência

Musculosqueléticos						
Mialgia	25	37	42	38	49	32
Artralgia	10	26	20	22	23	15
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
Asténia	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 líbido, 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, esteatose hepática, colangite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	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	rabdomiólise
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 aplásica. Entre ≥ 1% a < 2% dos doentes co-infectados por VHC-VIH, que receberam terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina, foram reportados outros efeitos indesejáveis: hiperlactatidemia/acidose láctica, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, tumbidos, dor faringolaríngea, queilite, lipodistrofia adquirida e cromitúria. *Valores laboratoriais:* O tratamento com Pegasys foi associado a valores laboratoriais anómalos: aumento da ALT, aumento da bilirrubina, alterações dos valores dos electrólitos (hipocalemia, hipocalcemia), hipofosfatemia), hiperglicemia, hipoglicemia e triglicerídeos 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 ou 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 10^9/l) e grave (CAN: < 0,5 x 10^9/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 tiroide 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 os 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 anemia (hemoglobina < 10g/dL) foi reportada em 7% e 14% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia e em combinação, respectivamente. **Sobredosagem.** Foram relatados casos de sobredosagem que envolveram a administração de 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 pegilado (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 microgramas de Pegasys. A primeira fase de diminuição ocorre 24 a 36 horas após a administração da primeira dose de Pegasys, à 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 283/1351 (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 (WV16866). 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 55% (58/99), respectivamente. *Hepatite C crónica. Previsibilidade 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 consistente com hepatite crónica. O ensaio NV15496 recrutou doentes especificamente com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou transição 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 o valor médio da contagem de células T CD4 era aproximadamente 500 cel/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 de ARN do VHC pelo teste COBAS AMPLICOR HCV, versão 2.0 (limite de detecção de 100 cópias/ml equivalente a 50 UI/ml). Internacionalmente, a resposta mantida como amostra 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 e Ribavirina 1000 /1200 mg	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000 /1200 mg	Interferão alfa-2b 3 MUI 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	28 - 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% (27/51)	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% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (89/145)
Reduzida carga viral	85% (52/62)	83% (39/47)‡	86% (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 por 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 0,65), 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 miligramas/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 alcançadas 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 autoradiuliminografia 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 da uma semana completa (168 horas). *Doentes com insuficiência renal:* A insuficiência renal está associada a uma ligeira diminuição na CrlF e a um prolongamento da semi-vida. Em doentes (n=3) com Clcrea entre 28 e 40 ml/min, o valor médio da CrlF 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 microgramas resultam numa exposição similar à originada por doses de 180 microgramas 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 microgramas, 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 (3,1 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 necessário 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 extensão 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 cynomolgos 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: 262,94 Euro

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

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

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

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

Informações Clínicas

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

Doentes não tratados previamente (naïves): No tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica histologicamente comprovada, não tratados previamente, com valores elevados das transaminases, com reacção serológica positiva para o ARN do VHC e com 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) a 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 específicas sobre a prescrição destes medicamentos.

Posologia 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) na 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 sem doença cardíaca	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina: Doentes com antecedentes clínicos de doença cardíaca estável	diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dl durante qualquer período de 4 semanas no decurso do tratamento (redução permanente da dose)	<12 g/dl, apesar de 4 semanas com a dose reduzida

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

*** Se a alteração se reverter, a terapêutica com Copegus pode ser 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 a monitorização intensiva da concentração de hemoglobina, introduzindo medidas correctivas durante o período de tratamento, se tal for necessário (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Utilização na insuficiência hepática: Não se observaram interacções farmacocinéticas entre a ribavirina e a função hepática (ver 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Por conseguinte, não é necessário o ajuste posológico de Copegus em doentes com insuficiência hepática. A utilização de interferão alfa-2a 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, angiocedema, 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 AUC0t 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 alectada 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.