VOLUME 3
03/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Setembro > Dezembro 2007
ISSN 1646-3633

Meningite por *Listeria monocytogenes* em adultos

/124

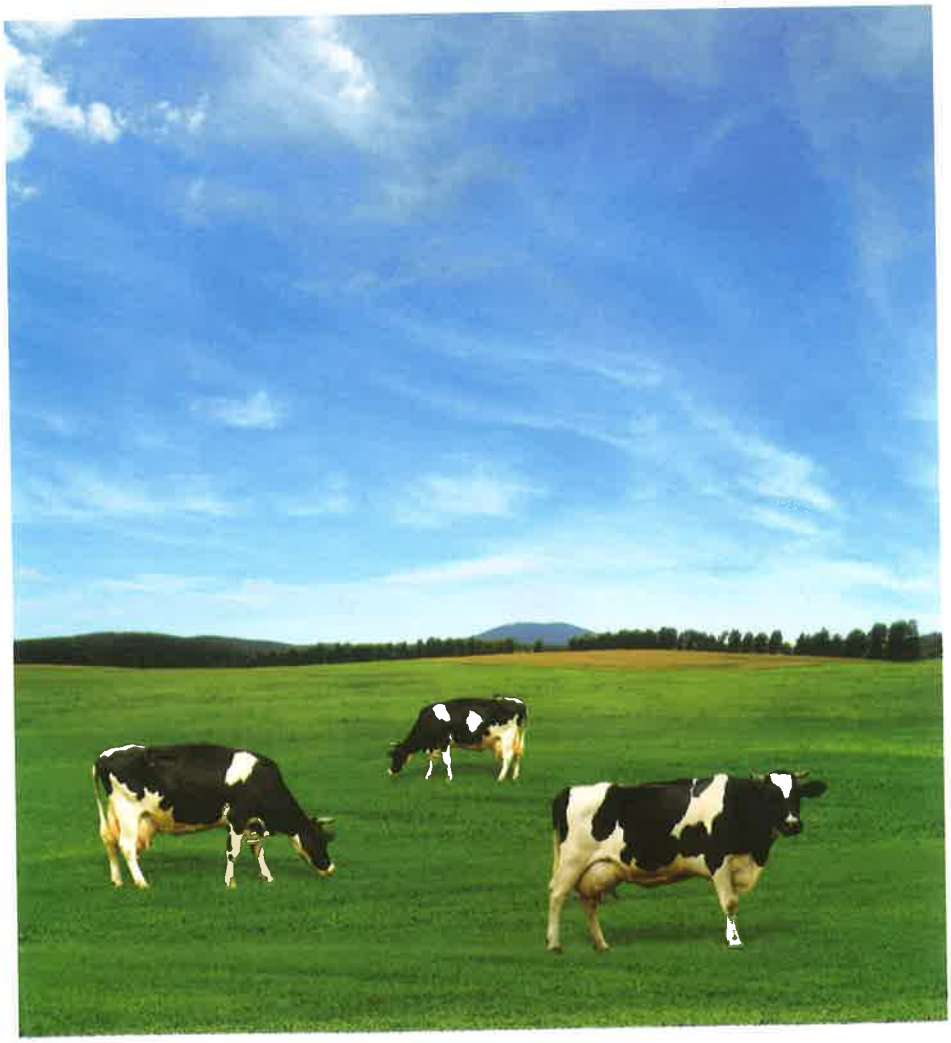
/107 Calicivirus outbreak in a primary school in northern Portugal

/113 Detecção Genotípica da Resistência ao Ganciclovir em Estirpes do Vírus Citomegálico Humano

/118 Prevenção da transmissão vertical do VIH-1 com esquemas terapêuticos contendo nelfinavir

/128 Artrite brucélica em lactente – transmissão pelo leite materno de mãe assintomática

/131 Listeriose neonatal



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

GEMINI

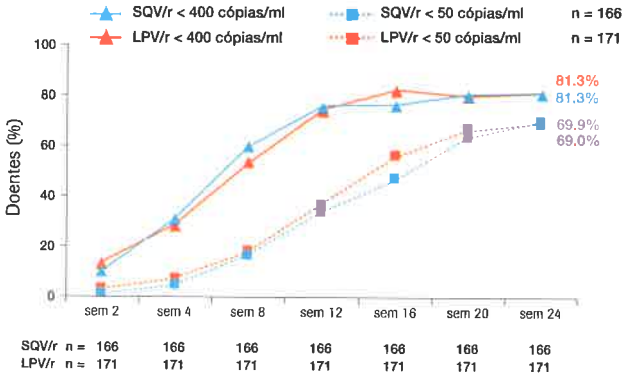
Roche

INVIRASE® 500/r

COMPARÁVEL EFICÁCIA, MELHOR SEGURANÇA*[1,2]

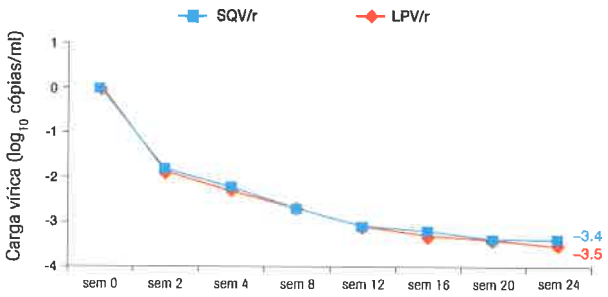
Na análise às 24 semanas do estudo Gemini:

Supressão virológica à semana 24 (ITT)[1]



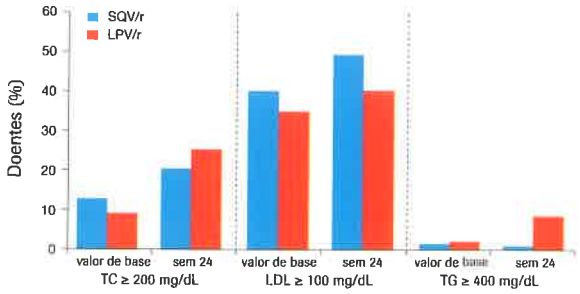
SQV/r n =	166	166	166	166	166	166	166
LPV/r n =	171	171	171	171	171	171	171

Mediana do decréscimo da carga vírica a partir dos valores basais (ITT)[1]



SQV/r n =	166	145	158	155	150	143	142	144
LPV/r n =	170	155	161	155	151	150	144	142

Doentes com valores de lípidos acima das recomendações da NCEP e ACTG (início e na semana 24)[2]



NCEP = Painel III do Programa Nacional de Educação de tratamento do colesterol para adultos
ACTG = Grupo de ensaios clínicos para a SIDA

*Perfil lipídico

1. Poster WePeB027. "Saquinavir/ritonavir BID vs lopinavir/ritonavir BID plus emtricitabine/tenofovir QD as initial therapy in HIV-1-infected patients: the Gemini Study 24-week interim analysis", Raffi F. et al. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 2007, Sydney, Australia.

2. Poster TuPeB069. "Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy on lipid profiles - data from the 24-week interim analysis of the Gemini study: Saquinavir/r vs lopinavir/r plus emtricitabine/tenofovir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients", Walmsley S et al. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 2007, Sydney, Australia.

ITT - Intenção de tratar

INVIRASE® 500 saquinavir

Dez 2007-1122

Medicamento sujeito a receita médica restrita

RCM em anexo

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 3, N.º 3, Setembro > Dezembro 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

/ Paginação
Menta Design

/ 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 Côrte-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

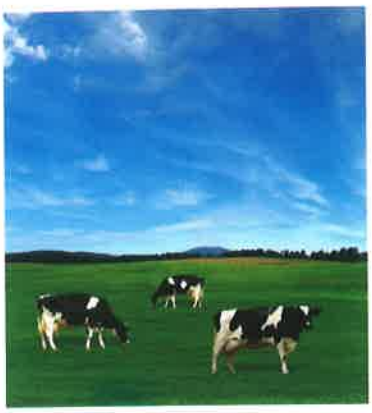
/ Conselho Redactorial
Dr. Fernando Maltez
Dr. Germano do Carmo
Prof. Melo Cristino
Prof. Henrique Lecour
Dr. Kamal Mansinho
Prof. Saraiva da Cunha

/ 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 (Porto)
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. Fernando 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

03/RPDI
Setembro > Dezembro de 2007 / Vol. 3 > N.º 3



EDITORIAL / *EDITORIAL*

105 Os primeiros 18 meses de actividade do actual Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas
/ Prof. Doutor António Sarmento

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

107 Calicivirus outbreak in a primary school in northern Portugal
/ Gonçalves G. / Dias M. / Basto F.

113 Detecção Genotípica da Resistência ao Ganciclovir em Estirpes do Vírus Citomegálico Humano
/ Sofia Paiva Martins / Paulo Paixão / Patrícia Matias / Maria José Rebocho / Teresa Marques

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

118 Prevenção da transmissão vertical do VIH-1 com esquemas terapêuticos contendo nelfinavir
/ R. Marques / A. Ferreira / S. Silva / S. Silva / C. Piñeiro / R. Serrão / M. Moucho / A. Sarmento

124 Meningite por *Listeria monocytogenes* em adultos
/ N. Marques / F. Coelho / J. G. Saraiva da Cunha / A. A. Meliço-Silvestre

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

128 Artrite brucélica em lactente – transmissão pelo leite materno de mãe assintomática
/ R. Gouveia / C. Madail / J. G. Marques / M. C. Neves

131 Listeriose neonatal
/ A. Bandeira / A. Costa / M. J. Oliveira / D. Oliveira / S. Gonçalves / L. Carreira / V. Alves / S. Frutuoso / P. Fernandes / P. Ferreira

136 Agenda / *Notebook*

137 Fórum

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Os primeiros 18 meses de actividade do actual Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas



/ **Prof. Doutor António Sarmento**
Presidente do Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos
Professor Associado de Medicina da FMUP
Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, EPE

O convite do Sr. Professor Saraiva da Cunha para, neste editorial da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, fazermos um balanço da actividade do Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas não poderia ter sido mais oportuno, pois estamos precisamente a meio do mandato de três anos.

Não vamos apresentar um relatório de actividades mas apenas aquilo que, em nosso entender, foram iniciativas de fundo e que constituíram o programa da nossa candidatura. Para outra ocasião, ficará o relato das actividades de rotina, tais como: critérios de constituição dos Júris Nacionais para os exames do fim do internato, participação nas actividades da UEMS, nomeação de peritos e elaboração de pareceres que nos foram solicitados.

Parece-nos que a forma mais objectiva de avaliação do trabalho do Colégio será começarmos por transcrever, integralmente, o texto da nossa candidatura, enviado a todos os Colegas do Colégio, em Abril de 2006, e seguidamente confrontá-lo com o que foi o nosso trabalho ao longo desta primeira metade do nosso mandato.

/ Propósitos da nossa candidatura

"……

1- Vamos proceder a alterações do currículo de formação da especialidade, elaborado há mais de dez anos, para o tornarmos mais adaptado ao presente e a evoluções futuras, após terem sido ouvidas as sugestões de todos os Colegas que constituem o Colégio de Doenças Infecciosas. Desta forma, a especialidade poderá tornar-se mais atraente para os jovens médicos.

2- Vamos rever o regulamento de atribuição de idoneidade formativa aos Serviços e/ou Unidades de Infecciologia, para permitir alargar a formação de especialistas a hospitais distritais. Estes, embora possuam, muitas vezes, um número pequeno de Infecciologistas produzem trabalho de excelente qualidade, podendo formar bons especialistas em Doenças Infecciosas. Só assim se conseguirá um número crítico de infecciologistas e uma dinâmica que permita ter pessoas suficientes para preencherem os lugares previstos na Rede de Referenciação de Infecciologia. De outra forma, estes lugares serão ocupados por especialistas de outras áreas.

……"

De acordo com estes propósitos, procedemos à revisão do regulamento do Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas que incluiu alterações ao currículo de formação da especialidade e à atribuição de idoneidade formativa dos Serviços/ Unidades de Infecciologia. No entanto, não nos foi possível "*terem sido ouvidas as sugestões de todos os Colegas que constituem o Colégio de Doenças Infecciosas*", como pretendíamos no programa da nossa candidatura, pois os prazos que tínhamos para o fazer não eram compatíveis com a convocação de uma Assembleia-Geral. Para minorar os efeitos desta impossibilidade, cada um dos seis membros do Colégio ouviu o maior número possível de Colegas do respectivo Serviço.

Assim, de acordo com as alterações feitas no novo regulamento, passaram a ter idoneidade formativa sete Serviços (idoneidade total) e duas Unidades de Doenças Infecciosas, uma das quais parcial.
Em Lisboa, têm idoneidade total os Serviços de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, do Hospital Curry Cabral e do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Egas Moniz.
Em Coimbra, têm idoneidade total os Serviços de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade e do Centro Hospitalar de Coimbra (Covões).
No Porto, a idoneidade total foi dada aos Serviços de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, do Hospital Joaquim Urbano e à Unidade de Doenças Infecciosas do Hospital Pedro Hispano.
À Unidade de Doenças Infecciosas do Hospital Central do Funchal foi atribuída a idoneidade parcial de seis meses para a valência de Infecciologia de outras especialidades.

Em relação ao currículo de fórmação da Especialidade de Doenças Infecciosas, as principais alterações foram:
1- Dar a hipótese ao candidato de escolher outra opção para além das sugeridas no plano curricular (Neurologia, Pneumologia, Dermatologia, Saúde Pública, Imunologia, Infecciologia Pediátrica, Medicina Tropical), com uma duração máxima que poderá ir até seis meses.
Em alternativa, este tempo de opção poderá ser usado no prolongamento de qualquer uma das valências obrigatórias (Medicina Interna, Infecciologia, Microbiologia e Cuidados Intensivos), por períodos de três a seis meses.
Desta forma, o candidato tem maior responsabilidade na construção do seu próprio currículo

2- O estágio obrigatório de Medicina Intensiva passará de três para seis meses. Desta forma, não só se acompanhará a tendência actual das várias especialidades médicas hospitalares como também se facilitará o contacto com a patologia infecciosa aguda que exige tratamento primário em Cuidados Intensivos.
É, também, na Unidade de Cuidados Intensivos que a infecção nosocomial assume maior relevância.
3- Os objectivos do conhecimento do estágio de Infecciologia, nomeadamente as várias patologias, são apresentados globalmente para todo o período de estágio de Infecciologia e não como era feito anteriormente em que, para cada ano, se propunham patologias ou temas específicos.

Aguarda-se a aprovação definitiva pelo Conselho Nacional Executivo das alterações propostas.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Calicivirus outbreak in a primary school in northern Portugal

/ **Gonçalves G** [1,2] / **Dias M** [1]
/ **Basto F** [1]

[1] Unidade Operativa de Saúde Pública (UOSP), Vila Nova de Famalicão, Portugal
[2] Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), University of Porto, Portugal

Correspondência:
Guilherme Gonçalves
Unidade Operativa de Saúde Pública
Rua do Pavilhão s/n
4765-628 Delães
Telefone: 252 980 280
Fax: 252 980 281
e-mail: gg@csfamalicao1.min-saude.pt

/ Resumo

Investigámos um surto numa escola primária, num município do Norte de Portugal. Os sintomas mais frequentes foram vómitos, dores abdominais e diarreia, afectando crianças e profissionais da escola. Com base no dados iniciais, levantámos a hipótese de se tratar de uma toxinfecção alimentar pela toxina estafilocócica, devida a um alimento contaminado, consumido num dos almoços, nos dias 18 a 20 de Setembro de 2006. Os dados epidemiológicos e laboratoriais levaram-nos a rejeitar essa hipótese. Formulámos então nova hipótese segundo a qual o surto teria resultado da infecção por vírus da família *caliciviridae*, o que veio a ser confirmado por estudo microbiológico. A evidência epidemiológica deverá ser ajuizada com cautela, por causa da potencial influência do viés de memória: este viés típico pode ter afectado a validade da informação resultante dos questionários feitos à comunidade escolar. Contudo, suspeitamos que as toalhas de secar as mãos, de pano, de uso colectivo, possam ter desempenhado um papel importante na disseminação da doença na comunidade escolar.

Palavras-chave: surto; *caliciviridae*; toalhas; escola.

/ Abstract

We investigated and outbreak in a primary school in northern Portugal. Vomiting, abdominal pain and diarrhoea were the most common symptoms, affecting children and adult staff members. Based on initial data collection, we hypothesised that this situation might be a staphylococcal food intoxication outbreak due to the consumption of a food item at lunch time, in one of the days 18 to 20 September 2006. We rejected that hypothesis based on epidemiological and laboratory evidence. We than tested the hypothesis that the outbreak might have been due to infection with caliciviridae viruses, which was confirmed by the microbiological study. Epidemiological evidence must be accessed with extreme caution, most of all because recall bias is likely to have affected the validity of results drawn from questionnaires. Nevertheless, we suspect that terry cloth towels might have played an important role in the spread of the disease.

Key-words: *outbreak; caliciviridae; towels; school.*



/ Introdução

We believe that reporting this outbreak may be useful for the action of other local public health services, in Portugal and elsewhere, because some particular aspects are very illustrative of the potential successes and drawbacks of public health intervention. The risk factors had been identified and recommendations had been made in order to make the appropriate changes. But, if risk factors are not perceived as a real risk, than the recommendations of public health services are not taken into account unless outbreaks occur. Furthermore, the outbreak investigation is illustrative of typical features of field epidemiology activities: the classical methods and steps were followed; initial hypothesis can be rejected and lead to new ones; recall bias can be an issue in questionnaires, especially when small children behaviours are being accessed. Most of all, we would like to help convincing school staff, parents and other professionals that terry cloth towels are a potential hazard in schools.

/ To determine the existence of the epidemic

In the afternoon of 20 September 2006 the local health authority (LHA) of the municipality of Vila Nova de Famalicão (VNF), in the north of Portugal, was informed by the head teacher of a primary school that several children and a teacher had become ill and presented at a local hospital. The hospital also phoned the LHA informing that several children had attended the outdoor clinic in that afternoon with mild illness which included vomiting and diarrhoea in most cases. The hospital physician was asked to tag the clinical records for further study and to collect vomit and stool samples. We designed a strategy to conduct a field investigation (1) and initiated the preparation of operational aspects for the following day, like transportation for the field team, allocation of tasks to the LHA staff and contact with the public health laboratory (National Institute of Health – NIH).

/ First visit to the school premises

In the morning of 21 September the outbreak investigation team visited the school to collect preliminary data and inspect the school premises. It was not possible to define and count cases. After a

TABLE. ATTACK RATES BY CLASSROOM

Groups of children by classroom / staff	Total	Cases	AR %
Group 1: children aged 8.9 -10.6 years	16	7	44
Group 2: children aged 7.9 - 8.8 years	*17	7	41
Group 3: children aged 8.7-10.6 years	20	8	40
Group 4: children aged 2.9 - 5,7 years.	17	11	65
Staff members	10	3	30
Total	*80	36	45

AR = attack rate

* = it was not possible to interview or collect other relevant data from one child

month holiday period, the primary school had reopened on 18 September. Tap water in the school was supplied by the public municipal system which was informed of the outbreak, on the 20 September, and immediately made an extra measurement of residual chlorine concentration: this found that chlorine levels were adequate. Meals were served daily in the school and were delivered at 11.45 am in containers by an external catering company. The name and address of the company were recorded and sent to a neighbour municipality LHA for inspection of premises and procedures. Because of the size of the canteen and the number of children, lunch is served in three sittings, between 11.45 am and 01.00 pm. A complete list of all food items consumed from 18 to 20 September was provided. Dishes and other utensils were hand washed by canteen staff members.

The most recent routine hygiene inspection at the school had been carried out on 8 March 2006, and reported the following problems: hand soap and terry cloth towels were used by children and staff to wash and dry their hands; three square towels, each of them next to different sinks were used by all children and staff members. The school had two toilet areas, each with a sink for hand washing, and another basin in an *atrium* next to the classrooms.

A staff member of the LHA went to the hospital to confirm and collect additional data. From the consultation of the clinical records, it was concluded that 16 children (out of the total of 71) from the school, aged 7 to 10 years, attended the hospital on the 20 September, plus two staff members aged 21 and 51. All had mild symptoms and were discharged from hospital in a good clinical condition after treatment was given or prescribed. Sudden onset of abdominal pain, vomiting and diarrhoea were the most frequent symptoms. No samples were collected, but containers were given to 3 patients to collect stool samples.

The school staff included 4 teachers and 6 support staff members, aged 21 to 64 (all women). Seventy one children attended four groups, each in a different classroom (Table).

Rice and fried fish samples were collected from the left over's of the lunch of the 20th. These and stool samples from three patients that had attended the hospital on the previous day, were transported to the NIH in that morning.

The head teacher, staff members, a representative of the parents committee and the elected leader of the local borough, met in the school with the LHA, and were informed of the urgent need for strict hygiene precautions and the exclusion from school of symptomatic people.

/ Development of a hypothesis and strategy to test it

By the end of the morning of the 21 September, based on the described signs and symptoms, the short incubation period (Figure), we hypothesised that this situation might be a staphylococcal food intoxication (2) outbreak due to the consumption of a food item at lunch time, in one of the days 18 to 20 September 2006. While waiting for the microbiological results we decided to interview all members of the school community and developed a specific questionnaire covering signs and symptoms and all food items consumed on days 18 to 20. On 22 September four professionals of the LHA conducted the interviews at the school. Some parents of children who did not attend school that day were later interviewed by telephone. In the end, with the exception of one child, all school members (or their parents), were interviewed (n=80). The missing child was excluded from all further analysis.

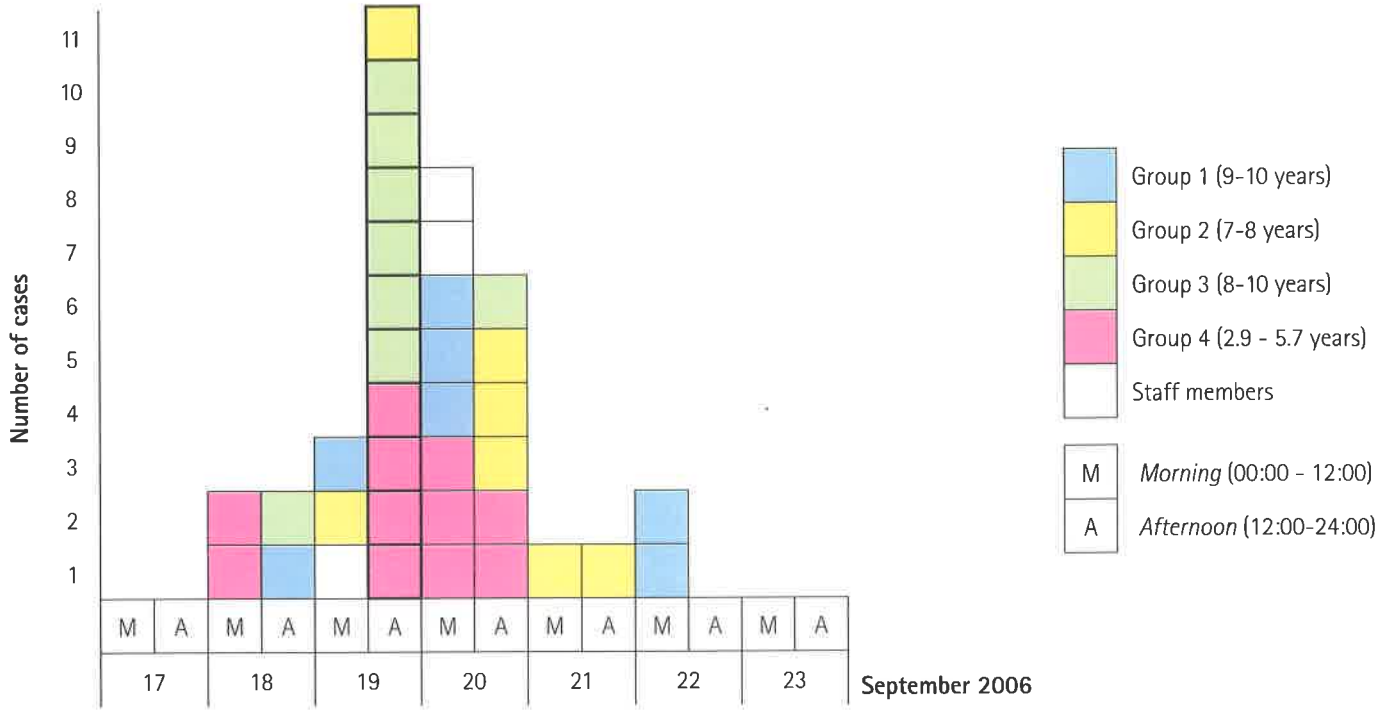


Figure – Dates of illness onset for 36 cases in an outbreak in a school in the north of Portugal, in September 2006

/ Data analysis and first interpretation of data from the questionnaires

Epi Info software (3) was used for data entry and analysis. Preliminary analysis was done between 25 and 29 of September. Initially, by self assessment, 45 children and staff members reported having been ill. After revising the signs and symptoms reported in the questionnaire we decided to choose a case definition, based on clinical information, while waiting for the lab results. A case was defined as an episode with two or more symptoms, one of which was vomiting or diarrhoea, and date of onset had been in the period 18-22 September 2006. This led to the exclusion of some cases of self-reported illness.

Based on this case definition 36 episodes were classified as cases. The most reported symptoms were vomiting (83%), abdominal pain (83%), diarrhoea (47%) and headache (44%). The staff reported that none of the episodes of vomiting occurred inside the school premises, but when interview data was reviewed, four children said that they had vomited during school hours. The overall attack rate in the school was 45% (36/80). The highest attack rate (AR) was observed among the youngest children (Group 4) and the lowest among the staff members, but those differences were not statistically significant (Table).

The onset of most cases (77%) was reported to have occurred during the 19 and the 20 September (Figure). The first two cases were in a brother and sister aged 3 and 5 years. These children had vomiting between midnight and 04.00 am on 18 September and developed watery diarrhoea some hours later; the questionnaire recorded that their mother had also vomited around the same time as the two children. Neither child had eaten lunch during the period 18 to 20 September, but had drunk milk distributed in the school.

Having had lunch at school did not increase the risk of becoming ill. No statistically significant association was found between food items consumed in the school and being a case. Food handlers showed no signs of skin wounds or infectious lesions.

Based on this information we discarded the original hypothesis and raised a new one that the outbreak may have been due to a norovirus infection. By this point no pathogenic bacteria or toxins had yet been identified by the laboratory. Small quantities of processed stool samples from three patients were available and sent to the virology lab (NIH), to search for astroviruses and caliciviruses. We also decided to visit the school again, in order to reinforce hygiene precautions and collect information to test the new hypothesis and assess a likely mode of transmission.

/ Second visit to the school

The investigation team visited the school again on 6 October, and re-interviewed the 5 years old girl who had been one of the two primary cases in the school. We were able to trace part of the events of the morning of 18 September, when she went to the girl's toilet to defaecate, than washed her hands in the sink (without drying) and went to the canteen area 20 metres away to dry her hands on the terry cloth towel next to another sink. The auxiliary staff and the teacher of the other co-primary case (a 3 year old boy) did not remember whether he had visited the toilet on morning of the 18 September.

A number of additional cases became ill during the week after our first visit but we could not get precise information on that.

We informed the head teacher and other staff members of the norovirus hypothesis and the need to reinforce hygiene precautions, and to replace the terry cloth towels with disposable paper towels. A copy of the written report on the premises was handed over to her. The teachers were asked to interview the children on hygiene habits in the school on the days 18 and 19 September, specifically to find out if and where they had washed and/or dried their hands.

/ Microbiological results

On 13 October 2006, we were informed that no pathogenic micro-organisms, known to be associated with foodborne outbreaks had been isolated in the food items studied. On the 23 October 2006, it was reported that the three stool samples had been found positive by RT-PCR for *caliciviridae* family and negative for *astroviridae* family. The technique was not able to identify the genera *noroviridae* within the *caliciviridae* found. Bacteriological results from the stool samples that had previously reported by telephone, were received on the 14 November 2006: staphylococcal enterotoxin was not detected.

/ Results from the interview on hygiene habits

The questionnaires on hygiene habits on the 18 and 19 September were sent by the school on the 8 November. The teachers conducted the interviews and filled the questionnaires for the children of groups 1, 2 and 4; students of group 3, filled the questionnaire themselves. No data was available from adults. The data from 68 questionnaires, including 34 cases was analysed using Epi Info (3).

Fifty one (75%) children reported that they had washed their hands in sink at the school on the 18 September and 54 (79%) on the 19 September. On both days, all the youngest children (Group 4) washed their hands in the lavatory sink in the canteen and used terry cloth towel hanging next to the sink to dry their hands. Children from other groups reported different combinations of places to wash and dry their hands after it.

Hand-washing in school premises on the 18 September was associated with an increased risk of getting ill (P=0.0008), but no association was observed with the sink used (P=0.47) or drying the hands on terry cloth towels (P=0.72). On the 19 September, none of these variables were associated with the disease.

/ Discussion

The validity data from the questionnaire on the use of sinks and towels is very limited because of recall bias, and statistically significant associations observed must be assessed with extreme caution, but the data obtained enables some conclusions and likely explanations for what happened to be made.

An outbreak of a mild disease caused by a virus from the *caliciviridae* family occurred in the school community, similar to outbreaks observed elsewhere (4,5). The virus was probably introduced in the school by two siblings (brother and sister) on the morning of 18 September and spread very rapidly. We can not know the importance of the unapparent infections in this outbreak (2).

From the possible modes of transmission described in the literature (2) we can discard foodborne and waterborne transmission. Indirect transmission through contaminated objects in toilets (for e.g. door handles, taps and towels) seems to have happened but, as said before, the validity of available questionnaires is weak. Although we found nothing in the literature reporting an association between the use of terry cloth towels and infection with *caliciviridae* viruses, these objects have previously been identified as potentially hazardous for the transmission of other infections (6), so the possibility that they played a role in the mode of transmission cannot be excluded. Taking into account the rapid spread, the fecal-oral route, direct contact and airborne transmission from fomites cannot be ruled out. As in other outbreaks (7), vomiting may also have had a role in the transmission.

Unlike other settings with younger children (4) the adult staff members were not particularly affected. The higher attack rate (statistically not significant) among the youngest group could be explained by immunity in older children and adults, or mode of transmission.

This outbreak also illustrates the difficulties in convincing school staff and local boroughs on the importance of hygiene practices and appropriate material, particularly adopting disposable towels. Despite systematic visits by the LHA staff, followed by teaching sessions and written reports with recommendations, this type of outbreak, which might have been prevented or limited, can still happen.

/ Acknowledgements

To the public health doctors of the LHA, Eduardo Gouveia and Elisabete Machado, and the health environment technicians of the LHA, Arlete Silva and Olinda Novais, for their participation in the outbreak investigation activities.

To the LHA of Guimarães for inspecting the catering company.

To the leader of the local borough and the school community for their cooperation.

To the staff of the National Institute of Health (INSA) for their commitment and advice; units involved were: *Laboratório de Microbiologia dos Alimentos* (Porto), *Laboratório de Bacteriologia Clínica* (Porto) and *Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus* (Lisboa).

/ References

1. Gregg MB, editor. **Field Epidemiology**. New York: Oxford University Press, 1996.

2. Heymann DL, editor. **Control of Communicable Diseases Manual**, 18th Ed. Washington DC: APHA, 2004.

3. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. **Epi Info, version 6.04: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers**. Atlanta, GA, USA: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

4. Castro L, Cardoso AI, Rebelo-Andrade H, Gray J, Saraiva M, Gonçalves G. **Norovirus outbreak in a school in the north of Portugal**. *Euro Surv Weekly* 2004 March; 8(13): 25.

5. Marks PJ, Vipond IB, Regan FM, Wedgwood K, Fey RE, Cauls EO. **A school outbreak of Norwalk-like virus: evidence for airborne transmission**. *Epidemiol Infect* 2003; 131: 727-736.

6. Neely AN, Maley MP. **The 1999 Lindberg award. 3% hydrogen peroxide for the gram-positive disinfection of fabrics**. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20(6): 471-477.

7. Cowden JM. **Winter vomiting. Infections due to Norwalk-like viruses are underestimated**. *BMJ* 2002; 324: 249-250.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Detecção Genotípica da Resistência ao Ganciclovir em Estirpes do Vírus Citomegálico Humano

Genotypic Detection of Ganciclovir Resistance in Human Cytomegalovirus Strains

/ **Sofia Paiva Martins**[1] / **Paulo Paixão**[1] / **Patrícia Matias**[2] / **Maria José Rebocho**[2] / **Teresa Marques**[1,2]

[1] Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.
[2] Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal.

Correspondência:
Sofia Paiva Martins
Departamento de Microbiologia
Campo Mártires da Pátria, 130
1169-056 Lisboa
Telefone: 351 218803076
Fax: 351 218803012
e-mail: sofiapaivamartins@yahoo.com

/ Resumo

O Vírus Citomegálico Humano (VCM) é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade nos indivíduos imunocomprometidos, necessitando estes de efectuar terapêuticas, geralmente prolongadas, com ganciclovir/valganciclovir.

O objectivo do estudo foi a detecção genotípica da resistência ao ganciclovir em estirpes do VCM em doentes sujeitos a transplantação renal, cardíaca e pulmonar. Como método de genotipagem foi utilizada a reacção em cadeia de polimerase (PCR) à qual se seguiu a sequenciação dos fragmentos do ADN do VCM compreendidos entre os codões 460-520 e 590-607.

Cinquenta amostras clínicas de doentes infectados pelo VCM foram estudadas, mas em apenas 39 se obteve amplificação de fragmentos do ADN.

Detectaram-se as seguintes mutações no gene UL97 em amostras clínicas de dois transplantados renais: Valina466 → Metionina e Leucina595 → Serina. É de referir que a mutação no codão 595 é uma das mais frequentes e está descrita como associada à resistência ao ganciclovir.

Em suma, que seja do nosso conhecimento, é a primeira vez que se descreve em Portugal uma estirpe do VCM com uma mutação associada com a resistência ao ganciclovir.

Palavras-chave: Vírus Citomegálico Humano, Resistência, Ganciclovir

/ Abstract

The Human Cytomegalovirus (CMV) is one of the main causes of morbidity and mortality among immunocompromised patients, and usually needs a long treatment with ganciclovir/valganciclovir.

The objectives of this study were the genotypic detection of mutations associated with ganciclovir resistance, in renal, cardiac and pulmonary transplant population. The genotyping method used was a Polymerase Chain Reaction (PCR) followed by sequenciation of CMV DNA fragments between codons 460-520 and 590-607.

Fifty clinical samples of patients infected with CMV were studied, but only in 39 was the DNA fragment amplification possible.

Two mutations were detected in the UL97 gene of renal transplant recipients: Valine466_Methionine and Leucine595_Serine. The mutation in codon 595 is one of the most frequent in this gene, and was previously described as associated with ganciclovir resistance.
To our knowledge, this is the first report of CMV strains with mutations associated with ganciclovir resistance, in Portugal.

Key- words: *Cytomegalovirus, Resistance, Ganciclovir*

/ Introdução

O Vírus Citomegálico Humano (VCM) é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade nos indivíduos imunocomprometidos, nomeadamente nos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e nos sujeitos a transplantação (1).

Dentro dos agentes antivíricos utilizados no tratamento de infecções pelo VCM, contam-se o ganciclovir e a sua pró-droga, o valganciclovir, o foscarnet e o cidofovir (1,2).

Embora estes agentes antivíricos tenham indicação para o tratamento da doença sintomática pelo VCM, recentemente começaram também a ser utilizados em regimes profiláticos e em regimes referidos como "preemphve", de modo a prevenir episódios sintomáticos, especialmente nos transplantados (1,3). Na sequência da utilização destas diferentes estratégias terapêuticas ou profiláticas, têm surgido estirpes resistentes aos diferentes agentes antivíricos (4,5,6).

A resistência do VCM aos antivíricos pode resultar de alterações em dois produtos de genes víricos, na pUL97 – fosfotransferase que é codificada pelo gene UL97, ou na pUL54 – DNA polimerase vírica que é codificada pelo gene UL54 (1). A proteína codificada pelo gene UL97, pUL97 (fosfotransferase), é responsável pela fosforilação inicial do ganciclovir nas células infectadas pelo vírus citomegálico humano e consequentemente está envolvida na resistência do vírus a este antivírico (1, 7, 8).

As mutações neste gene têm como principal consequência a incapacidade da enzima reconhecer o ganciclovir como substrato e de o fosforilar, pelo que o vírus adquire resistência a este fármaco. Na ausência da fosforilação inicial, as enzimas celulares não têm capacidade para efectuar uma segunda e terceira fosforilação do ganciclovir, originando a forma activa deste fármaco – ganciclovir trifosfato (9).

As mutações associadas com a resistência ao ganciclovir no gene UL97 podem resultar de substituições ou pequenas delecções de aminoácidos nos codões 460 e 520 ou na região compreendida entre os codões 590 e 607 (1). As estirpes do VCM com mutações apenas no gene UL97 permanecem susceptíveis ao foscarnet e ao cidofovir, uma vez que estes antivíricos não necessitam de fosforilação por parte desta enzima codificada pelo vírus para a sua activação.

A segunda proteína vírica envolvida na resistência a todos os antivíricos utilizados no tratamento de infecções pelo VCM é a pUL54, DNA polimerase vírica (1). Enquanto que as mutações no gene UL97 são o mecanismo mais comum de resistência ao ganciclovir, demonstrou-se que as estirpes do VCM também podem ter mutações no gene UL54. No entanto, deve ser referido que estas mutações raramente acontecem sem que existam mutações no gene UL97. As mutações no gene UL54 são o mecanismo adicional de resistência ao ganciclovir e o único mecanismo de resistência ao cidofovir e ao foscarnet (10).

Este estudo tinha como principal objectivo a detecção genotípica da resistência ao ganciclovir em estirpes do vírus citomegálico humano isoladas em doentes sujeitos a transplantação de órgãos sólidos (transplantados renais, cardíacos e pulmonares).

/ Material e Métodos

O produto biológico utilizado foi o sangue (leucócitos), colhido em doentes submetidos a transplantação renal, cardíaca ou pulmonar, monitorizados através da técnica de antigenémia. O objectivo desta técnica consistia na pesquisa do antigénio pp65 do VCM, presente nos leucócitos de indivíduos infectados, e utilizava-se para o diagnóstico e seguimento da infecção pelo VCM em indivíduos transplantados.

Para extrair o ADN das amostras clínicas foi utilizado o kit "QIAamp® DNA Mini Spin" (Qiagen) e foi seguido o protocolo "Blood and Body Fluid Spin", de acordo com as instruções do fabricante.

Após a extracção do ADN, a amplificação dos fragmentos do ADN foi efectuada por uma técnica de PCR, utilizando sequências iniciadoras específicas (comunicação pessoal por Nell Lurain) para amplificar duas regiões do gene UL97, uma primeira região que contém os codões 460 a 520 e uma segunda região que contém os codões 590 a 607.

Resumidamente, o primeiro par de sequências iniciadoras foi o P460 (5` - CACGTTGGCCGACGCTATCA – 3`) e o P520 (5` - GCCGACAGCTCCGACATGCAATA – 3`) que amplifica um fragmento com 354 pares de bases (pb). O segundo par de sequências iniciadoras foi o P590 (5` - (CATGCCGCTGCAGAAGCTGCTCA – 3`) e o P607 (5` - ATGGTCTGCGAGCATTCGTGGTA - 3`) que amplifica um fragmento com 406 pb e por último um terceiro par de sequências iniciadoras o P590 (5` - CATGCCGCTGCAGAAGCTGCTCA – 3`) e o P607A (5` - GACAGGCGCCGTAGCTCATT - 3`) que amplifica um fragmento com 287 pb do gene UL97. Na amplificação do ADN do VCM da região compreendida entre o codão 590 e 607 foram utilizados dois pares de sequências iniciadoras para testar qual deles apresentava uma maior sensibilidade.

O programa de amplificação consistiu na desnaturação inicial durante 1 minuto a 94ºC, seguindo-se 40 ciclos de

TABELA I – RESULTADOS OBTIDOS COM AS DIFERENTES SEQUÊNCIAS INICIADORAS.

Sequências iniciadoras	Nº de amostras
Amplificação com as **3 sequências iniciadoras**: P460/P520; P590/P607; P590/P607A	32
Amplificação com **2 sequências iniciadoras**: P460/P520; P590/P607	6
Amplificação com **2 sequências iniciadoras**: P460/P520; P590/P607A	2
Amplificação com **1 sequência iniciadora**: P460/P520	3
Sem amplificação com qualquer das sequências iniciadoras	7

desnaturação a 94ºC durante 1 minuto, hibridação a 68ºC durante 2 minutos e extensão a 72ºC durante 3 minutos, com extensão final a 72ºC durante 5 minutos.

Os produtos de amplificação foram conservados a 4ºC até se efectuar a sua visualização em gel de agarose a 1,5%, contendo brometo de etídio.

Os produtos de amplificação, após purificação (kit "QIAquick PCR Purification" (Qiagen)) foram sequenciados na empresa *STABVIDA*. As características da sequenciação do ADN foram as seguintes: Modelo do sequenciador: ABI3700 da *Applied Biosystem*; química de sequenciação: *BigDye Versão 1.1* da *Applied Biosystem*; programa de amplificação: desnaturação durante 1 minuto a 96ºC e de seguida 24 a 25 ciclos de desnaturação a 96ºC durante 10 segundos, hibridação a 50ºC durante 5 segundos e extensão a 72ºC durante 4 minutos. O *software* utilizado para a análise do ADN foi o *Sequencing analysis 3.7*.

A análise das sequências do ADN foi efectuada recorrendo a três programas: *Chromas* versão 1.45, CLUSTAL W e *BioEdit*.

Foi também utilizada a base de dados *GenBank* para fazer a comparação das sequências do ADN da estirpe AD169 laboratorial com a sequência do ADN do gene UL97 da estirpe AD169 (*GenBank* X17403).

/ Resultados

Foram utilizadas 50 amostras clínicas de doentes infectados pelo vírus citomegálico humano, previamente testadas pela técnica de antigenémia. Em relação à amplificação de fragmentos do ADN do VCM em amostras clínicas pela técnica de PCR, verificámos que em 64% (correspondente a 32 amostras clínicas) houve amplificação com todos os pares de sequências iniciadoras, enquanto que em 14% (correspondente a 7 amostras clínicas) não houve amplificação com qualquer um dos pares de sequência iniciadores utilizados: P460/P520, P590/P607 e P590/P607A.Três amostras clínicas (6%) só obtiveram resultados positivos com o par P460/P520. Nas amostras em que se verificou discrepância na amplificação dos fragmentos do ADN do VCM com as sequências iniciadoras P590/P607 e P590/P607A verificámos que com o par de sequências iniciadoras P590/P607 houve amplificação em 12% das amostras e com o par de sequências iniciadoras P590/P607A houve amplificação em 4% das amostras, o que corresponde, respectivamente, a seis e duas amostras clínicas (Tabela I). No entanto, aplicando um teste probabilístico concluiu-se que a diferença não é significativa (Teste dos Sinais de *Wilcoxon*; $p = 0,05$).

Apenas foram sequenciados 39 dos 50 fragmentos do ADN do VCM amplificados, isto porque, como já foi referido anteriormente, sete amostras clínicas não amplificaram com qualquer par de sequências iniciadoras e três amostras clínicas só amplificaram um fragmento do ADN com um par de sequências iniciadoras. Convém ainda referir que, com uma das amostras clínicas, não foi possível obter resultados (erros na leitura dos nucleótidos) no processo de sequenciação, pelo que foi igualmente excluída do estudo.

Das 39 amostras clínicas (78 sequências), 24 (48 sequências) foram obtidas de 14 doentes sujeitos a transplantação renal, 14 (28 sequências) de sete doentes sujeitos a transplantação cardíaca e uma (2 sequências) de um doente submetido a transplantação pulmonar.

Dos 14 doentes sujeitos a transplantação renal, 12 doentes (86%) eram seropositivos e os restantes dois (14%) eram seronegativos para o VCM. Todos os doentes seropositivos para VCM tiveram uma infecção secundária (reactivação de um vírus latente ou reinfecção por uma estirpe diferente) pelo VCM após o transplante, enquanto que os doentes seronegativos para o VCM tiveram uma infecção primária pelo VCM após o transplante do órgão.

Em relação aos doentes sujeitos a transplantação cardíaca, todos eram seropositivos para o VCM e todos eles tiveram infecções secundárias (reactivação ou reinfecção) após a transplantação.

Foram detectadas duas mutações no gene UL97 do VCM, localizadas nos codões 595 (L595S) e 466 (V466M).

/ Discussão

Este trabalho teve como objectivo determinar a sequência do gene UL97 compreendida entre os codões 460 e 520 e entre os codões 590 e 607 e analisar as sequências deduzidas dos aminoácidos relativamente à presença de mutações associadas à resistência ao ganciclovir.

Nas amostras clínicas em que houve amplificação de fragmentos do ADN do VCM com os três pares de sequências

iniciadoras, a maioria possuía grandes quantidades do ADN visto que, ao analisarmos os resultados obtidos pela técnica de antigenémia para estas amostras, foi possível verificar que a maioria delas apresentava um elevado número de leucócitos positivos (isto é, infectados pelo VCM) por 50000 células totais (maior que 10 leucócitos positivos/50000 células totais), confirmando assim os resultados obtidos na técnica da PCR.

A ausência de amplificação de fragmentos do ADN do VCM nas outras amostras clínicas deveu-se, provavelmente, ao facto de a quantidade de ADN ser reduzida. Analisando os resultados obtidos pela técnica de antigenémia, podemos verificar que estas amostras clínicas apresentavam, na sua maioria, um baixo número de leucócitos positivos por 50000 células totais (menor que 3 leucócitos positivos/50000 células totais). Embora não exista um limiar universalmente aceite para separar os resultados das antigenémias em "baixas" ou "elevadas", deve ser referido que, segundo um trabalho anterior da mesma equipa, antigenémias com resultados inferiores a 10 leucócitos positivos por 50000 células totais estavam mais associadas a infecções assintomáticas (11).

Comparando os resultados obtidos com as sequências iniciadoras P590/P607 e P590/P607A, verificou-se que com o par P590/P607 houve amplificação de fragmentos do ADN num maior número de amostras clínicas do que com o par P590/P607A, o que nos poderia levar a dizer que o primeiro par apresenta uma maior sensibilidade do que o segundo. No entanto, ao aplicar-se o teste probabilístico designado por Teste dos Sinais de *Wilcoxon*, não foi possível encontrar diferenças significativas entre os dois pares de sequências iniciadoras. As diferenças obtidas podem explicar-se pelo facto de se estarem a amplificar cargas víricas baixas, o que pode originar diferenças entre alíquotas de uma mesma amostra, quando testada por duas técnicas diferentes. Este argumento é, de resto, o utilizado para se justificar a utilização de várias alíquotas de uma mesma amostra para pesquisa do VCM pela PCR, quando se presume que a carga vírica pode ser baixa, como por exemplo, nos líquidos amnióticos, o que poderá originar resultados discrepantes entre diferentes alíquotas (12).



A mutação no codão 595 do gene UL97 (Leucina595 → Serina) foi detectada numa amostra clínica de um doente sujeito a transplantação renal, seropositivo para o VCM e que recebeu um órgão de um dador também seropositivo para o VCM. Após o transplante, teve um episódio sintomático de infecção pelo VCM, com anemia e leucopenia como manifestações clínicas. O tipo de infecção que o doente apresentou, pós-transplante, poderá ter sido uma reactivação de um vírus latente ou uma reinfecção por uma nova estirpe do VCM. Analisando os dados clínicos, verificou-se que o doente teve uma exposição prolongada ao antivírico durante a terapêutica administrada para o tratamento da infecção pelo VCM. O primeiro curso de terapêutica consistiu na administração de valganciclovir durante cinco semanas e o segundo curso teve uma duração de seis meses. O aparecimento da mutação pode, assim, dever-se ao facto deste doente ter efectuado um curso terapêutico prolongado (superior a 3 meses), dado que quanto maior for o período de exposição ao antivírico maior será também a probabilidade de aparecimento de estirpes resistentes ao ganciclovir quer no sangue quer na urina (1, 13, 14).

A mutação Leucina595 → Serina encontrada neste doente é uma das mutações mais frequentes no gene UL97 e, com base em estudos de "transferência de genes", está associada a um dos maiores níveis de resistência ao ganciclovir, quando comparada com a estirpe parental (1, 2, 15, 16).

A mutação no codão 466 do gene UL97 do VCM, Valina466 → Metionina, foi detectada numa amostra clínica de um doente sujeito a transplantação renal, seronegativo para o VCM, tendo recebido um órgão de um dador seropositivo para o VCM. Após o transplante, apresentou uma infecção primária pelo VCM assintomática, provavelmente porque o órgão transplantado possuía um vírus latente (17). Analisando os dados clínicos, verificou-se que apresentava alguns factores de risco que favorecem o aparecimento de estirpes resistentes ao ganciclovir, nomeadamente o de não

possuir imunidade específica para este vírus, porque é D+/R- (dador seropositivo – receptor seronegativo) e por efectuar um regime profilático com valganciclovir durante três meses (exposição relativamente prolongada ao antivírico) (1, 6, 18, 19, 20). De referir, no entanto, que o valor clínico da profilaxia antivírica nos indivíduos com um elevado risco para o desenvolvimento de doença pelo VCM é controverso; embora diminua o risco de doença, trata-se de uma estratégia com elevados custos, nomeadamente porque expõe os doentes à toxicidade dos antivíricos (supressão medular e nefrotoxicidade) e selecciona estirpes resistentes (replicação vírica na presença do antivírico) (21). Esta mutação, Valina466 → Metionina, encontra-se na região conservada VI do gene UL97, não se sabendo ainda se confere alguma alteração na susceptibilidade ao ganciclovir (1, 22).

Considerando a necessidade de se efectuarem terapêuticas com agentes antivíricos, geralmente prolongadas, no doente imunocomprometido, *Gilbert e Boivin* (2005) (1) definiram algumas recomendações no que se refere à detecção genotípica da resistência aos antivíricos. Assim, esta deve ser sempre efectuada quando, sob terapêutica específica, as cargas víricas permanecerem estáveis ou aumentarem (monitorizadas pelo menos uma vez por semana), ou ainda se observarmos persistência dos sintomas clínicos durante uma ou mais semanas após o doente ter iniciado dose apropriada de terapia antivírica.

Em suma, que seja do nosso conhecimento, é a primeira vez que se descreve em Portugal uma estirpe do VCM com uma mutação associada à resistência ao ganciclovir.

Esta detecção sugere que, à semelhança do que acontece noutros países, se justificará pesquisar estas mutações em caso de má resposta à terapêutica antivírica adequada.

/ Bibliografia

1. Gilbert C, Boivin G. **Human Cytomegalovirus Resistance to Antiviral Drugs**. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:873-883.

2. Gilbert C, Bestman-Smith J, Boivin G. **Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms**. *Drug Resist Update* 2002;5:88-114.

3. Boeckh M, Boivin G. **Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications**. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:533-554.

4. Drew WL, Miner RC, Busch DF, Follansbee SE, Gullett J, Mehalko SG, et al. **Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection**. *J Infect Dis* 1991;163:716-719.

5. Erice A, Borrell N, Li W, Miller WJ, Balfour HH Jr. **Ganciclovir susceptibilities and analysis of UL97 region in cytomegalovirus isolates from bone marrow recipients with CMV disease after antiviral prophylaxis**. *J Infect Dis* 1998;178:531-534.

6. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. **Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants**. *Lancet* 2000;356:645-649.

7. Littler E, Stuart AD, Chee MS. **Human cytomegalovirus UL97 open reading frame encodes a protein that phosphorylates the antiviral nucleoside analogue ganciclovir**. *Nature* 1992;358:160-162.

8. Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK. **A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells**. *Nature* 1992;358:162-164.

9. Hanson MN, Preheim LC, Chou S, Talarico CL, Biron KK, Erice A. **Novel mutation in UL97 gene of clinical cytomegalovirus strain confering resistance to ganciclovir**. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39: 1204-1205.

10. Drew WL, Paya CV, Emery V. Cytomegalovirus (CMV) **Resistance to Antivirals**. *Am J Transplant* 2001;1:307-312.

11. Paixão P, Fernandes TB, Silva E, Rebocho MJ, Negrão AP, Marques T. **Pesquisa de antigenémia para Citomegalovírus em doentes sujeitos a transplantação cardíaca e renal**. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1994;17(2):83-87.

12. Revello MG, Gerna G. **Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection**. *J Clin Virol* 2004;29(2):71-83.

13. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, Greenfield I, Sudlow R, Roberts NA. **Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis**. *J Infect Dis* 2001;184:1598-1602.

14. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M. **Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance**. *J Infect Dis* 1998;177:770-773.

15. Chou S, Erice A, Jordan MC, Vercellotti GM, Michels KR, Talarico CL, et al. **Analysis of UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance**. *J Infect Dis* 1995;171:576-583.

16. Chou S, Waldemer RH, Senters AE, Michels KS, Kemble GW, Miner RC, et al. **Cytomegalovirus UL97 phosphotransferase mutations that affect susceptibility to ganciclovir**. *J Infect Dis* 2002;185:162-169.

17. Sia IG, Patel R. **New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients**. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:83-121.

18. Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A, Leischner J, Villanueva J, Durazo R, et al. **Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients**. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1274-1282.

19. Limaye AP. **Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients**. *Clin Infect Dis* 2002;35:866-872.

20. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. **High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy**. *J Infect Dis* 2002;185:20-27.

21. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. **The human cytomegalovirus**. *Pharmacol Ther* 2003;98:269-297.

22. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, Greenfield I, Sudlow R, Roberts NA. **Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis**. *J Infect Dis* 2001;184:1598-1602.

RPDI
Setembro > Dezembro 2007 / Vol. 3 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Prevenção da transmissão vertical do VIH-1 com esquemas terapêuticos contendo nelfinavir

Nelfinavir in the prevention of HIV-1 vertical transmission

/ **R. Marques** / **A. Ferreira** / **S. Silva** / **S. Silva** / **C. Piñeiro** / **R. Serrão** / **M. Moucho*** / **A. Sarmento**

Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de S. João. Porto
* Serviço de Ginecologia-Obstetrícia, Hospital de S. João, Porto

Correspondência:
Rui Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
Telefone: 22 551 23 89
Fax: 22 551 22 16
e-mail: rmarques@hsjoao.min-saude.pt

/ Resumo

As estratégias de intervenção terapêutica na gestação para diminuir o risco da transmissão vertical do VIH têm tido sucesso significativo no controlo da SIDA pediátrica nos países desenvolvidos.

Para contribuir para a avaliação da segurança e eficácia na prevenção da transmissão vertical e na evolução da doença materna do uso, durante a gestação, de anti-retrovíricos, incluindo nelfinavir, foram estudadas 53 gestantes (idade média 29 anos), 27 doentes sem tratamento anti-retrovírico prévio e 26 mulheres que tinham previamente feito ou estavam submetidas a tratamento anti-retrovírico aquando da concepção. Na altura do parto 64% das gestantes tinham CV <200 cópias ARN-VIH /mL e contagem média de linfócitos CD4+ de 566/mm^3.

Os principais efeitos adversos foram: náuseas em seis (11%) e anemia em dez (19%) doentes, obrigando à interrupção do tratamento em três. Oito doentes, co-infectadas pelo vírus da hepatite C, tiveram toxicidade hepática, numa atingindo grau 4 de gravidade. Em duas doentes foi diagnosticada diabetes gestacional.

A cesariana electiva foi efectuada em 62% dos casos. Nenhuma das 54 crianças que nasceram foi infectada por VIH.

A administração durante a gestação de TAR baseado no NFV foi bem tolerada, segura e eficaz na melhoria do estado imunitário e virológico das mulheres e na prevenção da transmissão vertical.

Palavras-chave: nelfinavir, transmissão vertical, VIH

/ Abstract

The strategies of therapeutic intervention to minimize the risk of mother-to-child transmission of the HIV have been achieving a significant success in the control of pediatric AIDS in developed countries.

To evaluate the safety and efficacy, on the prevention of HIV vertical transmission and on the progression of the maternal disease, of the use during pregnancy of nelfinavir containing antiretroviral treatment regimens, 53 pregnant women were studied (mean 29 years of age), 27 were antiretroviral naïve and 26 had previously been exposed to antiretroviral drugs or were on treatment at conception. At the time of delivery 64% of the women had a viral load <200 RNA-VIH copies/mL and a mean CD4+ cell count of 566 cells/mm^3.

Nausea in sixteen (11%) and anaemia in ten (19%) patients, leading to treatment interruption in three, were the main adverse events. Eight patients, co-infected

with hepatitis C virus, had hepatic toxicity, in one of grade 4. Two patients had a diagnosis of gestational diabetes.
An elective caesarean section was performed in 62% of the cases. None of the 54 children born was HIV-infected.
Nelfinavir based antiretroviral regimens administered during pregnancy were well tolerated, safe and effective in improving the women's immunological and virological status and in preventing HIV vertical transmission.

Key words: *nelfinavir, vertical transmission, HIV*

/ Introdução

Os esquemas actuais de tratamento anti-retrovírico (TAR) permitem obter a supressão sustentada da replicação vírica, com consequente reconstituição e preservação imunológica. Da sua aplicação clínica tem resultado significativa redução da morbilidade e da mortalidade associadas à doença por VIH [1-3].

A intervenção terapêutica efectuada durante a gestação para diminuir o risco da transmissão mãe-filho do vírus é eficaz e tem vindo a ter profunda repercussão na evolução da SIDA pediátrica nos países desenvolvidos [4-8], confirmando ser um dos maiores sucessos na luta contra a SIDA. O benefício deste tratamento na saúde materna e na minimização da transmissão vertical permite que as mulheres infectadas pelo VIH possam usufruir de opções reprodutivas razoavelmente seguras.

Neste estudo procuramos estudar a eficácia e as complicações para a mulher do uso, durante a gestação, de um esquema de TAR, composto por nelfinavir (NFV) - fármaco inibidor da protease (IP), categoria B na gestação pela classificação da *Food and Drug Administration* (FDA) [8], associado a dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR).

/ Métodos

Estudo prospectivo das grávidas infectadas pelo VIH-1 submetidas a TAR contendo NFV e dos seus filhos, seguidas no Serviço de Doenças Infecciosas e no Serviço de Obstetrícia do Hospital de S. João no período que decorreu entre 1998 e Dezembro de 2005. O esquema de TAR foi composto por dois NITRs e NFV, prescrito na dose habitual de 1250 mg cada 12 horas, tendo as doentes sido aconselhadas a tomar a medicação juntamente com uma refeição para optimizar a absorção do fármaco. As grávidas foram subdivididas em 2 grupos, consoante a exposição prévia a TAR.

Foram considerados dados demográficos e epidemiológicos, os resultados dos estudos imunológicos, virológicos, hematológicos e bioquímicos obtidos antes do início da TAR e durante a gestação (geralmente com frequência trimestral), e, ainda, os dados referentes aos efeitos adversos maternos atribuídos à medicação, tipo de parto, idade gestacional e peso do recém-nascido.

Na avaliação da toxicidade hepática, a elevação das transamínases foi classificada em graus de gravidade da seguinte forma: Grau 1 = 1,25-2,5 vezes o valor superior do normal; Grau 2 > 2,5-5,0 vezes o valor superior do normal; Grau 3 > 5,0-10,0 vezes o valor superior do normal; Grau 4 >10 vezes o valor superior do normal [9].

Foi considerada como electiva a cesariana efectuada antes da rotura das membranas e antes do início do trabalho de parto, por indicação obstétrica ou às 38 semanas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

A todos os recém-nascidos foi administrada zidovudina (segundo protocolo PACTG 076) nas primeiras 6 semanas de vida. O estado da criança relativamente à infecção por VIH foi definido segundo os critérios dos *Centers for Disease Control* (CDC), sendo as crianças assintomáticas, com pelo menos dois estudos virológicos por PCR (ARN e ADN) negativos, um dos quais obtido após os 4 meses de idade, consideradas não infectadas [10, 11].

Todas as mulheres foram aconselhadas a não amamentar, tendo a lactação sido inibida com bromocriptina.

/ Resultados

Cinquenta e cinco mulheres caucasianas foram submetidas a TAR com combinações contendo NFV durante a gestação; duas foram excluídas do estudo por terem abandonado o seguimento; em duas não existem dados dos recém-nascidos por o parto ter ocorrido noutra instituição.

As 53 doentes tinham idade média de 29±6 anos (var: 15-39). O factor de risco de aquisição da infecção por VIH foi sexual em 37 (70%) e sanguínea – toxicodependência – em 16 (30%).

Na **Tabela 1** estão resumidas as características demográficas e clínicas aquando da confirmação da gravidez. Nas 27 (51%) doentes sem TAR prévio, a carga vírica (CV) média era de 33562±36004 cópias ARN-VIH/mL, com mediana de 24450 cópias ARN-VIH/mL; a média dos linfócitos CD4+ era de 484±212/mm^3 (var: 46-894), com mediana de 451/mm^3; três tinham <200 mm^3. Nestas o TAR foi iniciado em média às 21±8 semanas (var: 12-35) de gestação.

Nas 26 mulheres que tinham feito previamente ou estavam submetidas a TAR aquando da concepção, a CV média era de 39231±44610 cópias ARN-VIH /mL, com mediana de 24400 cps/mL; a média dos

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS NO INÍCIO DO TRATAMENTO

	Naïves (n=27) n (%)	TAR prévio (n=26) n (%)
Idade (média)	28±7 (var: 15-39)	30±4 (var: 22-39)
Semanas de gestação (média, variação)	21±8 (12-35)	17±5 (0-32)
CV inicial * (média, desvio padrão, mediana e variação; cps/mL)	33562±36004 24450 (674-168000)	39231±44610 24400 (259-175000)
CD4+ inicial * (média, desvio padrão, mediana e variação; mm³)	484±212 451 (46-894)	418±275 400 (26-1250)
CD4+ inicial *>250/mm³ CD4+ inicial *>200/mm³	24 (89) 24 (89)	18 (69) 21 (81)
Co-infecção por vírus da hepatite C	9(33)	14(54)
SIDA	2 (7)	6 (23)

* No diagnóstico da gravidez

linfócitos CD4+ era de 418±275/mm³ (var: 26-1250), com mediana de 400/mm³; cinco tinham <200/mm³. Em oito destas 26 doentes o TAR foi mantido sem interrupção (em cinco o IP/ não-NITR foi substituído por NFV); nas restantes 18 o TAR foi reinstituído entre as 11 e as 32 semanas de gestação.

Em 51 (96%) das doentes o esquema terapêutico continha zidovudina e lamivudina (AZT+3TC), sendo as associações estavudina e didanosina (d4T+ddI) e zidovudina e didanosina (AZT+ddI) utilizadas em uma doente cada.

Os efeitos adversos registados foram náuseas em seis (11%) doentes, sem necessidade de suspender o esquema terapêutico, e anemia em dez casos (19%). Nestes, o tratamento foi interrompido em três doentes, tendo o AZT sido substituído por d4T em duas e por ddI em uma.

No decorrer do tratamento verificaram-se elevações das transaminases em oito casos, todos em mulheres co-infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) (**Tabela 2**), em uma das quais atingiu o grau 4 de gravidade. Uma das gestantes, com alterações de grau 1, estava submetida, concomitantemente, a tratamento anti-retrovírico e anti-bacilar.

Em cinco casos, quatro dos quais mulheres co-infectadas pelo VHC, tinham-se registado alterações da função hepática de grau 1 nas primeiras semanas de gestação e anteriores ao início do TAR instituído. Em todas, os valores enzimáticos normalizaram no decorrer da terapêutica.

Os resultados da determinação periódica da glicemia em jejum foram normais durante o seguimento de todas as doentes. Seis gestantes tiveram teste de O'Sullivan positivo (glicemia >140 mg/dL em amostras de sangue colhidas 60 minutos após administração oral de 50 g de glicose); em duas destas mulheres foi diagnosticada diabetes gestacional, com base na positividade de prova de tolerância oral à glicose.

Na altura do parto a CV média era de 5759±8989 cópias ARN-VIH/mL, com mediana de 1430 cópias ARN-VIH /mL; em 34 (64%) gestantes a CV plasmática era <200 cópias ARN-VIH /mL. A média dos linfócitos CD4+ era de 566±274/mm³ , com mediana de 609/mm³ (var: 63-1569); em seis doentes a contagem de linfócitos CD4+ permaneceu <200/mm³ (**Tabela 4**).

Nasceram 55 crianças: cinquenta e quatro nados-vivos, dos quais quatro crianças produto de duas gravidezes gemelares, e um nado-morto (feto com idade gestacional de 37 semanas, imaturidade placentária com hemorragia pulmonar maciça consequente a anóxia aguda, sem anomalias de desenvolvimento. Neste caso, a mãe estava sob tratamento anti-retrovírico desde as 11 semanas de gestação com zidovudina, lamivudina e nelfinavir). Dos 51 nados-vivos em que se obtiveram dados relativos ao período neo-natal, 9 (18%) eram pré-termo e destes 2 tinham idade gestacional inferior a 34 semanas. Quatro recém-nascidos (8%) tiveram restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) (**Tabela 3**).

TABELA 2 – TOXICIDADE HEPÁTICA

Naïve	Co-infecção	Máxima (semanas gestação)	Máxima (semanas de TAR)	Grau de elevação da ALT
S	VHC	16	4	2
S	VHC	34	8	2
S	VHC	37	12	4
S	VHC	12-18	12*	1
S	VHC	32	16	3
N	VHC	12	1	1
N	VHC	25	2	1
N	VHC	24	24	1

* Tratamento anti-retrovírico e tratamento para tuberculose concomitante

TABELA 3 – TEMPO DE EXPOSIÇÃO AO NELFINAVIR, IDADE GESTACIONAL E PESO AO NASCER

Tempo de exposição ao nelfinavir	Idade gestacional <37 semanas (prematuridade) n (%)	Restrição de Crescimento Intra-uterino (RCIU) n (%)
Total	9/51 (18)	4/51 (8)
1º trimestre	0	2 (4)
2º trimestre	7 (14)	2 (4)
3º trimestre	2 (4)	0

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS NO PARTO

	n (%)
CV <200 cps/mL	34 (64)
CV* (média, desvio padrão, mediana e variação; cps/mL)	5759±8989 1430 (233-30100)
$CD4^+$ >500/mm^3	34 (64)
$CD4^+$ (média, desvio padrão, mediana e variação; mm^3)	566±274 609 (63-1569)

* doentes com CV>200 cps/mL

A cesariana electiva foi efectuada em 33 (62%) mulheres.

Todas as crianças cumpriram, sem interrupções, o esquema pós-natal de administração da zidovudina durante seis semanas.

Nenhuma criança foi amamentada.

Nenhuma das 54 crianças foi infectada pelo VIH.

/ Discussão

A magnitude da viremia ou carga vírica materna tem sido demonstrado, em múltiplos estudos, ser um factor determinante *major* para a transmissão vertical do VIH [12-14]. Embora possa ocorrer em mulheres com cargas víricas abaixo do limite de detecção, o risco de transmissão mãe-filho parece ser extremamente baixo [4,15,16]. A supressão virológica, ou a redução da replicação vírica para valores <1000 cópias ARN-VIH /mL, associa-se a uma menor transmissibilidade do VIH-1 e poderá ser determinante na diminuição da necessidade de efectuar a cesariana electiva para reduzir o risco de transmissão vertical do vírus, com consequente minimização dos riscos anestésicos e infecciosos pós-operatórios. Neste estudo, 64% das mulheres tinham carga vírica <200 cópias ARN-VIH /mL na data do parto (ou próximo desta). A carga vírica média das restantes doentes (todas tendo iniciado, ou re-iniciado, TAR < 16 semanas antes da análise) era de 5759 cópias ARN-VIH /mL.

A todas as mulheres com a última determinação da carga vírica anterior ao parto superior a 200 cópias ARN-VIH/mL foi efectuada cesariana electiva. Nenhuma gestante transmitiu o VIH aos filhos.

A repercussão favorável do tratamento na atenuação/supressão da replicação vírica tem também profunda importância para a evolução da doença materna, conforme verificamos neste estudo, em que o benefício imunológico se traduziu numa subida média dos linfócitos CD4+ de 114/mm^3.

Na posologia utilizada de 1250 mg cada 12 horas e administrado com alimentos, o NFV parece atingir, consistentemente, concentrações plasmáticas adequadas na mulher grávida [8, 17].

O tratamento foi, de um modo geral, bem tolerado. A ocorrência de náuseas e vómitos, associados à maior parte dos fármacos anti-retrovíricos, pode ser particularmente problemática durante a gestação, perturbando a qualidade de vida e dificultando a adesão ao tratamento. As náuseas ou vómitos registados em 11% das doentes foram de intensidade ligeira/moderada e não obrigaram à suspensão do tratamento em nenhum caso. Diarreia, o efeito gastrointestinal mais comum associado ao NFV [18], não foi registada em nenhuma doente, possivelmente devido à tendência à obstipação durante a gravidez.

Neste estudo, dez doentes desenvolveram anemia, mas apenas em três casos com nível de gravidade que impôs a interrupção do tratamento. *A posteriori* a substituição do AZT pelo d4T ou ddI conduziu à rápida correcção dos parâmetros hematológicos. A anemia e/ou a neutropenia podem ocorrer em 5-10% dos doentes submetidos a tratamento com AZT [18], pelo que o controlo analítico é particularmente importante na gestação. Apesar disso, está recomendado que, sempre que possível, o AZT seja um dos nucleósidos a ser utilizado no esquema terapêutico durante a gravidez, dada a sua demonstrada eficácia na redução da transmissão vertical do VIH [8,12].

Quase todos os IPs têm sido associados à ocorrência de perturbações do perfil glicémico em alguns doentes [19-21], com desenvolvimento de hiperglicemia, diabetes mellitus ou agravamento de diabetes mellitus pré-existente. Dada a particular susceptibilidade para diabetes mellitus durante a gestação é aconselhado efectuar um controlo assíduo da glicemia nas grávidas sob tratamento com IPs [8]. Neste estudo foi diagnosticada diabetes gestacional em duas mulheres e seis doentes tiveram valores alterados das glicemias na prova de rastreio.

A maioria dos fármacos anti-retrovíricos são, potencialmente, hepatotóxicos. Na mulher grávida ou com contagem de linfócitos CD4+ >250/mm^3, a nevirapina parece ter especial risco de toxicidade sobre o fígado, pelo que não se aconselha a sua inclusão no esquema de TAR [8, 22]. Nos doentes co-infectados pelos vírus da hepatite B e/ou da hepatite C o risco de efeito hepatotóxico dos anti-retrovíricos está substancialmente aumentado [23-25]. Neste estudo, o esquema de TAR contendo nelfinavir, administrado durante a gestação, demonstrou baixo potencial de hepatotoxicidade, conquanto no decorrer do tratamento se tivessem verificado elevações das transaminases em oito doentes, todas co-infectadas pelo VHC. Porém, apenas num caso com disfunção hepática grave (grau 4), que surgiu após cerca de 18 semanas de terapêutica e já perto do termo da gestação, impondo a suspensão do tratamento. Nas restantes doentes o tratamento prosseguiu sem interrupção.

Publicações recentes sugerem que o TAR durante a gestação está associado a um risco mais elevado de prematuridade e baixo peso ao nascer [26, 27]. Nos resultados apurados neste estudo verificou-se uma taxa global de 18% de prematuridade e de 8% de restrição de crescimento intra-uterino. Contudo, isso não se traduziu em acréscimo de morbilidade ou mortalidade. Também não foram registadas anomalias congénitas.

Neste estudo, a administração durante a gestação de esquemas de TAR baseados no nelfinavir foi bem tolerada, segura e eficaz na melhoria do estado imunitário e virológico das mulheres e na prevenção da transmissão vertical do VIH.

Nota acrescentada em provas

Por ter sido detectada uma substância contaminante genotóxica (mesilato de etilo) em alguns lotes de nelfinavir, foi suspenso o uso do fármaco na Europa no início de Junho de 2007. O Comité Científico de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) aconselha a vigilância e monitorização das pessoas expostas ao fármaco, nomeadamente grávidas e

crianças, incluindo as expostas *in utero*. Este mesmo Comité recomendou a reintrodução da licença de comercialização do nelfinavir, em 20 de Setembro de 2007, após correcção das deficiências identificadas no sistema de produção do fármaco.

/ Bibliografia

1. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. **Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1**. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352 (9142):1725-30

2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection**. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (13):853-60

3. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, et al. **Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality**. *J Infect Dis* 1999; 179 (3):717-20

4. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. **Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission**. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29 (5):484-94

5. Fiscus SA, Adimora AA, Funk ML, et al. **Trends in interventions to reduce perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission in North Carolina**. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:664-8

6. European Collaborative Study. **HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986**. *AIDS* 2001; 15 (6): 761-70

7. Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, et al. **Mother--to-child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery and viral load in 2895 US women** (PACTG 367). 11th CROI 2004; Abstract 99

8. 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; aidsinfo.nih.gov/

9. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events**. Publish date 2004. www3.niaid.nih.gov/research/resources/

10. **1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age**. MMWR 43 (RR-12); 1-10, 1994

11. Nielsen K, Bryson YJ: **Diagnosis of HIV infection in Children**. *Pediatric Clin* N Am 47:39-63, 2000

12. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. **Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine**. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999; 341 (6):385-93

13. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. **Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission**. *N Engl J Med* 1999; 341 (6):394-402

14. **The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one**. *AIDS* 1999; 13 (11):1377-85

15. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. **Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women**. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (5):641-6

16. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. **Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1**. *JAMA* 2001; 285 (16):2083-93

17. Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, et al. **For the PACTG 353 Team. Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants**: PACTG 353 Cohort 2. 9th CROI, 2002. Abstract 795-W

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

19. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. **The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy**. *J Biol Chem* 2000; 275: 2051-4

20. Grinspoon S. **Mechanisms and strategies for insulin resistance in *AIDS***. Clin Inf Dis 200; 337(Suppl 2): S85-90

21. Noor M, Grasela D, Parker R, et al. **The effect of atazanavir versus lopinavir/ritonavir on insulin-stimulated glucose disposal in healthy subjects**. 11th CROI 2004; Abstract 702

22. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, et al. **Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy**. Results from PACTG 1022. *J AIDS* 2004; 36:772-6

23. Sulkowsky MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. **Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection**. *JAMA* 2000; 283: 74-80

24. den Brinker, Wit FWNM, Wertheim-van Dillen PME, et al. **Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection**. *AIDS* 2000; 14: 2895-902

25. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. **Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy**. *AIDS* 1998; 12: 1256

26. Tookey P, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. **Antiretroviral therapy and pregnancy outcome: UK/Ireland surveillance data 1990-2004**. Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2004; Abstract PL11.3,

27. Thorne C, Patel D, Newell ML for European Collaborative Study . **Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe**. *AIDS* 2004; 18:2337-9

RPDI
Setembro > Dezembro 2007 / Vol. 3 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Meningite por *Listeria monocytogenes* em adultos

Listeria monocytogenes Meningitis in adults

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

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

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

/ **A. A. Meliço-Silvestre**
Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas, Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC

Correspondência:
Nuno Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
e-mail: lusonmar@hotmail.com

/ Resumo

Os autores apresentam uma casuística sobre meningite bacteriana aguda causada por *Listeria monocytogenes* diagnosticada num período de 20 anos (1988-2007) no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra. De igual modo, destacam algumas particularidades desta infecção, nomeadamente, a sua epidemiologia, clínica, diagnóstico e tratamento.

A meningite bacteriana aguda por Listeria constitui uma infecção rara, mas que se associa frequentemente a uma mortalidade elevada. Habitualmente ocorre em indivíduos imunodeprimidos e em idosos. Em Portugal, os dados sobre este tema são escassos, pelo que a sua incidência é desconhecida. No período mencionado foram diagnosticados 20 casos, tendo a maioria ocorrido em indivíduos com idade superior a 50 anos e com doenças crónicas, como a diabetes e o alcoolismo. Não foram observados casos em doentes infectados pelo VIH. A mortalidade foi de 35%.

Palavras-Chave: *Listeria monocytogenes*, meningite, casuística.

/ Summary

The authors report the Listeria monocytogenes meningitis data of the Infectious Diseases Department at the University Hospital of Coimbra, diagnosed in the last 20 years (1988-2007) and review some aspects of this infection, particularly its epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment.

Listeria meningitis is a rare disease but usually is associated with high mortality. Immunosuppressive patients and elderly are the most affected. The data about this infection in Portugal is scarce. In the mentioned period, 20 cases were diagnosed that mainly occurred in patients older than 50 years-old and with chronic diseases like diabetes and alcoholism. None of them were infected with HIV. The mortality rate was 35%.

Key-Words: *Listeria monocytogenes, meningitis, casuistic.*

/ Introdução

A meningite bacteriana aguda (MBA) adquirida na comunidade é uma doença potencialmente letal que em 85% dos casos é causada por *Streptococcus pneumoniae* ou *Neisseria meningitidis*.[1] A infecção pela *Listeria monocytogenes* é considerada a terceira causa mais frequente desta entidade clínica.[1] No entanto, em adultos com idades superiores a 50 anos, constitui a segunda causa, imediatamente a seguir ao Pneumococo e, em doentes com linfomas, submetidos a transplante de órgãos sólidos ou imunodeprimidos devido a corticoterapia, representa a principal causa de MBA.[2] As grávidas, os recém-nascidos, o consumo de produtos animais (cachorros-quentes, galinha...) e vegetais mal cozidos, o consumo de queijos moles, de sumos e produtos lácteos não pasteurizados, os trabalhadores de matadouros, os talhantes, os veterinários e os agricultores também constituem grupos e/ou factores de risco para a aquisição de listeriose, para além dos indivíduos idosos e imunodeprimidos.[2]

A MBA por Listeria, habitualmente, associa-se a taxas de mortalidade elevadas (24%-62%).[3]

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo Gram-positivo, não ácido-resistente, não esporulado, aeróbio ou anaeróbio facultativo, que habitualmente é encontrado no solo, vegetais em decomposição, água e flora fecal de muitos mamíferos.[2] O principal meio de transmissão é através de alimentos contaminados. Tem a particularidade de crescer facilmente a temperaturas baixas como 3-4ºC. O grau de contaminação dos alimentos aumenta com o seu tempo de refrigeração. Estão descritas seis espécies de Listeria, mas a *L. monocytogenes* é a principal espécie patogénica para o Homem e animais.[2]

/ Doentes, Material e Métodos

Foram analisados, retrospectivamente, todos os processos clínicos de doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, durante o período compreendido entre Janeiro de 1988 e Agosto de 2007, e cujo diagnóstico final foi de MBA por Listeria.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade igual ou superior a 13 anos e diagnóstico de meningite ou meningoencefalite cuja etiologia foi comprovada com isolamento por cultura de *Listeria monocytogenes* no líquido cefalorraquídeo (LCR) e/ou no sangue. Nos casos em que a cultura de LCR foi negativa, mas existia evidência citoquímica de inflamação meníngea, a etiologia foi atribuída à *Listeria monocytogenes* sempre que as hemoculturas foram positivas para este agente.

/ Resultados

Durante o período previamente mencionado (20 anos) foram diagnosticados 20 casos de MBA causada por Listeria. O maior número de casos diagnosticados ocorreu em 1998 (figura-1).

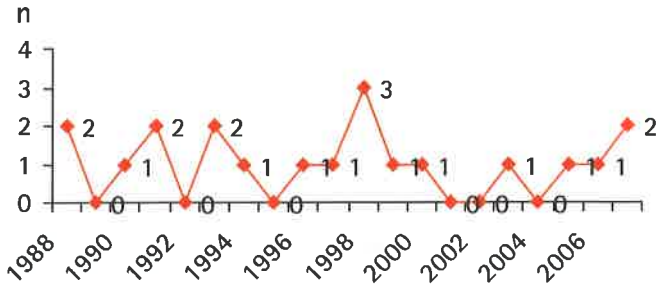


Figura 1: Distribuição anual da meningite por Listeria

Verificou-se um predomínio sazonal no 2º trimestre do ano (figura-2). Metade dos doentes pertencia ao sexo masculino. A distribuição etária (figura-3) revelou um claro predomínio por grupos etários superiores a 50 anos (75%). Metade desta amostra possuía mais de 65 anos. A idade média encontrada foi de 58.2 anos (desvio padrão de +/- 18.4), com valores extremos de 15 anos e de 78 anos. Apenas um doente era melanodérmico, sendo os restantes leucodérmicos.

No que concerne aos factores predisponentes para aquisição de MBA por Listeria destacaram-se os seguintes: alcoolismo (25%), diabetes mellitus (25%), corticoterapia prolongada (15%), sinusite (10%), pneumonia (10%) e traumatismo craniano não recente (5%). Sete (35%) doentes não apresentaram factores predisponentes.

Previamente à admissão hospitalar, 25% dos casos encontravam-se sob antibioterapia. A duração da sintomatologia inicial foi inferior a 24 horas apenas em dois casos. Os sintomas mais frequentes foram as cefaleias (55%), desorientação (30%), vómitos (30%) e náuseas (20%). A maioria dos doentes apresentava hipertermia (75%) e rigidez da nuca (55%). À chegada ao Serviço de Urgência o "score" da escala de Glasgow foi ≤8 em cinco (25%) doentes e nove (45%) apresentavam deficits neurológicos focais, nomeadamente afasia (n=4), hemiparésia (n=2), parésias de pares cranianos (n=2) e ataxia (n=1).

Não ocorreu nenhum caso de transmissão nosocomial.

À data de admissão todos os doentes foram submetidos a tomografia axial computorizada (TAC) cranio-encefálica. Apenas seis (30%) doentes apresentaram alterações, das quais se destacam a presença de romboencefalite em dois casos. A leucocitose (valor médio: 16 700 células/mm³) foi a alteração laboratorial do sangue periférico mais frequentemente constatada.

O estudo citoquímico do LCR revelou a presença de pleocitose, com uma contagem celular média de 2 647/mm³ (com valores extremos de 30/mm³ e de 25 600/mm³) e cujo predomínio foi de polimorfonucleares (70%). Apenas sete (35%) doentes manifestaram contagens celulares superiores a 1 000/mm³ e um (5%) teve uma contagem inferior a 100/mm³. Quatro (20%) doentes apresentaram hipoglicorráquia (níveis de glicose ≤40 mg/dl), sendo

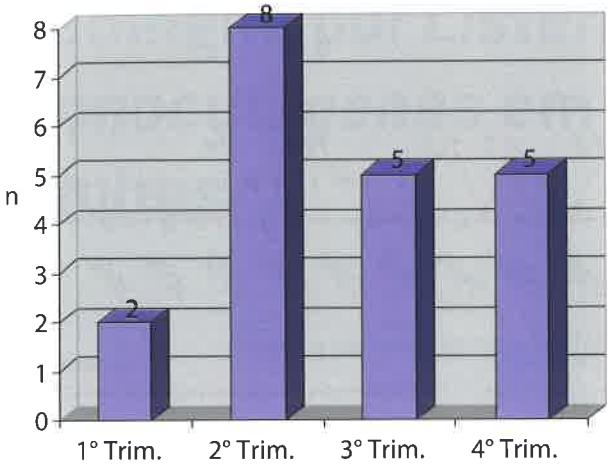


Figura 2: Distribuição mensal (por trimestres) da meningite por Listeria

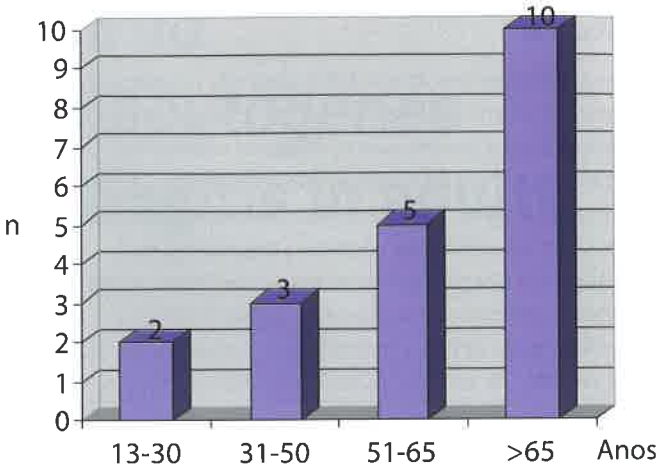


Figura 3: Distribuição por grupos etários da meningite por Listeria

o valor médio de glicose no LCR de 52.8 mg/dl. A concentração média de proteínas no LCR foi de 254.7 mg/dl (com extremos de 27 mg/dl e de 727 mg/dl).

A coloração de Gram no LCR revelou a presença de microrganismos em 40% dos casos e a cultura de LCR foi positiva para *Listeria monocytogenes* em 90%. As hemoculturas foram igualmente positivas para Listeria em 25% dos doentes.

O tratamento antimicrobiano inicial consistiu na administração de ampicilina em 17 (85%) doentes. Os aminoglicosídeos foram administrados em combinação com a ampicilina em 12 (60%) doentes. Três doentes foram submetidos empiricamente a terapêutica com uma cefalosporina de 3ª geração, tendo vindo a falecer nas primeiras 24 horas de internamento, pelo que a etiologia foi confirmada posteriormente.

Durante o internamento ocorreram como complicações da MBA: convulsões (n=4); tetraparésia (n=1); hidrocefalia (n=1), tendo sido necessário a colocação de uma derivação ventrículo-peritoneal; insuficiência cardiorespiratória (n=2); necessidade de ventilação mecânica (n=1); sepsis (n=1) e hiponatrémia (n=1). A taxa de mortalidade foi de 35% (n=7). À data da alta hospitalar, três doentes apresentaram como sequelas: parésia de pares cranianos (n=1), hemiparésia (n=1) e surdez iatrogénica (n=1).

A duração média do internamento foi de 24 dias [1-96].

/ Discussão

A incidência de listeriose na Europa varia entre 0.3 e 7.5 casos por milhão de habitantes e a taxa de mortalidade entre 20% e 30%.[4] A situação em Portugal é praticamente desconhecida. Uma vez que não se trata de uma infecção de notificação obrigatória, os dados relativos à sua incidência e prevalência são escassos. Na literatura médica apenas encontramos um estudo recente sobre listeriose em Portugal, que reportou 35 casos num período de 10 anos (1994-2003).[5] Destes, em 43% (n=15) o isolamento de Listeria foi feito no LCR.

A MBA por Listeria habitualmente ocorre em indivíduos imunodeprimidos e em idosos. Curiosamente, neste estudo não ocorreram casos em doentes com infecção VIH. Vários estudos revelaram uma incidência superior de listeriose nos doentes com infecção VIH (9-60x) e SIDA (96-145x) comparativamente à população geral.[6,7] Sendo o nosso departamento responsável pelo seguimento de largas centenas de doentes com infecção VIH, este facto é surpreendente. No entanto, como é sugerido por alguns autores, o uso rotineiro de co-trimoxazol pode ser responsável pela ausência de infecções por Listeria nesta população.[7,8] Contudo, a maioria dos doentes possuía uma idade superior a 50 anos e apresentava factores predisponentes para MBA por Listeria, destacando-se as doenças crónicas debilitantes como a diabetes e o alcoolismo.

Clinicamente, a MBA causada pela Listeria apresentou-se de uma forma aguda ou sub-aguda e caracterizou-se pela presença de febre, cefaleias e alterações do estado de consciência. A rigidez da nuca esteve ausente em 45% dos casos. A presença de deficits neurológicos focais foi comum, pelo que um exame neurológico minucioso deve ser realizado o mais cedo possível.

O exame citoquímico do LCR não permite diferenciar a MBA por Listeria de outras infecções. A coloração de Gram foi positiva em 40% dos casos, o que está de acordo com outras séries publicadas.[8,9] As hemoculturas foram positivas em apenas 25% dos casos, o que representa uma percentagem manifestamente baixa quando comparada com outras séries.[8] No entanto, este procedimento não foi realizado em alguns doentes da nossa série.

A maioria (85%) dos doentes recebeu tratamento empírico com ampicilina. O tratamento mais adequado para esta entidade clínica permanece incerto. A actividade bactericida foi demonstrada para vários antibióticos, nomeadamente: penicilina, ampicilina, cotrimoxazol e vancomicina.[2,8] A combinação de um aminoglicosídeo



com penicilina ou ampicilina é sinérgica tanto *in vitro* como *in vivo*, embora não existam estudos prospectivos que validem este sinergismo.[2,8-10] No nosso estudo esta combinação terapêutica foi realizada em 60% dos casos. Alguns doentes da nossa série foram submetidos a terapêutica empírica com uma cefalosporina de 3ª geração. Contudo, todos faleceram nas primeiras 24 horas de internamento e em nenhum dos casos foram identificados microrganismos pela coloração de Gram do LCR. Apesar do seu largo espectro, a actividade contra Listeria é reduzida, pelo que não deve ser considerada como opção terapêutica. Uma das razões apontadas para esta situação é o facto de as cefalosporinas de 3ª geração se ligarem mal à PBP 3 ("penicilin-binding protein-3"), que constitui o alvo principal para os antibióticos beta-lactâmicos neste microrganismo.[8,11] A duração do tratamento da MBA por Listeria não deve ser inferior a 15-21 dias.[2,8]

A mortalidade constatada (35%) na nossa série é semelhante à de outras (24% a 62%).[3,8] O aparecimento de complicações, como as convulsões, pode aumentar a morbilidade e a mortalidade.[9,12]

Em suma, pode-se considerar a MBA causada pela *Listeria monocytogenes* como uma doença rara mas com uma mortalidade importante, sendo esta uma das mais elevadas entre todas as causas de MBA. Tradicionalmente, é considerada a terceira causa mais frequente de MBA, embora segundo um estudo publicado recentemente, a *Listeria monocytogenes* foi apenas responsável por 2% de todos os casos de meningite bacteriana ocorridos nos Estados Unidos no período de 1998-2003.[13] Neste estudo, os germens mais frequentes foram: *S. pneumoniae* (61%), *N. meningitidis* (16%), *Streptococcus* grupo B (14%), *H. influenzae* (7%) e *Listeria monocytogenes* (2%).

A prevenção deve ser incentivada, nomeadamente através da evicção do consumo de produtos lácteos não pasteurizados e de produtos animais mal cozinhados, bem como através da lavagem dos vegetais antes do seu consumo. Estas medidas destinam-se obviamente à generalidade da população, mas devem ser incentivadas especialmente nos doentes com neoplasias, com doenças crónicas, nos transplantados, na infecção VIH, em idosos e grávidas.

/ Referências

1. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. **Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis.** N Engl J Med 2004; 351:1849-59.

2. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6th ed. *Philadelphia, Churchill Livingstone* 2005;2478-84.

3. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, Spanjaard L, de Gans J. **Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults.** *Clin Infect Dis* 2006; 43:1233-8.

4. de Valk H, Jacquet C, Goulet V, et al. **Surveillance of Listeria infections in Europe.** *Euro Surveill* 2005; 10(10):251-5.

5. Almeida GN, Gibbs PA, Hogg TA, Teixeira PC. **Listeriosis in Portugal: an existing but under reported infection.** *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:153-6.

6. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, et al. **Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection.** *Clin Infect Dis* 1993; 17:224-7.

7. Ewert DP, Lieb L, Hayes PS, Reeves MW, Mascola L. ***Listeria monocytogenes* infection and serotype distribution among HIV-infected persons in Los Angeles County, 1985-1992.** *J Acquir Immune Defic Synd* 1995; 8:461-5.

8. Eleftherois M, Hohmann E, Clderwood SB. **Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital.** Review of 776 episodes from the literature. *Medicine* (Baltimore) 1998; 77:313-35.

9. Julián A, Jiménez A, Górgolas M, Fernández R, Fernández M. **Infecciones por *Listeria monocytogenes* en el adulto. Aspectos clínicos e microbiológicos de una enfermedad cambiante.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:297-303.

10. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. **Management of listeriosis.** *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:345-57.

11. Vicente MF, Perez Dias JC, Baquero F, Angel de Pedro M, Berenguer J. **Penicilin-binding protein 3 of *Listeria monocytogenes* as the primary lethal target for beta-lactam.** *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:539-42.

12. Gellin BG, Broome CV. **Listeriosis.** *JAMA* 1989; 261:1313-20.

13. Dery MA, Hasbun R. **Changing epidemiology of bacterial meningitis.** *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:301-7.

RPDI
Setembro > Dezembro 2007 / Vol. 3 > Nº 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Artrite brucélica em lactente – transmissão pelo leite materno de mãe assintomática

Brucella Arthritis in an infant – breast milk transmission from asymptomatic mother

/ R. Gouveia* / C. Madail**
/ J. G. Marques* / M. C. Neves**
* Unidade de Infecciologia Pediátrica. Clínica Universitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria, Lisboa.
** Serviço de Ortopedia. Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Correspondência:
Raquel Gouveia
Praceta das Tulipas, nº 140 – 3º C
2775-346 Parede
Tel / Fax: 214662337
e-mail: rglopes@netcabo.pt

/ Resumo

A artrite séptica na criança previamente saudável é geralmente causada por *S.aureus*. Apesar da sua frequência no nosso país, a brucelose não é inicialmente considerada no lactente por não ser habitual a ingestão de produtos lácteos não pasteurizados nesta idade. Embora rara, a transmissão vertical através do aleitamento materno está descrita. Na literatura revista a mãe encontrava-se sintomática.

Os autores apresentam um caso clínico de artrite brucélica, em lactente de 10 meses, com possível transmissão através do leite materno de mãe assintomática. A criança foi submetida a drenagem cirúrgica e antibioticoterapia com doxicilina e rifampicina. A evolução foi excelente.

A brucelose deve sempre ser considerada no diagnóstico de artrite séptica da criança, especialmente nos países endémicos e quando não há resposta à terapêutica antibiótica para os agentes mais comuns.

Palavras-chave: Brucelose, artrite, criança.

/ Summary

S.aureus is the main cause of septic arthritis in a previously healthy child. Brucellosis is a common infection in Portugal, however it's not usually considered in infants because non pasteurized lacteal products are rarely used at this age. Although rare, vertical transmission through breast milk is described. In the rewied literature mother was symptomatic.

We present a case of a 10 month-old child with Brucella arthritis, probably from mother's milk transmission, though the mother was free of symptoms. The child was submitted to surgical drainage and antibiotic treatment with doxycycline and rifampin. The outcome was excellent.

Brucella infection must always be considered in what concerns to infant septic arthritis diagnosis, especially in endemic countries and if there is no response to antibiotic therapy directed to common agents.

Key-words: *Brucellosis, arthritis, children*



/ Introdução

A artrite séptica na criança é um problema pediátrico relativamente frequente. O agente etiológico mais comum em todas as idades é o *S.aureus* (1). Consoante a idade, são também prevalentes *Streptococcus* do grupo B e microorganismos Gram negativos, abaixo dos 2 meses, e *Haemophilus influenzae* tipo B (nos não vacinados), entre os 2 meses e os 3 anos (2). Outros agentes a considerar são: *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Salmonella* spp, *Neisseria meningitidis, Kingella kingae, Brucella mellitensis, Mycobacterium tuberculosis* e *Borrelia burgdorferi* (1,2).

A artrite brucélica é uma causa frequente de artrite infecciosa no nosso país. As principais vias de transmissão são o contacto com animais infectados e a ingestão de produtos lácteos não pasteurizados (3,4). Esta etiologia, no entanto, não é inicialmente considerada no lactente por não ser habitual a ingestão de produtos lácteos não pasteurizados nesta idade. Embora rara, a transmissão vertical está descrita, quer por via transplacentar quer através do aleitamento materno (5,6,7). O período de incubação pode variar entre menos de uma semana e vários meses (4). Na criança é quase exclusivo o envolvimento articular periférico, sendo as grandes articulações de carga (anca, joelho e tibiotársica) as mais atingidas (8). A monoartrite é o quadro clínico mais frequente, no entanto, também pode surgir oligoartrite assimétrica (8). O diagnóstico é efectuado com base no quadro clínico, inquérito epidemiológico, serologia e hemocultura, visto que o isolamento da *Brucella* no líquido sinovial é difícil e geralmente tardio (8). Existem vários esquemas terapêuticos com eficácia demonstrada e comparável (4,9,10).

/ Caso clínico

I.F.T.C., sexo feminino, 10 meses, saudável até 4 dias antes do internamento, altura em que iniciou quadro de febre e de dor e impotência funcional do membro inferior esquerdo, sem história prévia de traumatismo ou infecção. À entrada apresentava o membro em posição de flexão, abdução e rotação externa, com dor à mobilização, sem outros sinais inflamatórios. Analiticamente sem leucocitose ou neutrofilia, salientava-se apenas proteína C reactiva de 7,9 mg/dl. A ecografia da anca revelou pequeno derrame articular. Após punção articular, na qual se verificou saída de líquido amarelo-turvo, iniciou terapêutica endovenosa com cefuroxime e gentamicina.

Ao 6ºdia de internamento por manutenção da febre (39,7ºC) e derrame articular na ecografia, foi realizada artrotomia e lavagem articular. Ao 9º dia de internamento, por continuar sem melhoria clínica, realizou-se a prova de Mantoux e pediram-se serologias para brucelose, Doença de Lyme e título de anti-estreptolisina O (TASO).

A reacção de Huddleson foi positiva com titulação de 1/320, pelo que ao 10º dia de internamento iniciou terapêutica oral com doxiciclina e rifampicina. A partir dessa altura, verificou-se apirexia e melhoria progressiva das queixas álgicas. A pesquisa de anticorpos anti-*Brucella* (IgG) por Elisa foi positiva e isolou-se *Brucella* no líquido sinovial em meio de triptose. As hemoculturas, serologias para Doença de Lyme, TASO e a prova de Mantoux foram negativos.

Pesquisada a história epidemiológica, foi negada ingestão de produtos lácteos não pasteurizados e contacto com animais potencialmente infectados, mas a mãe referiu ingestão de leite de cabra durante a amamentação da lactente. Na mãe a reacção de Huddleson foi positiva com titulação de 1/160, bem como a pesquisa de anticorpos anti-*Brucella* (IgG) por Elisa.

Teve alta clinicamente bem, mantendo antibioticoterapia durante 4 meses. Verificou-se boa evolução clínica, com recuperação completa e sem efeitos secundários à terapêutica instituída.

/ Discussão

A transmissão inter-humana da brucelose é rara e o leite materno como fonte de infecção pode passar despercebido sobretudo quando a infecção materna é assintomática. Nos casos revistos a mãe encontrava-se sintomática. Estão descritos alguns casos de transmissão durante a amamentação, no entanto, nem sempre é possível o isolamento no leito materno (8).

Embora no caso apresentado já não houvesse possibilidade de examinar o leite materno, esta parece ser a única via de transmissão mais provável, uma vez que foram excluídas outras formas de contágio. A mãe teve infecção assintomática, mas epidemiologicamente e serologicamente documentada, sendo a fonte de infecção mais provável o leite de cabra ingerido. Dado o longo período de incubação da doença, as manifestações podem surgir numa altura em que a criança já não esteja a ser amamentada.

Têm sido usados vários regimes terapêuticos, com uma taxa de recidiva de cerca de 30% (4,9). A associação da doxiciclina com rifampicina é um dos esquemas terapêuticos recomendados (10). Embora as tetraciclinas estejam contra-indicadas na criança abaixo dos 8 anos, a doxiciclina por ter menor ligação ao cálcio acarreta menor risco de descoloração dentária (10). Relativamente ao



cotrimoxazol, outra opção em associação com a rifampicina, além de não ser isento de efeitos secundários, existe elevado grau de resistência a este fármaco nas estirpes isoladas em Portugal (10). Embora não esteja claramente estabelecida a duração do tratamento, as terapêuticas de curta duração são menos eficazes (11).

/ Conclusão

Em Portugal, a brucelose é uma etiologia que deve ser tida em conta no diagnóstico diferencial de artrite infecciosa do lactente, mesmo que a história epidemiológica inicial não o sugira, sobretudo quando não há resposta à terapêutica antibiótica para os agentes mais comuns.

Este caso alerta para a possibilidade de transmissão da brucelose pelo leite materno de mãe assintomática.

Durante a amamentação, tal como durante a gravidez, a mãe não deve consumir produtos lácteos não pasteurizados.

/ Bibliografia

(1) Prince A. **Infectious Diseases**. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson Essential of Pediatrics*, 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2002:380-382.

(2) Mayer D. **Doenças musculo-esqueléticas Infecciosas**. In: Strange GR, Ahrens WR, Schafermeyer R, Toepper WC, editors. *Emergências Pediátricas*. Lisboa: McGraw-Hill; 2000: 639-646.

(3) Al-Eissa YA, Kembal AM, Al-Nasser MN, et al. **Childhood brucellosis: A study of 102 cases**. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 74-9.

(4) American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In Pickering LK editor. *2003 Red Book: Report of Comittee on Infectious Diseases*, 26th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 222-4.

(5) Shamo'on H, Izzat M. **Congenital brucellosis**. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1110-1.

(6) Carbajo-Ferreira AJ, Ochoa-Sangrador C, Canut-Blasco A, Castano-Garcia MT. **Neonatal brucellosis**. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 406-7.

(7) Palanduz A, Paanduz S, Guler K, Guler N. **Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk**. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 55-6.

(8) Catita C. **Artrite e Espondilite Brucélicas**. In: Queiroz MV editor. *Reumatologia* (volume 3), Lisboa: Lidel; 2002: 22-26.

(9) Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. **Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis**. *Eur J Pediatric* 1996; 155: 1-6.

(10) Cunha M, Miguel N, Manso JA. **Brucelose em Pediatria. Recomendações da Seccção de Infecciologia Pediátrica**. *Acta Pediatr Port* 2002: 33(2); 131-135.

(11) Al Shaalan M, Memish ZA, Al Mahmoud S, Alomari A, Khan MY, Almuneef M, Alalola S. **Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases**. *Int J Infec Dis* 2002; 6:182-186.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Listeriose neonatal Neonatal listerioris

/ **A. Bandeira / A. Costa / M.J.Oliveira / D.Oliveira / S.Gonçalves/ L.Carreira / V.Alves / S.Frutuoso / P.Fernandes / P.Ferreira**
Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos – Hospital Geral Santo António, EPE (HGSA EPE)

Correspondência:
Anabela Bandeira
Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos
Hospital Geral de Santo António, EPE
Largo do Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
Telefone: 222077500
e-mail: anabela.ol.bandeira@sapo.pt

/ **Resumo**

As infecções por *Listeria monocytogenes* são pouco frequentes. Ocorrem preferencialmente na grávida, nos recém-nascidos e nos doentes imunodeprimidos A listeriose materna pode resultar em abortamento, nado morto ou parto pré-termo. A infecção precoce do recém-nascido está associada a elevada mortalidade e morbilidade.

Os autores apresentam dois casos clínicos de listeriose neonatal fazendo uma revisão sobre a epidemiologia, características clínicas e terapêutica desta patologia. A listeriose não é uma doença de declaração obrigatória em Portugal. A transmissão da doença é feita através de alimentos contaminados, pelo que a identificação da fonte de infecção é fundamental para prevenir novos casos. Os autores pretendem alertar para a necessidade de educação de todas as grávidas sobre as medidas de prevenção de infecção.

Palavras-chave: *Listeria monocytogenes*; Listeriose; Alimentos contaminados

/ **Summary**

Listeria monocytogenes infect humans with most cases occurring in pregnant women, their newborns, immunosuppressed patients and the elderly.
Maternal listeriosis may result in abortion, stillbirth or premature birth. Early neonatal listeriosis is a severe disease with a high rate of mortality and morbidity.
The authors present two cases of early neonatal listeriosis and a brief review about the epidemiology, clinical presentation and therapeutic aspects of this disease.
In Portugal, listeriosis is not a notifiable disease. The notification of index cases allows the identification of the source of infection (probably contaminated food products) and is essential to prevent new cases. The authors recommend that all pregnant women should be informed of the measures to avoid the infection.

***Key-words: Listeria monocytogenes*, Neonatal listeriosis; contaminated foods**



/ Introdução

A Listeriose é uma infecção grave, embora pouco frequente, que pode ocorrer esporadicamente ou em epidemias. Em adultos saudáveis provoca uma doença gastrointestinal febril auto-limitada. Na grávida, no recém-nascido, no idoso e nos doentes imunocomprometidos pode ocorrer bacteriémia com atingimento meningeo, pulmonar, hepático e placentar. A grávida, pela diminuição da imunidade celular induzida pela progesterona, é mais susceptível à infecção por patogéneos intracelulares como a Listeria (cerca de 27% de todos os casos de Listeriose ocorrem em grávidas). A transmissão vertical após bacteriémia é frequente porque a Listeria tem tropismo para a unidade fetoplacentar[1].

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo Gram positivo que existe em toda a natureza, tendo sido isolada em diversos animais. As fontes mais comuns de infecção são os animais, por contacto directo, ou a ingestão de água ou alimentos contaminados (carne mal cozinhada, vegetais, leite e derivados). A transmissão nosocomial já foi relatada.

A incidência estimada da infecção por *Listeria monocytogenes* em Portugal, em 2003, foi de 1,4 casos por milhão de habitantes. Na Europa, a incidência varia entre 0,3 a 7,5 casos por milhão de habitantes[2].

A infecção na grávida é geralmente assintomática, mas pode manifestar-se como uma sindrome virusal, com mialgias, hiperemia conjuntival, rigidez da nuca e febre. A infecção pode resultar em corioamniotite, abortamento nos casos de infecção precoce, nado morto ou trabalho de parto prematuro. No recém-nascido podem ocorrer dois quadros clínicos distintos: a sépsis neonatal precoce, na qual o recém-nascido adquire a infecção por via transplancentar ou na passagem pelo canal de parto e a sépsis tardia.

Na sépsis neonatal precoce, a mãe refere frequentemente história de doença prévia, habitualmente inespecífica, a Listeria pode ser isolada no sangue do recém-nascido, nas secreções vaginais e no colo do útero da mãe. Os sintomas no recém-nascido podem surgir na primeira semana de vida com cianose, apneias e dificuldade respiratória com necessidade de ventilação mecânica, embora a maioria seja sintomática ao nascimento. Nalguns casos o recém-nascido pode apresentar um exantema eritematoso com pequenos nódulos pálidos ou granulomas, *Granulomatosis infantiseptica*. O líquido amniótico é frequentemente meconeal, mesmo nos grandes prematuros.

A sépsis neonatal tardia, habitualmente adquirida durante a passagem no canal de parto, surge após um período de incubação de uma a duas semanas, manifestando-se clinicamente como sépsis com meningite.

Os marcadores séricos de infecção são frequentemente positivos. O leucograma pode apresentar leucocitose ou leucopenia nas infecções severas; muitos recém-nascidos apresentam trombocitopenia grave e anemia. A radiografia torácica pode evidenciar um infiltrado broncopneumónico. O diagnóstico etiológico pode ser confirmado pelo isolamento da *Listeria monocytogenes* no sangue ou no liquor.

A Listeria é um microorganismo com uma elevada sensibilidade à ampicilina, penicilina, tetraciclinas e eritromicina, sendo resistente às cefalosporinas. No período neonatal a terapêutica recomendada é a associação ampicilina e gentamicina, pelo seu efeito sinérgico[3]. A duração do tratamento depende da forma de apresentação e da evolução, sendo geralmente adequado um período de duas semanas.

A mortalidade varia entre 20 a 30% na sépsis neonatal precoce, sendo inferior a 20% na sépsis tardia[4]. As sequelas mais frequentes, a hidrocefalia e o atraso mental, estão associadas à infecção do sistema nervoso central [5].

QUADRO I. INFORMAÇÃO A SER TRANSMITIDA A TODA A MULHER GRÁVIDA NO SENTIDO DE PREVENIR A INFECÇÃO POR LISTERIA *MONOCYTOGENES*
Lavar as mãos, os utensílios de cozinha e as superfícies de preparação dos alimentos regularmente
Lavar o frigorífico regularmente
Cozinhar as carnes a temperaturas adequadas
Separar a carne crua da carne cozinhada e dos alimentos prontos a comer
Evitar o consumo de produtos lácteos não pasteurizados e queijos frescos
Evitar consumo de *fast-food*, alimentos prontos a comer e mariscos
Refrigerar os alimentos preparados quando não são para consumo imediato
Evitar o consumo de alimentos pré-confeccionados ou refrigerados e consumi-los menos de 2 horas após terem sido retirados do frigorífico

Casos Clínicos

Caso 1

Recém-nascido prematuro, filho de mãe saudável com 30 anos de idade. Trata-se de uma primeira gestação mal vigiada, com uma consulta única às 22 semanas de amenorreia. Início de trabalho de parto espontâneo às 25 semanas de gestação, tendo recorrido ao hospital da área de residência onde fez uma dose de betametasona 6 horas antes do parto. O recém-nascido (RN) de sexo masculino, com um peso de 1180g, necessitou de reanimação com entubação endotraqueal e ventilação mecânica. Ao exame físico apresentava uma idade gestacional compatível com 30 semanas (Índice de Ballard), exantema petequial generalizado e hepatomegalia, sem malformações visíveis. Analiticamente apresentava neutropenia e trombocitopenia (neutrófilos 290/mm3, plaquetas 40000/mm3) e proteína C reactiva (PCR) positiva (17,5 mg/dl) VALOR NORMAL!!!.
A radiografia torácica era compatível com doença das membranas hialinas grau III. Iniciou antibioterapia com ampicilina e gentamicina. As outras medidas terapêuticas: duas doses de surfactante exógeno e transfusão de concentrado plaquetário. Na hemocultura isolou-se *Listeria monocytogenes*.

O recém-nascido manteve estabilidade respiratória e hemodinâmica. Iniciou crises mioclónicas que foram controladas com fenobarbital no 1º dia de vida. A ecografia transfontanelar foi normal.

Ao 2º dia de vida constatou-se agravamento hematológico com necessidade de transfusão de concentrado de glóbulos rubros (Hb 10,3g/dl) e concentrado plaquetário (plaquetas 24000/mm3). Repetiu a ecografia transfontanelar que mostrou hemorragia intraventricular grau III.

Manteve-se ventilado até aos 67 dias de vida, tendo ficado com necessidade de oxigénio suplementar durante 10 dias. Instalou-se uma hidrocefalia pós-hemorrágica com necessidade de colocação de derivação ventriculoperitoneal aos 67 dias de vida. Aos 71 dias de vida apresentou novo agravamento clínico, no contexto de sépsis tardia a *E. coli*, tendo sido medicado com ampicilina e gentamicina.

Actualmente, com 18 meses de idade, apresenta uma evolução estaturo-ponderal no percentil 10 e atraso grave do desenvolvimento psico-motor.

Caso 2

Recém-nascido prematuro, filho de mãe com 34 anos saúdavel, fumadora. Terceira gestação vigiada, sem intercorrências até cerca de um mês antes do parto, altura em que a mãe refere um síndrome virusal, com febre e mialgias. Internamento no serviço de Obstetrícia do nosso hospital às 25^{+5} semanas de gestação por ameaça de trabalho de parto pré-termo. Cesareana urgente por sofrimento fetal e apresentação de pelve, após uma dose de betametasona. O líquido amniótico era meconeal e o recém-nascido do sexo feminino, com um peso de 900g. Nasceu em morte aparente, tendo necessitado de reanimação com entubação endotraqueal, massagem cardíaca e adrenalina, com recuperação ao 10º minuto. Ao exame físico apresentava exantema maculo-papular no tronco, edemas generalizados e hipotensão arterial. Iniciou ventilação mecânica, com necessidade de pressões nas vias aéreas elevadas e FiO2 de 100%, suporte inotrópico (dopamina 5 µg/kg/minuto) e antibioterapia (ampicilina e gentamicina).

Analiticamente apresentava hemoleucograma normal e PCR positiva (4 mg/dl). A radiografia torácica era compatível com doença das membranas hialinas grau IV, tendo sido administradas duas doses de surfactante exógeno, sem melhoria significativa dos parâmetros ventilatórios. A ecografia transfontanelar no primeiro dia de vida era normal.

O recém-nascido manteve instabilidade cardio-respiratória e hiperglicemia nos primeiros dias de vida. No segundo dia, o ecocardiograma mostrou canal arterial com shunt esquerdo-direito grande, tendo sido medicado com indometacina. Ao quarto dia a ecografia transfontanelar revelou volumosa hemorragia intraventricular e intraparenquimatosa bilateral. Na hemocultura foi isolada



Listeria monocytogenes, pelo que completou 21 dias de antibioterapia.

Manteve-se sempre ventilado. Apresentou convulsões de difícil controle e instalou-se hidrocefalia pós-hemorrágica progressiva com necessidade de punções transfontanelares evacuadores (Figura 1).

Aos trinta dias de vida, em contexto de sépsis a Staphylococcus capitis, verificou-se agravamento cardio-respiratório progressivo, tendo falecido aos trinta e cinco dias de vida.

/ Discussão

Nestes dois casos clínicos, os recém-nascidos são grandes prematuros gravemente doentes. O primeiro sobreviveu com sequelas neurológicas graves e o segundo faleceu, evidenciando a gravidade da infecção perinatal por *Listeria monocytogenes*.

No primeiro caso, a infecção assintomática na mãe terá tido como fonte de infecção mais provável o contacto com animais, já que a mãe reside no meio rural. No segundo caso, a mãe apresentou uma síndrome virusal, que poderia ter correspondido à infecção materna, não diagnosticada e portanto não tratada. Constatou-se o consumo de queijos frescos, provável fonte de infecção. Após isolamento de Listeria no tracto vaginal, a mãe foi submetida a antibioterapia.

A prematuridade espontânea associada à infecção materna por Listeria foi verificada nos dois casos descritos. A clínica foi inespecífica à excepção do exantema eritematoso. Os marcadores de infecção foram positivos e foi possível o isolamento da Listeria na hemocultura nos dois recém-nascidos. Verificou-se resposta à antibioterapia instituída, mas a evolução clínica foi desfavorável.

O diagnóstico da infecção na grávida e o seu tratamento precoce afecta favoravelmente o prognóstico fetal e neonatal.

A listeriose não é uma doença de declaração obrigatória em Portugal, não existindo portanto casos nos registos oficiais. Num estudo realizado entre 1994 e 2003, através



Figura 1: Ecografia transfontanelar

da consulta dos registos microbiológicos de 23 hospitais, foram verificados 35 casos em Portugal[2,6]. A sua inclusão na listagem de doenças de declaração obrigatória contribuiria para uma mais fácil identificação da fonte de infecção e para a sua erradicação. Em França, a incidência da listeriose diminuiu de 4.5 casos por milhão de habitantes em 1999-2000 para 3.5 casos em 2001-2003, após a instituição da notificação obrigatória[7].

A prevenção da infecção perinatal por *Listeria monocytogenes* depende fundamentalmente da implementação das medidas de higiene alimentar e da educação de todas as grávidas sobre os cuidados a ter com a preparação e o consumo de determinados alimentos (Quadro I). Nos EUA, a taxa de incidência da infecção perinatal diminuiu de 17,4 casos por 100000 nados vivos no ano 1989 para 8,6 casos em 1993, exclusivamente devido à instituição de medidas de controlo alimentar. [8]

/ Bibliografia

1. Lorber B. **Listeriosis**. *Clin Infect Dis* 1997;24-29
2. Almeida GN, Gibbs PA, Hogg TA, Teixeira PC. **Listeriosis in Portugal: an existing but under reported infection**. *BMC Infect Dis* 2006;6:153-156
3. Meyer RD, Liu S. **Determination of the effect of antimicrobics in combination against *Listeria monocytogenes***. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;6:199-206
4. Zach T. **Listeria infection**. *E-medicine*. Last updated Fev 2006
5. Evans JR, Allen AC, Bortolussi R. **Follow-up study of survivors of fetal and early-onset neonatal listeriosis**. *J Clin Invest* 1984;7:329-334
6. Mena C, Almeida G, Carneiro L, teixeira P, Hogg T, Gibbs P. **Incidence of Listeria monocytogenes in different food products commercialized in Portugal**. *Food Microbiol* 2004, 21:213-216
7. Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, Valk H. **Surveillance of human listeriosis in France**, 2001-2003. *Euro Surveill* 2006 ; 11(6) :79-81
8. Tappero JW, Schuchat A, Deaver KA, Mascola L, Wenger JD. **Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States**. *JAMA* 1995;273:1118-22
9. Smith JL. **Food borne infections during pregnancy**. *J Food Prot* 1999; 62: 818-829

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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

/ 6as Jornadas de Actualização em Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
Lisboa, 31 de Janeiro e 1 de Fevereiro de 2008
Secretariado: Meck Sharp & Dohme
Telef: 214465728

/ Contributo do Laboratório de Microbiologia na Vigilância Epidemiológica e Controlo de Infecção
Lisboa, 19 de Fevereiro de 2008
Porto, 21 de Fevereiro de 2008
Organização do Laboratório de Microbiologia do Hospital de Santa Maria
Telef: 214123920
Fax: 214123921
e-mail: margarida.marreiros@siemens.com

/ IX Congresso Nacional de Doenças Infecciosas
8 a 10 de Outubro de 2008
Hotel Ria Park
Vale Garrão - Algarve

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ The 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008)
February 3-6, 2008
Boston, USA
Phone: 703-535-6862
Fax: 703-535-6899
http://www.retroconference.org/2008
e-mail: info@retroconference.org

/ The 3rd Regional Conference of the International Society of Travel Medicine
24-27 February, 2008
Melbourne, Australia
Phone + 61 3 9645 6311
Fax + 61 3 9645 6322
Email: apictm@wsm.com.au

/ 6th European HIV Drug Resistance Workshop
26 - 28 March 2008
Budapest, Hungary
phone +31 30 230 7140
fax: +31 30 230 7148
email: info@virology-education.com
http://www.virology-education.com/index2.html

/ 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

/ 26th Annual European Society for Paediatric Infectious Diseases Meeting
May 13-16, 2008
Graz, Austria.
Tel: +41 22 908 0488
Fax: +41 22 732 2850
E-mail: espid@kenes.com

/ 4th International workshop on HIV and Hepatitis Coinfection
19 - 21 June 2008
Madrid, Spain
http://www.virology-education.com/index2.html

/ 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

/ The XVII International AIDS Conference
August 03, 2008 - August 08, 2008
City: Mexico City
Country: Mexico
Contact: General Info
Phone: 41-227-100-800
E-Mail: info@aids2008.org

/ 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting,
October 25-28, 2008
Washington, DC
http://www.icaacidsa2008.org/
E-mail: icaac@asmusa.org

/ Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
09 - 13 November 2008
Glasgow, UK
Tel: +44(0)1625 664390
Fax: +44(0)1625 664391
E-mail: hiv9@kp360group.com
http://www.hiv9.com/

/ International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2009)
Vienna, Austria
February 13-16, 2009
Phone: (617) 277-0551
Fax: (617) 278-9113
E-mail : info@isid.org
http://www.isid.org/imed/IMED2007/index.shtml

/ 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

/ 26th International Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases
June 18, June 21, 2009
Toronto, Canada
icc2009@congresscan.com
www.icc-09.com

/ 12th European AIDS Conference / EACS November 11-14, 2009
Cologne · Germany
Phone: +49-30-24603-0
Fax: +49-30-24603-200
E-mail: info@eacs-conference2009. com
www.eacs-conference2009.com

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

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Fórum
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, dirigidos 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 ultrapasse 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.).

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Invirase 500 mg comprimido revestido por película **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um comprimido revestido por película contém 509 mg de saquinavir sob a forma de mesilato de saquinavir. Excipiente: Contém lactose mono-hidratada. Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1. **3. FORMA FARMACÊUTICA** Comprimidos revestidos por película. Comprimidos revestidos por película de cor laranja claro a laranja acastanhado, de forma oval cónica biconvexa com a inscrição "SQV 500" de um lado e "ROCHE" do outro lado. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS** apresentado ou acastanhado, de forma oval cónica biconvexa com a inscrição "SQV 500" de um lado e "ROCHE" do outro lado. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**
4.1 Indicações terapêuticas Invirase está indicado para o tratamento de doentes adultos infectados pelo VIH-1. Invirase só deve ser administrado em associação com ritonavir e outros medicamentos antirretrovíricos (ver secção 4.2). **4.2 Posologia e modo de administração** A terapêutica com Invirase deve ser iniciada por um médico com experiência no controlo da infecção pelo VIH. **Adultos e adolescentes com mais de 16 anos:** Em associação ao ritonavir A dose recomendada de invirase é de 1000 mg (2 comprimidos revestidos por película de 500 mg), duas vezes por dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, em associação com outros fármacos antirretrovíricos. Os comprimidos revestidos por película de Invirase devem ser ingeridos imediatamente após a refeição de alimentos (ver secção 5.2). Em associação com outros indutores ou potentes inibidores da protease do VIH (por ex. nelfinavir, indinavir e delavirdina), uma necessária uma redução da dose quando Invirase/ritonavir é administrado com outros inibidores da protease do VIH (por ex. nelfinavir, indinavir e delavirdina), uma necessária uma redução da dose quando Invirase/ritonavir é administrado com outros inibidores da protease do VIH (por ex. nelfinavir, indinavir e delavirdina), uma vez que estes medicamentos podem aumentar os níveis plasmáticos do saquinavir (ver secção 4.5). **Insuficiência renal ou hepática:** Não é necessário um ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada ou insuficiência hepática ligeira. Deve ter-se cuidado em doentes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada. Invirase/ritonavir está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secções 4.3 e 4.4). **Crianças com menos de 16 anos e adultos com mais de 60 anos:** A experiência com Invirase em crianças com menos de 16 anos e adultos com mais de 60 anos é limitada. Em crianças, assim como em adultos, Invirase não deve ser administrado como único inibidor da protease. **4.3 Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. Invirase/ritonavir está contra-indicado na doença hepática descompensada (ver secção 4.4). Invirase/ritonavir não deve ser utilizado em associação com outros medicamentos que possam interagir e originar efeitos indesejáveis potencialmente fatais. Os seguintes medicamentos não devem ser associados ao Invirase/ritonavir: sertindolina, astemizol, pimozida, cisaprida, amiodarina, propafenona e flecainida (podem causar arritmia cardíaca potencialmente fatal); midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3 para precauções sobre a administração de midazolam por via parentérica); triazolam (podem causar sedação prolongada ou aumentada, dificuldade respiratória ou sonolência); lovastatina, sinvastatina (níveis aumentados de miopatia incluindo rabdomiólise) derivados ergotamínicos (por ex. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) rifampicina (risco de toxicidade hepatocelular grave) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 4.8). **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização** **Considerações relativas ao início da terapêutica com Invirase:** Invirase não deve ser administrado como único inibidor da protease. Invirase deve ser administrado unicamente em associação com o ritonavir (ver secção 4.2). Os doentes devem ser informados que o saquinavir não constitui uma cura para a infecção por VIH e que podem continuar a contrair doenças associadas à infecção avançada por VIH, incluindo infecções oportunistas. Os doentes devem também ser avisados de que podem surgir efeitos indesejáveis associados aos medicamentos co-administrados. **Doença hepática:** A segurança e eficácia do saquinavir/ritonavir não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas subjacentes significativas. Desta forma, Invirase/ritonavir deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes. Invirase/ritonavir está contra-indicado na doença hepática descompensada (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite crónica B ou C e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado de complicações hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se a informação de acompanhamento destes medicamentos. **Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica activa, apresentam um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática habitual.** Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento. Em caso de suspeita

Organismo Frequência da Reacção	Reacções Adversas	
Frequentes	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus, anorexia, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes		Diminuição da libido, perturbação do sono
Doenças do sistema nervoso Frequentes		Parestesia, neuropatia periférica, tonturas, disgeusia, cefaleia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes		Dispnéia
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Frequentes	Diarreia, náusea, vómito	Diarreia, náusea Vómito, distensão abdominal, dor abdominal alta, obstipação, boca seca, dispepsia, eructação, flatulência, lábios secos, fezes moles
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas Frequentes	Lipodistrofia adquirida	Lipodistrofia adquirida, alopecia, pele seca, lipoatrofia, prurido, erupção cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Frequentes		Espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local da administração Frequentes	Fadiga	Astenia, fadiga, aumento do tecido adiposo, mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico		
Muito frequentes		Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, valor de colesterol no sangue aumentado, valor de trigliceridos no sangue aumentado, lipoproteína de baixa densidade aumentada, valor da contagem de plaquelas diminuído
Frequentes		Valor de amilase no sangue aumentado, valor de bilirrubina no sangue aumentado, valor da creatinina no sangue aumentado, hemoglobina diminuída, valor da contagem de linfócitos diminuído, valor da contagem de glóbulos brancos no sangue diminuído

Experiência obtida após a comercialização do saquinavir Em seguida apresentam-se as reacções adversas graves e não graves obtidas a partir de notificações espontâneas após a comercialização (quando o saquinavir foi utilizado como único inibidor da protease ou em associação com ritonavir), não mencionadas anteriormente na secção 4.8, para as quais não se pode excluir uma relação causal com o saquinavir. A frequência destas reacções adversas é desconhecida porque esta informação é obtida a partir do sistema de notificações espontâneas:

• Doenças do sistema imunitário, hipersensibilidade. • Doenças do metabolismo e da nutrição: - Diabetes mellitus ou hiperglicemia, por vezes associada a cetoacidose (ver secção 4.4). - Lipodistrofia: Em doentes com infecção pelo VIH, a terapêutica antiretrovírica combinada tem sido associada à redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia), incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, aumento de gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (cachaço de búfalo). - A terapêutica antiretrovírica combinada tem sido associada a alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4). - Doenças do sistema nervoso: Sonolência, convulsões.

• Vasculopatias: Foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses, em doentes com hemofilia do tipo A e B tratados com inibidores da protease (ver secção 4.4). Afecções hepatobiliares: Hepatite. • Afecções musculoesqueléticas: dos tecidos conjuntivos e ósseas: Foram notificados casos de aumento da CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiólise com os inibidores da protease, particularmente em associação com análogos nucleósidos. Foram notificados casos da osteonecrose, particularmente em doentes com factores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica de associação antiretroviral (TARC). A frequência da sua ocorrência é desconhecida (ver secção 4.4) Doenças renais e urinárias: Alteração da função renal. Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4). **4.9 Sobredosagem** A experiência sobre sobredosagem com saquinavir é limitada. A sobredosagem aguda ou crónica com saquinavir isolado não originou complicações maior, em associação com outros inibidores da protease foram observados os seguintes sinais e sintomas de sobredosagem: fraqueza geral, fadiga, diarreia, náuseas, vómitos, queda do cabelo, secura da boca, hiponatriémia, perda de peso e hipotensão ortostática. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com saquinavir. O tratamento da sobredosagem com saquinavir deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e do ECG e a observação do estado clínico do doente. Se estiver indicado, pode ser considerada a prevenção da absorção posterior. Uma vez que o saquinavir se liga fortemente às proteínas, não é provável que a diálise seja benéfica na remoção significativa da substância activa. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS** 5.1 Propriedades farmacodinâmicas Grupo fármaco-terapêutico: Agente antivírico, código ATC J05A E01 *Mecanismo de acção:* A protease do VIH origina clivagens específicas nas proteínas precursoras virais, à medida que os vírões se libertam das células infectadas. Trata-se de um passo essencial na formação de partículas virais infecciosas completas. Estas proteínas precursoras virais contêm um local específico de clivagem reconhecido apenas pelo VIH e por proteases virais muito semelhantes. O saquinavir é mimético destes locais de clivagem e ajusta-se perfeitamente aos locais activos das proteases dos VIH-1 e VIH-2, actuando como um inibidor selectivo e reversível. O saquinavir apresenta uma afinidade aproximadamente 50.000 vezes maior para as proteases do VIH do que para as proteases humanas. Em doseamentos antivíricos desenvolvidos *in vitro*, o saquinavir inibiu bloquear a formação de vírus infecciosos, impedindo assim a disseminação da infecção para células *naïves*. *Actividade antivírica in vitro:* Ao contrário dos análogos nucleósidos (zidovudina, etc), o saquinavir actua directamente no seu alvo enzimático viral. Não necessita de activação metabólica. Isto estende a sua potencial eficácia a células inactivas. O saquinavir é activo em concentrações nanomolares em linhagens linfoblastóides e monocíticas e em culturas primárias de linfócitos e monócitos infectadas com estirpes laboratoriais ou isolados clínicos de VIH-1. Experiências em culturas celulares demonstraram que o saquinavir produz um efeito aditivo ao efeito antivírico sinergístico contra o VIH-1, em associação dupla e tripla com vários inibidores da transcriptase reversa (incluindo zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina, estavudina e nevirapina) sem aumento da citotoxicidade e um claro sinergismo numa associação dupla com lopinavir. *Efeitos farmacodinâmicos:* Estudos clínicos em fases precoces, realizados em doentes infectados pelo VIH-1, avaliaram os efeitos do saquinavir não potenciado, em associação com outros fármacos antiretrovíricos, em ensaios de clínicos e marcadores biológicos. Posteriormente, avaliaram-se em doentes infectados pelo VIH-1, os efeitos do saquinavir potenciado em associação com outros fármacos antiretrovíricos nos marcadores biológicos (contagem de células CD4 e ARN plasmático) **Ensaios clínicos realizados com saquinavir cápsulas moles potenciado** No estudo MaxCmin 1, a segurança e eficácia do saquinavir cápsulas moles/ritonavir 1000/100 mg, duas vezes por dia, mais 2 NRTIs/inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) foram comparadas ao indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia, mais 2 NRTIs/NNRTIs em mais de 300 doentes (doentes com tratamento prévio com inibidores da protease e doentes naives aos inibidores da protease). Considerando a transferência do tratamento inicialmente atribuído como falência virológica, a associação de saquinavir com ritonavir originou uma actividade virológica superior, comparando com o braço de indinavir e ritonavir. No estudo MaxCmin2 com 324 doentes (doentes com tratamento prévio com inibidores da protease e doentes naives aos inibidores da protease) **cápsulas moles/ritonavir** 1000/100 mg, duas vezes por dia, em associação a 2 NRTIs/NNRTIs foram comparadas com lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia, em associação com 2NRTIs/NNRTIs. Nenhum dos doentes incluídos no braço de lopinavir/ritonavir esteve exposto ao lopinavir antes da randomização, enquanto que 16 doentes no braço do saquinavir/ritonavir estiveram anteriormente expostos ao saquinavir. As características demográficas dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2 são apresentadas na Tabela 2. A disposição e os resultados de eficácia dos mesmos estudos são apresentados na Tabela 3 Tabela 2: Demografia dos indivíduos dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2[1]

	MaxCmin1 SQV/r N=148	IDV/r N=158	MaxCmin2 SQV/r N=161	LPV/r N=163
Sexo Masculino Feminino	 82% 18%	 74% 26%	 81% 19%	 76% 24%
Raça Branca Negra Asiática	 86% 9% 1%	 82% 12% 4%	 75% 19% 1%	 74% 19% 2%
Idade, média, anos (IQR)	39 (34-48)	40 (34-46)	40 (35-50)	40 (35-47)
Categoria C CDC (%)	32%	28%	32%	31%
Sem tratamento prévio com anti-retrovíricos (%)	28%	22%	31%	34%
Sem tratamento prévio com PI (%)	41%	38%	48%	46%
Média de ARN VIH-1 inicial (*baseline*), $\log_{10}$ cópias/ml (IQR)	4.0 (1,7-5,1)	3.9 (1,7-5,2)	4.4 (3,1-5,1)	4.6 (3,5-5,3)
Carga viral inicial (*baseline*) < 400 cópias/ml	38%	39%	22%	21%
Valor médio da contagem inicial (*baseline*) de células CD4+, cel/mm³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[1] Informação obtida a partir do relatório do ensaio clínico

Tabela 3: Resultados dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2[1], na semana 48

Resultados Situação na semana 48	MaxCmin1 SQV/r	IDV/r	MaxCmin2 SQV/r	LPV/r
Doentes aleatorizados	N=156	N=159	N=172	N=167
Doentes que iniciaram o tratamento prescrito, n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Doentes que descontinuaram o tratamento prescrito, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Razão para a descontinuação n (%)				
Falência virológica	2 (5%)	3 (5%)	3 (6%)	0
Morte	1 (3%)	1 (2%)	3 (6%)	0
Acontecimento adverso clínico não fatal	22 (55%)	45 (70%)	21 (44%)	12 (52%)
Acontecimento adverso laboratorial	2 (5%)	4 (6%)	1 (2%)	1 (4%)
Decisão do doente	5 (13%)	3 (5%)	8 (17%)	7 (30%)
Lost to follow-up	3 (8%)	5 (8%)	4 (8%)	2 (9%)
Outra	5 (13%)	3 (5%)	8 (17%)	1 (4%)
Doentes que completaram 48 semanas de tratamento prescrito	108 (73%)	94 (59%)	113 (70%)	140 (86%)
Doentes com resultados na semana 48	137 (93%)	148 (94%)	146 (91%)	158 (97%)

[1] Informação obtida a partir do relatório do ensaio clínico Tabela 3 (continuação): Resultados dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2[1] na semana 48

Resultados Situação na semana 48 Resultados virológicos e imunológicos	MaxCmin1 SQV/r	IDV/r	MaxCmin2 SQV/r	LPV/r
Falência virológica*	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,6		P=0,002	
Falência virológica, mudança/ descontinuação = falência	51/148 (34%)	77/158 (49%)	63/161 (39%)	40/161 (25%)
	P=0,01		P=0,005	
Proporção com carga viral < 50 cópias/ml na semana 48, ITT/e*	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P >0,05[2]		P=0,12	
Proporção com carga viral < 50 cópias/ml na semana 48, ITT/s**	82/144 (57%)	73/158 (46%)	84/158 (53%)	97/162 (60%)
	P=0,048[2]		P=0,23	
Proporção com carga viral < 50 cópias/ml na semana 48, "Em tratamento"	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P>0,05[2]		P=0,46	
Proporção com carga viral < 400 cópias/ml na semana 48, ITT/e*	118/148 (80%)	122/158 (77%)	108/158 (68%)	129/162 (80%)
	P=ND		P=0,02	
Proporção com carga viral < 400 cópias/ml na semana 48, ITT/e/s**	102/148 (69%)	84/158 (53%)	98/158 (62%)	120/162 (74%)
	P=ND		P =0,02	
Proporção com carga viral < 400 cópias/ml na semana 48, "Em tratamento"	102/108 (94%)	84/93 (90%)	100/113 (88%)	120/138 (87%)
	P=ND		P=0,96	
Aumento médio do valor de contagem de células CD4 na semana 48 (cel/mm³)	85	73	110	106

[2] Para ambos os estudos: Para doentes a iniciar o estudo com carga viral < 200 cópias/ml, a falência viral é definida com um valor de carga viral ≥ 200 cópias/ml. MaxCmin1: Para os doentes a iniciar o estudo com valores de carga viral ≥ 200 cópias/ml, a falência viral é definida como qualquer aumento da carga viral ≥ 0,5 logs e/ou carga viral≥ 50000 cópias/ml na semana 4, ≥ 5000 cópias/ml na semana 12 ou ≥ 200 cópias/ml na semana 24 ou depois. MaxCmin2: qualquer aumento ≥ 0,5 log numa visita específica; redução ≤ 0,5 log se a carga viral for ≥ 200 cópias/ml na semana 4; redução ≤ 1,0 log a partir do início do estudo (*baseline*) se a carga viral for≥ 200 cópias/ml na semana 12 e carga viral ≥ 200 cópias/ml na semana 24. * ITT/e = "Intenção de tratar"/expostos " ITT/e/s = "Intenção de tratar"/expostos / mudança/descontinuação = falência

[1] Informação obtida a partir do relatório do ensaio clínico [2] Informação obtida a partir da publicação do MaxCmin1 ND= Não disponível ***Potencial para a ocorrência de resistência e resistência cruzada ao saquinavir: Resistência:*** O objectivo da terapêutica antiretrovírica é a supressão da replicação viral para níveis abaixo dos limites de quantificação. Uma supressão viral incompleta pode conduzir ao desenvolvimento de resistência medicamentosa a um ou mais fármacos constituintes do regime terapêutico. A resistência ao fármaco é determinada através da alteração da susceptibilidade viral ao fármaco em cultura (= resistência fenotípica) ou na sequência aminoacid ca das proteases (= resistência genotípica). A determinação da sensibilidade ao fármaco, em culturas *in vitro*, é feita através do cálculo da CI_{50} do princípio activo, saquinavir, e pode não ser representativa da incidência ou magnitude da resistência ou resistência cruzada *in vivo*, durante a utilização clínica do Invirase potenciado, quando a exposição ao saquinavir é aumentada pela administração concomitante de uma baixa dose de ritonavir. Nos isolados recolhidos após falência do tratamento com regimes terapêuticos com saquinavir não potenciado, foram identificadas duas mutações primárias no gene da protease viral (a L90M e a G48V, sendo a primeira predominante e a combinação das duas rara, mesmo com saquinavir em monoterapia). As mutações G48V e a L90M originam reduções modestas (geralmente inferiores a 10 vezes) na susceptibilidade ao saquinavir, determinada *in vitro*. Mutações secundárias (por exemplo L10R, K20R, M36I, , A71T, V82X) podem acompanhar ou anteceder o aparecimento de mutações primárias de resistência e originar reduções maiores na susceptibilidade ao saquinavir. Num estudo, após terapêutica com Invirase não potenciado, 24 isolados clínicos de vírus contendo as substituições G48V e/ou L90M mostraram uma redução na média geométrica da susceptibilidade (aumento na CI_{50}) de 7 3 vezes, relativamente ao vírus presente *na baseline* (entre 1,2 e 97 vezes). A incidência global de resistência genotípica da protease ao saquinavir, observada num subgrupo de 51 indivíduos não anteriormente tratados com antiretrovíricos, após uma média de 46 semanas de tratamento (entre 15 a 56 semanas) com saquinavir cápsulas moles não potenciado 1200 mg, três vezes por dia, em associação com 2 inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, foi de 4 %. Existem poucos dados sobre o desenvolvimento de resistência em isolados virais recolhidos após a falência ao tratamento com Invirase potenciado ***Resistência cruzada:*** As mutações de resistência seleccionadas por um fármaco, podem em princípio, resultar igualmente na redução da susceptibilidade a outros fármacos, particularmente os da mesma classe terapêutica. Tal facto define se como resistência cruzada A resistência cruzada pode originar o entrave ciente da resposta virológica à terapêutica medicamentosa. A aplicação da informação obtida a partir de testes de resistência fenotípica e/ou genotípica, após uma supressão viral incompleta ou falência virológica pode melhorar a resposta a tratamentos subsequentes. *Resistência cruzada entre o saquinavir e os inibidores da transcriptase reversa:* É pouco provável a ocorrência de resistência cruzada entre o saquinavir e os inibidores da transcriptase reversa, pois têm alvos enzimáticos diferentes. Os isolados de VIH resistentes à zidovudina são sensíveis ao saquinavir e, reciprocamente, os isolados do VIH resistentes ao saquinavir são sensíveis à zidovudina. Resistência cruzada a outros inibidores da protease: Num estudo de isolados virais obtidos a partir de 4 ensaios clínicos com Invirase não potenciado, 22 isolados de vírus foram identificados como sendo resistentes ao saquinavir, após tratamento durante 24 - 147 semanas. A susceptibilidade *in vitro* de cada isolado foi avaliada relativamente ao indinavir, ritonavir, nelfinavir e amprenavir. Dos isolados, 6/22 não apresentaram resistência cruzada aos outros inibidores, enquanto 4/22 apresentaram ampla resistência cruzada. Os restantes 12/22 mantiveram actividade contra, pelo menos, um outro inibidor da protease A resistência cruzada com o lopinavir ainda não foi determinada em isolados clínicos, apesar de estirpes laboratoriais com substituições nos resíduos 10, 84 e 90 ou 10, 48, 82 e 90 não mostrarem redução significativa da susceptibilidade ao lopinavir *in vitro*. Resistência cruzada previamente de outros inibidores da protease: Vírus com elevado nível de resistência a outros inibidores da protease não mostram necessariamente resistência cruzada ao saquinavir *in vitro*. Estudos de clones moleculares contendo mutações de resistência associadas ao ritonavir, nelfinavir ou amprenavir mostraram resistência significativa a cada um destes inibidores da protease, mas não ao saquinavir. Num estudo clínico com 32 indivíduos previamente tratados com indinavir ou ritonavir mas nunca anteriormente tratados com saquinavir, 81 % dos indivíduos mostrou susceptibilidade reduzida ao indinavir, 59 % mostrou susceptibilidade reduzida ao ritonavir e 40 % mostrou susceptibilidade reduzida ao saquinavir na baseline. Foi efectuada uma análise após 24 semanas de terapêutica com Invirase 1000 mg, duas vezes por dia, em associação com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, efavirenz e análogos nucleósidos. O decréscimo médio do ATR-VIH plasmático foi de 0,8 log_{10} cópias/ml para doentes com resistência fenotípica ao saquinavir *versus* 1,52 log_{10} cópias/ml para os doentes sem resistência (p=0,03). Na semana 24, observaram-se níveis de RNA-VIH abaixo das 50 cópias/ml em 58 % dos doentes com vírus sensíveis ao saquinavir e em 25 % dos doentes com vírus com sensibilidade reduzida (> 10 vezes) ao saquinavir. O número médio de mutações de resistência genotípica no gene da protease em indivíduos com resistência fenotípica ao saquinavir foi de 5,5 (intervalo de 4 - 8) e de 3 (intervalo 0 - 6) em doentes sensíveis ao saquinavir (p=0,0002). Contudo, um tratamento prolongado com inibidores de proteases após falência, pode conduzir a uma resistência cruzada mais alargada, num processo complexo e dinâmico. ***Hipersusceptibilidade de vírus mutantes:*** Alguns isolados de vírus com reduzida susceptibilidade a outros inibidores da protease podem ter aumentada a susceptibilidade (hipersusceptibilidade) à inibição com o saquinavir, por exemplo, vírus contendo a substituição D30N após a terapêutica com nelfinavir e vírus transportadores de padrões de substituição complexos incluindo a I50V. Muitos vírus com substituições no resíduo I82, normalmente seleccionados com terapêutica com indinavir ou ritonavir, ou mantêm a susceptibilidade ou mostram actividade aumentada ao saquinavir. O significado clínico da hipersusceptibilidade ao saquinavir ainda não foi estabelecido. 5.2 Propriedades farmacocinéticas O saquinavir é essencialmente metabolizado pelo CYP3A4. O ritonavir inibe o metabolismo do saquinavir, aumentando (potenciando) assim os níveis plasmáticos do saquinavir. ***Absorção e biodisponibilidade em adultos:*** Em doentes infectados pelo VIH, Invirase em associação com ritonavir nas doses 1000/ 100 mg, duas vezes por dia, originou exposições sistémicas de saquinavir durante um período de 24 horas, semelhantes ou superiores às atingidas com saquinavir cápsulas moles (1200 mg, três vezes por dia) (ver Tabela 4) A farmacocinética do saquinavir é estável durante um tratamento prolongado Tabela 4: AUC média (%CV), C_{max} e C_{τ}, do saquinavir em doentes, após doses múltiplas de Invirase, saquinavir cápsulas moles, Invirase/ritonavir e saquinavir cápsulas moles/ritonavir

Tratamento	N	AUC$_{\tau}$ (ng.h/ml)	AUC $_{0-24}$ (ng.h/ml)[1]	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Invirase (cápsula), 600 mg, tid	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
Saquinavir cápsula mole, 1200 mg, tid	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (comprimido), 1000 mg bid, mais ritonavir 100 mg bid* (em jejum)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1509 (355-4,101)	313 (70-1,725)[11]
Invirase (comprimido), 1000 mg bid, mais ritonavir 100 mg bid* (refeição rica em gordura)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176)[††]

τ = intervalo entre administrações, isto é, 8 horas para o regime tid e 12 horas para o regime bid C_{min} = a concentração plasmática observada no final do intervalo entre cada dose bid = duas vezes por dia tid = três vezes por dia [1] resultados representam a média geométrica (min-max) [2]derivado de regimes de dose tid ou bid [11]valores de C_{max} A biodisponibilidade absoluta foi, em média, de 4 % (CV 73 %, intervalo: 1 % a 9 %) em 8 voluntários saudáveis, que receberam doses únicas de 600 mg (3 x 200 mg cápsula) de Invirase após um pequeno-almoço pesado. Pensa-se que a baixa biodisponibilidade pode ser devida à associação de uma incompleta absorção e um extenso metabolismo de 1ª passagem. O pH gástrico mostrou ser apenas um componente menor, no enorme aumento da biodisponibilidade observado quando administrado com alimentos. A biodisponibilidade absoluta do saquinavir co-administrado com ritonavir não foi estabelecida no Homem. A bioequivalência das cápsulas e os comprimidos revestidos por película da Invirase, em associação ao ritonavir, foi demonstrada na presença de alimentos. Em doentes não previamente tratados a terapêutica farmacológica eficaz está associada a um valor de C_{min} de aproximadamente 50 ng/ml e a uma AUC_{0-24} de aproximadamente 20000 ng.h/ml. Em doentes previamente tratados a terapêutica farmacológica eficaz está associada a um valor de C_{min} de aproximadamente 100 ng/ml e a uma AUC_{0-24} de aproximadamente 20000 ng.h/ml. Estudos in vitro demonstraram que o saquinavir é um substrato para a gp-P. ***Efeito dos alimentos:*** Num estudo cruzado realizado em 22 doentes infectados pelo VIH e tratados com Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg, duas vezes por dia, com administração de três doses consecutivas em jejum ou após uma refeição rica em gordura(rica em calorias (46 g de gordura; 1,091 Kcal), a AUC $_{0-12}$, C_{max} e C_{min} do saquinavir em jejum foram cerca de 70 por cento mais baixas do que as observadas após a ingestão de uma refeição rica em gordura. Todos os doentes, à excepção de um, atingiram valores de C_{min} de saquinavir acima do limiar terapêutico (100 ng/ml) em condições de jejum. Não houve diferenças clinicamente significativas no perfil farmacocinético do ritonavir em condições de jejum e após a ingestão de alimentos, mas a C_{min} do ritonavir (mediana geométrica 245 vs 348 ng/ml) foi mais baixa em jejum do que após a ingestão de alimentos. Invirase/ritonavir deve ser administrado com ou após a ingestão de alimentos. ***Distribuição no adulto:*** O saquinavir distribui-se largamente nos tecidos. O volume de distribuição médio, no estado de equilíbrio, após administração intravenosa de uma dose de 12 mg de saquinavir foi de 700 l (CV 39 %). Foi demonstrado que o saquinavir se liga aproximadamente 97 % às proteínas plasmáticas, até 30 µg/ml Em dois doentes a receber 600 mg de Invirase três vezes por dia, as concentrações do saquinavir no líquido cerebrospinal foram negligenciáveis, quando comparadas com as concentrações das amostras de plasma correspondentes. ***Metabolismo e eliminação no adulto:*** Estudos *in vitro* em que se usaram microssomas hepáticos humanos têm mostrado que o metabolismo do saquinavir é mediado pelo citocromo P450 com a isoenzima específica CYP3A4, responsável por mais de 90 % do metabolismo hepático Baseado em estudos *in vitro*, o saquinavir é rapidamente metabolizado numa gama de compostos inactivos mono- e di-hidroxilados. Num estudo de balanço de massa usando 600 mg de saquinavir-C14 (n = 8), foram recolhidas nas fezes e urina após 4 dias de administração oral, 88 % e 1 % respectivamente da radioactividade administrada. Em mais 4 indivíduos administou-se 10,5 mg de saquinavir-C14 por via endovenosa, e recolheu-se nas fezes e urina, 81 % e 3 %, respectivamente, da radioactividade administrada por via endovenosa, após 4 dias de administração. Em estudos de balanço de massa, após administração oral de saquinavir, 13 % do saquinavir plasmático circulante apresentou-se como composto inalterado e o restante como metabolitos. Após administração intravenosa, 64 % do saquinavir circulante está presente como composto inalterado e o restante como metabolitos sugerindo que o saquinavir sofre um extenso metabolismo de 1ª passagem. Experiências *in vitro* mostraram que o metabolismo hepático do saquinavir é saturável para concentrações superiores a 2 µg/ml. A depuração sistémica do saquinavir foi elevada, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), ligeiramente acima do fluxo plasmático hepático, e constante após doses endovenosas da 6, 36 e 72 mg. O tempo de residência médio do saquinavir foi de 7 horas (n=8). ***Populações especiais. Efeito do sexo (masculino/ feminino) no tratamento com Invirase/ritonavir:*** No estudo de biodisponibilidade que comparou Invirase 500 mg, comprimidos revestidos por película com Invirase 200 mg cápsulas, ambos em associação com o ritonavir, observou-se uma diferença entre os dois sexos, sendo que a exposição ao saquinavir foi mais elevada nas mulheres do que nos homens (AUC 56 % superior, em média e C_{max} 29 % superior, em média). Neste estudo, não houve evidência de que a idade ou o peso corporal explicasse a diferença entre os sexos. Os poucos dados disponíveis referentes a estudos clínicos controlados realizados com a posologia aprovada, não indicam que haja uma diferença maior entre homens e mulheres, no que diz respeito à eficácia e ao perfil de segurança 5.3 Dados de segurança pré-clínica *Toxicidade aguda e crónica:* Estudos de toxicidade oral aguda e crónica realizados no ratinho, rato, cão e saguim demonstraram que o saquinavir foi bem tolerado em doses que originam exposições plasmáticas máximas (valores de AUC) de aproximadamente 1-5; 1,0; 4 a 9 a 3 vezes superiores, respectivamente, relativamente às encontradas no homem, com a dose recomendada. ***Mutagénese:*** Estudos, com e sem activação metabólica (conforme apropriado), têm demonstrado que o saquinavir não tem actividade mutagénica ou genotóxica. ***Carcinogénese:*** Não há indícios da existência de actividade carcinogénica após administração de mesilato de saquinavir durante 96 a 104 semanas no rato (dose máxima de 1000 mg/kg/dia) e ratinho (dose máxima de 2500 mg/kg/dia). As exposições plasmáticas (valores da AUC) em cada espécie foram, de alé 60 % da obtida no Homem, para a dose clínica recomendada de saquinavir cápsulas moles de saquinavir ou equivalente. ***Toxicidade reprodutiva:*** (ver secção 4.6). A fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afectados, no rato, para exposições plasmáticas (valores de AUC) aproximadamente de 50 % das alcançadas no Homem com a dose recomendada. Estudos da reprodução realizados com saquinavir, no rato, revelaram a existência de embriotoxicidade e de teratogenicidade para exposições plasmáticas (valores de AUC) de aproximadamente 50 % dos alcançados no Homem para a dose recomendada, ou no coelho, para exposições plasmáticas de aproximadamente 40 % das alcançadas com a dose clínica recomendada. Os estudos de distribuição nestas espécies mostraram que a transferência placentária do saquinavir é reduzida (menos de 5 % da concentração plasmática materna). Estudos realizados no rato indicaram que a exposição ao saquinavir, desde a fase final da gravidez e ao longo da lactação, para concentrações plasmáticas (valores da AUC) aproximadamente 50 % das alcançadas no Homem com a dose recomendada, não afectaram a sobrevivência, crescimento e desenvolvimento das crias até ao desmame. **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS** 6.1 Lista dos excipientes *Núcleo do comprimido:* Celulose microcristalina, Croscarmelose sódica, Povidona, Lactose (mono-hidratada), Estearato de magnésio. *Revestimento do comprimido:* Hipromelose, Dióxido de titânio (E 171), Talco, Triacetina, Óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172). 6.2 Incompatibilidades Não aplicável. 6.3 Prazo de validade 3 anos 8.4 Precauções especiais de conservação O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente Frascos de plástico (HDPE – polietileno de alta densidade) contendo 120 comprimidos 6.6 Precauções especiais de eliminação Não existem requisitos especiais 7. 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 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EU/1/96/026/002 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO Data da primeira autorização: 4 de Outubro de 1996 Data da última renovação: 4 de Outubro de 2006 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO 18 de Outubro de 2007. Medicamento sujeito a receita médica restrita

NAÇÃO DO MEDICAMENTO

135 microgramma solução injectável em seringa pré-cheia. Pegasys 180 microgramma solução injectável em seringa pré-cheia.

OSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

pré-cheia contém peginterferão alfa-2a * / 135 ou 180 microgramma. Cada seringa pré-cheia contém 135 ou 180 microgramma de peginterferão alfa-2a* em 0,5 ml de solu-agem indica a quantidade da fracção de interferão alfa-2a do peginterferão alfa-2a, não considerando a pegilação.

cia activa, peginterferão alfa-2a, é um conjugado covalente da proteína interferão alfa-2a, produzido por tecnologia de recombinação de ADN a partir da *Escherichia coli* com-oximetoxipolietilenoglicol]. A potência deste produto não deve ser comparada com a potência de outra proteína, pegilada ou não, da mesma classe terapêutica. Para mais , ver secção 5.1. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1. Excipiente: Álcool benzílico (10 mg/ 1 ml)

A FARMACÊUTICA

jectável em seringa pré-cheia. A solução é límpida e incolor a amarelo claro.

MAÇÕES CLÍNICAS

cações terapêuticas. Hepatite B crónica: Pegasys está indicado no tratamento da hepatite B crónica: Agrifão positivo e negativo, no doente adulto, com doença hepática da evidência de replicação viral, com valores de ALT elevados e inflamação hepática comprovada histologicamente e/ou fibrose (ver secções 4.4 e 5.1) Hepatite C crónica está indicado no tratamento da hepatite C crónica no doente adulto com ARN VHC detectável no soro, incluindo doentes com cirrose compensada e/ou doentes co-infecta-VH clinicamente estáveis (ver secção 4.4). Considera-se que a melhor forma de utilizar Pegasys em doentes com hepatite C crónica é em combinação com a ribavirina. Esta o está indicada em doentes não tratados previamente bem como em doentes que responderam previamente ao tratamento com interferão alfa e que recidivaram após sus-tratamento. A monoterapia está indicada principalmente em caso de intolerância ou contra-indicação à ribavirina. **4.2. Posologia e modo de administração.** O trata-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 das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. *Dose a administrar e duração do tratamento.* **Hepatite B crónica:** A dose e a duração do tratamento recomendadas na hepatite B crónica: Agrifão positivo e negativo, é de 180 microgramma, administrada uma vez por semana, por via subcutânea no abdómen ou na coxa, durante es. **Hepatite C crónica:** A dose recomendada de Pegasys é de 180 microgramma, administrada uma vez por semana por via subcutânea no abdómen ou na coxa, em combina-ribavirina, por 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 *Duração do tratamento.* A duração da terapêutica combinada com ribavirina para a hepatite C crónica depende do genótipo viral. Os doentes infectados por VHC genótipo ARN do VHC detectável à 4ª semana e em que este continue negativo à 24ª semana, deve ser considerada ainda com mais cuidado, uma vez que os dados disponíveis são limi-agerem que a redução do tratamento pode ter um impacto negativo, significativo, na resposta virológica mantida. Os doentes infectados por VHC genótipo 2/3, independente-carga viral pré-tratamento, devem fazer 24 semanas de terapêutica (ver a Tabela 1). Os dados disponíveis nos doentes infectados pelo genótipo 5 ou 6 são limitados, pelo que enda a terapêutica combinada com 1.000/1.200 mg de ribavirina, durante 48 semanas.

: Recomendações Posológicas para a Terapêutica Combinada nos Doentes com VHC

	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
1 LVL com RVR*	180 microgramma	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
1 HVL com RVR*	180 microgramma	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 semanas
4 com RVR*	180 microgramma	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas 48 semanas
1 ou 4 sem RVR*	180 microgramma	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	
2/3	180 microgramma	800 mg	24 semanas

resposta virológica rápida (ARN do VHC não detectável à 4ª semana e ARN do VHC não detectável à 24ª semana; LVL= ≤ 800 000 UI/mL; HVL> > 800.000 UI/ml.

o recomendada da monoterapia com Pegasys é de 48 semanas. *Co-infecção por VHC e VIH:* A dose recomendada de Pegasys é de 180 microgramma, administrada uma vez ma, por via subcutânea, durante 48 semanas, em monoterapia ou em combinação com 800 miligrama de ribavirina, independentemente do genótipo. Está a ser actualmente estu-segurança e eficácia da terapêutica combinada com doses de ribavirina superiores a 800 miligrama diárias. Uma duração de terapêutica inferior a 48 semanas não foi adequada-durada. *Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta:* A resposta virológica precoce, na semana 12, definida como diminuição de 2 log da carga viral ou como o quantificáveis de ARN do VHC, demonstrou permitir prever a obtenção de resposta mantida (ver as Tabelas 2 e 6).

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

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

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 em apia ou em combinação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100% (130/130) ou 98% (83/85), respectivamente). Em doentes co-infectados e em caso de *reacções adversas:* Geral: Quando for necessário ajuste da dose, devido à ocorrência de reacções adversas moderadas a graves (clínicas e/ou laboratoriais) é nte adequada a redução inicial da dose para 135 microgramma. No entanto, em alguns casos, é necessário reduzir a dose para 90 microgramma ou 45 microgramma. Quando a reac-ersa diminuir de intensidade, pode considerar-se o aumento da dose até à dose original ou para valores próximos desta (ver secções 4.4 e 4.8). *Hematológicas (ver também a ():* Recomenda-se a redução da dose se a contagem de neutrófilos for < 750/mm³. Para doentes com Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) <500 /mm³, o tratamento deve ser no até obtenção de valores de CAN >1.000 /mm³. O tratamento deve ser reiniciado com 90 microgramma de Pegasys e deve monitorizar-se a contagem de neutrófilos. Recomenda-minuição da dose para 90 microgramma em caso de valores de contagem de plaquetas <50.000/mm³. Recomenda-se a suspensão do tratamento quando a contagem de plaquetas for 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 mili-r 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 mili-ta (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 estabilizada que apresenta diminuição da hemoglobina ≥2 g/dl durante um período de 4 s de tratamento. Não se recomenda o retorno à dose original. A ribavirina deverá ser interrompida caso se verifique uma das seguintes condições: (1) um doente sem doença car-ular significativa apresenta diminuição, confirmada, da hemoglobina para < 8,5 g/dl, (2) um doente com doença cardiovascular estabilizada mantém um valor de hemoglobina ≥ 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 aumen-icionalmente para 800 mg diárias de acordo com o parecer do médico assistente. No entanto, não se recomenda a retoma da dose inicial.

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 microgramma	Suspensão de Pegasys	Interrupção da combinação
em a de ilos			< 750 /mm³	< 500 /mm³	
em das tas			< 50.000 /mm³ > 25.000 /mm³		< 25.000 /mm³
lobina doença	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
a lobina ça a izada	diminuição ≥ 2 g/dl durante 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas de tratamento com dose reduzida			

ia de intolerância à ribavirina, o tratamento com Pegasys em monoterapia deverá prosseguir. *Função hepática:* É comum a ocorrência de flutuações dos valores alcoólicos dos 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 aos veri-o no início do tratamento (BL) em doentes tratados com Pegasys incluindo em doentes com resposta virológica. Nos ensaios clínicos realizados na hepatite C crónica, observa-s 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 e, 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 inicialmente reduzida para 135 grama. 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 spensão peripheral, a terapêutica deve ser interrompida (ver secção 4.4). Em doentes com hepatite B crónica, não é raro ocorrerem flutuações transitórias dos valores da ALT, por excedendo 10 vezes o limite superior normal, e que poderão reflectir a eliminação imunomediada de hepatócitos infectados. O tratamento não deve, normalmente, ser iniciado se ores da ALT forem >10 vezes o limite superior normal. Durante as flutuações da ALT, deve considerar-se a continuação do tratamento, com uma monitorização mais frequente da s) hepática. Se a dose de Pegasys for reduzida ou o tratamento suspenso, este poderá ser reiniciado após a redução das flutuações (ver secção 4.4). *Populações especiais: Idosos:* ento o ajuste da dose recomendada de 180 microgramma uma vez por semana, ao instituir a terapêutica com Pegasys em doentes idosos (ver secção 5.2). *Doentes com idade e 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, a a presença de álcool benzílico como excipiente (ver secções 4.3 e 4.4). *Doentes com comprometimento renal:* Em doentes com comprometimento renal grave, deve utilizar-se uma dose de 135 microgramma (ver secção 5.2). Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os doentes devem ser monitorizados e, caso ocorram reacções adver-verão ser efectuadas reduções da dose de Pegasys adequadas ao longo do tratamento. *Doentes com comprometimento hepático:* Pegasys revelou ser eficaz e seguro em doentes com e compensada (p. ex. Child-Pugh A). Pegasys não foi avaliado em doentes com cirrose descompensada (p. ex. Child-Pugh B ou C ou varizes esofágicas hemorrágicas) (ver sec-3). 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, respec-

ente

ação Modificada

ção	Grau de anomalia	Pontuação
alopatia	Inexistente	1
	Grau 1-2	2
	Grau 3-4*	3
	Ausente	1
	Ligeira	2
	Moderada	3
rubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
de SI = mmol/l	34-51	2
	>51	3
umina (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	>2,8	3
	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

tuação segundo Trey, Burns e Saunders (1966)

Contra-indicações. • Hipersensibilidade à substância activa, aos interferões alfa ou a qualquer um dos excipientes. • Hepatite auto-imune. • Insuficiência hepática grave ou cir-hepática descompensada. • Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico como excipiente (ver secção 4.4 sobre o álcool benzíli-• História clínica de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4). • O início da terapêutica Pegasys está contra-indicado 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 riba-a, caso Pegasys seja utilizado em combinação com ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. **4.4. Advertências e precauções ciais de utilização.** *Perturbações do foro Psiquiátrico e do Sistema Nervoso Central (SNC): Alguns doentes foram observados efeitos graves no SNC, em particular ssão, pensamentos suicidas e tentativa de suicídio, durante a terapêutica com Pegasys e após a interrupção da terapêutica, principalmente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Foram observados outros efeitos no SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes em relação a outras pessoas), confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de perturbação psiquiátrica. Se estes sintomas surgirem, o médi-co deve ter em conta a potencial gravidade destes efeitos indesejáveis e considerar a necessidade de instituição de terapêutica adequada. Se os sintomas do foro psiquiátrico persisti-rem ou se agravarem, ou se forem identificados pensamentos suicidas, recomenda-se a interrupção do tratamento com Pegasys e o acompanhamento do doente, com intervenção psi-quiátrica, se necessário. Em doentes com doença psiquiátrica grave ou com história clínica de doença psiquiátrica grave. Se o tratamento com Pegasys for considerado necessário em doentes com doença psiquiátrica grave, ou com história clínica de doença psiquiátrica grave, este apenas deve ser iniciado após estar assegurado o diagnóstico individual adequado e o controlo terapêutico da doença psiquiátrica. Caso Pegasys seja utilizado em combinação com a ribavirina, ver também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da riba-virina. 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 tratamento. Nos doentes com valores de ALT normais, a progressão da fibrose ocorre, em média, mais lentamente do que nos doentes com ALT elevadas. Este 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 de transmissão, etc. **Excipiente: Álcool benzílico: Pegasys está contra-indicado em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico** como excipiente. *Análises laboratoriais realizadas antes e no decurso da terapêutica.* Antes do início da terapêutica com Pegasys, recomenda-se a realização de análises huma-tológicas e bioquímicas de rotina em todos os doentes. Os seguintes valores podem ser considerados como valores iniciais válidos para o início do tratamento: - Contagem de plaque-tas ≥90 000/mm³; - Contagem absoluta de neutrófilos ≥1.500/mm³; - Função tiroideia controlada de forma adequada (TSH e T4). Após o início da terapêutica, devem realizar-se análi-ses hematológicas nas 2ª e 4ª semanas e análises bioquímicas na 4ª semana. No decurso da terapêutica deverá-se realizar análises adicionais periodicamente. Nos ensaios clínicos, o tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número total de glóbulos brancos e da contagem absoluta de neutrófilos (CAN), manifestando-se habitualmente nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento (ver secção 4.8). Foram pouco frequentes diminuições progressivas após 8 semanas de terapêutica. A diminuição da CAN foi reversível após redu-ção da dose ou suspensão da terapêutica (ver secção 4.2), atingindo o valor normal à 8ª semana, na maioria dos doentes e retornando os valores basais, em todos os doentes, após apro-ximadamente 16 semanas. O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número de plaquetas, retornando aos valores anteriores ao tratamento durante o período de obser-vação após o tratamento (ver secção 4.8). Nalguns casos, pode ser necessária a alteração da dose (ver secção 4.2). Nos ensaios clínicos, observou-se a ocorrência de anemia (hemo-globina < 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 secção 4.8, 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 notificada a ocorrência de alterações da função tiroideia ou o agravamento de distúrbios da tiróide preexistentes 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 nor-mais por meio de medicação. Caso o doente desenvolva sintomas clínicos consistentes com uma possível disfunção da tiróide, os níveis de TSH devem ser determinados no decurso da terapêutica (ver secção 4.8). Tal como acontece com outros interferões, observou-se hipoglicemia, hiperglicemia e diabetes mellitus em doentes tratados com Pegasys (ver secção 4.8). Os doentes com estes sintomas, que não possam ser controlados efectivamente com medicação, não devem iniciar a terapêutica com Pegasys em monoterapia nem a combinação *Sistema cardiovascular:* Hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e enfarte do miocárdio têm sido associados Pegasys/ribavirina. Os doentes que desenvolverem estes sintomas durante o tratamento e que não possam ser controlados com medicação, devem interromper a terapêutica com Pegasys ou com Pegasys/ribavirina. *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 terapêuti-ca com Pegasys. Se se observar agravamento da função cardiovascular a terapêutica deverá ser suspensa ou interrompida. Em doentes com doença cardiovascular, a anemia pode requer-er diminuição da dose ou interrupção da ribavirina (ver secção 4.2) *Função hepática:* Em doentes que apresentem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, deve-se interromper 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 interrompida (ver secções 4.2 e 4.8). 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 clí-nicos em doentes com VHB, tratados com Pegasys, a flutuação marcada das transaminases foi acompanhada por alterações ligeiras noutros parâmetros da função hepática, sem evidên-cia 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 tra-tamento suspenso, até redução da elevação das transaminases. Nos restantes casos, a terapêutica manteve-se inalterada. Recomenda-se a monitorização mais frequente da função hepá-tica, em todas as situações. *Hipersensibilidade:* Raramente, observou-se reacção de hipersensibilidade aguda grave (p.ex. urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) durante a terapêutica com interferão alfa. Se tal acontecer, a terapêutica deverá ser interrompida e deverá instituir-se imediatamente terapêutica adequada. As erupções cutâneas transitórias não exi-gem a interrupção do tratamento. *Doença auto-imune:* O desenvolvimento de auto-anticorpos e de distúrbios auto-imunes tem sido notificado 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 nas secções 4.4 e 4.8). *Febre/infecções:* Embora a febre possa estar associada ao síndroma gripal, frequentemente notificado durante a terapêutica com interferão, deverá excluir-se outras causas de febre persistente, particularmente infecções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), em especial em doentes com neutropenia. Durante o tratamento com os interferões alfa, incluindo Pegasys, foram notificadas infecções graves (bacterianas, virais e fúngicas). A terapêutica anti- infecciosa adequada deve ser iniciada de imediato e deve ser considerada a interrupção do trata-mento. *Alterações oculares:* Tal como acontece com outros interferões, foram notificados 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 devem ser imediatamente submeti-dos a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oftalmológicos periódicos durante a terapêutica com Pegasys, em doentes com alterações oculares pree-xistentes (p.ex. diabetes mellitus ou com retinopatia hipertensiva). O tratamento com Pegasys deverá ser interrompido em doentes que desenvolvam perturbações oftalmológicas ou nos quais estes efeitos se agravem. *Afecções pulmonares:* Tal como acontece com outros interferões alfa, durante a terapêutica com Pegasys foram notificados sintomas pulmonares, incluin-do dispneia, infiltrados pulmonar, pneumonia e pneumonite. Se existirem indícios de infiltrado pulmonar persistente ou inexplicado ou de insuficiência pulmonar o tratamento deverá ser interrompido. *Afecções da pele:* 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 interrupção 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 pos-sível sobreposição de toxicidade com Pegasys associado ou não a ribavirina. No estudo NR15961, a incidência de pancreatite e/ou acidose láctica em doentes concomitantemente trata-dos 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, possivelmen-te, 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 dida-nosina (ddI). Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia (ver secção 4.5). 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 interrompida se a sua pon-tuação na escala de Child-Pugh for igual ou superior a 7. Nos doentes co-infectados por VIH e VHC, os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança em indivíduos com contagem de células CD4 inferior a 200 cel/ml são limitados (N = 51). Por isso, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com contagem de células CD4 baixas. *Afecções dentárias e perio-dontais:* Em doentes a receber terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina foram notificadas afecções dentárias e periodontais, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente a secura da boca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca, durante o tratamento de longa duração com a combinação de Pegasys e ribavirina. Os doentes devem esco-var completamente os dentes duas vezes por dia e fazerem exames dentários regulares. Nalguns doentes podem também ocorrer vómitos. Os doentes devem ser aconselhados a lavar completamente a boca após o vómito, se esta reacção ocorrer. **4.5. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção.** Os estudos de interacção só foram realizados em adultos. A administração de 180 microgramma de Pegasys, uma vez por semana, durante 4 semanas, em indivíduos saudáveis do sexo masculino, não mostrou ter qualquer efeito no perfil farmacocinético da mefenitoína, dapsona, debrisoquina e da tolbutamida, 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. Num estudo de farmacocinética em 24 doentes infectados por VHC, a receber terapêutica de manutenção com metadona (dose mediana 95mg; intervalo de 30mg a 150mg) concomitante, o tratamento com 180 microgramma de Pegasys, sc, uma vez por semana, durante 4 semanas foi associado a valores médios de metadona 16% a 15% superiores aos basais. Descontinhece-se o significado clínico desta observação, contudo, nestes doentes devem ser monitorizados os sinais e sintomas de toxicidade da metadona. Deve ser considerado o risco de prolongamento do QTc, em particular nos doentes com uma dose elevada de metadona. *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 ava-liar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou stavudina). No entanto, devido à elevada varia-bilidade, os intervalos de confiança são muito alargados. A exposição plasmática à ribavirina pareceu não ser afectada pela administração concomitante de análogos dos nucleósidos ini-bidores da transcriptase reserva (NITRs). A co-administração de ribavirina e didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou ao seu metabolito activo (5'-bifosfato de dideo-xiadenosina) é aumentada, in vitro, quando a didanosina é co-administrada com a ribavirina. Foram notificados casos de insuficiência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite, e hiperlactacidemia/acidose láctica sintomática, com a adição da ribavirina. Foi notificada a exacerbação da anemia devida à ribavirina quando a zidovudina é parte do regi-me de tratamento do VIH, embora o mecanismo exacto ainda não seja conhecido. Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve considerar-se a substituição da zidovudina num regime de terapêutica antiretrovírica combinada se este já estiver estabelecido. Tal seria particularmen-te importante em doentes com história conhecida de anemia induzida por zidovudina. **4.6. Gravidez e aleitamento.** Não existem dados adequados sobre a utilização do peginterfe-rão alfa-2a em mulheres grávidas. Estudos realizados com interferão alfa-2a no animal revelaram toxicidade a nível da reprodutiva (ver secção 5.3) e desconhece-se o risco potencial para o ser humano. 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 medicamen-to são excretados no leite humano. O aleitamento deve ser interrompido 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 embrioletais significativos em todas as espécies animais expostas à ribavirina. A terapêutica com ribavirina está contra-indicada na mulher grávida. Deve ter-se extrema precaução em evitar a gravidez nas doentes do sexo feminino ou nas parceiras de doentes do sexo masculino tratados com Pegasys em combinação com ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil e os seus parceiros devem usar um método contraceptivo eficaz, cada um, durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Os doentes do sexo masculino e as suas parceiras devem usar um método contraceptivo eficaz, cada um, durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina. **4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.** Pegasys tem uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que desenvolvam vertigens, confusão, sonolência ou fadiga devem ser advertidos para evitar conduzir ou utilizar máquinas. **4.8. Efeitos indesejáveis.** *Experiência obtida nos ensaios clínicos.* **Hepatite C Crónica:** A frequência e gravidade das reacções adversas mais fre-quentemente notificadas com Pegasys são semelhantes às notificadas com o interferão alfa-2a (ver Tabela 4). As reacções adversas notificadas mais frequentemente com 180 microgra-ma de Pegasys foram de natureza ligeira a moderada, na maioria dos casos, e foram controladas sem necessidade de alterar a posologia ou interromper 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. Excepturando a pirexia, a frequência da maioria das reacções adversas notificadas nos doentes com HBC, tratados com Pegasys em monoterapia, foi considerávelmente inferior à frequência nos doentes infectados pelo VHC, tratados com Pegasys em monoterapia (ver Tabela 4). Durante os estudos, em 68% dos doentes tratados com Pegasys ocorreram aconte-cimentos adversos, em comparação com 53% dos doentes no grupo comparador tratado com lamivudina, tendo ocorrido acontecimentos adversos graves em 6% dos doentes tratados com Pegasys e em 4% dos doentes tratados com lamivudina. 5% dos doentes interromperam o tratamento com Pegasys, devido a acontecimentos adversos ou alterações laboratoriais, enquanto que menos de 1% dos doentes interromperam o tratamento com lamivudina, por estas razões. A percentagem dos doentes com cirrose, que interromperam o tratamento foi semelhante à percentagem da população global em cada grupo de tratamento. **Hepatite C Crónica e Co-infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana:** Nos doentes co-infec-tados por VHC e VIH, o perfil de acontecimentos clínicos adversos notificados com Pegasys em monoterapia ou em associação com a ribavirina, foi semelhante ao observado nos doen-tes mono-infectados por VHC. Em ≥ 1% a ≤ 2% dos doentes co-infectados por VHC-VIH, que receberam terapêutica de associação com Pegasys e ribavirina, foram notificados outros efeitos indesejáveis: hiperlactacidemia/acidose láctica, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, acufeno, dor faringotraringea, quelite, lipodistrofia adquirida e cromatúrica. O tra-tamento 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 con-tagem 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=51). A tabe-la 4 resume os efeitos indesejáveis notificados com Pegasys, em monoterapia, em doentes com HBC ou HCC e com Pegasys, em associação com a ribavirina, em doentes com HCC.

Tabela 4: Efeitos indesejáveis notificados com Pegasys em Monoterapia nos Doentes Infectados por VHB ou VHC, ou em Associação com a Ribavirina nos Doentes Infectados por VHC

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
Infecções e infestações		Infecção do tracto respiratório superior, bronquite, candidíase oral, herpes simples	Pneumonia, infecção cutânea	Endocardite, otite externa	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas			Neoplasia hepática		
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplásica
Doenças do sistema imunitário			Sarcoidose, tiroidite	Anafilaxia, lúpus eritematóse sistémico, artrite reumatóide	Púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidose diabética	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		Desidratação		

rbações do psiquiátrico	Depressão*, ansiedade, insónia*	Distúrbios emocionais, alterações do humor, agressividade, nervosismo, diminuição da libido	Pensamentos suicidas, alucinações	Suicídio, perturbação psicótica
ças do sistema so	Cefaleias, vertigens*, diminuição da concentração	Diminuição da memória, síncope, fraqueza, enxaqueca, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, tremores, alterações do paladar, pesadelos, sonolência	Neuropatia periférica	Coma, convulsões, paralisia facial
ões oculares		Visão turva, dor ocular, inflamação ocular, xeroftalmia	Hemorragia na retina	Neuropatia óptica, papiledema, Perda de visão alterações vasculares da retina, retinopatia, ulceração da córnea
ões do ouvido labirinto		Vertigens, otalgia	Perda da audição	
opatias		Taquicardia, palpitações, edema periférico		Enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilhação auricular, pericardite
ulopatias		Rubor	Hipertensão	Hemorragia cerebral
ças respiratórias, ças e do mediastino	Dispneia, Tosse	Dispneia de esforço, epistaxis, nasofaringite, congestão sinusal, congestão nasal, rinite, garganta inflamada	Sibilos	Pneumonite intersticial com desenlace fatal, embolia pulmonar
ças gastrointestinais	Diarreia*, Náuseas*, dor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceração oral, hemorragia gengival, glossite, estomatite, flatulência, boca seca	Hemorragia gastrointestinal	Úlcera gástrica, pancreatite
ões hepatobiliares			Disfunção hepática	Insuficiência hepática, colangite, esteatose hepática
ões dos tecidos pos e subcutâneas	Alopécia, dermatite, prurido, pele seca	Erupção cutânea, aumento da sudação, psoríase, urticária, eczema, afecções cutâneas, reacção de fotossensibilidade, suores nocturnos		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme
ões musculosquelé- dos tecidos conjuntivos	Mialgia, artralgia	Lombalgia, artrite, fraqueza muscular, dor óssea, dor cervical, dor músculoesquelética, cãibras musculares		Miosite
ças dos órgãos genitais ventia		Impotência		
rações gerais e ções no local ministração	Pirexia, arrepios*, dor*, astenia, fadiga, reacção no local de administração*, irritabilidade*	Dor torácica, síndroma do tipo gripal, mal-estar, letargia, afrontamentos, sede		
es complementares genéticos		Diminuição do peso		
dicações de intervenções ponadas com lesões ulcerações				Sobredosagem

reacções adversas foram frequentes (≥1/100 a <1/10) em doentes com HBC tratados com Pegasys em monoterapia.

es laboratoriais: O tratamento com Pegasys foi associado a valores laboratoriais anormais: aumento da ALT, aumento da bilirrubina, alterações dos valores dos electrólitos (hipo- na, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglicemia, hipoglicemia e triglicerídeos elevados (ver secção 4.4). Com a terapêutica de Pegasys, quer em monoterapia quer em combinação - ribavirina, verificou-se um aumento dos valores de ALT em até 2% dos doentes, que levaram à alteração da dose ou à interrupção do tratamento. O tratamento com Pegasys foi ado à diminuição dos valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia e hemoglobina) que, normalmente, melhoraram com a alteração da posologia do aos valores iniciais antes do tratamento em 4-8 semanas após a suspensão da terapêutica (ver secções 4.2 e 4.4). Observou-se neutropenia moderada (CAN: 0,749 - 0,5 x 10⁹/l) e (CAN: < 0,5 x 10⁹/l) em 24% (216/887) e 5% (41/887), respectivamente, dos doentes tratados com 180 microgramas de Pegasys e 1.000/1.200 miligramas de ribavirina durante nanas. *Anticorpos anti-interferão:* 1-5% dos doentes tratados com Pegasys desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-interferão. Como com os outros interferões, na hepatite B a foi observada uma incidência superior de anticorpos neutralizantes. No entanto, em nenhuma das patologias, este facto foi relacionado com a ausência de resposta terapêutica *e tiroideia:* O tratamento com Pegasys foi associado a alterações clinicamente significativas nos valores dos parâmetros laboratoriais da tiróide que exigiram intervenção clínica scção 4.4). A frequência das alterações observadas (4,9%) em doentes em tratamento com Pegasys/ribavirina (NV 15801) é semelhante à observada com outros interferões. *Valores doentes em doentes co-infectados por VHC e VIH:* Embora a toxicidade hematológica como neutropenia, trombocitopenia e anemia tenha ocorrido mais frequentemente nos doen- IC-VIH, a maioria dos casos puderam ser controlados por modificação da dose ou com a utilização de factores de crescimento; não foi frequente requerem a interrupção permatura amente. A diminuição de plaquetas para valores inferiores a 50 000/mm³ foi notificada em 10% e 8% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia e em combinação, res- amente. Anemia (hemoglobina < 10g/dl,) foi notificada em 7% e 14% dos doentes tratados em monoterapia ou com a terapêutica combinada, respectivamente.

Sobredosagem. Foram notificados casos de sobredosagem que envolveram a administração de duas injecções em dias consecutivos (em vez do intervalo semanal) até injecções durante 1 semana (ou seja, 1260 microgramas/semana). Nenhum destes doentes apresentou acontecimentos fora do vulgar, graves ou limitantes do tratamento. Nos ensaios clíni- carcinoma das células renais e da leucemia mielóide crónica foram administradas doses semanais até 540 e 630 microgramas, respectivamente. Os efeitos tóxicos limitantes da oram a fadiga, o aumento das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia, consistentes com a terapêutica com interferão.

IOPRIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Propriedades farmacodinâmicas. Grupo farmacoterapêutico: Agente imunoestimulante/citoquina, código ATC: L03A B11. A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxi- lenoglicol) com o interferão alfa-2a forma um interferão alfa-2a peguilado (peginterferão alfa-2a). Pegasys possui as propriedades antivírica e antiproliferativa *in vitro* caracteristi- v interferão alfa-2a. O interferão alfa-2a é um conjugado com bis-[monometoxi polietilenoglicol] com o grau de substituição de uma mole de polímero/mole de proteína. A massa ular média é de aproximadamente 60.000, da qual a fracção proteica constitui aproximadamente 26.000. Os níveis de ARN do VHC diminuem de forma bifásica nos doentes com te C que responderam 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, a que ue 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 icial, nos primeiros 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 os:* 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 ca consistente com hepatite crónica. O ensaio WV16240 recrutou doentes AgHBe positivos, enquanto o ensaio WV16241 recrutou doentes AgHBe negativos e anti-HBe positivos. ibos 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 pla- 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 samento, dos dois ensaios, são apresentadas na Tabela 5. No ensaio clínico WV16240, 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 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%) erentes tinham cirrose. Não se verificou diferença na taxa de resposta destes doentes em relação aos que não apresentavam fibrose avançada ou cirrose.

e 5: Resposta Serológica, Virológica e Bioquímica na Hepatite B Crónica

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

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

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

osta 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 amento, tinham uma probabilidade maior de apresentarem, também, uma melhoria histológica. Todos os doentes que completaram os ensaios clínicos de fase III foram elegíveis m 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 uração, 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 1241, a taxa de resposta do ADN-VHB e de normalização da ALT, 12 meses após o final do tratamento foi de 42% (41/97) e de 59% (58/99), respectivamente. **Hepatite C crónivisibilidade da resposta:** Consultar a Tabela 2 na secção 4.2. *Dose-resposta em monoterapia.* Numa comparação directa com a dose de 90 microgramas, a dose de 180 microgra- associada a um número superior de respostas virológicas mantidas em doentes com cirrose, mas num estudo em doentes não cirróticos obtiveram-se resultados muito seme- 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 êutica com interferão, com hepatite C crónica confirmada por níveis serológicos quantificáveis de ARN de VHC, níveis aumentados de ALT (com excepção do ensaio clínico 71) e biópsia hepática consistente com hepatite crónica. O ensaio NV15495 recrutou doentes especificamente com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 60%) ou transição rose (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 édio da contagem de células T CD4 era aproximadamente 500 cel/µl. Encontram-se a decorrer ensaios clínicos em doentes não-respondedores e em doentes que recidivaram. le as Tabelas 6, 7, 8 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 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 (limi- detecção de 100 cópias/ml equivalente a 50 Unidades internacionais/ml) e resposta mantida como amostra negativa, aproximadamente 6 meses após o final da terapêutica.

6: Resposta Virológica em Doentes Infectados por VHC

	Pegasys em Monoterapia				Pegasys em Terapêutica Combinada			
	Cirróticos e não cirróticos		Cirróticos		Cirróticos e não cirróticos			
	Estudos NV15498 + NV15497 + NV15801		Estudo NV15495		Estudo NV15842		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	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000 /1200 mg	Interferão alfa-2b 3 MUI e Ribavirina 1000 /1200 mg
	(N=701)	(N=478)	(N=87)	(N=88)	(N=436)	(N=453)	(N=444)	
da no final amento da mantida	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	
	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%	
	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	83%	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 mono-infectados por VHC, tratados com Pegasys em monoterapia e com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral basal e com base no genótipo, na carga viral basal e na resposta virológica rápida à 4ª semana, encontra-se resumida na Tabela 7 e na Tabela 8, respectivamente. Os resulta- dos do ensaio clínico NV15942 constituem o fundamento para a recomendação do regime terapêutico com base no genótipo, na carga viral basal e na resposta virológica à 4ª semana (ver as Tabelas 1, 7 e 8). A diferença entre os regimes terapêuticos não foi, em geral, influenciada pela presença/ausência de cirrose; assim, a recomendação terapêutica para os genóti- pos 1, 2 ou 3 é independente desta característica basal.

Tabela 7: Resposta Virológica Mantida, com base no Genótipo e na Carga Viral Basal, 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)
Baixa carga viral	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Elevada carga viral	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genótipo 2/3	84% (81/96)	91% (117/144)	79% (78/99)	88% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Baixa carga viral	85% (52/62)	93% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Elevada carga viral	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genótipo 4	(0/5)	(6/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Baixa carga viral= < 800.000 UI/mL: Elevada carga viral= > 800.000 UI/mL

** 180 mcg de Pegasys e 1.000/1.200 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 1.000/1.200 mg de ribavirina, 48 semanas vs. 180 mcg de Pegasys e 1.000/1.200 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 possibilidade de considerar a redução da duração do tratamento para 24 semanas, nos doentes infectados pelo genótipo 1 ou 4, foi avaliada com base na resposta virológica rápida manifestada observada nos doentes com uma resposta virológica rápida à 4ª semana, nos ensaios clínicos NV15942 e ML17131 (ver a Tabela 8).

Tabela 8: Resposta Virológica Mantida Baseada na Resposta Viral Rápida à 4ª Semana nos Genótipos 1 e 4 após a Terapêutica Combinada de Pegasys e Ribavirina em Doentes com VHC

	Ensaio clínico NR15942		Ensaio clínico ML17131
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 24 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 24 semanas
Genótipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (24/175)	77% (69/77)
Baixa carga viral	93% (25/27)	96% (17/45)	80% (52/65)
Elevada carga viral	75% (3/4)	88% (7/130)	58% (7/12)
Genótipo 1 sem RVR	24% (21/87)	43% (32/90)	-
Baixa carga viral	27% (12/44)	50% (9/24)	-
Elevada carga viral	21% (10/59)	41% (23/66)	-
Genótipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genótipo 4 sem RVR	(3/6)	(4/6)	-

Baixa carga viral= ≤ 800.000 UI/mL: Elevada carga vira= > 800.000 UI/mL

RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC não detectável) à 4ª semana e ARN do VHC não detectável à 24ª semana.

Apesar dos dados serem limitados, estes indicam que a redução da duração do tratamento para 24 semanas pode estar associada a um risco acrescido de recidiva (ver a Tabela 9)

Tabela 9: Recidiva da Resposta Virológica obtida no Final do Tratamento, na População com uma Resposta Virológica Rápida:

	Ensaio clínico NV15942		Ensaio clínico NV15801
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 24 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas
Genótipo 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Baixa carga viral	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Elevada carga viral	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genótipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

A maior eficácia do Pegasys comparativamente com a do interferão alfa-2a foi também demonstrada em termos da resposta histológica, incluindo em doentes com cirrose e/ou co-infec- tados por VHC e VIH. *Doentes co-infectados por VHC e VIH:* A resposta virológica nos doentes co-infectados por VHC e VIH tratados com Pegasys em monoterapia e com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral pré-tratamento, está resumida na Tabela 10, abaixo

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

	Ensaio clínico NV15961		
	Interferão alfa-2a 3 MUI e Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys 180 mcg e Placebo 48 semanas	Pegasys 180 mcg e 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)
Baixa carga viral	19 (18/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Elevada carga viral	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genótipo 2/3	20% (18/89)	26% (32/90)	62% (59/95)
Baixa carga viral	27% (18/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Elevada carga viral	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Baixa carga viral= ≤ 800.000 UI/mL: Elevada carga vira= > 800.000 UI/mL

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

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

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

Doentes infectados por VHC e com ALT normal: No ensaio clínico NR16071 os doentes infectados por VHC, com valores de ALT normais, foram aleatorizados para receber 180 micro- grama/semana de Pegasys e 800 miligrama/dia de ribavirina, durante 24 ou 48 semanas, seguidas de um período de observação, sem tratamento, de 24 semanas; ou para o grupo de doentes que não recebeu tratamento, e foram monitorizados durante 72 semanas. As RVMs notificadas nos grupos de tratamento deste ensaio foram semelhantes às notificadas nos gru- pos correspondentes do ensaio NV15942. **5.2. 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 dis- tribuição no estado de equilíbrio (Vd) de 6 a 14 litros, no ser humano, após administração intravenosa. Nos estudos de balanço de massa, distribuição tecidular e autoradiolumiografia de corpo inteiro, realizados no rato, verifica-se que o peginterferão alfa-2a parece ficar confinado à corrente sanguínea e no fluído extracelular, tal como se pode verificar pelo volume de dis- tribuição no estado de equilíbrio (Vd) de 6 a 14 litros, no ser humano, após administração intravenosa. Nos estudos de balanço de massa, distribuição tecidular e autoradiolumiografia de corpo inteiro, realizados no rato, verifica-se que o peginterferão alfa-2a encontra-se predominantemente na

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copegus 200 mg comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 miligramas de ribavirina. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. 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).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. 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 peginterferão alfa-2a ou com o interferão alfa-2a. Copegus não deve ser utilizado em monoterapia. A combinação de Copegus com peginterferão alfa-2a ou com interferão alfa-2a está indicada em doentes adultos com positividade do ARN do VHC no soro, incluindo doentes com cirrose compensada (ver secção 4.4). A combinação com peginterferão alfa-2a está também indicada em doentes co-infectados por VIH, clinicamente estáveis, incluindo doentes com cirrose compensada (ver secção 4.3). Os regimes combinados estão indicados em doentes não tratados previamente bem como em doentes com resposta prévia à terapêutica com interferão alfa, mas que recidivaram após a paragem do tratamento. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do peginterferão alfa-2a ou do interferão alfa-2a para obter mais informações específicas sobre a prescrição destes medicamentos.

4.2. 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 revestidos por película de Copegus são administrados por via oral em duas tomas (de manhã e à noite) com alimentos. Devido ao potencial teratogéneo da ribavirina, os comprimidos não devem ser partidos nem esmagados. **Posologia**. Copegus é usado em combinação com o peginterferão alfa-2a ou com o interferão alfa-2a. A dose exacta e a duração do tratamento dependem do interferão utilizado. Consultar também o RCM do peginterferão alfa-2a ou do interferão alfa-2a para obter mais informações sobre a posologia e a duração do tratamento quando o Copegus se utiliza em combinação com um destes medicamentos. *Posologia em combinação com o peginterferão alfa-2a: Dose a administrar:* A dose recomendada de Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a sob a forma de solução injectável depende do genótipo viral e do peso corporal do doente (ver a Tabela 1). *Duração do tratamento:* A duração da terapêutica combinada com peginterferão alfa-2a depende do genótipo viral. Os doentes infectados por VHC genótipo 1, com o ARN do VHC detectável à 4ª semana, devem fazer 48 semanas de terapêutica, independentemente da carga viral pré-tratamento. Pode ser considerado o tratamento com a duração de 24 semanas, nos doentes infectados por: - genótipo 1, com baixa carga viral (LVL) basal (≤ 800 000 UI/mL) ou genótipo 4 que apresentem o ARN do VHC negativo à 4ª semana e em que este continue negativo à 24ª semana. Contudo, o tratamento com a duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco acrescido de recidiva, em relação ao tratamento com a duração de 48 semanas (ver 5.1). Nestes doentes deve ser considerada a tolerabilidade à terapêutica combinada, bem como outros factores de prognóstico, como o grau de fibrose, na decisão sobre a duração do tratamento. A redução da duração do tratamento nos doentes com genótipo 1 e elevada carga viral (HVL) basal (>800 000 UI/ml), que apresentem o ARN do VHC negativo à 4ª semana e em que este continue negativo à 24ª semana, deve ser considerada ainda com mais cuidado, uma vez que os dados disponíveis são limitados e sugerem que a redução do tratamento pode ter um impacto negativo, significativo, na resposta virológica mantida. Os doentes infectados por VHC genótipo 2/3, independentemente da carga viral pré-tratamento, devem fazer 24 semanas de terapêutica (ver a Tabela 1). Os dados disponíveis nos doentes infectados pelo genótipo 5 ou 6 são limitados, pelo que se recomenda a terapêutica combinada com 1000/1200 mg de ribavirina, durante 48 semanas.

Tabela 1: Recomendações Posológicas para a Terapêutica Combinada de Copegus e Peginterferão alfa-2a nos Doentes com VHC

Genótipo	Dose Diária de Copegus	Duração do tratamento	Nº de comprimidos de 200/400 mg
Genótipo 1 LVL	<75 kg = 1000 mg	24 semanas ou	5 x 200 mg (2 de manhã, 3 à noite)
com RVR*	≥75 kg = 1200 mg	48 semanas	6 x 200 mg (3 de manhã, 3 à noite)
Genótipo 1 HVL	<75 kg = 1000 mg	48 semanas	5 x 200 mg (2 de manhã, 3 à noite)
com RVR*	≥75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 de manhã, 3 à noite)
Genótipo 4	<75 kg = 1000 mg	24 semanas ou	5 x 200 mg (2 de manhã, 3 à noite)
com RVR*	≥75 kg = 1200 mg	48 semanas	6 x 200 mg (3 de manhã, 3 à noite)
Genótipo 1 ou 4	<75 kg = 1000 mg	48 semanas	5 x 200 mg (2 de manhã, 3 à noite)
sem RVR*	≥75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 de manhã, 3 à noite)
Genótipo 2/3	800 mg	24 semanas	4 x 200 mg (2 de manhã, 2 à noite) ou 2 x 400 mg (1 de manhã, 1 à noite)

*RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC não detectável) à 4ª semana e ARN do VHC não detectável à 24ª semana;
LVL = ≤ 800.000 UI/mL; HVL = > 800.000 UI/mL

Co-infecção por VHC e VIH: A dose recomendada de Copegus é de 800 miligramas, por dia, durante 48 semanas, em combinação com 180 microgramas de peginterferão alfa-2a, uma vez por semana, independentemente do genótipo. Não foi estudada a segurança e eficácia da terapêutica combinada com doses de ribavirina superiores a 800 miligramas diárias, nem com uma duração inferior a 48 semanas. *Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta:* A resposta virológica precoce, na semana 12, definida como diminuição de 2 log da carga viral ou como níveis não quantificáveis de ARN do VHC, demonstrou permitir prever a obtenção de resposta mantida (ver a Tabela 2).

Tabela 2: Valor Preditivo de Resposta Virológica na Semana 12 para o Regime Posológico Recomendado durante a Terapêutica Combinada de Copegus e peginterferão alfa-2a

Genótipo	Negativa			Positiva		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta mantida	Valor preditivo	Resposta na semana 12	Resposta mantida	Valor preditivo
Genótipo 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genótipo 2 e 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Os doentes co-infectados por VHC e VIH, tratados com peginterferão alfa-2a em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100 % (130/130) ou 98 % (83/85), respectivamente). Em doentes co-infectados 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 2/3. *Posologia em combinação com o interferão alfa-2a: Dose a administrar:* A dose recomendada de Copegus em combinação com interferão alfa-2a sob a forma de solução injectável depende do peso corporal do doente (ver a Tabela 3). *Duração do tratamento:* Os doentes devem ser tratados com a terapêutica combinada com interferão alfa-2a durante pelo menos seis meses. Os doentes com infecções pelo VHC 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 ser em conta outros factores de prognóstico (tais como carga viral elevada no início do tratamento, sexo masculino, idade > 40 anos e evidência de fibrose em ponte).

Tabela 3: Recomendações Posológicas de Copegus em Combinação com o Interferão alfa-2a

Peso do doente (Kg)	Dose diária de Copegus	Duração do tratamento	Número de comprimidos de 200 mg
≤75	1000 mg	24 ou 48 semanas	5 (2 de manhã, 3 à noite)
≥75	1200 mg	24 ou 48 semanas	6 (3 de manhã, 3 à noite)

Ajuste posológico em caso de reacções adversas: Para mais informações sobre o ajuste posológico e suspensão do tratamento com peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a consultar o RCM destes medicamentos. Se ocorrerem reacções adversas graves ou alterações dos parâmetros laboratoriais no decurso da terapêutica com Copegus e peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a, deve proceder-se ao ajuste posológico de cada fármaco, até a reacção adversa desaparecer. Nos ensaios clínicos estabeleceram-se normas para o ajuste posológico (ver Normas de Ajuste Posológico para o Controlo da Anemia Resultante do Tratamento, Tabela 4). Se a intolerância persistir após o ajuste posológico, pode ser necessário descontinuar o tratamento com Copegus ou de Copegus e peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a.

Tabela 4: Normas de Ajuste Posológico para o Controlo da Anemia Resultante do Tratamento

Valores laboratoriais	Reduzir apenas a dose de Copegus para 600 mg/dia* se	Descontinuar Copegus se **
Hemoglobina em doentes sem doença cardíaca	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina em 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 reduzida para 600 mg diárias, tomam um comprimido de 200 mg de manhã e dois comprimidos de 200 mg ou um comprimido de 400 mg, à noite. ** Se a alteração 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 para doses superiores.

Populações especiais. *Utilização na disfunção 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 disfunção 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, quer efectuem 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 disfunção renal se desenvolver no decurso da terapêutica) com extrema precaução e deve proceder-se à monitorização intensiva da concentração de hemoglobina, introduzindo medidas correctivas durante o período de tratamento, se tal for necessário (ver secção 4.4 e secção 5.2). *Utilização na disfunção hepática:* A função hepática não afecta a farmacocinética da ribavirina (ver secção 5.2). Por conseguinte, não é necessário o ajuste posológico de Copegus em doentes com disfunção hepática. A utilização de peginterferão alfa-2a e de interferão alfa-2a está contra-indicada em doentes com cirrose descompensada e outras formas graves de disfunção hepática. *Utilização em doentes idosos com idade superior a 65 anos:* Parece não existir um efeito significativo da idade na farmacocinética da ribavirina. No entanto, tal como acontece em doentes mais novos, a função renal deve ser avaliada antes da administração de Copegus. *Utilização em doentes com idade inferior a 18 anos:* O tratamento com Copegus não é recomendado em crianças e adolescentes (< 18 anos), devido a dados insuficientes da segurança e eficácia da associação com o peginterferão alfa-2a e com o interferão alfa-2a.

4.3- Contra- Indicações.

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

- hipersensibilidade à ribavirina ou a qualquer um dos excipientes
- mulheres grávidas (ver secção 4.4). 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 secção 4.6)
- história prévia de doença cardíaca grave, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada, nos seis meses anteriores
- disfunção hepática grave ou cirrose descompensada
- hemoglobinopatias (como por exemplo talassemia, drepanocitose).
- o início da terapêutica com peginterferão alfa-2a está contra-indicado em doentes co-infectados por VHC e VIH, com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6 (consultar o RCM do peginterferão alfa-2a para mais informação sobre a avaliação da pontuação na escala de Child-Pugh).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização.

Perturbações do foro Psiquiátrico e do Sistema Nervoso Central (SNC): Nalguns doentes foram observados efeitos graves no SNC, em particular depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante a terapêutica com Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a e após a descontinuação da terapêutica, principalmente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Foram observados outros efeitos no SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes em relação a outras pessoas), confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de perturbação psiquiátrica. Se estes sintomas surgirem, o médico deve ter em conta a potencial gravidade destes efeitos indesejáveis e considerar a necessidade de instituição de terapêutica adequada. Se os sintomas do foro psiquiátrico persistirem ou se agravarem, ou se for identificada ideação suicida, recomenda-se a descontinuação do tratamento com Copegus e peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se necessário. Em doentes com doença psiquiátrica grave ou com história clínica de doença psiquiátrica grave: Se o tratamento com Copegus, em combinação com peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a, for considerado necessário em doentes com doença psiquiátrica grave, ou com história clínica de doença psiquiátrica grave, este apenas deve ser iniciado após estar assegurado o diagnóstico individual adequado e o controlo terapêutico da doença psiquiátrica. Para mais informações sobre advertências e precauções de utilização do peginterferão alfa-2a ou do interferão alfa-2a consulte o RCM destes medicamentos. 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 tratamento. Nos doentes com valores de ALT normais, a progressão da fibrose ocorre, em média, mais lentamente do que nos doentes com ALT elevadas. Este facto deve ser considerado conjuntamente com os outros factores que influenciam a decisão de tratar, ou não, como genótipo do VHC, a idade, a presença de manifestações extrahepáticas, o risco de transmissão, etc. **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 teórica dos métodos contraceptivos e das possíveis consequências de uma gravidez caso esta ocorra durante o tratamento com ribavirina. Para informação sobre a monitorização laboratorial da gravidez ver Análises laboratoriais. **Carcinogenicidade:** A ribavirina revela-se mutagénica em alguns ensaios de genoloxidade *in vivo* e *in vitro*. Não se pode excluir a existência de um potencial efeito carcinogénico da ribavirina (ver secção 5.3). **Hemólise e sistema cardiovascular:** Observou-se uma diminuição da hemoglobina para valores < 10 g/dl em 15% dos doentes tratados durante 48 semanas com 1000/1200 mg de Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a e em 19% dos doentes tratados com Copegus em combinação com Interferão alfa-2a. Quando se combinaram 800 mg de Copegus e peginterferão alfa-2a durante 24 semanas, 3% dos doentes apresentaram uma diminuição dos níveis da hemoglobina para valores < 10 g/dl. O risco de desenvolver anemia é superior na população feminina de doentes. Embora a ribavirina não tenha efeitos cardiovasculares directos, a anemia associada ao Copegus pode desencadear alterações da função cardíaca, exacerbação dos sintomas de doença coronária, ou ambos. Assim, Copegus deve ser administrado com precaução em doentes com doença cardíaca prévia. Deve-se proceder à avaliação da função cardíaca 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 secção 4.2).

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 (principalmente as supraventriculares) habitualmente respondam à terapêutica convencional, pode ser necessário suspender a ribavirina. **Hipersensibilidade aguda:** Se se desenvolver uma reacção aguda de hipersensibilidade (como urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia), Copegus deve ser imediatamente suspenso e deve instituir-se terapêutica médica adequada. O aparecimento transitório de exantema não justifica a interrupção do tratamento. **Função hepática:** Em doentes que apresentem 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 dos níveis de ALT é progressivo e clinicamente significativo, apesar da redução da dose, ou quando este é acompanhado pelo aumento da bilirrubina directa, deve-se suspender a terapêutica. **Disfunção renal:** A farmacocinética da ribavirina encontra-se alterada em doentes com disfunção renal devido à diminuição da depuração aparente que se verifica nestes doentes (ver secção 5.2). Por conseguinte, recomenda-se a avaliação da função renal de todos os doentes antes de iniciar a terapêutica com Copegus, de preferência através do cálculo 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 do Copegus neste grupo de doentes para estabelecer recomendações quanto ao ajuste da dose. A terapêutica com Copegus 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 frequente da concentração da hemoglobina introduzindo medidas correctivas, se tal for necessário (ver secção 4.2 e secção 5.2). **Alterações oculares:** Copegus é utilizado em terapêutica combinada com os interferões alfa. Com a terapêutica combinada com os interferões alfa foram notificados casos raros 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. 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 deverão ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Em doentes com alterações oculares preexistentes (por ex. diabetes mellitus ou com retinopatia hipertensiva) recomendam-se exames oftalmológicos periódicos durante a terapêutica combinada com os interferões alfa. A terapêutica combinada com interferões alfa deve ser interrompida nos doentes que desenvolverem perturbações oftalmológicas ou nos doentes em que estes efeitos se agravem. **Co-infecção por VIH e VHC:** Recomenda-se a consulta dos Resumos das Características dos Medicamentos anti-retrovirais, 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 peginterferão alfa-2a 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). Doentes com hepatite C crónica infectados pelo VIH e em tratamento com HAART *(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)* podem apresentar risco aumentado de desenvolver efeitos adversos graves (como por exemplo acidose láctica, neuropatia periférica, pancreatite). Doentes co-infectados e com cirrose avançada em tratamento com HAART podem também apresentar um risco aumentado de desenvolver descompensação hepática e possível morte, quando tratados com Copegus em combinação interferões. 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). Por conseguinte, deve ter-se precaução ao associar peginterferão alfa-2a e Copegus à HAART (ver secção 4.5). Os doentes co-infectados devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento, sendo avaliada a pontuação na escala de Child-Pugh. O tratamento deve ser imediatamente descontinuado se se atingir uma pontuação Child-Pugh ≥ 7. A administração concomitante de Copegus e didanosina não é recomendada devido ao risco de toxicidade mitocondrial (ver secção 4.5). Adicionalmente a administração concomitante de Copegus e estavudina deve ser evitada para limitar o risco de exacerbação da toxicidade mitocondrial. Os doentes a receber terapêutica combinada com Copegus e interferão alfa (convencional e pegulado) e zidovudina podem apresentar um risco acrescido de desenvolverem anemia. **Análises laboratoriais:** Todos os doentes devem efectuar as análises hemológicas e bioquímicas habituais antes do início da terapêutica (contagem de células sanguíneas completa e diferencial com 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 em combinação com o peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a, os seguintes valores laboratoriais:

Hemoglobina	≥ 12 g/dl (mulheres); ≥13 g/dl (homens)
Plaquetas	≥ 90 000/mm³
Contagem de neutrófilos	≥ 1500/mm³

Os dados sobre a eficácia e segurança em doentes co-infectados por VIH e VHC e com contagem de células CD4 abaixo das 200 cel/µl, são limitados (N = 51). Assim, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com contagem de células CD4 baixas. 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 4 meses seguintes à sua conclusão. As parceiras de doentes do sexo masculino devem efectuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. O ácido úrico pode aumentar com Copegus devido à hemólise pelo que o desenvolvimento de gota deve ser cuidadosamente monitorizado nos doentes com predisposição. **Afecções dentárias e periodontais:** Em doentes a receber terapêutica combinada com Copegus e peginterferão alfa-2a foram notificadas afecções dentárias e periodontais, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente a secura da boca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca, durante o tratamento de longa duração com a combinação de Copegus e peginterferão alfa-2a. Os doentes devem escovar completamente os dentes duas vezes por dia e fazerem exames dentários regulares. Nalguns doentes podem também ocorrer vómitos. Os doentes devem ser aconselhados a lavar completamente a boca após o vómito, se esta reacção ocorrer.

4.5. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção.

Realizaram-se estudos de interacção com a ribavirina em combinação com peginterferão alfa-2a, interferão alfa-2b e antiácidos. As concentrações da ribavirina são similares quando esta é administrada isoladamente ou concomitantemente com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2a. 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 pela ribavirina. Por conseguinte, é mínimo o potencial para a ocorrência de interacções com as enzimas do citocromo P450. *Antiácidos:* A biodisponibilidade de 600 miligramas de ribavirina diminuiu com a co-administração de um antiácido contendo magnésio, alumínio e meticone; a AUC∞ 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 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 com estavudina possa conduzir ao aumento da viremia do VIH. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização frequente 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 co-administração de ribavirina e didanosina não é recomendada. *In vitro*, a exposição à didanosina ou ao seu metabolito activo (5 trifosfato de dideoxiadenosina) está aumentada, quando a didanosina é co-administrada com a ribavirina. Foram notificados casos de insuficiência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite, e hiperlactacidemia/acidose láctica sintomática, com a utilização da ribavirina. *Doentes co-infectados por VHC e VIH:* Não foi observada evidência aparente 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 nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). 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 nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs).

4.6. Gravidez e aleitamento.

Dados pré-clínicos: A ribavirina demonstrou potencial teratogénico e/ou embrioletal 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 gastrointestinal. A incidência e gravidade dos efeitos teratogénicos aumentam 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 secção 4.3 e secção 4.4). Deve ter-se extrema precaução de 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 4 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 4 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 ter-se extrema precaução a fim de 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 utilizada na prática 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 7 meses seguintes à sua conclusão. Deve ser realizado um teste de gravidez 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 cedência 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.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de Copegus sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. No entanto, a peginterferão alfa-2a e o interferão alfa-2a utilizados em combinação com Copegus podem exercer efeitos sobre essa capacidade. Para mais informação consultar o RCM do peginterferão alfa-2a e do interferão alfa-2a.

4.8. Efeitos indesejáveis.

Para mais informações consulte o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa-2a ou do interferão alfa-2a. Os acontecimentos adversos notificados em doentes em tratamento com Copegus em combinação com interferão alfa-2a são essencialmente semelhantes aos notificados com Copegus em combinação com peginterferão alfa-2a. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. **Hepatite C Crónica:** Os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente com Copegus em combinação com 180 microgramas de peginterferão alfa-2a foram, na maior parte dos casos, de natureza ligeira a moderada e foram controlados sem necessidade de alterar a dose ou descontinuar a terapêutica. **Hepatite C Crónica e Co-infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.** Nos doentes co-infectados por VHC e VIH, o perfil de acontecimentos clínicos adversos notificados com peginterferão alfa-2a em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, foi semelhante ao observado nos doentes mono-infectados por VHC. Nos doentes co-infectados por VHC-VIH a receberem terapêutica combinada com Copegus e peginterferão alfa-2a, foram notificados outros efeitos indesejáveis em ≥ 1% a < 2% dos doentes: hiperlactacidemia/acidose láctica, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, acufeno, dor laringotraqueal, quinsite, lipodistrofia adquirida e cromatúria. O tratamento com peginterferão alfa-2a 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 peginterferão alfa-2a 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=51) (ver RCM do peginterferão alfa-2a). A Tabela 5 apresenta os efeitos indesejáveis notificados nos doentes que receberam terapêutica combinada com Copegus e peginterferão alfa-2a ou interferão alfa-2a.

Tabela 5. Efeitos Indesejáveis Notificados com a Terapêutica Combinada com Copegus e Peginterferão alfa-2a nos Doentes Infectados por VHC

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
Infecções e infestações		Infecção do tracto respiratório superior, bronquite, candidíase oral, herpes simplex	Infecções do tracto respiratório inferior, infecção do tracto urinário, infecção cutânea	Endocardite, otite externa	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas			Neoplasia hepática maligna		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia, anemia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplásica
Doenças do sistema imunitário			Sarcoidose, tiroidite	Analiaxia, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide	Púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia				
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão, insónia	Distúrbios emocionais, alterações do humor, ansiedade, agressividade, nervosismo, diminuição da libido	Ideação suicida, alucinações, fúria	Suicídio, perturbação psicótica	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, vertigens, diminuição da concentração	Diminuição da memória, síncope, fraqueza, enxaqueca, hipoestesia, hiperestesia, parestesia tremores, alterações do paladar, pesadelos, sonolência	Neuropatia periférica perda de audição	Coma, convulsões, paralisia facial	