VOLUME 4
01/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Janeiro > Abril 2008
ISSN 1646-3633

Optimização de uma técnica de diagnóstico e genotipagem de rotavírus

/07

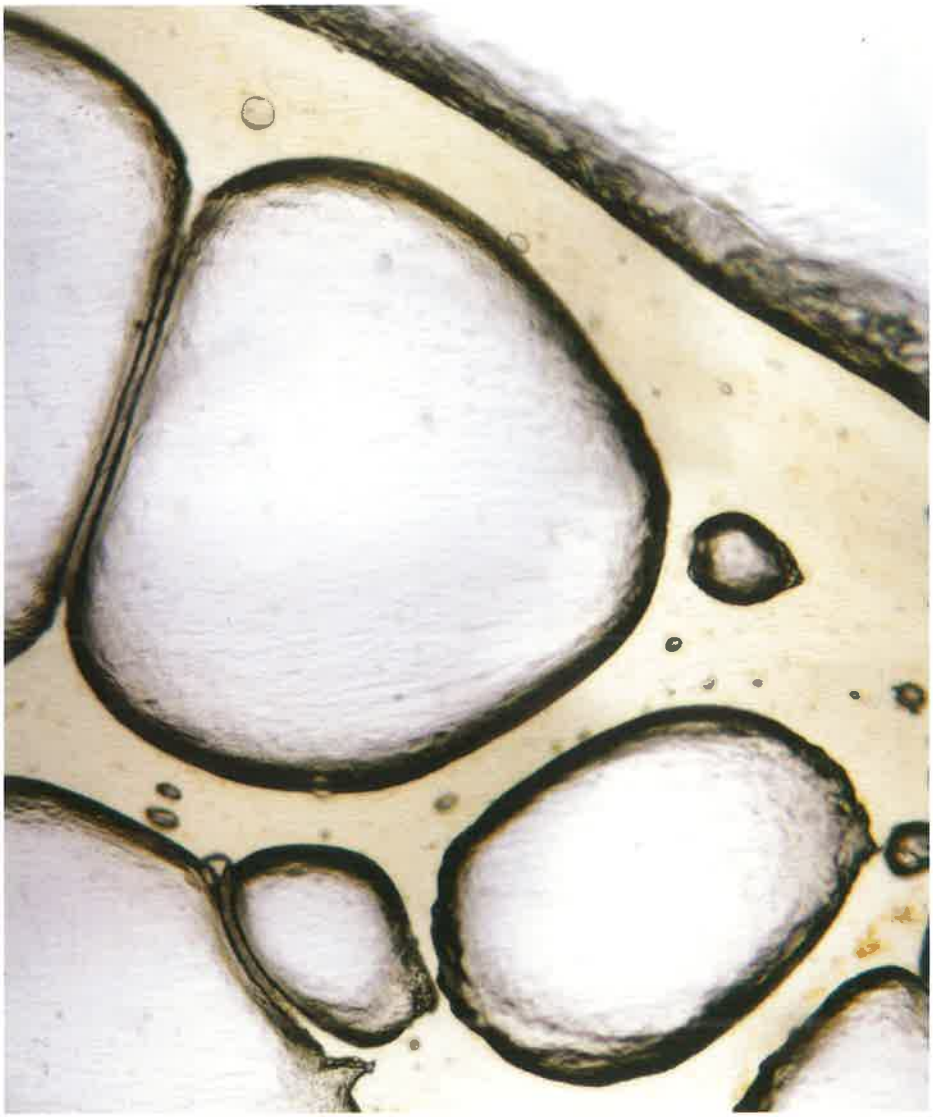
/12 Seroprevalência da hepatite A em infectados por vírus da imunodeficiência humana

/17 Infecção pelo VIH e Alcoolismo

/21 Febre Escaronodular com necrose cutânea – a propósito de um caso clínico

/25 Doença Linfoproliferativa polimórfica associada ao vírus de Epstein-Barr nos estados de imunodeficiência. A propósito de um caso clínico.

/29 Meningite por *Streptococcus viridans* após punção lombar



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

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 4, N.º 1, Janeiro > Abril de 2008 | 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. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde - SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa e página 04 - ©iStockphoto.com/Karl Dolenc
página 13 - ©iStockphoto.com/Lise Gagne
página 18 - ©iStockphoto.com/yurok
página 31 - ©iStockphoto.com/Jakub Semeniuk

/ 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. Dr. Kamal Mansinho
Vice-Presidente - Prof. Doutora Teresa Marques
Secretário - Dr. Fernando Maltez
Tesoureiro - Dr. Fernando Borges
Vogal - Prof. Doutor Francisco Antunes

/ Assembleia-Geral
Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Vice-Presidente - Dra. Helena Coelho
Secretário - Dra. Valquíria Alves

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Vice-Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vogal - Dra. Maria da Graça Carvalho Ribeiro

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Dr. Fernando Maltez
Prof. Doutor Francisco Antunes
Dr. Germano do Carmo
Dra. Helena Ramos
Prof. Doutor Henrique Lecour
Prof. Dr. Kamal Mansinho
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Prof. Doutora Teresa Marques

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Prof. Doutor Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Dr. J. Mello Vieira (Lisboa)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional
Prof. Dr. André Villela Lomar (Brasil)
Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

03/RPDI
Janeiro > Abril de 2008 / Vol. 4 > N.º 1



EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 As Doenças Infecciosas e a Microbiologia Clínica: desafios e oportunidades
/ Kamal Mansinho

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

07 Optimização de uma técnica de diagnóstico e genotipagem de rotavírus
/ L. A. Santos / H. Rebelo-de-Andrade

12 Seroprevalência da hepatite A em infectados por vírus da imunodeficiência humana
/ E. Valadas / S. Sousa / F. Antunes

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

17 Infecção pelo VIH e Alcoolismo
/ R. Margalho / N. Marques / J. Oliveira / L. Malcata / Saraiva da Cunha / Meliço-Silvestre

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

21 Febre Escaronodular com necrose cutânea – a propósito de um caso clínico
/ Susana Lemos Cabral / Nuno Devesa / J. Saraiva da Cunha / A. Meliço-Silvestre / Jorge Pimentel

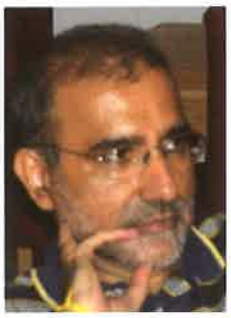
25 Doença Linfoproliferativa polimórfica associada ao vírus de Epstein-Barr nos estados de imunodeficiência. A propósito de um caso clínico.
/ A. Mingo / A. P. Fidalgo / L. Almeida / A. P. Proença / I. Mendonça

29 Meningite por *Streptococcus viridans* após punção lombar
/ Nuno Catorze / Eugénia Silva / Luísa Cabral

32 Agenda / *Notebook*
33 Fórum
34 Regulamento da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

EDITORIAL / *EDITORIAL*

As Doenças Infecciosas e a Microbiologia Clínica: desafios e oportunidades



/ **Kamal Mansinho**
Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

As Doenças Infecciosas, pela complexidade epidemiológica das suas condicionantes, representam um desafio crescente para a humanidade. As doenças (re)-emergentes e a eclosão de resistência aos antimicrobianos favorecidas, principalmente, pelas modificações das características demográficas das populações, pelos factores socioeconómicos, pela má utilização de antimicrobianos, pelas viagens e pelas alterações climáticas contribuem, no seu conjunto, para a crescente pressão sobre os sistemas de saúde, sobre a investigação e sobre os profissionais de saúde responsáveis pelo diagnóstico, tratamento e prevenção das infecções.

Paralelamente, assiste-se a profundas modificações na organização, no financiamento e nos critérios de rendibilização dos serviços numa tentativa pró-activa de acompanhar as necessidades crescentes e em rápida transformação.

No que diz respeito à Microbiologia Clínica, as preocupações referentes à racionalização dos recursos e à relação custo-efectividade dos procedimentos têm favorecido iniciativas como a maior concentração de recursos técnicos e a centralização geográfica dos centros de diagnóstico. Questiona-se a conciliação da filosofia de alguns destes modelos de organização com a necessidade de preservar competências específicas, repertório de oferta de exames microbiológicos e qualidade de serviços de diagnóstico descentralizados, num País tão heterogéneo e perante a ameaça da (re)-emergência natural ou provocada de agentes microbianos.

De igual modo, os Serviços de Doenças Infecciosas estão a experimentar novos modelos organizativos de prestação assistencial, num cenário de procura crescente que resulta da complexidade das doenças infecciosas, dos progressos registados no âmbito do diagnóstico e da terapêutica, do efeito cumulativo do aumento de sobrevivência humana com patologias crónicas (associadas ou não com outras comorbilidades), dos transplantados, dos imunodeprimidos e do envelhecimento da população.

Assiste-se a avanços significativos e estimulantes no domínio da Microbiologia Clínica – muitos deles resultantes do desenvolvimento da biologia molecular e da genética – que permitem a identificação de novos agentes, a melhor compreensão da patogénese das doenças microbianas agudas e crónicas (incluindo as neoplasias induzidas por vírus e outros agentes microbianos) e a aplicação de técnicas mais rápidas e sensíveis para o diagnóstico laboratorial.

Por sua vez, a prática clínica das Doenças Infecciosas não depende apenas da interpretação judiciosa da informação fornecida pelo laboratório, mas também do conhecimento das suas limitações qualitativas e quantitativas e do respectivo grau de precisão, de acordo com o enquadramento epidemiológico e clínico do doente.

O impacto da integração e da articulação harmoniosas dos saberes e das competências dos especialistas de Doenças Infecciosas e de Microbiologia Clínica vai muito para além do diagnóstico etiológico da doença do ponto de vista individual. A aplicação das novas tecnologias de informação, como elemento integrador e de análise dos dados mais

relevantes, contribui para reforçar e amplificar a eficiência dos sistemas de vigilância epidemiológica, para uma melhor compreensão da genética microbiana e do hospedeiro e para a investigação e desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e de novas estratégias de prevenção, incluindo as vacinas.

Neste sentido, a formação integrada dos futuros especialistas de Doenças Infecciosas e de Microbiologia Clínica é uma questão simultaneamente complexa e fulcral, já que estas duas disciplinas são interdependentes uma da outra.

O progresso da prática clínica, do ensino e da investigação nos domínios das Doenças Infecciosas e da Microbiologia Clínica dependerá, em larga medida, da capacidade de partilha e de interacção recíproca dos especialistas de cada uma destas áreas científicas, tendo como objectivo a criação de massa crítica e o desenvolvimento de lideranças interdisciplinares que promovam trabalhos científicos conjuntos, proporcionem oportunidades para a criação de competências mistas e dinamizem a investigação e formação de elevada qualidade.

O diálogo construtivo e a cooperação estreita entre os especialistas em Doenças Infecciosas e em Microbiologia Clínica, sendo certo que o derrube das barreiras entre estas duas especialidades não resulta em diluição das competências específicas de cada uma das áreas, poderão permitir, no futuro, aproximações inovadoras e flexíveis a novas especialidades como a Saúde Pública, a Medicina Tropical, a Medicina Molecular, os Transplantes e a Medicina Geral e Familiar.

Neste mundo global, pode questionar-se ainda se as Sociedades Científicas dos países industrializados têm contribuído de uma forma adequada e sustentada para o auxílio aos países em desenvolvimento na melhoria da formação dos técnicos dos serviços de saúde, em geral, e no domínio das Microbiologia Clínica e das Doenças Infecciosas, em particular.

É neste ambiente complexo e em transformação que a nova Direcção da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e de Microbiologia Clínica foi eleita, em Janeiro último. Ao reflectir sobre a diversidade das aproximações e sobre o mérito relativo das competências e saberes específicos de outras áreas, cujas intervenções se cruzam com as das Doenças Infecciosas e da Microbiologia Clínica, deseja criar-se conhecimento, esperando que destas interacções possa emergir, no futuro, uma visão renovada e mais abrangente na avaliação, resposta e prevenção das infecções, sejam elas naturais, acidentais ou deliberadamente provocadas pelo homem.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Optimização de uma técnica de diagnóstico e genotipagem de rotavírus

Optimization of a rotavirus diagnostic and genotyping method

/ **L. A. Santos** / **H. Rebelo-de-Andrade**

Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP, Lisboa

Correspondência:

Professora Doutora Helena Rebelo-de-Andrade

Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP, Lisboa
Avenida Padre Cruz
1649-016 Lisboa, Portugal

Telefone: +351217526455
Fax: +351217526400
e-mail: H.Rebelo.Andrade@insa.min-saude.pt

/ Resumo

Introdução: Os rotavírus são o agente etiológico mais frequente das gastroenterites que ocorrem em crianças, sendo responsáveis, a nível mundial, por 111 milhões de episódios de diarreias/ano. A vacinação pode constituir uma nova oportunidade na prevenção da infecção por rotavírus. Sendo o número de genótipos elevado, existe a necessidade de monitorizar os genótipos circulantes no contexto da aplicação de novas vacinas.

Objectivos: Optimizar e implementar uma técnica de genotipagem de rotavírus.

Métodos: Foi optimizada e implementada uma técnica de genotipagem de rotavírus para a análise do genótipo P e para a análise do genótipo G, baseada em reacções de *nested* RT-PCR. A técnica optimizada foi aplicada para o diagnóstico e genotipagem de rotavírus em amostras fecais.

Resultados e Conclusão: A técnica de genotipagem desenvolvida permite utilizar as mesmas condições de reacção na análise do genótipo P e G. A optimização desta técnica permitiu que esta fosse executada em menos tempo e utilizando menor quantidade de reagentes. Na aplicação da técnica foi determinado o genótipo em todas as amostras analisadas.

Palavras-chave: Rotavírus, genotipagem, gastroenterites

/ Abstract

Introduction: Rotavirus is the most important etiologic agent of severe diarrheal disease in young children, being the cause of 111 million diarrheal episodes per year, worldwide. Vaccination may constitute a new opportunity for prevention of rotavirus infection and decrease the severity of gastroenteritis. As there are many rotavirus genotypes, it is important to monitor the circulation of the various genotypes in the context of introduction of new vaccines.

Objectives: Optimization and application of a genotyping method of rotavirus

Methods: A rotavirus genotyping method that includes the analysis of the P and G genotypes, based on nested RT-PCR reactions, was selected, optimized and applied on stool samples.

Results and Conclusion: The selected method provides one protocol that uses the same conditions for the P and G genotype analysis. The optimization of the method leads to a decrease in time to produce a result and also in reagents quantities. The application of the optimized method resulted in the identification of rotavirus genotypes from all virus positive samples analyzed.

Key-words: *Rotavirus, genotyping, gastroenteritis*

/ Introdução

Os rotavírus são o agente etiológico mais frequente das gastroenterites que ocorrem em crianças durante os seus primeiros anos de vida. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2004, foram estimadas aproximadamente 527 000 mortes devidas a infecções por rotavírus.[1]

Em Portugal, nas crianças com menos de cinco anos, os rotavírus são responsáveis anualmente por aproximadamente 66 565 episódios diarreicos, 16 641 consultas médicas e por 2 080 hospitalizações.[2]

Os rotavírus são vírus com genoma segmentado de dsRNA, sem invólucro, com estrutura icosaédrica e medem aproximadamente 70 nm de diâmetro.[3,4] A sua cápside apresenta três camadas: uma camada externa formada pelas proteínas VP4 (proteína clivada pela tripsina em VP5* e VP8*) e VP7 (glicoproteína), uma camada intermédia formada pela proteína VP6 e a camada mais interna, *core*, formada pelas proteínas VP1, VP2 e VP3.[5,6]

Os rotavírus do serogrupo A são designados em função de uma classificação binária que tem em conta o genótipo dado pela proteína VP7 (denominado G – glicoproteína) e o genótipo dado pela proteína VP4 (denominado P – sensível às proteases).[7,8,9]

A nível mundial e a nível europeu, a distribuição dos quatro genótipos predominantes, P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3 e P[8]G4, é idêntica representando cerca de 90% das infecções por rotavírus.[8]

Nos últimos anos tem sido verificado um aumento da prevalência do genótipo P[8] G9 (desde a sua reintrodução no Homem em 1995), sendo este o genótipo predominante nalguns países como: Espanha, Bélgica, Brasil, Austrália e Tailândia.[10,11]

Muitos estudos mostraram que uma primeira infecção por rotavírus confere protecção contra estes vírus, reduzindo, consideravelmente, a gravidade de uma segunda infecção. Infecções posteriores vão estimulando progressivamente a resposta imunitária resultando muitas vezes em infecção assintomática.[12,13,14]

Neste trabalho é descrita a optimização e implementação de um método de genotipagem dos rotavírus que poderá ser aplicado ao diagnóstico de rotavírus e monitorização e avaliação dos genótipos predominantes a nível nacional. Esta abordagem reveste-se de particular interesse no contexto da introdução no mercado de novas vacinas contra as gastroenterites associadas a infecções por rotavírus.

/ Material e Métodos

A metodologia de genotipagem de rotavírus utilizada neste trabalho baseia-se no método utilizado por Gentesch (1992)[15] para a análise do genótipo P e no método utilizado por Gouvea (1990)[16] para a análise do genótipo G.

Os parâmetros utilizados foram uniformizados de forma a manter as mesmas condições de reacção para a análise de ambos os genótipos (P e G) com o objectivo de poderem ser analisados ao mesmo tempo, sob as mesmas condições e a partir de uma mesma suspensão do produto biológico.

Além da uniformização das condições de reacção de ambos os genótipos, sentiu-se a necessidade de proceder às seguintes alterações: (1) o primer utilizado para o genótipo P[8] (1T-1) foi substituído pelo primer descrito por Iturriza-Gomara (1998)[17] 1T-1D, e (2) a sequência de alguns dos primers foi modificada (Quadro I).

Foram preparadas suspensões da amostra fecal a 10% (p/v ou v/v) com PBS (Dulbecco (1x) w/o Ca^{2+}, Mg^{2+}, Biochrom AG), centrifugadas a 2000g durante 10 minutos. Do sobrenadante obtido foi feita uma extracção dos ácidos nucleicos com o kit comercial QIAamp® Viral RNA Mini Kit (Qiagen).

Como o genoma viral em estudo é dsRNA, foi necessário proceder a um passo de desnaturação. Concretamente, desnaturaram-se duas aliquotas constituídas por 5µl de eluído e por 3.5µl de DMSO (Merck, 99%) (uma para a análise do genótipo P, outra para a análise do genótipo G) a 97ºC durante 5 minutos, seguido de 5 minutos a 4ºC num termociclador iCycler™ Thermal Cycler (BioRad).

Após o passo de desnaturação foi adicionada aos tubos a mistura de reacção de RT-PCR, contendo 20mM de Tris-HCl e 50mM de KCl (obtidos com a utilização de 5µl de 10x PCR Buffer, minus Mg, Invitrogen), 1,5mM de $MgCl_2$ (Invitrogen), 2mM de cada dNTP (Roche), 1µM de cada *primer* (con2 e con3 na mistura de reacção para a análise do genótipo P e Beg-9 e RVG-9 na mistura de reacção para a análise do genótipo G) (Invitrogen), 7,5U de *Cloned* AMV-RT (15U/µl, Invitrogen), 2U de *Taq* polimerase (5U/µl) e 50U de RNasin® (40U/µl, Promega), para um volume total de 50 µl. Esta mistura foi submetida a uma etapa de transcrição reversa durante 30 minutos seguidos de 30 ciclos de PCR com um passo de desnaturação a 94ºC durante 1 minuto, uma etapa de hibridação a 50ºC durante 2 minutos e uma fase de extensão a 72ºC durante 2 minutos e, finalmente, um ciclo extra de extensão de 7 minutos a 72ºC.

Foram utilizados 5µl do produto da reacção de RT-PCR que serviram de template para um *nested*-PCR de genotipagem, onde se usou uma mistura de reacção contendo 20mM Tris-HCl, 50mM KCl (obtidos com 5µl de 10x PCR Buffer, minus Mg, Invitrogen), 1,5mM de $MgCl_2$ (Invitrogen), 2mM de cada dNTP (Roche), 0,5µM de cada *primer* (con3, 1T-1D, 2T-1, 3T-1, 4T-1 e 5T-1 na mistura de reacção para a análise do genótipo P e RVG-9, aAT8, aBT1, aCT2D, aDT4, aET3 e aFT9D na mistura de reacção para a análise do genótipo G) (Invitrogen) e 2,5U de *Taq* polimerase (5U/µl). Foi aplicado um ciclo de desnaturação de 5 minutos a 95ºC, seguido de 30 ciclos de PCR com uma etapa de desnaturação a 94ºC durante 1 minuto, uma de hibridação a 45ºC durante 2 minutos e uma de extensão a 72ºC durante 2 minutos. No final foi aplicado um ciclo extra de extensão de 5 minutos a 72ºC.

O produto das duas reacções de *nested*-PCR foi analisado por electroforese em gel

QUADRO I – *PRIMERS* UTILIZADOS NO MÉTODO SELECCIONADO.

Genótipo	Primer	Sentido	Fragmento (pb)	Sequência	Referência
Todos	Con3	*Forward*	-	TGG CTT CGC TCA TTT ATA GAC A	Modificado de Gentsch *et al.* (1992)
Todos	Con2	*Reverse*	-	ATT TCG GAC CAT TTA TAA CC	Gentsch *et al.* (1992)
P[4]	2T-1	*Reverse*	484	CTA TTG TTA GAG GTT AGA GTC	Gentsch *et al.* (1992)
P[6]	3T-1	*Reverse*	268	TGT TGA TTA GTT GGA TTC AA	Gentsch *et al.* (1992)
P[8]	1T-1D	*Reverse*	346	TCT ACT GGR TTR ACN TG	Iturriza-Gomara *et al.* (1990)
P[9]	4T-1	*Reverse*	392	TGA GAC ATG CAA TTG GAC	Gentsch *et al.* (1992)
P[10]	5T-1	*Reverse*	584	ATC ATA GTT AGT AGT CGG	Gentsch *et al.* (1992)
Todos	Beg-9	*Forward*	-	GGC TTT AAA AGA GAG AAT TTC CGT CTG G	Gouvea *et al.* (1990)
Todos	RVG9[§]	*Reverse*	-	GGT CAC ATC ATA CAA TTC T	Gouvea *et al.* (1990)
G1	aBT1	*Forward*	749	CAA GTA CTC AAA TCA ATG ATG G	Gouvea *et al.* (1990)
G2	aCT2D	*Forward*	652	CAA TGA TAT TAN NAC ATT TTC TNT G	Modificado de Gouvea *et al.* (1990)
G3	aET3	*Forward*	374	CGT TTG AAG AAG TTG CAA CAG	Gouvea *et al.* (1990)
G4	aDT4	*Forward*	583	CGT TTC TGG TGA GGA GTT G	Gouvea *et al.* (1990)
G8	aAT8	*Forward*	885	GTC ACA CCA TTT GTA AAT TCG	Gouvea *et al.* (1990)
G9	aFT9D	*Forward*	306	CTN GAT GTN ACT ACA ANT AC	Modificado de Gouvea *et al.* (1990)

[§] – *Primer* utilizado na reacção de RT-PCR em susbstituição do primer Beg-9 utilizado por Gouvea *et al.* (1990)
As bases alteradas em relação à bibliografia encontram-se destacadas

de agarose (Seakem) a 1,5% (p/v) em tampão 1x Tris-Borato-EDTA (10x TBE pH 8.3 buffer, Promega), a 80V durante 15-30 minutos, seguido-se de um período de 100-120 minutos a 120-150V.

Por fim, o gel foi corado com uma solução de Brometo de Etídio (Sigma) a 10mg/l durante 10-20 minutos e os produtos amplificados visualizados por aplicação de luz UV no equipamento de documentação digital Geldoc (BIORAD GelDoc™ XR).

Na técnica descrita foram optimizados os parâmetros: (1) tempo de hibridação; (2) tempo de extensão; (3) uso de DMSO na desnaturação; (4) número de ciclos das reacções de PCR; (5) quantidade de enzima AMV-RT; (6) quantidade de enzima *Taq* polimerase; (7) quantidade de *primers*; usando um controlo positivo obtido de uma amostra fecal com resultado positivo para rotavírus e de genótipo P[8]G1, confirmado por sequenciação automática.

O protocolo optimizado foi testado em 68 amostras fecais existentes no arquivo de produtos biológicos da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, provenientes de infecções por rotavírus, 50 das quais foram colhidas no ano de 1997-1998 e 18 durante os anos de 2004 a 2007.

Nas quatro amostras em que o genótipo G não foi determinado pela reacção de *nested* RT-PCR, a genotipagem foi efectuada com recurso à sequência de nucleótidos. Esta sequência foi determinada por reacção de sequenciação cíclica num sequenciador automático de DNA (Applied Biosystems 3130XL Genetic Analyser) utilizando o kit de BigDye V.1.1 e os *primers* utilizados na reacção de RT-PCR.

/ Resultados

A análise do alinhamento das sequências dos *primers* usados com as sequências de várias estirpes de rotavírus revelou diferenças em algumas bases. Nos casos em que essas diferenças eram comuns a todas as estirpes analisadas, procedeu-se à alteração da base nucleotídica no *primer* pela base nucleotídica presente nas sequências. Nos casos em que esta diferença não era comum a todas as sequências analisadas procedeu-se à alteração da base nucleotídica do *primer* por uma base nucleotídica degenerada.

A optimização das condições do protocolo de genotipagem inicial conduziu a uma redução do tempo e da quantidade de reagentes utilizados nas reacções (Quadro II). As modificações foram incluídas

na metodologia, por tornarem o método mais rápido e mais económico na sua execução, mantendo ou aumentando a sensibilidade do mesmo.

A aplicação do protocolo optimizado para a análise do genótipo P e G dos rotavírus permitiu genotipar todas as amostras biológicas consideradas neste estudo no que diz respeito ao genótipo P. Em relação à análise do genótipo G foi possível determinar 94% dos genótipos (64 em 68 amostras fecais) (Quadro III). Nas restantes 4 amostras o genótipo foi determinado indirectamente por sequenciação automática de DNA com os *primers* utilizados no protocolo de genotipagem.

A caracterização do genótipo P foi possível nos 68 produtos biológicos colhidos a casos de infecções por rotavírus, tendo sido detectados os genótipos P[4], P[6] e P[8]. Na análise do genótipo G, o método seleccionado identificou os genótipos G1, G2, G3, G4 e G9 (figura 1).

QUADRO II – ALTERAÇÕES EFECTUADAS NA OPTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DAS REACÇÕES DO MÉTODO SELECCIONADO.

		Inicial	Optimizado
RT-PCR	*Primers*	1µM cada	0,25µM cada
	AMV-RT	7,5U	4,5U
	Nº Ciclos	30	25
	Tempo de extensão	2 minutos a 72ºC	1 minuto a 72ºC
2º PCR	*Primers*	0,5µM cada	0,375µM cada
	Taq Polimerase	2,5U	1,5U
	Tempo de extensão	2 minutos a 72ºC	1 minuto a 72ºC

QUADRO III – RESULTADO DA APLICAÇÃO DA TÉCNICA DE *NESTED* RT-PCR PARA GENOTIPAGEM DAS AMOSTRAS CLÍNICAS.

	Genótipo P	Genótipo G
Amostras genotipadas	68 (100%)	64 (94%)
Amostras de genótipo indeterminado	0 (0%)	4 (6%)

/ Discussão

Um dos desenvolvimentos importantes desta técnica de genotipagem de rotavírus foi a adequação e actualização dos *primers* em função da evolução molecular destes vírus. Consequentemente, decidiu-se proceder às seguintes alterações: (1) substituição do *primer* utilizado para o genótipo P[8] (1T-1) pelo *primer* descrito por Iturriza-Gomara (1998)[17] 1T-1D, por este identificar estirpes P[8] não detectadas com o *primer* 1T-1; (2) substituição de bases ou introdução de bases degeneradas na sequência de alguns dos *primers*, por se verificar uma discrepância na sua sequência comparativamente com as sequências de estirpes mais recentes presentes na base de dados Genbank.

As bases degeneradas foram utilizadas sempre que nas estirpes analisadas a base nucleotídica diferia entre as várias sequências consideradas. Conseguiu-se, desta forma, assegurar a hibridação do *primer* com a maior parte das sequências conhecidas de rotavírus.

A optimização da técnica utilizada permitiu tornar o procedimento mais rápido na sua execução e mais económico como consequência da redução das quantidades dos reagentes que se encontravam em excesso.

Da análise dos dados associados a cada caso de gastroenterite de etiologia a rotavírus, verificou-se que a maioria dos casos ocorreram em crianças com idades entre os 7 e os 12 meses de idade, nas quais os episódios diarreicos tiveram uma duração de 2-6 dias, tal como se encontra descrito na literatura.[3]

A caracterização do genótipo P foi possível nos 68 produtos biológicos colhidos a casos de infecções por rotavírus. Associados a estes casos foram detectados os genótipos P[4], P[6] e P[8], sendo o último detectado em 93% (63) dos produtos biológicos analisados. Na análise do genótipo G, o método seleccionado identificou os genótipos G1, G2, G3, G4 e G9.

Neste estudo foram detectados os genótipos P[8]G1, P[8]G3, P[8]G4 e P[4]G2, todos em circulação a nível mundial.[8]

O genótipo P[8]G9 também foi detectado com alguma frequência, em oito das 68 infecções por rotavírus, duas das quais conjuntas com o genótipo P[8]G1. Embora não seja um genótipo predominante a nível mundial, a sua circulação tem aumentado nos últimos anos.[10,18]

De salientar o aparecimento neste estudo de uma infecção por rotavírus de genótipo pouco descrito, P[6]G2, sendo a sua incidência a nível europeu inferior a 1%.[8] No entanto, este genótipo tem uma maior prevalência no continente Africano[8] e, considerando o relacionamento próximo entre Portugal e vários países africanos de expressão portuguesa, a sua identificação foi considerada relevante.

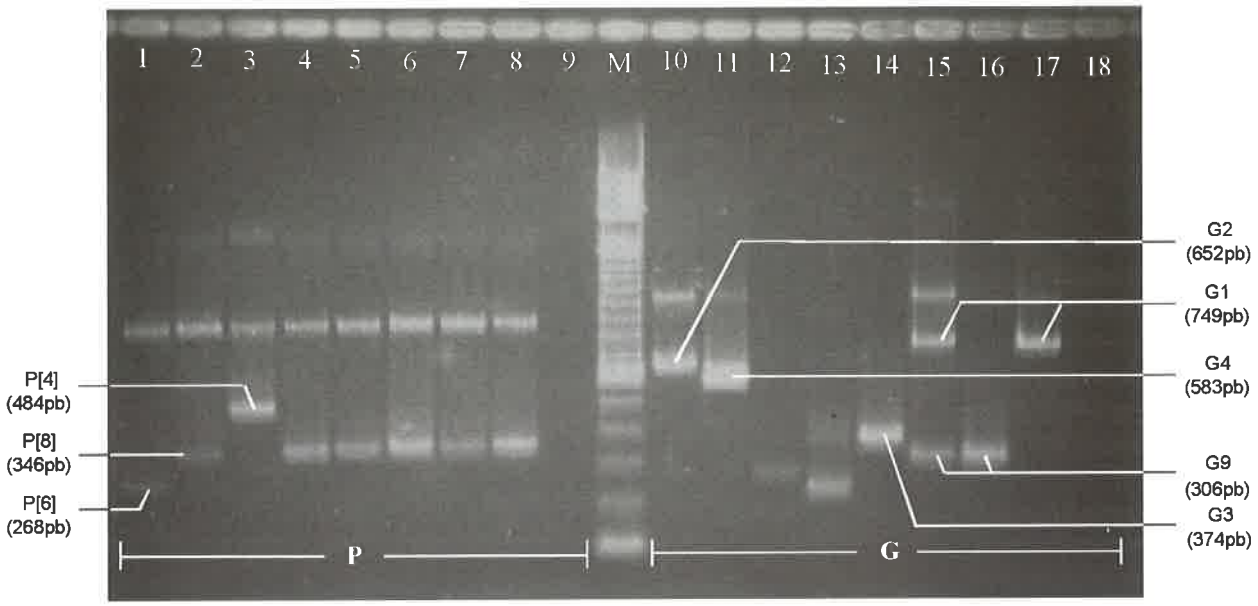


Figura 1 – Tamanho dos diferentes fragmentos obtidos em cada genótipo. Poço 1-9 – Determinação do genótipo P. Poço 10-18 – Determinação do genótipo G. Poço 1 – P[6] (268pb). Poço 2 – P[8] (346pb). Poço 3 – P[4] (484pb). Poço 4-8 – P[8] (346pb). Poço 9 – Controlo negativo. Poço 10 – G2 (652pb). Poço 11 – G4 (583pb). Poço 12 – Indeterminado (+-270pb). Poço 13 – Indeterminado (+-240pb e 370-400pb). Poço 14 – G3 (374pb). Poço 15 – Infecção mista por G1 e G9 (749pb e 306pb). Poço 16 – G9 (306pb). Poço 17 – G1 (749pb). Poço 18 – Controlo negativo. M – Marcador de pesos moleculares (100 pb).

/ Bibliografia

1. World Health Organization. Rotavirus vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2007; 82(32):285-95

2. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. "Burden of rotavirus disease in European Union countries". *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(1 Suppl):S7-S11.

3. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In *Fields Virology* 4th edition. Edited by: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, *et al.* Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins. 2001; 1787-1833

4. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. "Viruses causing gastroenteritis". *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(4):247-62. Review.

5. Jayaram H, Estes MK, Prasad BV. "Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication". *Virus Res.* 2004; 101(1):67-81. Review.

6. Maunula L, Von Bonsdorff CH. "Frequent reassortments may explain the genetic heterogeneity of rotaviruses: analysis of Finnish rotavirus strains". *J Virol.* 2002; 76(23):11793-800.

7. Estes M. Rotaviruses and Their Replication. In *Fields Virology* 4th edition. Edited by: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, *et al.*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins. 2001; 1747-1785

8. Santos N, Hoshino Y. "Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine". *Rev Med Virol.* 2005; 15(1):29-56. Review.

9. Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. "Rotavirus vaccines: development, current issues and future prospects". *J Infect.* 2002; 45(1):1-9. Review.

10. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. "Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination". *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(1 Suppl):S30-41. Review.

11. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Sole M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, *et al.*. "Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain". *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(10):1536-41.

12. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, *et al.*. "Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges". *Lancet.* 2006; 368(9532):323-32. Review.

13. Linhares AC, Bresee JS. "Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America." *Rev Panam Salud Publica.* 2000; 8(5):305-31. Review.

14. Dennehy PH. "Rotavirus vaccines – an update". *Vaccine.* 2007; 25(16):3137-41. Review.

15. Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, *et al.*. "Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction". *J Clin Microbiol.* 1992; 30(6):1365-73.

16. Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, *et al.*. "Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens". *J Clin Microbiol.* 1990; 28(2):276-82.

17. Iturriza-Gomara M, Green J, Brown DW, Desselberger U, Gray JJ. "Diversity within the VP4 gene of rotavirus P[8] strains: implications for reverse transcription-PCR genotyping". *J Clin Microbiol.* 2000; 38(2):898-901.

18. Feeney SA, Mitchell SJ, Mitchell F, Wyatt DE, Fairley D, McCaughey C, *et al.*. "Association of the G4 rotavirus genotype with gastroenteritis in adults". *J Med Virol.* 2006; 78(8):1119-23.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Seroprevalência da hepatite A em infectados por vírus da imunodeficiência humana

Hepatitis A seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus

/ E. Valadas[1,2] / S. Sousa[1,3] / F. Antunes[1,2]

[1] Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Lisboa
[2] Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Santa Maria.
[3] Laboratório de Patologia Clínica, Hospital de Curry Cabral.

Correspondência:
Emília Valadas
Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa,
Telefone: 351 218803076
Fax: 351 218803012
e-mail: sofiapaivamartins@yahoo.com

/ Resumo

Introdução: A infecção por vírus da hepatite A (HA), quando associada à infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), em indivíduos com hepatite crónica por vírus da hepatite B (VHB) ou por vírus da hepatite C (VHC), está associada a risco elevado de evoluir para hepatite fulminante.

Objectivo: Determinar a seroprevalência da HA em infectados por VIH seguidos na Consulta de Imunodepressão (CIm) do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria (HSM), Lisboa.

Métodos: Durante o mês de Março de 2007 foram recolhidos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de doentes infectados por VIH sem vacinação prévia contra a heptite A.

Resultados: A seroprevalência foi de 77,0% (75,4% no sexo masculino e 81,2% no sexo feminino) e mais elevada nos mais idosos (93,5% em indivíduos com idade >50 anos). A seroprevalência para HA era mais elevada nos indivíduos africanos, em comparação com os nascidos em Portugal (91,3% e 75,2%, respectivamente), e encontraram-se diferenças entre aqueles com diferentes comportamentos de risco para a infecção por VIH (79,4% em toxicodependentes, 80,8% em heterossexuais e 67,7% em homossexuais).

Discussão: Apesar da seroprevalência elevada para VHA, verifica-se uma diminuição progressiva desta, ao longo dos últimos anos. Estes resultados mostram a importância da serologia para HA nos infectados por VIH, atendendo a que: 1) o curso clínico da HA pode ser menos benigno, no caso de outras infecções associadas; 2) a vacina anti-HA é muito eficaz e não está contra-indicada nos indivíduos com infecção por VIH.

Palavras-chave: seroprevalência, hepatite A, VIH

/ Abstract

Introduction: Hepatitis A has been in the lime-light in the last years, mainly due to the availability of an efficacious vaccine. On the other hand, hepatitis A infections (HAV) in individuals with concomitant hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV) infection are more prone to develop a fulminant hepatitis.

Objective: To determine the seroprevalence of HAV infection in patients co-infected with HIV that were followed up at the HIV Clinic, Infectious Diseases Department, Santa Maria Hospital, Lisbon.

Methods: Epidemiological, clinical and laboratory data were collected from HIV infected patients that had not been vaccinated against HAV.

Results: The seroprevalence was 77.0% (75.4% in males and 81.2% in females) and it was more elevated in the elderly (93.5% in individuals with >50 years). Seroprevalence for HAV was higher in African individuals than in those that were born in Portugal (91.3% e 75.2%, respectively). Differences in seroprevalence were found between those with different risk factors for acquiring HIV infection (79.4% IVDU, 80.8% in heterosexuals and 67.7% in MSM).

Discussion: Despite rather elevated seroprevalence for HAV, a decrease has been observed over the last years. The results show the importance of performing HAV serology in patients with HIV infection: 1) The clinical course of hepatitis A can be less benign, and 2) the HAV vaccine is highly efficacious and is not contraindicated in individuals infected with HIV.



Key- words: *seroprevalence, hepatitis A, HIV*

/ Introdução

A hepatite A é uma doença viral aguda classificada como benigna. A transmissão ocorre via fecal-oral, quer directamente pessoa-a-pessoa, quer através da água ou alimentos. Os estudos sobre a prevalência da hepatite A em Portugal dizem respeito aos anos 80 e 90. No início dos anos 80, registava-se padrão de alta endemicidade no País (1), mas, no final dos anos 90, parecia haver uma tendência para a diminuição da prevalência da infecção por VHA (2, 3). Nos últimos anos, assistiu-se à franca diminuição do número de casos de hepatite A, em Portugal (4,5). Em 1987, foram notificados cerca de 2000 casos, mas apenas algumas centenas em 1998 (fig. 1). No entanto, em 2004 e 2005 um maior número de casos foi notificado à Direcção Geral da Saúde (DGS) (5). Este aumento não reflecte a realidade nacional, mas sim, principalmente, a ocorrência de infecção por VHA em dois distritos, Lisboa e Setúbal. Estes são, também, dos mais populosos do País e, em simultâneo, onde se concentra uma população de fracos recursos económicos, em que o risco de infecção por VHA é maior.

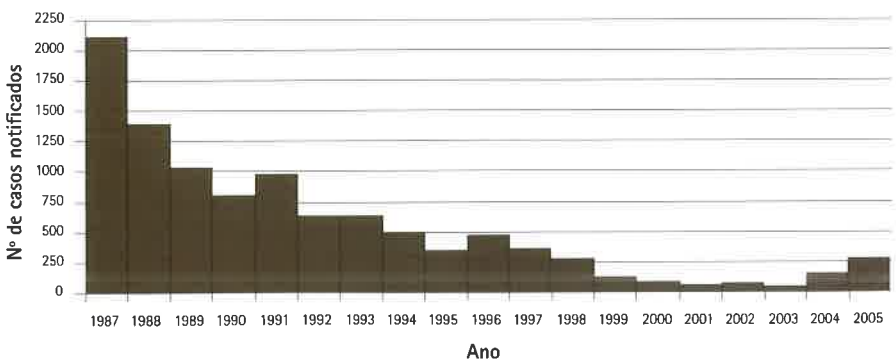


Figura 1: Número de casos de hepatite A notificados à Direcção Geral da Saúde no período de 1987 a 2005.

Apesar da conhecida benignidade da infecção por VHA, quando se trata de indivíduos com infecção por VIH, em especial indivíduos também com hepatite crónica por VHB ou por VHC, há que se ter em conta o maior risco de evolução para hepatite fulminante. Por esta razão, aconselha-se que os infectados por VIH sejam vacinados contra a hepatite A, a menos que haja evidência de infecção prévia (6-8). No entanto, consideram-se em especial risco, os viajantes para zonas com elevada prevalência de hepatite A e os homossexuais, pelo maior risco de transmissão fecal-oral.

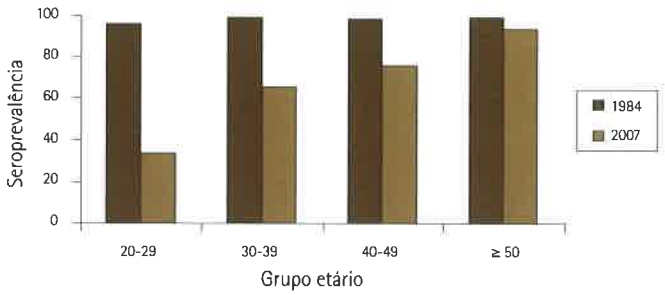


Figura 2: Seroprevalência da hepatite A em quatro grupos etários.
As colunas representadas por cores diferentes, dizem respeito a estudos realizados em Portugal com intervalo de 23 anos (1984 e o actual, de 2007).

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DA SEROPREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR VHA POR GRUPO ETÁRIO, EM INFECTADOS POR VIH.

Grupo etário	Taxa de seroprevalência (%)
20-29	33,3
30-39	65,8
40-49	76,7
≥ 50	93,5

/ Material e métodos

Tipo de estudo

Estudo transversal.

População estudada

Infectados por VIH, não imunizados contra a hepatite A e seguidos na Consulta de Imunodepressão (CIm) do Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) do Hospital de Santa Maria (HSM), com serologia para VHA.

/ Métodos

Durante o mês de Março de 2007, analisaram-se os processos clínicos, tendo sido recolhida informação epidemiológica (idade, sexo, origem geográfica, via de transmissão de VIH) e laboratorial (contagem de linfócitos TCD4+, co-infecção por VHB ou VHC, IgG para VHA). A serologia para infecção por VHA foi realizada no Serviço de Imunohemoterapia do HSM (Dra. Marília Pedro), usando a técnica de ELISA e tendo sido pedida pelo médico assistente, de acordo com a avaliação habitual.

Análise estatística

Usaram-se os testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, para detectar diferenças estatisticamente significativas entre a seroprevalência em ambos os sexos, grupos etários e grupos de risco, em que quando p é igual ou inferior a 0,05 existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados.

/ Resultados

Neste estudo foram incluídos 248 infectados por VIH, não vacinados contra a hepatite A, escolhidos aleatoriamente, seguidos na CIm do HSM. A média de idades foi de 45,2 anos, sendo a maioria do sexo masculino (72,2 %; n=179). A grande maioria dos indivíduos (83,1%; n=206) era de origem portuguesa, sendo os restantes de origem africana (9,3%; n=23) ou naturais de outros países (7,7%; n=19). Quanto à via de transmissão de VIH, cerca de metade dos indivíduos (41,9 %; n=104) tinha sido infectada por via heterossexual, 26,2% (n=65) por via homossexual e 25,4% (n=63) por partilha de seringas/agulhas no consumo de drogas injectáveis.

A seroprevalência encontrada foi de 77,0% (191/248) (fig. 2). Ambos os sexos apresentaram taxas idênticas de positividade para VHA (75,4% no sexo masculino e 81,2% no sexo feminino) (p=0,3370). A seropositividade foi crescente, na medida dos grupos etários mais novos para os mais velhos (p<0,001), isto é, 33,3% no grupo etário dos 20 aos 29 anos, 65,8% no grupo etário dos 30 aos 39 anos, 76,7% no grupo etário dos 40 aos 49 anos e, finalmente, de 93,5% no gupo etário superior ou igual a 50 anos (tabela 1, fig. 2). Nos indivíduos de origem em Portugal, a seroprevalência foi de 75,2% e de 91,3% nos de origem em África (p=0,84). As diferenças entre as várias seroprevalências encontradas, nos três grupos de transmissão de VIH, não foram (estatisticamente) significativas (80,8% em heterossexuais, 67,7% em homossexuais e 79,4% em toxicodependentes) (p=0,126).

Caracterização da população com infecção prévia por VHA

A média de idades foi de 47 anos, sendo a maioria originária de Portugal (81,2%) e do sexo masculino (70,0%). Quanto à via de transmissão, 44,0% eram heterossexuais, 26,2% toxicodependentes e 23,0% homossexuais. Cerca de um quarto (23,8%) apresentava co-infecção por VHC, 2,4% co-infecção por VHB e 1,6% estava co-infectada, simultaneamente, por VHC e por VHB. A contagem média dos linfócitos TCD4+ foi semelhante nos indivíduos com e sem seropositivadade para VHA, respectivamente 626,9 células/mm3 e 656,9 células/mm3.

As características epidemiológicas e laboratoriais dos dois grupos, com e sem seropositividade para VHA, foram muito semelhantes (tabela 2).

/ Discussão

Apesar de se tratar de uma amostra relativamente pequena e de se terem incluíndo, apenas, infectados por VIH, esta parece ser representativa da população adulta, na região de Lisboa, uma vez que na CIm se incluem indivíduos de vários grupos etários, de diferentes origens geográficas, de diferentes níveis educacionais e de estratos sociais.

TABELA 2. COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E LABORATORIAIS DOS DOIS GRUPOS DE INDIVÍDUOS INFECTADOS POR VIH, COM E SEM INFECÇÃO POR VHA.

	Com infecção por VHA	Sem infecção por VHA	Total
Idade (anos)	47	39	45
Sexo masculino (%)	70,0	77,2	72,2
Nativos de Portugal (%)	81,2	89,2	83,1
Heterossexuais (%)	44,0	35,1	41,9
Homossexuais (%)	23,0	22,8	26,2
História de partilha de agulhas e seringas (%)	26,2	22,8	25,4
Co-infecção por VHB (%)	2,6	1,8	2,4
Co-infecção por VHC (%)	24,6	21,1	23,8
Co-infecção por VHB/VHC (%)	1,6	1,8	1,6
Contagem células T CD4/mm3	626,9	656,9	633,9
Total	191	57	248

Os dados da Direcção Geral da Saúde (DGS) mostram uma redução progressiva dos casos notificados de infecção aguda por VHA, em Portugal, com excepção dos anos de 2004 e 2005 (5). Os resultados deste estudo são concordantes com os dados da DGS, já que a seroprevalência, na amostra estudada, é tanto mais baixa, quanto menos elevado é o grupo etário (93,5% nos indivíduos com mais de 50 anos de idade e 33,3% nos indivíduos no grupo etário dos 20 aos 29 anos). É ainda interessante notar as diferenças encontradas entre os resultados deste trabalho e os de um outro realizado 23 anos antes (1) (fig. 2). Embora se trate de populações diferentes, não só no que diz respeito às suas características e à época da realização dos dois estudos, é clara a diferença observada na seroprevalência total e entre os vários grupos etários estudados. Enquanto que em 1984 a seroprevalência global era de 84,9%, em 2007 esse valor é mais baixo (77,0%). Por outro lado, observa-se, também, diferença na seroprevalência dos grupos etários mais baixos. Assim, enquanto no grupo etário dos 20 aos 29 anos esta era de 96,5% em 1984, actualmente é de, apenas, 33,3%, correspondendo a uma diminuição de cerca de três vezes. A diminuição da taxa de seroprevalência da infecção por HAV tem sido, também, observada noutros países, resultante da melhoria das condições de vida das populações (9). No entanto, se se considerar que a prevalência encontrada neste estudo pode reflectir a prevalência em Portugal ou, pelo menos, na região de Lisboa, esta ainda é bastante superior à de outros países europeus. Por exemplo, na Dinamarca, a taxa de seroprevalência é de apenas 6,1% nos dadores de sangue não vacinados contra a hepatite A (10); nesta população, com muito baixa prevalência, os casos de hepatite A aguda ocorrem, quase sempre, em surtos que, nos últimos anos, se têm concentrado nos homossexuais com comportamentos de risco (11). Estes dados reflectem, também, diferentes estilos de vida entre o Norte e o Sul da Europa e pode, ainda, relacionar-se com as diferentes condições de higiene encontradas.

O facto de se verificarem cada vez menos notificações de hepatite A em Portugal, não significa, necessariamente, que haja menos casos de hepatites por VHA, embora se possa inferir essa conclusão. A notificação das doenças infecciosas nunca foi tradição na maioria dos médicos em Portugal, ao contrário de outros países onde as taxas de notificação são muito mais elevadas. A apoiar esta baixa taxa de notificação há a referir os números bastante díspares de salmoneloses (notificadas) nos países do Sul e do Norte da Europa. Por exemplo, no período de 12 meses, entre Julho de 2001 e Junho de 2002, foram notificados em Portugal 601 casos de salmoneloses, enquanto no mesmo período, na Alemanha foram notificados 80.726 casos. Estes dados correspondem a prevalências de cerca de 6/100.000 em Portugal e de 98/100.000 habitantes na Alemanha (12), dados que não parecem coincidir com a realidade epidemiológica no nosso País. De notar que a infecção por salmonela e a hepatite A partilham as mesmas vias de transmissão. Por outro lado, se se analisar o número de casos de malária notificados à DGS (5), uma doença bem mais dramática e importante, constata-se que, em 1999, foram diagnosticados 77 casos em nove meses no HSM, um dos vários hospitais de Lisboa, tendo sido notificados, a nível nacional, 83 casos durante todo aquele ano (13).

No entanto, e aceitando que a subnotificação pode ser relevante, observa-se uma diminuição dos casos de hepatite A em Portugal, com excepção dos anos de 2004 e 2005 (5). Esta inflexão da curva pode indicar um aumento recente de casos numa população cada vez menos imune a VHA. Este dado é, particularmente, importante nos viajantes, em geral, mas, também, nos infectados por VIH, como já atrás foi referido. Também estes, da mesma forma que a população em geral, apresentam seroprevalência para infecção por VHA, cada vez menos elevada. Assim, além de ser óbvia a recomendação de vacinação para hepatite A a todos os viajantes não imunes, também parece consensual aconselhar a vacinação aos indivíduos com infecção por VIH e co-infecção por VHB e/ou VHC, além daqueles com comportamentos homossexuais de risco. A eficácia da vacina contra a hepatite A parece ser inferior nos

indivíduos imunocomprometidos, como seria de esperar, mas, mesmo assim, varia entre 50-95%, conforme os diferentes estudos (14). A disponibilidade de uma única vacina contra as duas hepatites virais em simultâneo, A e B, que é igualmente eficaz em comparação às duas administradas em separado, parece ser uma excelente opção nos indivíduos não imunes a nenhuma das hepatites, para além de não haver custo acrescido e obstar à necessidade da administração de duas vacinas em separado. O recente aumento dos casos de hepatite A, notificados à DGS, talvez aponte para a necessidade de uma maior taxa de vacinação em grupos seleccionados.

/ Bibliografia

1- Lecour H, Tomé Ribeiro A, Amaral I, Rodigues A. "Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal". *Bull World Health Organ* 1984; 62(5):743-7

2- Marinho RT, Valente AR, Ramalho FJ, de Moura MC. "The changing epidemiological pattern in hepatitis A in Lisbon, Portugal". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(8):795-7

3- Lecour H, Santos L, Granjeia L, Candeias J, Ramos JP, Torrinha JF. "Prevalência de marcadores de hepatite A e da hepatite E na população da região Norte de Portugal". *Arqui Med* 1999;13:244-8

4- Antunes H, Macedo M, Estrada A. "Prevalência do vírus da hepatite A: Primeiros resultados de baixa endemicidade em Portugal". *Acta Med Port 2004*; 17:219-24

5- Doenças de declaração obrigatória 2000-2004. Direcção Geral de Saúde, Divisão de Epidemiologia. www.dgs.pt (acedido em 26 de Abril de 2007)

6- New York State Department of Health. Hepatitis A virus. New York (NY): New York State Department of Health; 2004

7- Gardner P, Pickering LK, Orenstein WA, Gershon AA, Nichol KL. "Guidelines for quality standards for immunization". *Clin Infect Dis* 2002; 35:503–11

8- British HIV Association (BHIVA), HIV/HCV "Co-infection Guidelines – HIV and chronic hepatitis co-infection with HIV and hepatitis C virus infection", 2004. http://www.bhiva.org (acedido em 24 Abril 2007)

9- Das K, Jain A, Gupta S *et al.* "The changing epidemiological pattern of hepatitis A in an urban population of India: emergence of a trend similar to the European countries". *Eur J Epidemiol* 2000; 16:507-10

10- Christensen PB, Homburg KM, Sorensen LT, Georgsen J. "Hepatitis A infection and vaccination among Danish blood donors". *Scand J Infect Dis* 2005;37(2):127-30

11- Mazick A, Howitz M, Rex S, *et al.* "Hepatitis A outbreak among MSM linked to casual sex and gay saunas in Copenhagen, Denmark". *Euro Surveill 2005*; 10(5):111-4.

12- Schnitzler J, Krause G, Claus H, Altmann D, Ammon A. "Evaluation of the new Salmonellosis Surveillance System in Germany, 2001-2002. European programme for intervention epidemiology training" (abstract), http://www.epietorg/seminar/2002/schnitzler.html (acedido em 24 de Abril de 2007)

13- Hanscheid T, Melo-Cristino J, Pinto BG. "Automated detection of malaria pigment in white blood cells for the diagnosis of malaria in Portugal". *Am J Trop Med Hyg 2001*; 64(5, 6): 290–2

14- Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. "Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis." *Vaccine* 2006; 4(3):272-9

Os nossos agradecimentos são devidos à Dra. Judite Catarino, da Direcção Geral da Saúde, que muito amavelmente (e rapidamente) forneceu toda a informação disponível na DGS sobre a notificação obrigatória da hepatite A.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Infecção pelo VIH e Alcoolismo

Alcoholism and HIV Infection

/ **R. Margalho**[1] / **N. Marques**[2] / **J. Oliveira**[3] / **L. Malcata**[4] / **Saraiva da Cunha**[5] / **Meliço-Silvestre**[6]

Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

[1] Psicóloga Clínica, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Interno do Internato Complementar de Infecciologia, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra.
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Doenças Infecciosas, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra.
[4] Assistente Hospitalar de Doenças Infecciosas, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra.
[5] Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas, Director do Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[6] Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra, Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:
Renata Margalho
Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra.
Telefone: +351 239400402
Fax: +351 239402407
e-mail: renatamargalho@gmail.com

/ Resumo

O alcoolismo tem sido uma das principais causas de não adesão à terapêutica anti-retrovírica em doentes portadores do vírus da imunodeficiência humana adquirida. Frequentemente este comportamento aditivo com significado patológico está associado a um fenómeno de alteração do estado de consciência inibindo a capacidade do doente no cumprimento e colaboração no processo terapêutico. Neste sentido, além da não adesão existem outras situações de risco, com consequências ao nível de saúde pública, tais como a reinfecção, resistências, deterioração psicossocial e clínica. O objectivo deste estudo é, de forma exploratória e descritiva, avaliar o padrão comportamental alcoólico e estado emocional negativo em doentes infectados pelo VIH e com quadro de alcoolismo. Da avaliação topográfico-funcional observamos que os primeiros contactos com o álcool foram na infância e em contexto familiar. No que concerne à depressão regista-se que 70% (n=16) dos doentes apresentam um score compatível com depressão moderada, 23% (n=5) com depressão severa e 7% (n=2) sem depressão. Os consumos imoderados de bebidas alcoólicas parecem ter efeitos adversos comprometendo o funcionamento global do doente com consequências no plano pessoal, familiar e social.

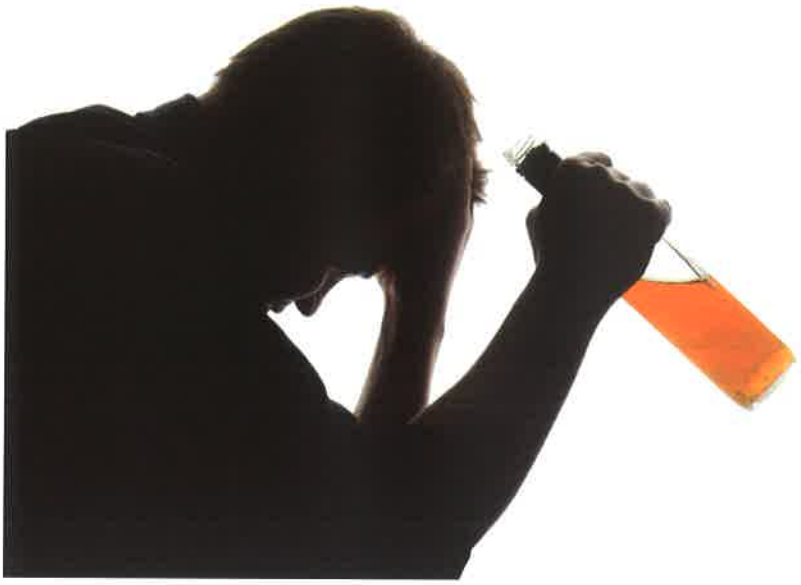
Palavras-chave: Alcoolismo, VIH, Depressão, Adesão

/ Abstract

Drinking Problem has been a major cause of non-adherence to antiretroviral therapy in patients living with human immunodeficiency virus. Often this additive behaviour with pathological significance is associated with a phenomenon of changing the state of consciousness inhibiting the ability of the patient in compliance and collaboration in the therapeutic process. There are other situations of risk, with consequences to public health, such as the re-infection, resistance, psychosocial and clinical deterioration. The aim of this study is to assess the behavioural pattern alcohol and negative emotional state in HIV patients and framework for alcoholism. Topographic-functional evaluation revealed that the first contacts with the alcohol were in childhood and in the family context. As regards depression notes that 70% (n=16) of patients have a score consistent with moderate depression, 23% (n=5) with severe depression and 7% (n=2) without depression. The immoderate consumption of alcoholic beverages seems to have adverse effects compromising the global functioning of the patient with consequences in the personal, family and social.

Key words: *Alcoholism, HIV, Depression, Adherence*

/ Introdução



O alcoolismo é uma perturbação do comportamento aditivo muito frequente em doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) [1]. O padrão comportamental é caracterizado por uma necessidade de aumento das quantidades de álcool ingeridas para alcançar a sensação de bem-estar. Os consumos são continuados e recorrentes, tendo como consequências a deterioração do funcionamento global, ou seja, o sujeito apresenta uma incapacidade no cumprimento das tarefas de vida diária, alterações psicológicas e comportamentais tais como, comportamentos sexuais desadequados, labilidade emocional, défices senso-perceptivos, dificuldades na execução das funções sociais e ocupacionais. Frequentemente a síndrome de abstinência é pautada por hiperactividade autonómica, tremores, insónia, náuseas ou vómitos, ansiedade, agitação psicomotora e convulsões do tipo grande-mal[2].

Na realidade também existe um condicionamento social que leva o indivíduo ao comportamento alcoólico. Por motivos culturais o consumo de bebidas alcoólicas promove uma exposição frequente reforçando ou incentivando a necessidade ou vontade de consumir. Estes factores exógenos, por parte do meio, que condicionam o comportamento do indivíduo, são indutores do consumo frequente de bebidas alcoólicas, contribuindo para uma não-aceitação da doença, alcoolismo, uma vez que é socialmente aceite. O consumo de bebidas alcoólicas enquadra-se nas normas do tecido social e das estratégias dinâmicas de relacionamentos interpessoais. Contudo, quando as repercurssões do comportamento aditivo são pautadas por um sofrimento psicológico e clínico, observamos uma incapacidade de controlo do impulso e uma degradação física, pessoal, familiar e social.

O alcoolismo contribui, em doentes infectados pelo VIH, para uma progressão na deterioração das capacidades neurocognitivas, em particular diminuição da capacidade de concentração, lentificação do processamento de informação, memória de trabalho, retenção e evocação, défices das competências visuo-espaciais e alteração do comportamento motor.[3,4]

Doentes com infecção VIH e com consumos imoderados de bebidas alcoólicas apresentam uma vulnerabilidade de reinfecção, com maior probabilidade de desenvolver comportamentos de risco. O efeito do álcool permite que o doente sinta uma falsa percepção de auto-controlo, sensação de bem-estar geral, aumento da libido e comportamento impulsivo, ampliando a probabilidade de ocorrência de situações de risco para si próprio e para os outros através da desadequação de comportamentos sociais e sexuais.[5]

Efectivamente este padrão de comportamento aditivo é um factor de risco significativo contribuindo para uma elevada frequência de não adesão à terapêutica anti-retrovírica (TARv), comportamentos de risco sexual e comorbilidade de doença hepática[6,7].

Outra das problemáticas associados ao alcoolismo é a comorbilidade psicopatológica, sendo frequente os doentes apresentarem distúrbios da personalidade, perturbações de ansiedade e de humor[8,9]. Relativamente aos distúrbios da personalidade são observados quando existe um padrão duradouro que origina sofrimento, clinicamente significativo, e défices na vida social, com repercussões na componente cognitiva, na percepção de si próprio, dos outros e dos acontecimentos, e na componente emocional pautada por instabilidade e desadequação da resposta afectiva, do funcionamento inter-pessoal e controlo dos impulsos[10].

A sintomatologia depressiva constitui uma realidade pautada por um espectro amplo e complexo. Na depressão observamos uma alteração do funcionamento prévio, humor depressivo, perda de interesse, lentificação psicomotora, sentimentos de auto-desvalorização e culpa, diminuição da capacidade de concentração, percepção de si próprio, dos outros e do mundo negativas, com pensamentos recorrentes sobre a morte, entre outros sintomas.[11]

A problemática da seropositividade evidencia factores psicopatológicos, sendo necessário tentar clarificar a natureza destas relações. Talvez fosse importante distinguir entre a perturbação mental prévia à infecção e eventuais reacções ao

TABELA I: CARACTERIZAÇÃO ANALÍTICA DA AMOSTRA (N= 23)

	GGT	TGO	TGP	Hb	VGM	Plaq.
Valor médio	187,0 U/L	63,3 U/L	66,8 U/L	15,5 mg/dl	94,1 fL	214000
Extremos	21; 988 U/L	29; 284 U/L	11; 188 U/L	10,6; 17,0 mg/dl	83,3; 117,5 fL	96000; 660000

GGT: gama-glutamiltransferase; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; Hb: hemoglobina; VGM: volume globular médio; Plaq: plaquetas.

diagnóstico de infecção VIH. No entanto, parece ser mais ou menos consensual que os doentes alcoólicos e com sintomatologia depressiva são mais vulneráveis à infecção pelo VIH devido à incapacidade de controlo do impulso e à desorganização comportamental. A associação ao significado social desta doença infecciosa agrava a reacção depressiva uma vez que é reactiva não só ao diagnóstico de doença crónica, sem cura, mas também ao receio de serem estigmatizados.

O alcoolismo e a infecção VIH constituem um problema actual de saúde pública, existindo a necessidade de intervir nesta realidade. Os doentes com as comorbilidades supracitadas, infecção VIH e alcoolismo, representam uma franja da população seropositiva significativa, com factores de risco elevados devido à incapacidade de percepção do risco e défices de autocontrolo, de que resultam efeitos nefastos para si próprio, fundamentalmente na esfera clínica, psicológica, familiar e social.

/ Materiais e Métodos

Procedemos à recolha de informação clínica e psicossocial, sendo também conduzida entrevista clínica semi-estruturada com aplicação de instrumento de avaliação psicométrico, o Inventário da Depressão de Beck (BDI) e grelhas de observação.

A depressão foi avaliada através do "Inventário Depressivo de Beck" (*Beck Depressive Inventory - BDI*). Este é um questionário de auto-resposta, de fácil aplicação e cotação. É constituído por 21 itens que avaliam sintomas e atitudes. A resposta é fornecida através de uma escala ordinal, variando de 0 a 3, representando o zero a ausência de sintomas ou atitudes e três o nível mais representativo dos sintomas.

O BDI foi aferido para a população portuguesa por Vaz Serra e Pio de Abreu (1973), tendo demonstrado características psicométricas satisfatórias, tais como uma elevada consistência interna e uma boa fidelidade em termos de teste-reteste, com correlações superiores a 0,60. Relativamente à validade concorrente e de conteúdo, apresentam, também, correlações elevadas. No entanto, devemos sublinhar que este é apenas um instrumento psicométrico e, como tal, é insuficiente para a elaboração do diagnóstico clínico.

O objectivo do presente trabalho foi o de averiguar o padrão comportamental alcoólico, estado emocional negativo e variáveis clínicas em doentes com comorbilidade clínica psiquiátrica, isto é, infectados pelo VIH e com alcoolismo. As variáveis de inclusão foram o diagnóstico de infecção VIH ser superior a um ano, diagnóstico psiquiátrico de alcoolismo, ausência de história jurídico-criminal e idade superior a 18 anos. As variáveis de exclusão consideradas foram ausência de perturbação demencial, estar em regime de internamento e não ser de nacionalidade portuguesa.

/ Resultados

Foram identificados 23 doentes, com acompanhamento psiquiátrico devido a alcoolismo e com infecção VIH, dos quais 60,8% (n=14) eram do sexo masculino. A idade média foi de 42,65 [64, 27] anos. A média de anos de infecção é de 4,6 anos. Dos 23 doentes que participaram na amostra 34,8% (n=8) têm prescrito TARv em comparação com 65,2% (n=15) que não tem TARv. A média de CD4+ foi de 356,3 células/mml^3 [25; 693]. Da amostra total 21,7% (n=5) apresentavam doenças definidoras de sida, sendo as mais frequentes a tuberculose (n=2) e a candidose esofágica (n=2). Da amostra total apresentavam ainda co-infecção pelo vírus da hepatite C 26% (n=6). Da avaliação topográfico-funcional observamos que os primeiros contactos com o álcool foram na infância (média de 12 anos) em contexto familiar. O início imoderado do comportamento alcoólico foi variado sendo que 7 doentes referem beber desde a infância; 11 indicam o período da adolescência e 5 consideram a adultícia. Analiticamente salientou-se a presença de elevação da Gama GT cujo valor médio foi de 187 U/L (tabela I). No que concerne à depressão registou-se que 70% (n=16) dos doentes apresentam um *score* compatível com depressão moderada, 23% (n=5) com depressão severa e 7% (n=2) sem depressão.

À data da recolha dos dados a média diária de consumos de bebidas alcoólicas era superior a 40g/L em 65,2% (n=15) doentes.

/ Conclusões

O alcoolismo causa consequências clínicas, pessoais e sociais. Os nossos resultados evidenciam, ainda que de forma descritiva, a prevalência do início do comportamento alcoólico na infância. A influência da dinâmica familiar parece desempenhar um papel importante. O período da infância enquadra-se num contexto de protecção familiar, conjugado com o desempenho de tarefas instrumentais e emocionais, protectoras e adaptativas, sendo estas mesmas tarefas negligenciadas uma vez que o alcoolismo parental condiciona o

desenvolvimento psicossocial da criança, contribuindo assim para uma dinâmica intra-familiar disruptiva. Considerámos também a possível influência de variáveis culturais e económicas no sentido de potenciar o comportamento alcoólico. [7,14]

Os consumos imoderados de bebidas alcoólicas têm efeitos adversos no funcionamento global, traduzido por uma dificuldade na capacidade da resposta e do controlo emocional. Neste sentido, a incapacidade de adquirir e manter tarefas organizadas e rotinizadas, como por exemplo o cumprimento da medicação anti-retrovírica, e os comportamentos de risco são comuns. Ainda são consequências do alcoolismo a deterioração do funcionamento neurocognitivo, que igualmente contribui para uma não adesão da TARv. As perturbações cognitivas acabam por interferir no desempenho do funcionamento global do doente comprometendo capacidades de participar adequadamente no processo de tratamento[15,16].

Verificamos que a sintomatologia depressiva assumiu uma prevalência preocupante, podendo também esta dimensão psicopatológica contribuir para uma deterioração de comportamentos. A desmotivação, baixa auto-estima, anedonia e percepção de si próprio, dos outros e do mundo de forma negativa conduzem a enviesamentos cognitivos que lideram estratégias de evitamento e fuga. A esta condição depressiva pode-se, eventualmente, associar o comportamento alcoólico como vector inibidor da depressão[17,18].

Outra consequência do alcoolismo, com dimensões pessoais e sociais, é a desadequação do comportamento sexual. Nestes doentes a percepção de risco é enviesada, com o não uso ou uso irregular do preservativo, contribuindo para a propagação da doença. Os efeitos do álcool contribuem para a adopção de comportamentos de risco, reforço de crenças disfuncionais e situações de risco ao nível de saúde pública. [19, 20, 21]

É importante minimizar as consequências deste comportamento aditivo desajustado para garantir uma melhor qualidade de vida dos doentes, optimizar o comportamento de adesão e consequente eficácia terapêutica[22].

/ Referências Bibliográficas

1- Johnson ME, Brems C, Mills ME, Fisher DG. "Psychiatric symptomatology among individuals in alcohol detoxification treatment". *Addict Behav* 2007; 32:1745-52.

2- "Perturbações Relacionadas com Substâncias". In: *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*. Associação de Psiquiatria Americana. 4ª edição. Lisboa: Climepsi editores; 1994. p.179-278

3- Hasin DS, Bridget, F., Grant, F. "The co-occurrence of DSM-IV Alcohol Abuse in DSM-IV Alcohol Dependence: results of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions on heterogeneity that differ by population subgroup." *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 891-6.

4- Sassoon AS, Fama R, Rosenbloom MJ, O'Reilly, Pfefferbaum A, Sullivan EV. "Component cognitive and motor processes of the digit symbol test: differential deficits in alcoholism, HIV infection and their comorbidity". http://www.pubmed.com. Retirado a 17 de Novembro, 2007.

5- Rothlind JC, Greenfield TM, Bruce AV, Meyerhoff DJ, Flenniken DL, Lindgren JA, Weiner MW. "Heavy alcohol consuption in individuals with HIV infection: effects on neuropsychological performance". *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11: 70-83.

6- D'Ydewalle G, Van Damme I. "Menory and the Korsakoff syndrome: not remembering what is remembered". *NeuroPsychology* 2007; 45:905-20.

7- Katz EC, Fromme K, D'Amico E J. "Effects of outcome expectancies and personality on young adult's illicit drug use, heavy drinking, and risky sexual behavior". *Cognitive Therapy and Research* 2000; 24 (1):1-22.

8- Tsui JI, Saitz R, Cheng DM, Nunes D, Libman H, Alperen JK, Samet JH. "Awareness of hepatitis C diagnosis is associated with less alcohol use among persons co-infected with HIV". *J Gen Intern Med* 2007; 22 (6): 822-5.

9- Weijers HG, Wiesbeck GA, Wodarz N, Keller H, Michel T, Boning J. "Gender and personality in alcoholism". *Arch Womens Ment Health* 2003; 6(4): 259-62.

10- Bottlender M, Preuss UW, Soyka M. "Association of personality disorders with type A and type B alcoholics". *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; Feb, 256:55-61_ Epub 2005 Jul 27.

11- Chander G, Himelhoch S, Moore RD. "Substance Abuse and Psychiatric Disorders in HIV positive Patients". *Drugs* 2006; 66 (6):769-89.

12- Hansen NB, Cavanaugh CE, Vaughan EL, Connell CM, Tate DC, Sikkema KJ. "The influence of personality disorder indication, social support, and grief on alcohol and cocaine use among HIV-positive adults coping with aids-related bereavement". *AIDS Behav* 2007; 9308-6. [Epub ahead of print].

13- Treisman G, Angelino A. *The Psychiatry of Aids- a guide to diagnoses and treatment*. Baltimore, USA: Johns Hopkins University Press; 2004.

14- Anderson KG, Smith TG. "Specificity in personality and cognitive factors associated with drinking and depressive symptoms". *Cognitive Therapy and Research* 2006; 30 (6):711-22.

15- Samet JH, Horton NJ, Meli S, Kenneth AF, Palepu, A. "Alcohol Consuption and antiretrovital adherence among HIV infected persons with alcohol problems". http://www.pubmed.com. Retirado a 17 de Novembro, 2007.

16- Parsons JT, Rosof E, Mustanski B. "Patient related factors predicting HIV medication adherence among men and women with alcohol problems". *Journal of Health Psychol* 2007; Mar, 12 (2): 357-70.

17- Parsons JT, Rosof E, Mustanski, B. "Medication adherence mediates the relationship between adherence self-eficacy and biological assessments of HIV health among those with alcohol use disorders". *Aids Behav* 2008 Jan,12 (1): 95-103 Epub 2007 May 15.

18- Libman H, Saitz R, Nunes D, Cheng DM, Richardson JM, Vidaver J, Alperen JK, Samet JH. "Hepatitis C Infection is associated with depressive symptoms in HIV infected adults with alcohol problems". *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1804-10.

19- Lefevre F, O'Leary B, Moran M, Mossar M, Yarnold PR, Martin GJ, Glassroth J. "Alcohol Consuption among HIV-infected patients". *J Gen Intern Med* 1995; 10: 458-60.

20- Theall KP, Clarch RA, Powell A, Smith H, Kissinger. "Alcohol Consumption, art usage and high risk sex among women infected with HIV". *AIDS Behav* 2007; 11: 205-15.

21- Barta D W, Portnoy DB, Kiene SM, Tennen H, "Abu-Hasaballah KS, Ferrer R. A daily process investigation of alcohol involved sexual risk behaviour among economically disadvantaged problem drinkers living with HIV/Aids". *AIDS Behav* 2007 Dec 11 [Epub ahead of print].

22- Ehrenstein V, Horton NJ, Samet JH. "Inconsistent condom use among HIV-infected patients with alcohol problems". *Drug Alcohol Depend* 2004; 73(2):159-66.

23- Prochaska JO, DiClemente CC, Narcross JC. "Search how people change: applications to addictive behaviours". *Am Psychol* 1992; 47: 1102-14.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Febre Escaronodular com necrose cutânea – a propósito de um caso clínico

Mediterranean spotted fever with cutaneous necrosis – clinical case

/ **Susana Lemos Cabral**[1] / **Nuno Devesa**[2] / **Saraiva da Cunha**[3] / **A. Meliço-Silvestre**[4] / **Jorge Pimentel**[5]

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Assistente hospitalar de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[5] Director do Serviço de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Contactos do autor:
Serviço de Doenças Infecciosas,
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 – 075 Coimbra Portugal
Telefone: +351 239 400 400
e-mail: Susana Lemos Cabral – zannaclic@gmail.com

/ **Resumo**

A febre escaronodular (FEN) é uma zoonose com uma incidência elevada em Portugal. É causada por bactérias do complexo *Rickettsia conorii*, sendo a sua transmissão ao homem acidental e da responsabilidade do artrópode *Rhipicephalus sanguineus*. A maior prevalência na época estival tem relação com o ciclo de vida do artrópode. O diagnóstico inicial é clínico, devendo o tratamento antibiótico ser iniciado o mais precocemente possível, de modo a evitar o alongamento do período sintomático e a evolução para formas graves, que ocorrem sobretudo em doentes idosos e com patologias associadas.

Palavras-chave: febre escaronodular, *Rickettsiae*, necrose tecidular

/ **Abstract**

Mediterranean spotted fever (MSF) is a rickettsiosis with a high incidence in Portugal. It's caused by microorganisms of the Rickettsia conorii *complex and is accidentally transmitted to man by* Rhipicephalus sanguineus *arthropod. The life cycle of this microorganism is responsible for the summer month's prevalence of this disease. Initial diagnosis is made by clinical and epidemiological features and antibiotic treatment should be promptly started to avoid serious complications wich are more common in older patients and with other underlying pathologic conditions.*

Key-words: *Mediterranean spotted fever,* Rickettsiae, *tissular necrosis*

/ Introdução

A febre escaronodular (FEN), também conhecida como febre botonosa, febre mediterrânica e, comummente designada de febre da carraça, é uma doença infecciosa incluída no grupo das rickettsioses humanas.

As primeiras descrições desta zoonose surgiram em 1910 por Connor e Bruch. Na década de 30, Ricardo Jorge "baptizou" esta entidade de febre escaronodular e contribuiu, através dos seus trabalhos, para a sua divulgação em Portugal[1-3].

A FEN é uma zoonose que atinge sobretudo os países da bacia mediterrânica e sul da Europa, sendo uma doença endémica em Portugal. É provocada pela *Rickettsia conorii*, uma bactéria Gram negativa, intracelular obrigatória, com uma forma cocobacilar que se multiplica por divisão binária[4].

Esta bactéria da família *Rickettsiaceae* compreende várias estirpes entre as quais a *R. conorii Malish* (ou *R. conorii sensu strictu*) e a *R. conorii Israeli tick typhus* que são responsáveis pela FEN em Portugal[1-3].

A transmissão desta bactéria ao homem é acidental e faz-se através do artrópode *Rhipicephalus sanguineus* (carraça do cão)[2].

A FEN predomina nas zonas rurais e ocorre sobretudo nos meses mais quentes, reproduzindo o ciclo de vida do vector. Em Portugal, devido às condições climáticas propícias em algumas zonas do país (como, por exemplo, o Alentejo), o vector mantém-se activo durante todo o ano, podendo transmitir a bactéria mesmo fora da época estival[1,2,5].

A tríade clássica de manifestações em que se baseia o diagnóstico clínico é composta por febre, exantema e escara de inoculação ("tache noire"), resultante da picada da carraça. Esta é geralmente indolor, não pruriginosa, pode ser múltipla e nem sempre está presente, devendo ser procurada atentamente nas zonas cobertas, como sejam o espaço retroauricular, couro cabeludo, axilas, região inguinal, púbica e região poplítea [4,6]. O exantema surge habitualmente cerca de 3 a 5 dias depois do início da febre. Começa nos membros inferiores e generaliza-se rapidamente para o tronco e membros superiores, atingindo caracteristicamente as palmas das mãos e as plantas dos pés e, por vezes, a face e o couro cabeludo. [3,4] Não-pruriginoso. Pode ser maculo-papular ou maculo-papulo--nodular apresentando inicialmente uma coloração rósea que pode evoluir para purpúrica ou petequial devido a fenómenos de vasculite[3].

A técnica de confirmação laboratorial mais utilizada actualmente é a Imunofluorescência indirecta (IFI) que doseia os títulos dos anticorpos anti--rickettsia nos soros dos doentes [7]. Esta técnica não permite distinguir as diferentes estirpes. Recomenda-se a realização de 2 determinações com um intervalo de 2 a 4 semanas. A IgM positiva a partir do 7º dia de exantema mas, muitas vezes, permanece negativa durante as duas primeiras semanas[8].

Habitualmente a FEN tem um bom prognóstico, sendo considerada uma doença benigna, mas pode assumir formas graves e mesmo fatais com vasculite generalizada, necrose tecidular, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e respiratória, choque e encefalopatia[2], o que ocorre predominantemente em doentes com factores de risco como, por exemplo, idade avançada, diabéticos, alcoólicos, insuficientes cardíacos e doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase[9].

O tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, de modo a encurtar a sintomatologia acompanhante desta patologia e a prevenir o desenvolvimento de complicações graves[4]. Os requisitos para a selecção do fármaco eficaz no tratamento desta rickettsiose passam por atingir boas concentrações intracelulares. A doxiciclina (tetraciclina) é considerada o tratamento de eleição, reservando-se o uso de cloranfenicol para os casos em que as tetraciclinas estejam contra-indicadas devido à sua potencial toxicidade medular[10]. Nos casos de contra-indicação para o uso de tetraciclinas e do cloranfenicol, as alternativas são as fluoroquinolonas e alguns macrólidos, nomeadamente, a claritromicina[1-3,5,9,10,12,13].

A evolução clínica de um doente de 81 anos com o diagnóstico definitivo de febre escaronodular, sem outros factores de risco conhecidos, em que houve, inclusive, necessidade de internamento em Cuidados Intensivos, leva-nos a apresentar este caso.

Descrevemos, em seguida, o caso clínico de um doente internado pelo Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), a 7 de Outubro de 2007, com a hipótese diagnóstica de Febre Escaronodular.

/ Caso Clínico

Doente, sexo masculino, 81 anos, residente no concelho de Oliveira do Hospital, que é enviado ao Serviço de Urgência, no início de Outubro, com quadro de febre (40ºC), episódio de desorientação e lesão inflamatória na face anterior da perna direita com evolução de três dias. Medicado desde então com flucloxacilina.

Tratava-se de um doente com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidémia e hiperplasia benigna da próstata medicado com diltiazem 300 mg 1cp/ id, valsartan + hidroclorotiazida 1cp/dia, atorvastatina 10 mg em dias alternados e tansulosina 0,4 mg 1 cp/dia. Colecistectomizado há 15 anos.

No exame físico apresentava-se febril (39,2ºC), consciente, orientado, com uma ligeira sufusão conjuntival bilateral. Normotenso e eupneico. À auscultação pulmonar detectaram-se fervores bibasais e referia dor ligeira à palpação do hipocôndrio direito sem que apresentasse defesa. A observação revelou, na região nadegueira e nas palmas das mãos, um exantema macular que não desvanecia à digitopressão. Na face anterior da perna direita, apresentava lesão inflamatória com edema. Não apresentava alterações no exame neurológico sumário.



Fig. 1 – Necrose das extremidades distais dos três últimos dedos da mão direita.

Os exames laboratoriais revelaram alterações das provas de função renal (creatinina – 1,8 mg/dL, azoto ureico – 42 mg/dL), da função hepática (Aspartato--aminotransferase – 324 U/L, Alanina--aminotransferase – 200 U/L, Gama--glutamil-transpeptidase – 258 U/L, Bilirrubina total – 2,3 mg/dL, Bilirrubina directa – 1,4 mg/dL), da Fosfatase alcalina (344 U/L), da Lactato desidrogenase (823 U/L), hipoxémia (pO2 – 55,9 mmHg, pCO2 – 31 mmHg, HCO3- - 23,3 mEq/L, pH – 7,49), trombocitopenia (73 G/L) e Proteína C reactiva elevada (35,73 mg/dL). Não foi efectuado o doseamento da glicose-6-fosfato desidrogenase.

A radiografia torácica mostrou um infiltrado intersticial bilateral discreto e a ecografia abdominal visualizou "imagens compatíveis com aerobilia; não foi visualizada vesícula biliar".

Foi internado no Serviço de Doenças Infecciosas, tendo sido colocadas as hipóteses diagnósticas de febre escaronodular, leptospirose, celulite e colangite.

Iniciou terapêutica com Doxiciclina 100 mg 12/12h e Imipenem + Cilastatina 500 mg 6/6h e medidas de suporte.

Ao final do 2º dia de internamento, iniciou episódios de convulsões tónico-clónicas generalizadas tendo sido suspenso o Imipenem. Na TAC-CE "não se detectaram lesões endocranianas expansivas nem lesões vasculares; o sistema ventricular e os sulcos cerebrais tinham dimensões adequadas ao grupo etário". O EEG revelou "actividade epileptogénica intercrítica". Iniciou terapêutica com fenobarbital 200 mg/dia e clonazepam em SOS.

No dia seguinte, o quadro evoluiu para choque séptico, apresentando-se o doente não colaborante, com extremidades frias e sinais de hipoperfusão periférica. A tensão arterial era de 70/33 mmHg e a frequência cardíaca de 110 bpm. Foi efectuada punção lombar que deu saída a liquor límpido e normotenso. O exame citoquímico do LCR mostrou leucócitos 4,0/mm3 com um predomínio de polimorfonucleares e proteinorráquia aumentada (108 mg/dL); ADA (LCR) – 11,2 U/L; o exame directo após coloração Gram e as culturas foram negativos. Iniciou antibioterapia empírica com ceftriaxona 2g 12/12h, ampicilina 2g 6/6h, metronidazol 1g 12/12h e aciclovir 500 mg 12/12g e suporte inotrópico com dopamina por cateter venoso central. Foi mantida a doxiciclina 100 mg, via endovenosa, de 12/12h. Por agravamento do quadro clínico, com insuficiência respiratória aguda, o doente foi entubado, ventilado e transferido para o Serviço de Medicina Intensiva (SMI).

No SMI foi mantida antibioterapia com doxiciclina e ceftriaxona. Procedeu-se ao suporte ventilatório, inotrópico e adrenérgico. Apesar da anticoagulação instituída e da melhoria clínica e analítica, verificou-se um agravamento dos sinais de isquémia que apresentava nas extremidades distais dos três últimos dedos da mão direita, com necrose (Fig.1). Por parte da Cirurgia Vascular, foram dadas indicações para que fossem administrados cuidados de desinfecção e vigilância, tendo sido referenciado para Consulta de Cirurgia Vascular, para eventual cirurgia mutiladora. Ao 10º dia de internamento no SMI foi colocado em ventilação espontânea com FiO2 de 32% e ao 13º dia foi extubado. Teve alta ao 14º dia do SMI para o Serviço de Doenças Infecciosas.

A serologia para Rickettsia colhida no início do internamento foi negativa, tendo a segunda amostra revelado um título de anticorpos (IgG) Anti-Rickettsia conorii > 1/320. O isolamento de *Rickettsia conorii* no sangue foi positivo.

/ Discussão

Foi colocada a hipótese diagnóstica de febre escaronodular (FEN) devido à presença de um quadro clínico composto por febre elevada, exantema com atingimento das palmas das mãos e lesão dermatológica compatível com escara de

inoculação num homem rural. Contudo, a rápida deterioração neurológica e a falência multiorgânica com sinais de hipoperfusão periférica, pouco habituais na FEN, levou-nos a considerar a hipótese de infecção do S.N.C., nomeadamente cerebrite ou encefalite, pelo que iniciámos, após a realização de punção lombar, antibioterapia empírica com ceftriaxona, ampicilina, metronidazol e aciclovir de modo a fazer a cobertura dos agentes etiológicos mais comuns nestas patologias. Houve também necessidade, nesta altura, de se introduzir dopamina em perfusão contínua. O doente foi transferido para o Serviço de Medicina Intensiva, tendo-se verificado agravamento dos sinais de hipoperfusão nas extremidades distais dos últimos três dedos da mão direita que culminou com necrose cutânea da área descrita.

O mecanismo patogénico que caracteriza a FEN é um processo de vasculite generalizada que resulta da proliferação das rickettsias no endotélio de pequenas artérias, veias e capilares. Os vasos danificados permitem, assim, um aumento da permeabilidade vascular surgindo hemorragias petequiais, formação de microtrombos, acumulação de mononucleares que culminam, por vezes, em obstruções vasculares e microenfartes[9].

As lesões vasculíticas podem afectar vários órgãos: pele, pulmão, fígado, rim, miocárdio, músculo, meninges e encéfalo[9]. Estas lesões ocorrem predominantemente em grupos de risco, isto é, diabéticos, idosos, alcoólicos e insuficientes cardíacos[10].

No caso descrito estamos perante um doente idoso, sem outras patologias consideradas de risco no prognóstico de febre escaronodular. No entanto, quando este doente é trazido ao Serviço de Urgência, apresentava já um quadro de febre arrastada há 3 dias com um episódio de desorientação. O facto de apresentar um exantema limitado à região nadegueira e palmas das mãos parece ter contribuído para o atraso no diagnóstico e instituição tardia de antibioterapia adequada.

Apesar do bom prognóstico a que a FEN está geralmente associada, neste doente verificou-se a evolução para choque séptico com necrose cutânea. Os sinais de isquémia, mais marcados nas extremidades da mão direita, eram já aparentes antes da instituição de terapêutica dopaminérgica tendo havido delimitação da zona isquémica posteriormente.

/ Conclusão

A febre escaronodular é uma zoonose que tem, geralmente, uma evolução benigna. Pode, no entanto, assumir formas graves, complicadas e até mesmo fatais o que ocorre predominantemente em doentes com idades avançadas e em doentes com patologias associadas como sejam a diabetes, a insuficiência hepática, a insuficiência cardíaca e a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

O diagnóstico baseia-se, essencialmente, em critérios clínicos e epidemiológicos e a terapêutica deve ser iniciada precocemente, devendo ser mantidos em vigilância hospitalar os doentes dos grupos de risco, sintomáticos e com alterações analíticas, nomeadamente dos marcadores de infecção, das provas de função renal e da hepática.

Neste grupo de doentes, que apresentam factores de risco predisponentes de uma evolução complicada da febre escaro-nodular, que necessitam de vigilância hospitalar, que apresentam agravamento da situação clínica, apesar de instituída antibioterapia adequada e cujos critérios clínicos, e especialmente epidemiológicos, não são muitas vezes suficientemente claros para chegarmos a um diagnóstico, deve ser feita a determinação dos títulos de anticorpos *Anti-Rickettsia conorii* por Imunofluorescência Indirecta.

/ Bibliografia

1- Sousa R, Nóbrega S N, Bacellar F, Torgal J: "Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal." *Acta Med Port* 2003; 16: 429-36.

2- Oliveira J, Corte Real R,: "Rickettsioses em Portugal". *Acta Med Port* 1999; 12:313-21.

3- Poças J, Bacelar F, Filipe A: "Clínica e diagnóstico laboratorial de febre escaro-nodular". *Med Interna 2002;* 9: 52-6.

4- Edwards MS, Feigin RD: "Mediterranean spotted fever". In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* Chap.195: *Rickettsial Diseases, 5th ed,* Philadelphia: Churchill Livingstone. 2004; 2503-5.

5- Sousa R, Nóbrega S N, Dória S Bacellar F, Torgal J: "Mediterranean spotted fever in Portugal: Risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients". *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990:285-94.

6- Zaragozano J: Rickettsiosis transmitidas por carrapatas. *Medicina Integral* 2002;39: 18-24.

7- Walker DH;Bouyer DH: Rickettsia. In: *Manual of Clinical Microbiology. 8th ed,* Washington DC: *ASM Press* 2003; 1005-14.

8- Marques L, Mesquita S, Tavares E, Guedes M: "Febre Escaro-Nodular – Consensos em Infecciologia Pediátrica". *Acta Pediatr Port* 2005; Vol. 36; Nº 5: 257-263.

9- Mandell, "Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infeccious Diseases", Chapter 175, Fifth edition, Philadelphia: Churchill Livingstone 2000 Edição electrónica (CD-Rom).

10- Meliço Silvestre A. e Saraiva da Cunha JG, "Doenças Infecciosas – O desafio da clínica", *Temas de Infecciologia*, Coimbra: MinervaCoimbra 2003; 23-24.

11- Kim JH, Durack DT. Rickettsiae. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editores. *Infections on the central nervous system.* 2ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997 p.403-413.

12- Alioua Z, Bourazza A, Lamsyah H, Erragragui Y, Boudi O, Karouach K, et al., "Manifestations neurologiques de la fievre botonneuse méditerranénne: à propôs de quatre observations." *La Revue de Médecine Interne* 2003; 24: 824-829.

13- Bentov Y, Sheiner E, Kenigsberg S, Mazor M. "Mediterranean spotted fever during pregnancy: case presentation and literature review". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107 (2):214-216.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Doença Linfoproliferativa polimórfica associada ao vírus de Epstein-Barr nos estados de imunodeficiência.

A propósito de um caso clínico.

Epstein-Barr virus associated polymorphic lymphoproliferative disease in immunodeficiency status.

Clinical case.

/ **A. Mingo**[1] / **A.P. Fidalgo**[2] / **L. Almeida**[3] / **A.P. Proença**[4] / **I. Mendonça**[5]

[1] Interna Complementar de Medidcina Interna
[2] Interna Complementar de Medicina Interna
[3] Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna
[4] Assistente Hospitalar de Infecciologia
[5] Director de Serviço de Medicina

Correspondência:
Amparo Mingo
Serviço de Medicina II. Hospital Distrital de Faro.
Telefone: 289891280
e-mail: amparomingo@gmail.com

/ **Resumo**

Os autores apresentam um caso de febre em doente com co-infecção VIH1-VIH2 . O seu estudo conduziu ao diagnóstico de doença linfoproliferativa polimórfica. O tipo histológico é similar ao da doença linfoproliferativa pós-transplante, e o estudo de hibridação *in situ* demonstrou positividade para o vírus de Epstein-Barr (VEB). A doença é considerada um linfoma não-Hodgkin de células B e está associada a estados de deficiência imune. Os autores fazem uma breve revisão bibliográfica, salientando o possível papel do VEB na patogénese dos linfomas associados à infecção VIH.

Palavras-chave: doença linfoproliferativa polimórfica associada ao VIH, doença linfoproliferativa pós-transplante, vírus de Epstein-Barr

/ **Abstract**

The authors describe a clinical case of fever in HIV1-HIV2 positive patient. The diagnostic investigation revealed a polymorphic lymphoproliferative disorder. The histology was similar to post-transplant lymphoproliferative disorder and hibridation in situ *study revealed positive for Epstein-Barr virus (EBV). This disorder is considered as a B-cell non-Hodgkin lymphoma that occurs in immune deficiency states. The authors present a brief revision of the literature, discussing the role of EBV in the lymphoma´s pathogenesis.*

Key-words: HIV-associated polymorphic lymphoproliferative disorder, post-transplant lymphoproliferative disorder, Epstein-Barr virus

/ Introdução

Com o advento da terapêutica anti--retrovírica combinada verificou-se uma diminuição da incidência de linfoma não-Hodgkin (LNH) nos doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), embora não tão acentuada como no caso do Sarcoma de Kaposi. Admite-se que não é o efeito directo da terapêutica anti-retrovírica que diminui a prevalência do linfoma mas sim a manutenção de contagens de células CD4 (+) mais elevadas que protegem os doentes de desenvolver linfomas de mau prognóstico[1].

A maior parte dos linfomas que ocorrem associados a infecção por VIH são linfomas de células B de intermédio ou alto grau, nomeadamente, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B e linfoma imunoblástico. Na população geral estes linfomas ocorrem com menor frequência. Por outro lado, existem linfomas noutros estados de imunodeficiência que também existem na infecção VIH, tal é o caso da doença linfoproliferativa polimórfica de células B. Neste tipo de linfoma encontramos um grupo heterogéneo de proliferações de células B com composição clonal variável e associação ao vírus de Epstein-Barr (VEB) em muitos casos[2]. No contexto de infecção VIH é considerada um linfoma não-Hodgkin. A evolução clínica desta doença e o seu prognóstico são por enquanto desconhecidos. O significado biológico deste tipo de proliferação linfocítica e a relação com os linfomas de células B monomórficos ainda não foram esclarecidos[2].

/ Caso clínico

Homem, 31 anos, raça branca, solteiro, trabalhador em gestão, com antecedentes de toxicodepedência, co-infecção VIH_1-VIH_2 conhecida desde 1998 sob terapêutica anti-retroviral e infecção crónica por vírus da hepatite C (VHC) não tratada. Seguido em consulta de imunodeficiência nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) e medicado com Fosamprenavir/ ritonavir, Abacavir, Lamivudina, Zidovudina e Cotrimoxazol.

Internado no Hospital Distrital de Faro (HDF) por febre alta com 5 dias de evolução, referindo o doente emagrecimento de 5 Kg no último mês, mialgias e sudorese nocturna.

À entrada apresentava-se febril (39,5ºC), com bom estado geral e de nutrição, apresentando a nível cervical direito um conglomerado de adenopatias volumosas, de consistência elástica, aderentes aos planos profundos. Sem adenopatias nas restantes cadeias ganglionares, sem hepatoesplenomegalia.

Analiticamente verificou-se anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina de 12 mg/dl), 5600/mm^3 leucócitos, 504000/ mm^3 plaquetas, PCR de 159 mcg/ ml e discreta elevação das transaminases (ALT 80 UI/l , AST 55 UI/l).

Carga viral do VIH_1 indetectável, carga viral do VIH_2 indetectável, contagem de CD4 136 cél/mm^3, *ratio* CD4/CD8 0,11.

Do estudo serológico salienta-se a presença de anticorpos específicos contra o vírus de Epstein-Barr com a seguinte titulação: EBNA IgG 80,6 UA/ml; VCA IgG > 200 UA/ml; VCA IgM negativo.

Após colheita de hemoculturas iniciou antibioterapia empírica.

Realizou TAC que revelou conglomerado de adenopatias na cadeia jugular direita com extensão até à região supraclavicular, com cerca de 7,5 por 4 cm de eixos axiais e longitude aproximada 10 cm. Sem adenopatias de características patológicas a nível cervical esquerdo, mediastino ou hilos pulmonares.

Procedeu-se a realização de biópsia osteo-medular e mielograma que não revelaram alterações. Fez-se biópsia excisional de um gânglio cervical direito que permitiu comprovar a existência de doença linfoproliferativa B com características morfológicas de doença linfoproliferativa associada ao VEB (Fig. 1). O estudo EBER, detecção do ácido ribonucleico codificado pelo VEB, foi positivo (Fig. 2).

A pedido do doente foi transferido para os HUC onde estava a ser seguido.

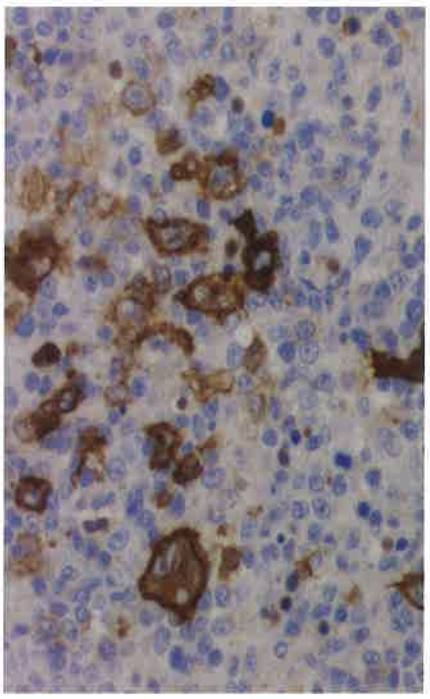


Figura 1. Imunohistoquímica CD30; aspectos morfológicos compatíveis com doença linfoproliferativa polimórfica.

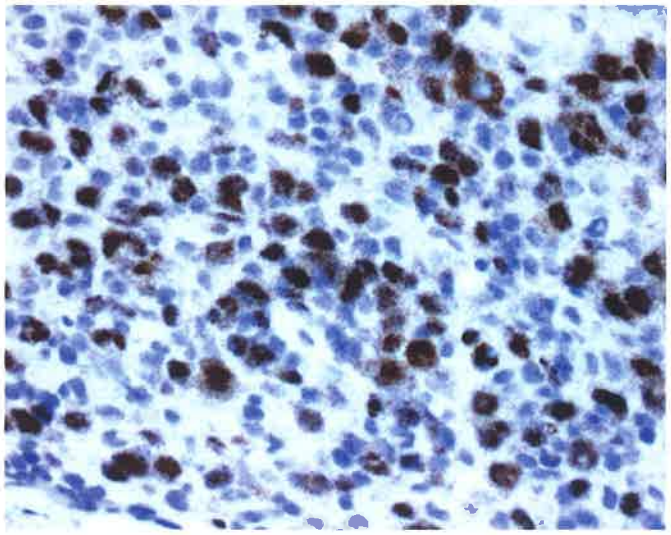


Figura 2. Positividade da amostra no estudo EBER

/ Discussão

A doença linfoproliferativa B polimórfica associa-se a estados de imunodeficiência, quer nos doentes transplantados quer no contexto de infecção VIH avançada. Neste caso, trata-se de um doente com co-infecção VIH_1-VIH_2 severamente imunodeprimido. A forma de apresentação clínica, febre e linfadenopatias a nível cervical, obriga a fazer o diagnóstico diferencial com outras entidades nosológicas como a tuberculose ganglionar, linfoma, sarcóidose, febre por arranhadela de gato, entre outras. Após estudos de imagem que permitem um estadiamento da doença o diagnóstico é-nos dado pelo estudo anatomopatológico, mostrando-nos um tipo histológico semelhante à doença linfoproliferativa B polimórfica pós-transplante e tendo-se documentado a associação com o VEB (positividade com o estudo EBER).

De modo geral, os LNH na síndroma de imunodeficiência adquirida têm sido relacionados com a infecção latente por VEB, embora os mecanismos de oncogénese estejam por esclarecer.

O VEB é um gammaherpesvirus que infecta inicialmente as células mucosas da orofaringe e estabelece um padrão de infecção latente com as células B. Cerca de 95% da população tem contacto com o VEB e a maior parte das infecções são assintomáticas. A primo--infecção condiciona a proliferação de células B, a expressão de todo o espectro de antigénios e a produção de partículas virais por lise celular. A infecção é controlada pelo sistema imune e o vírus persiste como episoma. As células expressam apenas o antigénio nuclear I do VEB (EBNA I) contra o qual não existe uma resposta imune eficaz.

Os estados de imunodeficiência podem levar a proliferação de células B infectadas pelo VEB com menor restrição na expressão antigénica o que leva a expressão de EBNA 2 e da proteína latente de membrana 1 (LMP 1) que caracteriza o padrão de latência 3[3]. Tal é o caso da doença linfoproliferativa pós-transplante e do linfoma imunoblástico associado ao VIH. No linfoma de Burkitt as células apenas expressam EBNA I (padrão de latência 1). O padrão de latência 2 não se associa necessariamente com estados de imunodeficiência, sendo, por exemplo, este o caso da doença de Hodgkin.

Os linfomas associados ao VIH derivam do centro germinal de células B ou do pós-germinal. Os linfomas do centro germinal incluem o linfoma de Burkitt e o linfoma difuso de células B centroblástico. A alteração da regulação de citocinas, nomeadamente a IL6, promove a proliferação clonal de células B, que predispõe à translocação c-myc e mutação p53. O VEB contribui para a patogénese de 30-50% de casos de linfoma de Burkitt associado ao VIH e 30% de casos de linfoma difuso de células B centroblástico[4].

O linfoma difuso de células B imunoblástico tem uma origem pós-germinal. Cerca de 80% dos linfomas imunoblásticos e 100% dos linfomas primários do sistema nervoso central (considerado variante do inmunoblástico) são VEB positivos. Os dois expressam o padrão de latência 3 do VEB (EBNA-2 e LMP-1) habilitando as células a escapar do sistema imune e regulando a expressão de bcl-2.[4]

A doença linfoproliferativa polimórfica inclui um grupo heterogéneo de proliferações clonais de células B que carecem de mutações c-myc, Ras e/ou p53 e que apresentam uma evolução clínica variável. Ao contrário do que acontece com os outros tipos de linfoma não-Hodking associados ao VIH, a doença linfoproliferativa polimórfica tem uma evolução clínica imprevisível. No caso dos doentes transplantados a descontinuação da terapêutica imunossupressora leva a regressão espontânea das lesões em alguns casos e noutros, apesar da terapêutica agressiva, assiste-se à progressão da doença e à morte.

Numa tentativa de subdividir a doença linfoproliferativa polimórfica em categorias histopatológicas relevantes desde o ponto de vista clínico e prognóstico, Paya e colaboradores propuseram a diferenciação das categorias polimórfica e monomórfica[5]. Até agora nenhum esquema morfológico se provou útil como factor prognóstico.[5] No entanto, a análise mutacional do gene bcl-6 parece ser um preditor do prognóstico da doença linfoproliferativa pós-transplante.[6] A evidência clínica disponível até agora sugere que a ausência de mutação do gene bcl-6 prediz uma melhor resposta à terapêutica nesta nova categoria de proliferação linfóide associada ao VIH.[2]

A doença linfoproliferativa polimórfica associada ao VEB também expressa o padrão de latência 3 (EBNA-2 e LMP-1). Experiências com ratos transgénicos demonstraram que LMP-1 induz a diferenciação extrafolicular de células B e bloqueia o centro germinal. A infecção pelo VEB leva a produção de citocinas, entre elas IL-6 que regula a expressão do gene bcl-6.[7] Vários autores sugerem que o termo "doença linfoproliferativa pós-transplante" deveria ser reservado apenas para os casos VEB-positivos.[8]

Em conclusão, a doença linfoproliferativa polimórfica que se verifica em doentes transplantados ocorre também no contexto de imunodepressão adquirida por VIH, sendo as duas comparáveis do ponto de vista histológico e molecular. No decurso da infecção VIH verifica-se uma desregulação do sistema imune que leva, entre outros aspectos, a uma activação policlonal de células B e a uma resposta diminuída frente a antigénios específicos. A activação e hiperplasia de células B aumentam o risco de translocações cromossómicas, mutações e recombinações genéticas. O papel do VEB na etiopatogénese da doença linfoproliferativa polimórfica ainda não está esclarecido. Nos doentes submetidos a transplante de medula óssea, as formas polimórficas, em contraste com as monomórficas dentro deste espectro de doença linfoproliferatriva parecem responder melhor à terapêutica com anticorpos monoclonais anti-VEB.[3] Pensa-se que nestes casos o VEB contribua para a manutenção da proliferação linfóide.

/ Bibliografia

1- Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. "Changes AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy". *Blood* 2001; 98: 2339-2344.

2- Roland G, Nador MD, Amy Chadburn MD, et al. "Human immunodeficiency virus (HIV)-associated polymorphic lymphoproliferative disorders". *Am J Clin Pathol* 2003; 27(3): 293-302.

3- Swinner L. "Immune-cell treatment of Epstein-barr-virus-associated lymphoproliferative disorders." *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19 (4): 839-847.

4- Bernstein W, Little R, Wilson W, et al. "Acquired immunodeficiency syndrome-related malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy". *Int J Haematol* 2006; 84: 3-11.

5- Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. "Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders". ASTS/ASTP EBV-PTDL Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. Transplantation 1999; 68: 1517-1525.

6- Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. "BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome". *Blood* 1998; 92: 2294-2302.

7- Lawrence R, Johnson MD, Michael A, et al. "Impact of Epstein-Barr virus in monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. A Histogenetic Study". *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (12): 1604-1612.

8- Locker J, Neleskin M. "Molecular genetic analysis of lymphoid tumours arising after organ transplantation". *Am J Pathol* 1989; 135: 977-87.

Agradecimentos: os autores agradecem ao laboratório Saudade André ter facultado as imagens histológicas para publicação.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Meningite por *Streptococcus viridans* após punção lombar

Streptococcus viridans meningitidis post lumbar puncture

/ **Nuno Catorze**[1] / **Eugénia Silva**[1]
/ **Luísa Cabral**[2]

[1] Assistente Hospitalar de Medicina Interna da UCIP - Hospital dos SAMS
[2] Assistente Hospitalar de Microbiologia Clínica do Hospital dos SAMS

Correspondência:
Telefone: 917501041
e-mail: Nunocatorze@hotmail.com

/ **Resumo**

O aparecimento de dois casos de meningite por *Streptococcus viridans* em puérperas submetidas a analgesia epidural, num período de 3 meses, levantou preocupações quanto à fonte de infecção e ao cumprimento das regras de assepsia, não só pela raridade desta entidade como pelo contexto hospitalar onde se insere. Abordam-se as eventuais causas desta infecção nosocomial.

Palavras-chave: Meningite; *Streptococcus viridans*; Controlo de infecção; Punção lombar.

/ **Abstract**

Two cases of Streptococcus viridans *in puerperal women submitted to epidural analgesia, in a three months period raised concern about the source of infection and the compliance of asepsis, not just because of the rarity of this entity but also for the hospital acquisition context of these cases.*

Key-words: **Meningitis; *Streptococcus viridans*; Hospital Infection control; lumbar puncture.**

/ Introdução

Os *Streptococcus viridans* são comensais normais da pele, mucosa oral, respiratória, gastrointestinal e do tracto genital da mulher. É reconhecida a capacidade de alguns microorganismos deste grupo em produzir dextranos extracelulares que facilitam a sua fixação em diversas superfícies, como nos dentes e válvulas cardíacas[1], tornando os doentes imunodeprimidos e com patologia valvular cardíaca prévia uma população de risco a infecções por este grupo de patogéneos.

Os sinais e sintomas mais comuns de apresentação de um quadro meníngeo são a febre, cefaleias, alterações do estado de consciência e a rigidez da nuca. No entanto, num estudo em 123 doentes com meningite nosocomial por *Streptococcus spp* 75% apresentaram apenas um quadro de febre e 27% disfunção de um órgão - neurológico, pulmonar e/ou cardiovascular[1].

Apesar de serem considerados agentes de pouca virulência, procedimentos dentários, cirurgia do tracto respiratório superior, genito-urinária ou intestinal podem causar bacteriémias transitórias (6-8%), cujo significado clínico é difícil de compreender, face à ausência de foco infeccioso evidente e ao raciocínio sobre a presença de apenas uma hemocultura positiva, considerada na maioria dos casos como contaminação[2,3].

As meningites por *Streptococcus spp* correspondem a 5-6% de todas as meningites bacterianas e estão na sua maioria relacionadas com punções lombares diagnósticas, anestesias epidurais e mielografias, sendo o seu prognóstico determinado pelo tempo decorrido entre o

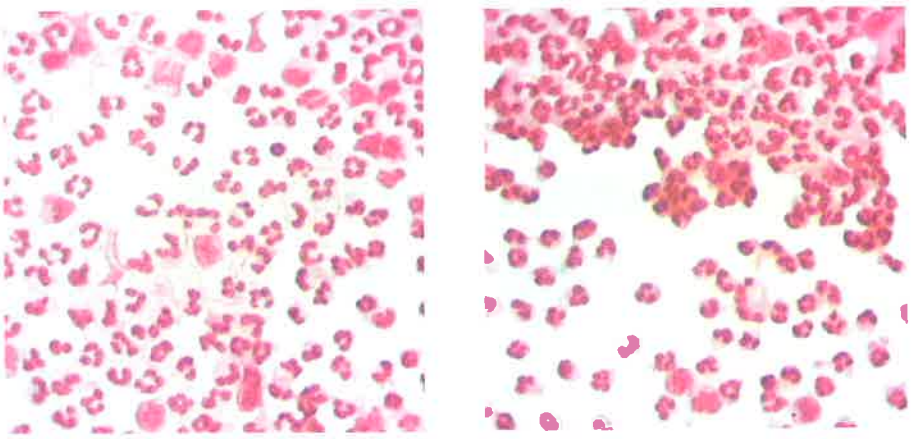


Figura 1. Liquor purulento, mais de 1000 cel./campo com predomínio de PMN, Proteínas 540mg/dl, Glicorráquia 48mg/dl (Glicémia 70mg/dl), Ag. para *Pneumococcus* negativa

diagnóstico e a instituição de antibioterapia apropriada[5,6]. A otofaringite e a neutropenia foram identificadas como os factores de risco mais comuns para um quadro meníngeo por *Streptococcus viridans*[2,4].

/ Caso Clínico 1

Puérpera de 32 anos de idade, saudável, não fazendo qualquer medicação prévia à gravidez. Todo o período gestacional de 38 semanas foi vigiado pelo obstetra. Três dias antes do parto refere odinofagia para a qual se automedicou com antisépticos orais, com melhoria das queixas. Referenciada ao hospital por ruptura espontânea da bolsa de águas, foi submetida 4 horas depois a analgesia epidural para trabalho de parto e teve um parto eutócico 15 horas após a admissão. Para além de jejum não fez qualquer outra preparação. Dezoito horas após o parto, inicia um quadro de cefaleias frontais persistentes, não pulsáteis, febre (38,4ºC) e deterioração progressiva do estado de consciência até ao estupor (Glasgow Coma Score 11: O3, V3, M5).

À observação, confirmava-se o estupor, com força, tónus muscular e reflexos osteotendinosos mantidos e simétricos, não havendo sinais piramidais e constatando-se rigidez terminal da nuca sem outros sinais meníngeos. Não apresentava alterações da semiologia respiratória nem desequilíbrio hemodinâmico.

Da avaliação analítica salientava-se uma leucocitose (21.400 cels) com neutrofilia (18.300) estando a função renal, as enzimas hepáticas, ionograma e o sedimento urinário normais.

A radiografia do tórax não tinha alterações pleuro-parenquimatosas ou da sombra cardíaca. Realizou uma Tomografia Axial Computorizada Craneo-Encefálica (TAC CE) que não mostrou lesões vasculares, lesões ocupando espaço, nem edema intraparenquimatoso.

A punção lombar revelou um líquor (LCR) purulento com mais de 1000 cel./campo, com predomínio de polimorfonucleares (Figura 1), proteinorráquia de 540mg/dl, glicorráquia de 48mg/dl (glicémia 70mg/dl), sendo a pesquisa de antigéneos capsulares para *Pneumococcus* negativa.

Iniciou terapêutica empírica com Ceftriaxona e Vancomicina, tendo este último sido associado pela elevada incidência de infecções por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA) na instituição.

Nos produtos enviados para microbiologia verificou-se às 48h crescimento de *Streptococcus viridans* nas culturas de LCR, sensível à Ceftriaxona e Vancomicina, sendo os restantes produtos estéreis (sangue, urina e exsudado faríngeo).

Fez "descalação" da antibioterapia, ficando apenas medicada com Ceftriaxona até ao 14º dia. Teve alta hospitalar ao 16º dia pós-parto sem sequelas neurológicas.

/ Caso Clínico 2

Puérpera de 30 anos de idade, saudável. A gravidez de 40 semanas foi vigiada, tendo como única intercorrência, oito dias antes do parto, uma faringite para a qual foi medicada com Amoxicilina durante 7 dias. Desconhece-se outra medicação durante a gestação.

Teve um parto eutócico induzido, para o qual foi submetida a analgesia epidural 6 horas antes. Não fez qualquer outra preparação para além do jejum. Doze horas após o parto, inicia um quadro de cefaleias frontais persistentes, febre (38,0ºC) e deterioração do estado de consciência (Glasgow Coma Score 11: O3, V4, M6).

Na observação apresentava-se confusa, com força, tónus muscular e reflexos osteotendinosos mantidos e simétricos, sem sinais piramidais, constatando-se rigidez terminal da nuca sem outros sinais meníngeos. Não apresentava alterações da semiologia respiratória e cardio-circulatória.

Na avaliação analítica registou-se leucocitose com neutrofilia (15.100 e 12.300, respectivamente), com função renal, enzimas hepáticas e ionograma normais. A radiografia ao tórax não evidenciava alterações. Realizou punção lombar, após TAC CE que não mostrava lesões vasculares, lesões ocupando espaço ou edema intraparenquimatoso. Fez punção lombar com saída de LCR turvo: 100 cel./campo com predomínio de polimorfonucleares, proteinorráquia 230mg/dl, glicorráquia 46 mg/dl (glicémia 82 mg/dl), sendo a pesquisa de antigéneos capsulares para *Pneumococcus* negativa.

Pela elevada incidência de infecções por MRSA na instituição, iniciou terapêutica empírica com Ceftriaxona e Vancomicina.

Às 48h isolou-se *Streptococcus viridans* nas culturas de LCR, sensível ao Ceftriaxona

e Vancomicina, sendo os restantes produtos estéreis (sangue, urina e exsudado faríngeo).

Fez "descalação" antibiótica cumprindo 14 dias de Ceftriaxona e teve alta ao 17º dia de internamento sem sequelas neurológicas.

/ Discussão

A realização de punção lombar para técnicas diagnósticas ou terapêuticas é um procedimento comum e de baixo risco infeccioso, nomeadamente meningite. No entanto parece haver uma falsa baixa incidência desta entidade[7].

Na meningite secundária a procedimentos invasivos como a mielografia os isolamentos microbiológicos mais comuns têm sido os Gram-negativos, incluindo *Pseudomomas spp* e *Acinetobacter spp*, e o *Staphylococcus aureus*, muito embora trabalhos mais recentes sugiram o aumento da incidência de *Streptococcus sp* como agente etiológico primário[8].

Os estudos realizados não são conclusivos quanto à fonte de infecção, mas várias hipóteses têm sido apontadas como o uso de equipamento não estéril, a incorrecta desinfecção da pele, a inoculação de agentes da corrente sanguínea no LCR e a transmissão de partículas respiratórias infectantes pelo executante da técnica[7].

A ocorrência destes quadros meníngeos em duas parturientes submetidas à técnica de analgesia epidural, num espaço de 3 meses, levou-nos a considerar vários cenários que eventualmente podem ter conduzido ao aparecimento da meningite. O uso de *kits* comerciais de punção lombar de uso único estéril e a desinfecção prévia da pele com clorhexidina alcoólica, parecem afastar a hipótese da quebra de assepsia durante a realização do procedimento[8].

Ambas as parturientes previamente tiveram um quadro de infecção respiratória alta, referido anteriormente como um factor de risco para um quadro meníngeo[2,4], com aparente resolução clínica do quadro, antes do internamento, pelo que parece pouco provável a existência de uma bacteriémia com posterior inoculação do LCR.

Finalmente deve-se considerar a possibilidade de transmissão de partículas respiratórias infectantes do médico responsável pelo procedimento. O uso de máscaras aquando da realização de uma punção lombar não estava recomendado até há pouco tempo.

No entanto, dada a documentação recente de alguns casos de meningite por *Streptococcus viridans* após punção lombar, sem identificação de outro foco infeccioso e considerando a proximidade do executante na desinfecção e execução daquele procedimento e o diálogo frequentemente estabelecido com o doente, admite-se que esta via exógena de infecção seja mais frequente do que se pensava[8].

Assim, actualmente, o Center for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda o uso de máscaras faciais sempre que se executam punções lombares ou procedimentos diagnósticos invasivos[7] com envolvimento das meninges.

A precocidade do diagnóstico, a urgente instituição de antibioterapia empírica e a sua posterior adaptação ao agente isolado, a par com as medidas de suporte necessárias, determinaram o bom prognóstico verificado nas duas doentes apresentadas.

A utilização de máscaras faciais, somada às restantes barreiras protectoras e realização com técnica asséptica de procedimentos invasivos vertebrais envolvendo as meninges, como a punção lombar diagnóstica e/ou terapêutica (mielografia, analgesia epidural), são factores determinantes na prevenção deste tipo de infecções nosocomiais[8].

/ Bibliografia:

1- Kennedy HF, Gemmell CG, Bagg J, Gibson BE, Michie JR. "Antimicrobial susceptibility of blood culture isolates of viridans Streptococci: relationship to a change in empirical Antibiotic therapy in febrile neutropenia". *J Antimicrob Chemother 2001*;47(5):693-696.

2- Johnson CC, Tunkel AR. "viridans Streptococci and groups C and G Streptococci". In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2167-2183.

3- Alba D, Guerra A, Peña P, Molina F. "viridans Streptococci isolated from Cerebralspinalfluid. Clinical significance of 9 cases". *An Med Interna*. 1997; 14(2):79-82.

4- Yanig LG, Potasman I. "Iatrogenic meningitis: an increasing role for resistant viridans streptococci?" Case report and review of the past 20 Yrs. Scand J *Infect Dis*. 2000; 32(6):693-6.

5- Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adults with meningitis caused by viridans streptococci. Infection 2001; 29(6):305-9.

6- Enting RH, Gans J, Blankevoort JP, Spanjaard L. "Meningitis due to viridans streptococci in adults". *J Neurol* 1997;244(7): 435-438.

7- Hsu J, Jensen B, Arduino M, Bergeron T, Fox T, Gum G, Pischke V, Potts D, Townes j, Srinivasan A. "Streptococal Meningitis Following Myelogram Procedures". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(5):614-617.

8- Schneeberger PM, Jansen M, Voss A. "Alpha-hemolytic streptococci: a major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture. Case reports and review of the literature". *Infection* 1996; 24:29-33.



EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 3º Encontro Nacional da Clínica de Ambulatório VIH/Hospitais de Dia
Porto, 27 e 28 de Junho
Porto Palácio Hotel
Organização: Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João
Secretariado: Acropole
Telef: 226199680
Fax: 226199689
e-mail: geral@acropole-servicos.pt
www.acropole-servicos.pt

/ IX Congresso Nacional de Doenças Infecciosas/Microbiologia Clínica
7º Congresso Nacional sobre SIDA
XII Congresso Português de Parasitologia
8 a 11 de Outubro de 2008
Hotel Tivoli Marinotel, Vilamoura - Algarve
Secretariado: Eurocongressos
Avenida Elias Garcia, n.º 147 – 5º esq.
1050-099 Lisboa
Tel.: +351 211 147 170
Fax: +351 211 147 179
E-mail: meet@eurocongressos.pt
Website: http://www.congresso2008-apecs-di-spp.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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

/ European HIV Meeting
May 17, 2008
Lisbon, Portugal
Hotel Cascais Miragem
Contact: Merck Sharp&Dohme
Phone: +351 214465867
Fax: +351 21 4465729
e-mail: marlene_costa@merck.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

/ 3rd Congress of European Microbiologists
June 28 – July 2, 2009
Göteborg, Sweden
Tel: +41 22 908 0488
Fax: +41 22 732 2850
E-mail: fems@kenes.com
Website: www.kenes.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 titulo informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

Regulamento da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

(Aprovado em Assembleia-Geral da SPDIMC, no dia 31 de Janeiro de 2008)

I. OBJECTIVOS E DIRECÇÃO DA REVISTA

Artigo 1º – Objectivos

1. A Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI) é o órgão científico oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) e porta-voz das suas actividades.

2. A RPDI receberá e publicará trabalhos científicos no domínio das doenças infecciosas e microbiologia clínica, que deverão ser previamente aceites, em cada caso, pelo Conselho Científico. A RPDI poderá ainda solicitar colaboração científica a elementos destacados do panorama científico nacional e internacional.

3. A RPDI será portadora de informações sobre a actividade associativa e a formação médica continuada, nacional e internacional, no domínio das doenças infecciosas e microbiologia clínica, e poderá manter o intercâmbio com outras publicações congéneres nacionais e estrangeiras.

Artigo 2º – Direcção

1. Os órgãos directivos da RPDI compreendem o Director, o Editor e o Conselho Científico.

2. Os órgãos directivos da RPDI deverão reunir regularmente (pelo menos anualmente) a fim de discutir os assuntos referentes à definição de políticas editoriais, estratégias de expansão e outros assuntos de interesse global para a gestão da revista.

II. REGIME DOS ÓRGÃOS DIRECTIVOS

Artigo 3º – Director

1. O Director da RPDI tem funções de representação externa e compete-lhe escolher o Editor. É também sua atribuição convocar e presidir à reunião periódica dos órgãos de direcção da RPDI.

2. O Director da RPDI pode, de entre as personalidades mais relevantes da infecciologia portuguesa, designar um Director Honorário e uma Comissão de Honra da revista, sem funções executivas.

3. O Director da RPDI será eleito pela Assembleia-geral da SPDIMC, sob proposta da Direcção da Sociedade, e o seu mandato terá a duração de 4 anos, renovável apenas uma vez.

Artigo 4º – Editor

1. O Editor será nomeado pelo Director da RPDI, por um período de 4 anos, renovável apenas uma vez.

2. Cabe ao Editor a responsabilidade pela gestão e coordenação técnica e científica da RPDI. Ao Editor caberá a responsabilidade pela execução da linha editorial da RPDI e a decisão sobre a publicação dos artigos que lhe forem submetidos.

3. O Editor responde directamente junto da Direcção da SPDIMC pela gestão da RPDI, e poderá ser chamado a participar nas reuniões da Direcção em que se discutam problemas directamente relacionados com a Revista.

4. A Direcção da SPDI poderá, em qualquer altura, deliberar a cessação de funções do Editor, quando tal se justificar por dissenções graves com a linha editorial da RPDI ou quando se considere que exista negligência ou incapacidade. Nestas condições, a Direcção da SPDIMC encarregará o Director da RPDI de assegurar a manutenção da revista até à designação de um novo Editor.

Artigo 5º – Conselho Científico

1. Os elementos do Conselho Científico serão escolhidos e nomeados pelo Editor no início de cada mandato.

2. Os elementos do Conselho Científico não têm período específico de funções, que terminará quando for julgado conveniente pelo Editor.

3. O Conselho Científico terá por missão própria colaborar com o Editor na revisão dos artigos submetidos para publicação.

Artigo 6º – Disposições finais

Os casos omissos no presente Regulamento serão resolvidos pela Direcção da SPDIMC.

Tornámos mais simples o tratamento da infecção pelo VIH [1]

STOCRIN®
(efavirenz)



MSD

Merck Sharp & Dohme
Edifício Vasco da Gama, 19
Quinta da Fonte, Porto Salvo
2770-192 Paço de Arcos

1. Resumo das Características do Medicamento STOCRIN® (efavirenz, MSD) - 8 / 2007

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.
Para mais informações, consulte o RCM.

APH 2003-STO-2007-PT-1023-1

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

STOCRIN 600 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz. Lista completa de excipientes: Núcleo dos comprimidos: croscarmelose de sódio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, hidroxipropilcelulose, lactose mono-hidratada - cada comprimido revestido por película contém 249,6 mg de lactose mono-hidratada, estearato de magnésio. Revestimento por película: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol 400, óxido de ferro amarelo (E172), cera de carnaúba.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película. Amarelo escuro, em forma de cápsula, com a gravação "225" numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas STOCRIN está indicado na terapêutica anti-retroviral combinada de adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 3 anos infectados pelo VIH-1. STOCRIN não foi convenientemente estudado em doentes com doença avançada por VIH, nomeadamente em doentes com contagens de CD4 < 50 células/mm³, ou após insucesso dos regimes contendo inibidores da protease (PI). Apesar de não ter sido documentada resistência cruzada do efavirenz com fármacos PIs, existem actualmente dados insuficientes sobre a eficácia do uso subsequente da terapêutica de associação que inclua PIs, após insucesso dos regimes contendo STOCRIN. No que respeita ao resumo da informação clínica e farmacodinâmica, ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da infecção por VIH. *Terapêutica anti-retroviral concomitante:* STOCRIN deve ser administrado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais (ver secção 4.5). Recomenda-se que STOCRIN seja tomado com o estômago vazio. O aumento das concentrações de efavirenz observado após a administração de STOCRIN com alimentos pode conduzir a um aumento da frequência de acontecimentos adversos (ver secções 4.4 e 5.2). Por forma a aumentar a tolerabilidade dos efeitos indesejáveis a nível do sistema nervoso, recomenda-se a administração ao deitar (ver secção 4.8). *Adultos:* A dose recomendada de STOCRIN em associação com inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos (NRTIs) com ou sem um PI (ver secção 4.5) é de 600 mg por via oral, uma vez por dia. *Adolescentes e crianças (dos 3 aos 17 anos):* a dose recomendada de STOCRIN em associação com um PI e/ou NRTIs para doentes entre os 3 e 17 anos de idade está indicada no Quadro 1. Os comprimidos de STOCRIN só podem ser administrados a crianças que podem engolir comprimidos com segurança. STOCRIN não é recomendado em crianças com idade inferior a 3 anos nem em crianças com peso inferior a 13 kg devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secções 5 e 5.2).

Peso corporal kg	STOCRIN Dose (mg)*
13 a < 15	200
15 a < 20	250
20 a < 25	300
25 a < 32,5	350
32,5 a < 40	400
≥ 40	600

* Encontram-se disponíveis comprimidos revestidos por película de 50 mg, 200 mg e 600 mg. Ajustamento posológico: se STOCRIN for co-administrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol deve ser aumentada para 400 mg de 12 em 12 horas e a dose de STOCRIN deve ser reduzida em 50 %, i.e., para 300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol é parado, deve ser reinstituída a posologia inicial de efavirenz (ver secção 4.5). Se STOCRIN for co-administrado com rifampicina, a dose de STOCRIN tem de ser aumentada para 800 mg/dia (ver secção 4.5). *Insuficiência renal:* A farmacocinética do efavirenz não foi estudada em doentes com insuficiência renal; contudo, menos de 1 % de uma dose de efavirenz é excretado inalterado na urina, devendo então ser mínimo o impacto do compromisso renal na eliminação do efavirenz (ver secção 4.4). *Doença hepática:* Os doentes com doença hepática ligeira a moderada podem ser tratados com a dose de efavirenz que lhes é recomendada normalmente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a eventos adversos relacionados com a dose, especialmente sintomas do sistema nervoso (ver secções 4.3 e 4.4).

4.3 Contra-indicações Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. O efavirenz não pode ser usado em doentes com insuficiência hepática grave (Grau C de Child-Pugh) (ver secção 5.2). O efavirenz não pode ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo ou alcalóides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) porque a competição em relação ao CYP3A4 pelo efavirenz pode causar a inibição do metabolismo e criar um potencial para o aparecimento de efeitos indesejáveis graves e/ou que podem acarretar risco de vida [por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória.] (ver secção 4.5). As preparações de plantas medicinais que contenham hipericão (Hypericum perforatum) não podem ser usadas enquanto se está a tomar efavirenz devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas de efavirenz e redução dos efeitos clínicos do efavirenz (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização O efavirenz não pode ser utilizado em monoterapia para tratar o VIH nem deve ser adicionado isoladamente a um regime mal sucedido. Tal como com todos os outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (NNRTIs), quando efavirenz é administrado em monoterapia emergem rapidamente vírus resistentes. A escolha de novos agentes anti-retrovirais a serem utilizados em associação com efavirenz deve ter em consideração o potencial para resistência cruzada viral (ver secção 5.1). Ao prescreverem medicamentos simultaneamente com STOCRIN, os médicos devem consultar o Resumo das Características desses Medicamentos. Os doentes devem ser alertados de que não se provou que a terapêutica anti-retroviral actual, incluindo o efavirenz, previna o risco o risco de transmissão de VIH a outros indivíduos através de contacto sexual ou contaminação sanguínea. Devem continuar a ser usadas as precauções adequadas. Se qualquer medicamento anti-retroviral num regime de associação for interrompido devido a suspeita de intolerância, deve considerar-se seriamente a interrupção simultânea de todos os medicamentos anti-retrovirais. Os medicamentos anti-retrovirais devem ser reiniciados ao mesmo tempo após resolução dos sintomas de intolerância. Não é aconselhável a monoterapia intermitente e a reintrodução sequencial de agentes anti-retrovirais devido ao potencial aumentado de selecção de vírus resistentes. *Erupção cutânea:* Foi notificada erupção cutânea ligeira a moderada em estudos clínicos co efavirenz, que se resolveu normalmente com a continuação da terapêutica. Anti-histamínicos e/ou corticosteróides apropriados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar a resolução da erupção cutânea. Foi notificada erupção cutânea grave com formação de vesículas, descamação húmida ou ulceração em menos de 1 % dos doentes tratados com efavirenz. A incidência de eritema multiforme ou de síndroma de Stevens-Johnson foi, aproximadamente, de 0,1 %. O efavirenz tem que ser interrompido em doentes que desenvolvam uma erupção cutânea grave associada a formação de vesículas, descamação, envolvimento das mucosas ou febre. Se a terapêutica com efavirenz for suspensa, deve considerar-se também a interrupção dos outros agentes anti-retrovirais para evitar o desenvolvimento de vírus resistentes (ver secção 4.8). Foi notificada erupção cutânea em 26 de um total de 57 crianças (46 %) tratadas com efavirenz durante um período de 48 semanas, tendo sido grave em três doentes. Pode considerar-se a profilaxia com anti-histamínicos apropriados, antes de se iniciar a terapêutica com efavirenz em crianças. Os doentes que interromperam o tratamento com outros NNRTIs devido à ocorrência de erupção cutânea, podem apresentar um risco aumentado de desenvolverem erupção cutânea durante o tratamento com efavirenz. *Sintomas psiquiátricos:* foram notificados efeitos adversos psiquiátricos em doentes tratados com efavirenz. Os doentes com história de perturbações psiquiátricas parecem apresentar um risco superior destas experiências adversas psiquiátricas graves. Em particular, a depressão grave foi mais comum nos doentes com história de depressão. Houve também relatos de depressão grave, morte por suicídio, alucinações e comportamento mimetizando psicose na pós-comercialização. Os doentes devem ser avisados, de que, no caso de experimentarem sintomas como depressão grave, psicose ou ideação de suicídio, deverão contactar o seu médico imediatamente para avaliar a possibilidade dos sintomas poderem estar relacionados com a utilização do efavirenz, e, nesse caso, determinar se os riscos de terapêutica continuada ultrapassam os benefícios (ver secção 4.8). *Sintomas do sistema nervoso:* São frequentemente notificados como efeitos indesejáveis sintomas que não se limitam mas incluem tonturas, insónia, sonolência, incapacidade de concentração e sonhos anormais em doentes que receberam 600 mg de efavirenz por dia em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os sintomas do sistema nervoso iniciam-se normalmente no primeiro ou nos dois primeiros dias de tratamento, e desaparecem normalmente durante as primeiras 2 – 4 semanas. Os doentes devem ser informados que, no caso da ocorrência destes sintomas comuns, é provável que os mesmos melhorem com a continuação do tratamento, e não indiciam o desencadeamento subsequente de qualquer um dos sintomas psiquiátricos menos frequentes. *Crises convulsivas:* foram raramente observadas convulsões em doentes a tomar efavirenz, geralmente na presença de história clínica conhecida de crises convulsivas. Os doentes que estejam concomitantemente a tomar medicamentos anticovulsivantes principalmente metabolizados pelo fígado, como a fenitoína, carbamazepina e o fenobarbital, podem requerer monitorização periódica dos níveis plasmáticos. Num estudo sobre interacções medicamentosas, as concentrações plasmáticas de carbamazepina diminuíram quando a carbamazepina foi co-administrada com efavirenz (ver secção 4.5). Deve ter-se precaução em doentes com história de crises convulsivas. *Efeito dos alimentos:* a administração de STOCRIN com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz (ver secção 5.2) e pode conduzir a um aumento da frequência de efeitos indesejáveis. Recomenda-se que STOCRIN seja tomado com o estômago vazio. *Síndrome de reactivação imunológica:* em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. *Lipodistrofia e distúrbios metabólicos:* a terapêutica combinada de medicamentos anti-retrovirais foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral e os inibidores da protease, a lipoatrofia e os inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos. Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com factores individuais, tais como a idade avançada, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica anti-retroviral e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá ter-se em consideração a necessidade de medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8). *Osteonecrose:* Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifactorial (incluindo a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. *Populações especiais:* Doença hepática: devido ao extenso metabolismo de efavirenz mediado pelo citocromo P450 e à experiência clínica limitada em doentes com doença hepática crónica, têm que ser tomadas precauções ao administrar-se efavirenz a doentes com doença hepática ligeira a moderada. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a efeitos adversos relacionados com a dose, especialmente sintomas do sistema nervoso. Devem realizar-se testes laboratoriais para avaliar a sua doença hepática em intervalos periódicos (ver secção 4.2). A segurança e eficácia do efavirenz não foi estabelecida em doentes com significativos problemas hepáticos subjacentes. O efavirenz está contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica anti-retroviral combinada apresentam um risco aumentado para eventos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite activa crónica, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica anti-retroviral combinada, e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática ou de elevações persistentes das transaminases séricas para um valor superior a 5 vezes o limite superior do intervalo normal, o benefício da continuação da terapêutica com efavirenz necessita ser ponderado relativamente aos potenciais riscos de toxicidade hepática significativa. Nestes doentes deverá considerar-se a interrupção ou a paragem do tratamento (ver secção 4.8). Em doentes tratados com outros medicamentos associados a toxicidade hepática, é também recomendada a monitorização das enzimas hepáticas. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes Medicamentos. Insuficiência renal: a farmacocinética do efavirenz não foi estudada em doentes com insuficiência renal; uma vez que menos de 1 % de uma dose de efavirenz é excretado inalterado na urina, o impacto do compromisso renal sobre a eliminação de efavirenz parece ser mínimo (ver secção 4.2). Não existe qualquer experiência em doentes com insuficiência renal grave, sendo recomendada uma estreita monitorização de segurança nesta população. Idosos: em estudos clínicos foi avaliado um número insuficiente de doentes idosos que permita determinar se estes respondem de maneira diferente em relação aos doentes mais jovens. Crianças: o efavirenz não foi avaliado em crianças com menos de 3 anos nem em crianças com um peso inferior a 13 kg. Logo, o efavirenz não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 3 anos. Lactose: este medicamento contém 250 mg de lactose em cada dose diária de 600 mg. Esta quantidade não é provavelmente suficiente para induzir sintomas de intolerância à lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou com má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento. Os indivíduos com estes problemas podem tomar a solução oral de efavirenz, porque não contém lactose.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção Efavirenz é um indutor do CYP3A4 e um inibidor de algumas isoenzimas CYP, incluindo o CYP3A4 (ver secção 5.2). Outros compostos que são substratos do CYP3A4 podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando co-administrados com efavirenz. A exposição ao efavirenz pode ainda ser alterada quando este é administrado com medicamentos ou alimentos (por exemplo sumo de toranja) que afectem a actividade do CYP3A4. O efavirenz não pode ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo ou alcalóides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) uma vez que a inibição dos respectivos metabolismos pode levar a acontecimentos graves, com risco de vida (ver secção 4.3). *Agentes anti-retrovirais concomitantes* Inibidores da protease (PIs): Amprenavir: apesar de se ter observado que o efavirenz diminui a $C_{máx}$, a AUC e a $C_{mín}$ do amprenavir nos adultos em aproximadamente 40 %, quando o amprenavir é associado ao ritonavir, o efeito do efavirenz é compensado pelo efeito do ritonavir na indução da farmacocinética. Assim, não é necessário qualquer ajustamento posológico se o efavirenz for administrado em associação com amprenavir (600 mg duas vezes ao dia) e ritonavir (100 ou 200 mg duas vezes ao dia). Para informação sobre a co-administração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar adiante a secção sobre ritonavir. Além disso, se o efavirenz for administrado em associação com amprenavir e nelfinavir, não é

necessário ajustamento posológico de qualquer um destes medicamentos. Não se recomenda o tratamento com efavirenz em associação com amprenavir e saquinavir, uma vez que se prevê que a exposição a estes dois PIs fique significativamente diminuída. Não se pode fazer qualquer recomendação para a co-administração de amprenavir com outro PI e efavirenz em crianças e em doentes com insuficiência renal. Estas associações devem ser evitadas em doentes com insuficiência hepática. Atazanavir: a co-administração de efavirenz e atazanavir em associação com ritonavir pode originar aumento da exposição ao efavirenz, o que pode prejudicar o perfil de tolerabilidade do efavirenz. A co-administração de 600 mg de efavirenz com atazanavir em associação com doses baixas de ritonavir, originou diminuições substanciais na exposição ao atazanavir, sendo necessário um ajustamento posológico do atazanavir (consultar o Resumo das Características do Medicamento do atazanavir). Indinavir: quando se administrou indinavir (800 mg de 8 em 8 horas) com efavirenz (200 mg de 24 em 24 horas), a AUC e Cvale de indinavir diminuíram aproximadamente em 31 % e 40 %, respectivamente. Quando se administrou indinavir numa dose mais elevada (1.000 mg de 8 em 8 horas) com efavirenz (600 mg uma vez por dia) em voluntários não infectados, a AUC e a C_{vale} de indinavir diminuíram em média, respectivamente 33 – 46 % e 39 - 57 % (os intervalos representam as variações diurnas), em comparação com situações em que o indinavir foi administrado em monoterapia na dose padrão (800 mg de 8 em 8 horas). Observaram-se diferenças semelhantes na AUC e na C_{vale} de indinavir em doentes infectados pelo VIH que receberam indinavir (1.000 mg de 8 em 8 horas) com efavirenz (600 mg uma vez por dia), em comparação com o indinavir administrado isoladamente (800 mg de 8 em 8 horas). Enquanto não for estabelecido o significado clínico da redução das concentrações de indinavir, dever-se-á ter em consideração a dimensão da interacção farmacocinética observada quando se escolhe um regime contendo efavirenz e indinavir. Quando se administraram 600 mg de efavirenz uma vez por dia com indinavir/ritonavir 800/100 mg duas vezes por dia em voluntários não infectados (n = 14), a AUC, $C_{mín}$ e $C_{máx}$ do indinavir sofreram uma diminuição aproximada de, respectivamente, 25 %, 50 % e 17 %, em comparação com as verificadas aquando da administração de indinavir/ritonavir 800/100 mg duas vezes por dia sem efavirenz. A média geométrica da Cmín para o indinavir (0,33 mg/l) quando administrado com ritonavir e efavirenz foi superior à $C_{mín}$ média histórica (0,15 mg/l) quando o indinavir foi administrado isoladamente na dose de 800 mg de 8 em 8 horas. A farmacocinética do efavirenz administrado em associação com indinavir/ritonavir foi comparável à do efavirenz em monoterapia (600 mg uma vez por dia). Quando se administraram 600 mg de efavirenz uma vez por dia com indinavir/ritonavir 800/100 mg duas vezes por dia em doentes infectados pelo VIH-1 (n = 6), as farmacocinéticas do indinavir e do efavirenz foram geralmente comparáveis às dos voluntários não infectados. Não é necessário qualquer ajustamento da dose de efavirenz quando este é administrado com indinavir ou com indinavir/ritonavir. Para informação sobre a co-administração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar adiante a secção sobre ritonavir. Lopinavir/ritonavir: quando se associou efavirenz com dois NRTIs, a administração de lopinavir/ritonavir 533/133 mg duas vezes por dia, originou concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às verificadas com lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia sem efavirenz (dados já descritos). Quando co-administrados com efavirenz, deverá considerar-se um aumento das doses de lopinavir/ritonavir de cerca de 33 % (4 cápsulas/~6,5 ml duas vezes por dia em vez de 3 cápsulas/5 ml duas vezes por dia). É necessária precaução, uma vez que este ajustamento posológico pode ser insuficiente em alguns doentes. Para informação sobre a co-administração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar adiante a secção sobre ritonavir. Nelfinavir: a AUC e a Cmáx de nelfinavir aumentaram respectivamente em 20 % e 21 % quando administrado com efavirenz. A associação foi geralmente bem tolerada, não sendo necessário qualquer ajustamento da dose quando nelfinavir é administrado em associação com efavirenz. Ritonavir: a co-administração de efavirenz e ritonavir pode originar aumento da exposição ao efavirenz. Quando se administrou efavirenz com 500 mg ou 600 mg de ritonavir duas vezes por dia, a associação não foi bem tolerada (ocorreram, por exemplo, tonturas, náuseas, parestesias e enzimas hepáticas elevadas). Não estão disponíveis dados suficientes relativos à tolerabilidade do efavirenz com ritonavir em baixa dose (100 mg, uma ou duas vezes por dia). Quando se usa efavirenz num regime terapêutico que inclui baixa dose de ritonavir, deve ser considerada a possibilidade de aumento da incidência dos acontecimentos adversos associados ao efavirenz, nomeadamente, devido à possível interacção farmacodinâmica. Saquinavir: quando o saquinavir (1.200 mg administrado 3 vezes por dia, formulação de cápsulas moles) foi administrado com efavirenz, a AUC e a $C_{máx}$ de saquinavir diminuíram respectivamente em 62 % e 50 %. Não se recomenda a utilização de efavirenz em associação com saquinavir como único IP. Saquinavir/ritonavir: não existem dados disponíveis sobre as interacções potenciais de efavirenz com a associação de saquinavir com ritonavir. Para informação sobre a co-administração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar atrás a secção sobre ritonavir. Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos (NRTIs): efectuaram-se estudos sobre a interacção do efavirenz com a associação zidovudina e lamivudina em doentes infectados com VIH. Não se observaram quaisquer interacções farmacocinéticas clinicamente significativas. Não se efectuaram estudos de interacção específicos com efavirenz e outros NRTIs. Não serão de prever interacções clinicamente significativas visto que os NRTIs são metabolizados através de uma via diferente da do efavirenz e é improvável que compitam pelas mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação. Inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (NNRTIs): não foram efectuados estudos com efavirenz em associação com outros NNRTIs e desconhece-se o potencial para interacções farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. *Agentes antimicrobianos:* Rifamicinas: A rifampicina reduziu a AUC em 26 % e a $C_{máx}$ em 20 % do efavirenz em indivíduos voluntários não infectados. A dose de efavirenz tem que ser aumentada para 800 mg/dia, quando tomado com rifampicina. Não se recomenda o ajustamento da dose de rifampicina quando administrada com efavirenz. Num estudo efectuado em voluntários não infectados, o efavirenz induziu uma redução na $C_{máx}$ e AUC da rifabutina respectivamente de cerca de 32 % e 38 %. A rifabutina não teve qualquer efeito significativo na farmacocinética do efavirenz. Estes dados sugerem que a dose diária de rifabutina deve ser aumentada em cerca de 50 % quando é administrada com efavirenz, e que a dose de rifabutina pode ser duplicada para regimes nos quais a rifabutina seja administrada duas ou três vezes por semana em associação com o efavirenz. Antibióticos macrólidos: Azitromicina: A administração concomitante de doses únicas de azitromicina e de doses múltiplas de efavirenz em indivíduos voluntários não infectados não produziu qualquer interacção farmacocinética clinicamente significativa. Não é necessário efectuar qualquer ajustamento da posologia quando a azitromicina é administrada em associação com efavirenz. Claritromicina: A administração concomitante de 400 mg de efavirenz uma vez por dia com claritromicina administrada na dose de 500 mg de 12 em 12 horas, durante sete dias, resultou num efeito significativo de efavirenz sobre a farmacocinética da claritromicina. A AUC e a $C_{máx}$ da claritromicina diminuíram respectivamente em 39 % e 26 %, enquanto a AUC e a $C_{máx}$ do hidroxi-metabolito activo da claritromicina aumentaram respectivamente em 34 % e 49 %, quando utilizada em associação com efavirenz. Desconhece-se o significado clínico destas alterações nos níveis plasmáticos de claritromicina. Em indivíduos voluntários não infectados, 46 % desenvolveram erupção cutânea quando receberam efavirenz e claritromicina. Não se recomenda qualquer ajustamento da dose de efavirenz quando administrado com claritromicina. Podem considerar-se outras alternativas em relação à claritromicina. Não se estudaram outros antibióticos macrólidos, tais como a eritromicina, em associação com efavirenz. Agentes antifúngicos: Voriconazol: a co-administração de efavirenz (400 mg por via oral uma vez por dia) com voriconazol (200 mg por via oral duas vezes por dia) em voluntários não infectados resultou numa interacção dupla. A AUC e a $C_{máx}$ do voriconazol em estado estacionário diminuíram, em média, respectivamente, 77 % e 61 %, ao passo que a AUC e a $C_{máx}$ do efavirenz em estado estacionário aumentaram, em média, respectivamente, 44 % e 38 %. Está contra-indicada a co-administração de doses habituais de efavirenz e voriconazol. Após a co-administração de efavirenz (300 mg por via oral uma vez por dia) com voriconazol (400 mg duas vezes por dia) em voluntários não infectados, a AUC do voriconazol diminuiu em cerca de 7 % e a $C_{máx}$ aumentou em cerca de 23 % em comparação com 200 mg de voriconazol isoladamente duas vezes por dia. Estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. A AUC do efavirenz aumentou em cerca de 17 % e a $C_{máx}$ foi equivalente em comparação com 600 mg de efavirenz isoladamente uma vez por dia. Quando o efavirenz é co-administrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol deve ser aumentada para 400 mg duas vezes por dia e a dose de efavirenz deve ser reduzida em 50 %, i.e., para 300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol é parado, deve ser reinstituída a posologia inicial de efavirenz. Itraconazol: a co-administração de efavirenz (600 mg por via oral uma vez por dia) com itraconazol (200 mg por via oral de 12 em 12 horas) em voluntários não infectados diminuiu as AUC, $C_{máx}$ e $C_{mín}$ do itraconazol em estado estacionário, respectivamente, em cerca de 39 %, 37 % e 44 %, e as do hidroxi-itraconazol, respectivamente, em cerca de 37 %, 35 % e 43 %, em comparação com o itraconazol administrado em monoterapia. Os parâmetros farmacocinéticos do efavirenz não foram afectados. Uma vez que não se podem fazer recomendações posológicas para o itraconazol, deve ser considerado tratamento antifúngico alternativo. Outros agentes antifúngicos: não se observaram quaisquer interacções farmacocinéticas clinicamente significativas quando fluconazol e efavirenz foram administrados concomitantemente a indivíduos voluntários não infectados. Não se estudou o potencial de interacções com efavirenz e outros antifúngicos imidazólicos, tais como o cetoconazol. Anticonvulsivantes: Carbamazepina: a co-administração de efavirenz (600 mg por via oral uma vez por dia) com carbamazepina (400 mg uma vez por dia) em voluntários não infectados resultou numa interacção bilateral. A AUC, a $C_{máx}$ e a $C_{mín}$ da carbamazepina em estado estacionário diminuíram, respectivamente, em 27 %, 20 % e 35 %, enquanto que a AUC, a $C_{máx}$ e a $C_{mín}$ do efavirenz em estado estacionário, diminuíram, respectivamente, em 36 %, 21 % e 47 %. A AUC, a Cmáx e a Cmin do metabolito epóxido activo da carbamazepina em estado estacionário permaneceram inalteradas. Os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorizados periodicamente. Não há dados relativos a co-administração de doses superiores de qualquer destes medicamentos; logo, não podem ser feitas recomendações posológicas, devendo ser instituído um tratamento anticonvulsivante alternativo. Outros anticonvulsivantes: não existem dados disponíveis sobre potenciais interacções do efavirenz com fenitoína, fenobarbital ou outros anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450. Quando o efavirenz é administrado concomitantemente com estes medicamentos, existe um potencial de redução ou aumento das concentrações plasmáticas de cada agente; consequentemente, deve ser efectuada a monitorização periódica dos níveis plasmáticos. Não foram realizados estudos sobre interacções específicas com efavirenz e vigabatrina ou gabapentina. Não seriam de esperar interacções com significância clínica, uma vez que a vigabantrina e a gabapentina são exclusivamente eliminadas inalteradas na urina, sendo improvável que competissem para as mesmas enzimas e vias metabólicas do efavirenz. *Agentes antidislipidémicos:* A co-administração de efavirenz com inibidores da redutase da HMG-CoA, atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina, demonstrou reduzir a concentração plasmática da estatina em voluntários não infectados. Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustamentos posológicos das estatinas (consultar o Resumo das Características do Medicamento da estatina). Atorvastatina: a co-administração de efavirenz (600 mg por via oral uma vez por dia) com atorvastatina (10 mg por via oral uma vez por dia), em voluntários não infectados, diminuiu a AUC e a Cmáx da atorvastatina em estado estacionário, respectivamente, em 43 % e 12 %; da 2-hidroxiatorvastatina, respectivamente, em 35 % e 13 %; da 4-hidroxiatorvastatina, respectivamente, em 4 % e 47 %; e da totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA activos, respectivamente, em 34 % e 20 %, em comparação com a atorvastatina administrada isoladamente. Pravastatina: a co-administração de efavirenz (600 mg por via oral uma vez por dia) com pravastatina (40 mg por via oral uma vez por dia), em voluntários não infectados, diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ da pravastatina em estado estacionário, respectivamente, em 40 % e 18 %, em comparação com a pravastatina administrada isoladamente. Sinvastatina: a co-administração de efavirenz (600 mg por via oral uma vez por dia) com sinvastatina (40 mg por via oral uma vez por dia), em voluntários não infectados, diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ da sinvastatina em estado estacionário, respectivamente, em 69 % e 76 %; do ácido da sinvastatina, respectivamente, em 58 % e 51 %; da totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA activos, respectivamente, em 60 % e 62 %; e da totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA, respectivamente, em 60 % e 70 %, em comparação com a sinvastatina administrada isoladamente. A co-administração de efavirenz com atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina não afectou os valores de AUC ou $C_{máx}$ do efavirenz. Não é necessário qualquer ajustamento posológico para o efavirenz. *Outras interacções:* Antiácidos/famotidina: Nem os antiácidos de hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio nem a famotidina alteraram a absorção do efavirenz em indivíduos voluntários não infectados. Estes dados sugerem que não é de esperar que a alteração do pH gástrico por outros medicamentos afecte a absorção do efavirenz. Contraceptivos orais: Apenas se estudou o componente etinilestradiol dos contraceptivos orais. A AUC após uma dose única de etinilestradiol foi aumentada (37 %) após múltiplas administrações de efavirenz. Não se observaram quaisquer alterações significativas na Cmáx do etinilestradiol. Desconhece-se o significado clínico destes efeitos. Não se observou qualquer efeito de uma dose única de etinilestradiol sobre a $C_{máx}$ e a AUC do efavirenz. Dado que não foi completamente caracterizada a interacção potencial do efavirenz com os contraconceptivos orais, terá que ser utilizado um método de contracepção de barreira fiável além dos contraconceptivos orais. Metadona: Num estudo realizado em utilizadores de drogas intravenosas, infectados por VIH, a administração concomitante de efavirenz com metadona conduziu a uma diminuição dos níveis plasmáticos de metadona e a sinais de privação de opiáceos. A dose de metadona foi aumentada em média 22 %, para aliviar os sintomas de privação. Os doentes devem ser monitorizados em relação a sinais de privação, devendo a sua dose de metadona ser aumentada de modo a aliviar os sintomas de privação. Hipericão (Hypericum perforatum): os níveis plasmáticos de efavirenz podem ser diminuídos pelo uso concomitante da preparação medicinal de hipericão *(Hypericum perforatum)*. Isto deve-se à indução das enzimas metabolizadoras e/ou proteínas de transporte do fármaco pelo hipericão. As preparações de planta medicinais que contenham hipericão não devem ser assim usadas concomitantemente com efavirenz. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deve interromper a administração de hipericão, confirmar os níveis virais e se possível os níveis de efavirenz. Os níveis de efavirenz podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida, e a dose de efavirenz pode necessitar de ajustamento. O efeito indutor do hipericão pode persistir até 2 semanas após a paragem do tratamento (ver secção 4.3). Antidepressivos: não houve efeitos clinicamente significativos nos parâmetros farmacocinéticos quando se co-administraram paroxetina e efavirenz. Não são necessários ajustamentos posológicos para o efavirenz ou para a paroxetina quando estes medicamentos são co-administrados. Uma vez que a fluoxetina tem um perfil metabólico semelhante ao da paroxetina, i.e., um forte efeito inibidor do CYP2D6, poder-se-á esperar uma semelhante ausência de interacção para a fluoxetina. A sertralina, um substrato do CYP3A4, não alterou significativamente a farmacocinética do efavirenz. O efavirenz diminuiu a $C_{máx}$, a C_{24} e a AUC da sertralina em cerca de 28,6 a 46,3 %. Os aumentos da dose de sertralina deverão ser efectuados de acordo com a resposta clínica. Cetirizina: o anti-histamínico H1, cetirizina, não teve efeito clinicamente significativo nos parâmetros farmacocinéticos do efavirenz. O efavirenz diminuiu a $C_{máx}$ da cetirizina em cerca de 24 %, mas não alterou a AUC da cetirizina. Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas. Não são necessários ajustamentos posológicos para o efavirenz ou para a cetirizina, quando estes medicamentos são co-administrados. Lorazepam: o efavirenz aumentou a $C_{máx}$ e a AUC do lorazepam respectivamente em cerca de 16,3 % e 7,3 %. Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas. Não são necessários ajustamentos posológicos para o efavirenz ou para o lorazepam, quando estes medicamentos são co-administrados. Bloqueadores dos canais de cálcio: a co-administração de efavirenz (600 mg por via oral uma vez por dia) com diltiazem (240 mg por via oral uma vez por dia) em voluntários não infectados diminuiu as AUC, $C_{máx}$ e $C_{mín}$ do diltiazem em estado estacionário, respectivamente, em cerca de 69 %, 60 % e 63 %; as do diltiazem desacetilo em estado estacionário, respectivamente, em cerca de 75 %, 64 % e 62 %; e as do diltiazem N-monodesmetilo em estado estacionário, respectivamente, em cerca de 37 %, 28 % e 37 %, em comparação com o diltiazem administrado em monoterapia. Os ajustes

posológicos do diltiazem devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características do Medicamento diltiazem). Apesar de os parâmetros farmacocinéticos do efavirenz se encontrarem ligeiramente aumentados (11 % - 16 %), estas alterações não são consideradas clinicamente significativas e, por isso, não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz quando administrado com diltiazem. Não há dados disponíveis sobre as possíveis interacções do efavirenz com outros bloqueadores dos canais de cálcio que são substratos do complexo enzimático CYP3A4 (por ex., verapamilo, felodipina, nifedipina, nicardipina). Quando o efavirenz é administrado concomitantemente com um destes medicamentos, existe a possibilidade de redução nas concentrações plasmáticas do bloqueador dos canais de cálcio. Os ajustes posológicos devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características dos Medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio).

4.6 Gravidez e aleitamento A gravidez deve ser evitada em mulheres tratadas com efavirenz. Deve ser sempre utilizada a contracepção de barreira em associação com outros métodos contraceptivos (por exemplo, contraceptivos orais ou outros contraceptivos hormonais). As mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar a terapêutica com efavirenz. O efavirenz não deve ser usado durante a gravidez, excepto se não existirem outras opções de tratamento adequadas. Não há estudos adequados e bem controlados com efavirenz em mulheres grávidas. Na experiência pós-comercialização, através de um sistema de registo de gravidez anti-retroviral, foram notificadas mais de 200 gravidezes com exposição ao efavirenz durante o primeiro trimestre, num regime de associação anti-retroviral, que não revelou um padrão de malformações específicas. Em análise retrospectiva deste registo, foi notificado um pequeno número de casos de deficiências do tubo neural, incluindo meningomielocele, mas não foi estabelecida uma relação de causalidade. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos teratogénicos acentuados (ver secção 5.3). Estudos em ratos demonstraram que o efavirenz é excretado no leite materno, atingindo concentrações muito superiores às existentes no plasma materno. Desconhece-se se o efavirenz é excretado no leite humano. Uma vez que os dados em animais sugerem que a substância pode passar para o leite materno, recomenda-se que mães que estejam a tomar efavirenz não amamentem os seus bebés. Recomenda-se que as mulheres infectadas por VIH não amamentem os seus bebés em quaisquer circunstâncias, de modo a evitar a transmissão do VIH.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.O efavirenz pode causar tonturas, incapacidade de concentração e/ou sonolência. Os doentes devem ser aconselhados a evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar máquinas, se sentirem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis O efavirenz foi estudado em mais de 9.000 doentes. Num subgrupo de 1.008 doentes adultos que receberam 600 mg de efavirenz por dia em associação com inibidores da protease e/ou inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos em estudos clínicos controlados, os efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento mais frequentemente notificados com uma gravidade pelo menos moderada, notificados em pelo menos 5 % dos doentes foram erupção cutânea (11,6 %), tonturas (8,5 %), náuseas (8,0 %), cefaleias (5,7 %) e fadiga (5,5 %). Os efeitos indesejáveis mais notórios associados à terapêutica com efavirenz são erupção cutânea e sintomas do sistema nervoso. A administração de STOCRIN com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz e pode conduzir a um aumento da frequência de efeitos indesejáveis (ver secção 4.4). O perfil de segurança a longo prazo de regimes contendo efavirenz foi avaliado num ensaio clínico controlado (006), no qual os doentes receberam efavirenz + zidovudina + lamivudina (n = 412, mediana da duração foi 180 semanas), efavirenz + indinavir (n = 415, mediana da duração foi 102 semanas) ou indinavir + zidovudina + lamivudina (n = 401, mediana da duração foi 76 semanas). A utilização de efavirenz neste estudo a longo prazo não foi associada a quaisquer novos problemas de segurança. *Erupção cutânea:* Em estudos clínicos, 26 % dos doentes tratados com 600 mg de efavirenz apresentaram erupção cutânea em comparação com 17 % dos doentes tratados em grupos de controlo. Considerou-se que a erupção cutânea estava relacionada com o tratamento em 18 % dos doentes tratados com efavirenz. Ocorreu erupção cutânea grave em menos de 1 % dos doentes tratados com efavirenz e 1,7 % interromperam a terapêutica devido à erupção cutânea. A incidência de eritema multiforme ou de síndroma de Stevens-Johnson foi de aproximadamente 0,1 %. As erupções cutâneas consistiram normalmente em erupções cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorreram nas primeiras duas semanas do início da terapêutica com efavirenz. Na maioria dos doentes, a erupção cutânea resolveu-se continuando a terapêutica com efavirenz no período de um mês. O efavirenz pode ser reiniciado em doentes que interrompem a terapêutica devido à erupção cutânea. Recomenda-se a utilização de anti-histamínicos e/ou corticosteróides apropriados quando efavirenz é reiniciado. A experiência com efavirenz em doentes que interromperam outros agentes anti-retrovirais da classe dos inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos é limitada. Dezanove doentes que interromperam nevirapina devido a erupção cutânea foram tratados com efavirenz. Nove destes doentes desenvolveram uma erupção cutânea ligeira a moderada enquanto estavam a receber terapêutica com efavirenz e dois interromperam por causa da erupção cutânea. *Sintomas psiquiátricos:* foram notificadas experiências adversas psiquiátricas graves em doentes tratados com efavirenz. Em estudos controlados com 1.008 doentes tratados com regimes contendo efavirenz, com duração média de 1,6 anos, e 635 doentes tratados com regimes de controlo, com duração média de 1,3 anos, a frequência de eventos psiquiátricos graves específicos é a seguir detalhada:

	Regime com efavirenz	Regime controlo
- depressão grave	1,6 %	0,6 %
- ideação de suicídio	0,6 %	0,3 %
- tentativas de suicídio não fatais	0,4 %	0 %
- comportamento agressivo	0,4 %	0,3 %
- reacções de paranóia	0,4 %	0,3 %
- reacções maníacas	0,1 %	0 %

Os doentes com história de perturbações psiquiátricas parecem apresentar um risco superior destas experiências adversas psiquiátricas graves, situando-se a frequência de cada um dos eventos acima mencionados em 0,3 % para reacções maníacas e 2,0 % para depressão grave e ideação de suicídio. Houve também notificações de morte por suicídio, alucinações e comportamento mimetizando psicose na pós-comercialização. *Sintomas do sistema nervoso:* em estudos clínicos controlados, os efeitos indesejáveis frequentemente notificados em doentes a tomar 600 mg de efavirenz com outros medicamentos anti-retrovirais incluíram, mas não se limitaram a: tonturas, insónia, sonolência, incapacidade de concentração e sonhos anormais. Os sintomas do sistema nervoso de intensidade moderada a grave foram experimentados por 19,4 % dos doentes, em comparação com 9,0 % dos doentes que estavam a receber regimes de controlo. Estes sintomas foram graves em 2,0 % dos doentes a receber 600 mg de efavirenz por dia e em 1,3 % dos doentes que receberam regimes de controlo. Nos estudos clínicos, 2,1 % dos doentes tratados com 600 mg de efavirenz interromperam a terapêutica devido a sintomas do sistema nervoso. Os sintomas do sistema nervoso começam normalmente durante o primeiro ou segundo dia da terapêutica e resolvem-se normalmente após as primeiras 2 a 4 semanas. Num estudo clínico, a prevalência mensal de sintomas do sistema nervoso com uma gravidade pelo menos moderada entre as semanas 4 e 48, variou entre 5 % - 9 % em doentes tratados com regimes contendo efavirenz e entre 3 % e 5 % em doentes tratados com o regime de controlo. Num estudo de indivíduos voluntários não infectados, um sintoma representativo do sistema nervoso demorou um tempo mediano de 1 hora para se manifestar, tendo uma mediana da duração de 3 horas. Os sintomas do sistema nervoso podem ocorrer mais frequentemente quando o efavirenz é tomado concomitantemente com refeições, possivelmente devido ao aumento dos níveis plasmáticos de efavirenz (ver secção 5.2). A administração ao deitar parece melhorar a tolerabilidade destes sintomas e pode ser recomendada durante as primeiras semanas da terapêutica e em doentes que continuem a sentir estes sintomas (ver secção 4.2). A redução da dose ou a divisão da dose diária não demonstraram proporcionar benefícios. A análise dos dados a longo prazo do estudo 006 (mediana do tempo de seguimento foi 180 semanas, 102 semanas e 76 semanas para doentes tratados, respectivamente, com efavirenz + zidovudina + lamivudina, efavirenz + indinavir e indinavir + zidovudina + lamivudina) demonstrou que, para além das 24 semanas de terapêutica, as incidências de reinício de sintomas do sistema nervoso nos doentes tratados com efavirenz foram de modo geral semelhantes às dos doentes do grupo controlo. São a seguir enumeradas as reacções adversas de gravidade moderada ou superior, que têm pelo menos uma possível relação com o tratamento (atribuída pelo investigador), notificadas em ensaios clínicos com efavirenz na dose recomendada em terapêutica combinada (n = 1.008). A frequência é definida usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000), incluindo notificações isoladas. Doenças do sistema nervoso frequentes: sonhos anómalos, perturbações da concentração, tonturas, cefaleias, insónia, sonolência; pouco frequentes: agitação, amnésia, ataxia, coordenação anómala, confusão, convulsões, pensamento anómalo Afecções oculares pouco frequentes: visão turva Afecções do ouvido e do labirinto pouco frequentes: vertigens Doenças gastrointestinais frequentes: dor abdominal, diarreia, náuseas, vómitos; pouco frequentes: pancreatite aguda Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas muito frequentes: erupção cutânea; frequentes: prurido; pouco frequentes: eritema multiforme Perturbações gerais e alterações no local de administração frequentes: fadiga Doenças do sistema imunitário pouco frequentes: hipersensibilidade Afecções hepatobiliares pouco frequentes: hepatite aguda Doenças dos órgãos genitais e da mama pouco frequentes: ginecomastia Perturbações do foro psiquiátrico frequentes: ansiedade, depressão; pouco frequentes: instabilidade emocional, agressividade, euforia, alucinações, mania, paranóia, tentativa de suicídio, ideação de suicídio. *Síndrome de reactivação imunológica:* em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4). *Lipodistrofia e distúrbios metabólicos:* a terapêutica combinada de medicamentos anti-retrovirais foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo). A terapêutica combinada de medicamentos anti-retrovirais foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolerhia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4). *Osteonecrose:* Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com factores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4). *Achados laboratoriais:* Enzimas hepáticas: Foram observadas elevações da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) para valores superiores a cinco vezes o limite superior do intervalo normal (LSN) em 3 % de 1.008 doentes tratados com 600 mg de efavirenz (5-8 % após o tratamento a longo prazo no estudo 006). Observaram-se aumentos semelhantes em doentes tratados com regimes de controlo (5 % após o tratamento a longo prazo). Observaram-se aumentos da gama-glutamiltransferase (GGT) para níveis mais de cinco vezes superiores ao LSN em 4 % do total de doentes tratados com 600 mg de efavirenz e em 1,5-2 % dos doentes tratados com regimes controlo (7 % dos doentes tratados com efavirenz e 3 % dos doentes do grupo de controlo após o tratamento a longo prazo). Os aumentos isolados da GGT em doentes a tomar efavirenz podem reflectir indução enzimática. No estudo a longo prazo (006), 1 % dos doentes em cada grupo de tratamento, interrompeu a terapêutica devido a perturbações dos sistemas hepático ou biliar. Nos dados a longo prazo obtidos do estudo 006, 137 doentes tratados com regimes contendo efavirenz (mediana da duração da terapêutica, 68 semanas) e 84 doentes tratados com um regime controlo (mediana da duração, 56 semanas) originaram resultados positivos no despiste de hepatite B (antigénio de superfície positivo) e/ou C (anticorpo da hepatite C positivo). Nestes doentes co-infectados, desenvolveram-se aumentos da AST para mais de cinco vezes superiores ao LSN em 13 % dos doentes dos grupos do efavirenz e em 7 % dos doentes do grupo controlo, e desenvolveram-se aumentos da ALT para mais que cinco vezes superiores ao LSN em 20 % dos doentes nos grupos do efavirenz e em 7 % dos doentes do grupo controlo. Dos doentes co-infectados, 3 % dos tratados com regimes contendo efavirenz e 2 % dos doentes do grupo controlo interromperam o estudo devido a alterações dos sistemas hepático ou biliar. As razões para a interrupção nos doentes co-infectados a receber efavirenz incluíu anomalias das enzimas hepáticas; neste estudo não houve relatos de interrupções devido a hepatite colestática, insuficiência hepática ou fígado gordo (ver secção 4.4). Amilase: no subgrupo de 1.008 doentes do ensaio clínico, foram observados aumentos assintomáticos nos níveis de amilase sérica superiores a 1,5 vezes o limite superior normal em 10 % dos doentes tratados com efavirenz e 6 % dos doentes tratados com regimes de controlo. Desconhece-se o significado clínico de aumentos assintomáticos da amilase sérica. Lípidos: Observaram-se aumentos do colesterol total de 10 - 20 % em alguns voluntários não infectados que receberam efavirenz. Em ensaios clínicos com vários regimes contendo efavirenz realizados com doentes nunca submetidos a terapêutica anti-retroviral, o colesterol total, o colesterol-HDL e os triglicéridos aumentaram ao longo das 48 semanas de tratamento (respectivamente, em 21 – 31 %, 23 – 34 % e 23 – 49 %). A proporção de doentes com um rácio de colesterol total/colesterol-HDL superior a 5 permaneceu inalterada. A extensão das alterações nos níveis lipídicos pode ser influenciada por factores como a duração da terapêutica e outros componentes do regime anti-retroviral. Interacção com o doseamento de canabinóides: o efavirenz não se liga aos receptores dos canabinóides. Foram notificados resultados falso positivos do doseamento de canabinóides na urina em voluntários não infectados que receberam efavirenz. Foram observados resultados falso positivos do doseamento apenas com o método "CEDIA DAU Multi-Level THC", que é utilizado para rastreio, e não foram observados com outros métodos de doseamento de canabinóides testados, incluindo os testes utilizados para confirmação dos resultados positivos. Experiência pós-comercialização com efavirenz demonstrou que os seguintes acontecimentos adversos ocorrem em associação com regimes de tratamento anti-retroviral contendo efavirenz: delírio, insuficiência hepática, neurose, dermatite fotoalérgica, psicose e suicídio consumado. *Adolescentes e crianças:* os efeitos indesejáveis em crianças foram de um modo geral semelhantes aos observados em doentes adultos. A erupção cutânea foi notificada mais frequentemente em crianças (num estudo clínico que incluiu 57 crianças que receberam efavirenz durante um período de 48 semanas, a erupção cutânea foi notificada em 46 %) e foi habitualmente de gravidade maior do que nos adultos (erupção cutânea grave foi notificada em 5,3 % das crianças). Pode considerar-se a profilaxia com antihistamínicos adequados antes do início da terapêutica com efavirenz em crianças. Apesar dos sintomas do sistema nervoso serem difíceis de comunicar pelas crianças mais novas, estes parecem ser menos frequentes em crianças e foram, de modo geral, ligeiros. No estudo que envolveu 57 crianças, 3,5 % dos doentes apresentou sintomas do sistema nervosos de intensidade moderada, predominantemente, tonturas. Nenhuma criança apresentou sintomas graves ou teve que interromper a terapêutica devido a sintomas do sistema nervoso.

4.9 Sobredosagem Alguns doentes que tomaram acidentalmente 600 mg duas vezes por dia relataram um aumento dos sintomas do sistema nervoso. Um doente teve contracções musculares involuntárias. O tratamento da sobredosagem com efavirenz deverá consistir em medidas genéricas de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Pode efectuar-se a administração de carvão activado para auxiliar a remoção do efavirenz não absorvido. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com efavirenz. Como o efavirenz se encontra altamente ligado às proteínas, é improvável que a diálise remova quantidades significativas deste fármaco do sangue.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2007

Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica, SIDA e Parasitologia

www.congresso2008-apecs-di-spp.com

X Congresso Nacional de Doenças Infecciosas/Microbiologia Clínica

7º Congresso Nacional sobre Sida

XII Congresso Português de Parasitologia

Vilamoura, 8 a 11 de Outubro de 2008
Hotel Tivoli Marinotel

Secretariado Executivo:
Eurocongressos | Av. Elias Garcia, 147, 5º Esq.
1050-099 Lisboa - Portugal
Tel.: +351 211 147 170
Fax: +351 211 147 179
Tm: +351 917 841 226
E-mail: meet@eurocongressos.pt

APECS

di

SPP

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Novo

ISENTRESS®

raltegravir, MSD

1. NOME DO MEDICAMENTO: ISENTRESS 400 mg comprimidos revestidos por película. **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de raltegravir (como potássio). *Excipiente:* Cada comprimido contém 26,06 mg de lactose mono-hidratada. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1. **3. FORMA FARMACÊUTICA**: Comprimido revestido por película. Comprimido cor-de-rosa, oval, com "227" gravado numa face. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS:** ***4.1. Indicações terapêuticas:*** ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) em doentes adultos sujeitos a tratamento prévio com evidência de replicação do VIH-1, apesar da terapêutica anti-retroviral em curso. Esta indicação baseia-se nos dados de segurança e eficácia de dois estudos em dupla-ocultação, controlados com placebo, com a duração de 24 semanas em doentes sujeitos a tratamento prévio (ver secção 5.1). ***4.2. Posologia e modo de administração***: A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da infecção por VIH. O ISENTRESS deve ser utilizado em associação com outras terapêuticas anti-retrovirais (TAR) activas (ver secções 4.4 e 5.1). *Posologia*: Adultos: A posologia recomendada de ISENTRESS é de 400 mg administrados duas vezes por dia com ou sem alimentos. O efeito dos alimentos na absorção do raltegravir é variável (ver secção 5.2). Não é recomendado mastigar, esmagar ou partir os comprimidos. *Idosos:* A informação relativa à utilização de ISENTRESS nos idosos é limitada (ver secção 5.2). Consequentemente, ISENTRESS deve ser utilizado com precaução nesta população. *Crianças e adolescentes*: Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em doentes com idade inferior a 16 anos (ver secções 5.1 e 5.2). *Compromisso renal*: Não é necessário o ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). *Compromisso hepático:* Não é necessário o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de ISENTRESS em doentes com perturbações hepáticas subjacentes graves. Por isso, ISENTRESS deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2). *Modo de administração*: Oral. ***4.3. Contra-indicações:*** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. ***4.4. Advertências e precauções especiais de utilização:*** Os doentes devem ser informados que a actual terapêutica anti-retroviral não cura a infecção por VIH, não tendo sido provado que evite a transmissão do VIH a outros indivíduos através do sangue ou do contacto sexual. Devem continuar a usar-se as precauções adequadas. De modo geral, foi observada considerável variabilidade inter e intra-individual na farmacocinética do raltegravir (ver secções 4.5 e 5.2). Foram observadas taxas de resposta superiores em doentes com Pontuação de Sensibilidade Genotípica (PSG)>0. Os doentes com PSG ou Pontuação de Sensibilidade Fenotípica (PSF)=0 apresentaram um maior risco de desenvolver resistência ao raltegravir (ver secção 5.1). O raltegravir deve ser utilizado em associação com pelo menos outro fármaco activo para aumentar o benefício e reduzir o risco de insucesso virológico e desenvolvimento de resistência ao raltegravir. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de ISENTRESS em doentes com perturbações hepáticas subjacentes graves. Por isso, ISENTRESS deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave. (ver secções 4.4 e 5.2). Doentes com disfunção hepática pré-existente incluindo hepatite crónica têm uma frequência aumentada de anomalias da função hepática durante a terapêutica anti-retroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática convencional. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve ser considerada a interrupção ou paragem da terapêutica. São muito limitados os dados da utilização de raltegravir em doentes co-infectados com VIH e vírus da hepatite B (VHB) ou vírus da hepatite C (VHC). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica anti-retroviral combinada têm um risco acrescido para acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. *Osteonecrose:* Apesar da etiologia ser considerada multi-factorial (incluindo o uso de corticosteróides, o consumo de álcool, imunossupressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada, apesar da etiologia ser considerada multifactorial (incluindo a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. *Síndrome de reconstituição imunológica:* Em doentes infectados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), pode surgir uma reacção inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas. Estas reacções foram tipicamente observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por Pneumocystis jiroveci (anteriormente conhecido como Pneumocystis carinii). Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e, quando necessário, instituído tratamento. Deve ter-se precaução quando se co-administra ISENTRESS com indutores potentes da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 (por ex., rifampicina). A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode ser considerada uma duplicação da dose de ISENTRESS. (ver secção 4.5). Foram notificadas miopatia e rabdomiólise; contudo, desconhece-se a relação existente entre o ISENTRESS e estes acontecimentos. Deve utilizar-se com precaução em doentes que tenham tido miopatia ou rabdomiólise no passado ou com risco acrescido para estes problemas, como doentes a receber concomitantemente medicamentos conhecidos por causarem estas situações (ver secção 4.8). Durante os estudos clínicos em doentes infectados por VIH sujeitos a tratamento prévio registou-se uma taxa de neoplasia ligeiramente superior no grupo do raltegravir em comparação com o grupo que recebeu apenas terapêutica de base optimizada. Os dados actuais são insuficientes para se conseguir excluir a possibilidade de que o raltegravir possa estar associado com um risco de cancro (ver secção 4.8). ISENTRESS contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento. ***4.5. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção:*** O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A e não induz o CYP3A4. O raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, e o raltegravir não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base nestes dados, não se espera que ISENTRESS afecte a farmacocinética de medicamentos que são substratos destas enzimas ou da glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. Foi observada uma considerável variabilidade inter e intra-individual na farmacocinética do raltegravir. A seguinte informação relativa a interacções medicamentosas baseia-se nos valores Geométricos Médios; não se pode prever com precisão o efeito para cada doente individualmente. *Efeito do raltegravir na farmacocinética de outros medicamentos:* Nos estudos de interacção, o raltegravir não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do tenofovir ou do midazolam. Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do raltegravir: Uma vez que o raltegravir é principalmente metabolizado pela UGT1A1, deve ter-se precaução quando se co-administra ISENTRESS com indutores potentes da UGT1A1 (por ex., rifampicina). A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS (ver secção 4.4). Desconhece-se o impacto de outros indutores potentes de enzimas que metabolizam os fármacos, como a fenitoína e o fenobarbital na UGT1A1. Indutores menos potentes (por ex., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticóides, hipericão, pioglitazona) podem ser usados com a dose recomendada de ISENTRESS. A co-administração de ISENTRESS com medicamentos que são inibidores potentes da UGT1A1 (por ex., atazanavir) pode aumentar os níveis plasmáticos do raltegravir. O tenofovir pode também aumentar os níveis plasmáticos do raltegravir, contudo, não se conhece o mecanismo para este efeito (ver Quadro 1). Nos ensaios clínicos, uma grande proporção de doentes utilizou atazanavir e/ou tenofovir, fármacos que tinham originado aumentos nos níveis plasmáticos de raltegravir, na terapêutica de base optimizada. O perfil de segurança observado em doentes que utilizaram atazanavir e/ou tenofovir foi geralmente semelhante ao perfil de segurança dos doentes que não utilizaram estes fármacos. Por isso, não é necessário qualquer ajuste posológico. Em indivíduos saudáveis, a co-administração de ISENTRESS com omeprazol aumenta os níveis plasmáticos de raltegravir. Uma vez que os efeitos do aumento do pH gástrico na absorção do raltegravir são variáveis, ISENTRESS só deve ser utilizado com medicamentos que aumentam o pH gástrico (por ex., inibidores da bomba de protões e antagonistas H_2) se tal não puder ser evitado.

Quadro 1
Dados de Interacções Farmacocinéticas

Medicamentos por área terapêutica	Interacção (mecanismo, se conhecido)	Recomendações relativas à co-administração
ANTI-RETROVIRAIS		
Inibidores da protease		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg duas vezes ao dia)	AUC raltegravir ↑41% C_{12h} raltegravir ↑77% $C_{máx}$ raltegravir ↑24% (inibição da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o ISENTRESS.
ritonavir (dose única de raltegravir 400 mg)	AUC raltegravir ↓16% C_{12h} raltegravir ↓1% $C_{máx}$ raltegravir ↓24% (indução da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o ISENTRESS.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg duas vezes ao dia)	AUC raltegravir ↓24% C_{12h} raltegravir ↓55% $C_{máx}$ raltegravir ↓18% (indução da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o ISENTRESS.

Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa		
efavirenz (dose única de raltegravir 400 mg)	AUC raltegravir ↓36% C_{12h} raltegravir ↓21% $C_{máx}$ raltegravir ↓36% (indução da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o ISENTRESS.
Análogos nucleosídeos/tideos inibidores da transcriptase reversa		
tenofovir (raltegravir 400 mg duas vezes ao dia)	AUC raltegravir ↑49% C_{12h} raltegravir ↑3% $C_{máx}$ raltegravir ↑64% (mecanismo de interacção desconhecido) AUC tenofovir ↓10% C_{12h} tenofovir ↓13% $C_{máx}$ tenofovir ↓33%	Não é necessário ajuste posológico para o ISENTRESS ou para o tenofovir disoproxil fumarato.

Medicamentos por área terapêutica	**Interacção (mecanismo, se conhecido)**	**Recomendações relativas à co-administração**
ANTIMICROBIANOS		
Antimicobacterianos		
rifampicina (dose única de raltegravir 400 mg)	AUC raltegravir ↓40% C_{12h} raltegravir ↓61% $C_{máx}$ raltegravir ↓38% (indução da UGT1A1)	A rifampicina reduz os níveis plasmáticos do ISENTRESS. Se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS (ver secção 4.4).
SEDATIVOS		
midazolam (raltegravir 400 mg duas vezes ao dia)	AUC midazolam ↓8% $C_{máx}$ midazolam ↑3%	Não é necessário ajuste posológico para o ISENTRESS ou para o midazolam. Estes resultados indicam que o raltegravir não é um indutor ou inibidor do CYP3A4, logo, não se prevê que o raltegravir afecte a farmacocinética de medicamentos que são substratos do CYP3A4.
ANTIULCEROSOS omeprazol (dose única de raltegravir 400 mg)	AUC raltegravir ↑321% C_{12h} raltegravir ↑146% $C_{máx}$ raltegravir ↑415%	A co-administração de inibidores da bomba de protões ou outros medicamentos antiulcerosos pode aumentar os níveis plasmáticos de raltegravir. Não utilizar ISENTRESS com medicamentos que aumentam o pH gástrico, a menos que isto não possa ser evitado.

4.6. Gravidez e aleitamento: *Gravidez:* Não existem dados suficientes sobre a utilização de raltegravir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. ISENTRESS não deve ser usado durante a gravidez. *Registo de Gravidez Anti-retroviral (Anti-Retroviral pregnancy registry):* Foi estabelecido um Registo de Gravidez Anti-retroviral para monitorizar os efeitos materno-fetais em doentes a quem se administrou inadvertidamente ISENTRESS durante a gravidez. Os médicos são encorajados a registar as suas doentes neste sistema. *Aleitamento:* Não se sabe se o raltegravir é excretado no leite humano. Contudo, o raltegravir é excretado no leite de ratos lactantes. Em ratos, numa dose materna de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias da substância activa no leite foram, aproximadamente, 3 vezes superiores às do plasma materno. Não se recomenda a amamentação durante o tratamento com ISENTRESS. Além disso, recomenda-se que as mães infectadas com VIH não amamentem os seus bebés para evitar o risco de transmissão pós-natal de VIH. ***4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:*** Não foram estudados os efeitos de ISENTRESS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, houve notificação de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo ISENTRESS, o que pode influenciar a capacidade de alguns doentes para conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8). ***4.8. Efeitos indesejáveis:*** *Doentes sujeitos a tratamento prévio:* A avaliação da segurança de ISENTRESS em doentes sujeitos a tratamento prévio é baseada nos dados de segurança combinados dos três estudos clínicos aleatorizados. Estes estudos utilizaram a dose recomendada de 400 mg duas vezes por dia em associação com terapêutica de base optimizada (TBO) em 507 doentes, em comparação com 282 doentes a tomar placebo em associação com TBO. Durante o tratamento em dupla ocultação, o acompanhamento total foi de 332,2 doentes-ano no grupo a receber ISENTRESS 400 mg 2 vezes por dia e de 150,2 doentes-ano no grupo de placebo. Nos doentes do grupo de ISENTRESS 400 mg duas vezes por dia + TBO e do grupo comparador de placebo + TBO, as reacções adversas mais frequentemente notificadas (>10 % em cada grupo), de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram, respectivamente: diarreia em 16,6 % e 19,5 %, náuseas em 9,9 % e 14,2 %, cefaleias em 9,7 % e 11,7 %, pirexia em 4,9 % e 10,3 % dos doentes. Nesta análise combinada, as taxas de interrupção da terapêutica devido a reacções adversas foram de 2,0 % em doentes a receber ISENTRESS + TBO e de 1,4 % em doentes a receber placebo + TBO. Seguidamente são apresentadas, por Classes de Sistemas de Órgãos, as reacções adversas clínicas consideradas pelos investigadores de intensidade ligeira, moderada ou grave, de causalidade relacionada com qualquer medicamento da terapêutica combinada, que ocorrem numa percentagem numericamente superior entre os doentes sujeitos a tratamento prévio (507) a receber ISENTRESS + TBO em relação aos doentes a receber Placebo + TBO (282), com uma incidência ≥ 1 %. As frequências de ocorrência são definidas como frequentes (≥1/100 a <1/10) e pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100).

Classes de Sistemas de Órgãos	**Reacção adversa**	**Frequência**
Doenças do sistema nervoso	tonturas	frequente
Afecções do ouvido e do labirinto	vertigens	frequente
Doenças gastrointestinais	dor abdominal, flatulência, obstipação	frequente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	prurido, lipodistrofia adquirida, hiperhidrose	frequente
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia	frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga, astenia	frequente

Seguidamente são apresentadas as reacções adversas clinicamente importantes (sérias e/ou graves) que ocorrem em doentes adultos a receber ISENTRESS + TBO nos três estudos clínicos aleatorizados

Classes de Sistemas de Órgãos	**Reacção adversa**	**Frequência**
Cardiopatias	enfarte do miocárdio	pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia, neutropenia	pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	alodinia, cefaleias	pouco frequente
Doenças gastrointestinais	dor abdominal, flatulência, gastrite, vómitos	pouco frequente
Doenças renais e urinárias	nefropatia tóxica, síndrome nefrótico, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica, necrose tubular renal	pouco frequente
Infecções e infestações	Herpes simplex	pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Sobredosagem acidental	pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade aos fármacos, hipersensibilidade*	pouco frequente
Doenças hepatobiliares	hepatite	pouco frequente

*foi observada hipersensibilidade ao ISENTRESS em 2 doentes. A terapêutica foi interrompida e, aquando da re-exposição, os doentes conseguiram retomar o medicamento.

Foram notificados cancros em doentes sujeitos a tratamento prévio que iniciaram a terapêutica com ISENTRESS e TBO; vários foram recorrentes. Os tipos e taxas de cancros específicos foram os esperados numa população com elevada imunodeficiência (muitos tinham níveis de células CD4 abaixo de 50 células/mm³ e a maioria tinha diagnóstico prévio de SIDA). Os cancros incluíram sarcoma de Kaposi, linfoma, carcinoma pavimento-celular, carcinoma hepatocelular e cancro anal. A maioria dos doentes tinha outros factores de risco para cancro incluindo o uso de tabaco, infecção por papilomavírus e infecção activa por vírus da hepatite B. Desconhece-se se estes diagnósticos de cancro estiveram relacionados com o uso de ISENTRESS (ver secção 4.4). Foram observadas anomalias

laboratoriais de Grau 2-4 na creatinaquinase em indivíduos tratados com ISENTRESS (ver Quadro 2). Foram notificadas miopatia e rabdomiólise; no entanto, não se conhece a relação de ISENTRESS com estes acontecimentos. Usar com precaução em doentes que tenham tido miopatia ou rabdomiólise ou com risco acrescido para estes problemas, como doentes a receber concomitantemente conhecidos por causarem estas situações (ver secção 4.4). Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com factores de risco reconhecidos, doença avançada por VIH ou exposição a longo prazo a terapêutica de associação anti-retroviral (TAR). Desconhece-se a frequência de ocorrência (ver secção 4.4). *Doentes co-infectados com os vírus da hepatite B e/ou hepatite C:* Os doentes com co-infecção com hepatite B activa crónica e/ou hepatite C (N = 113/699 ou 16,2 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %) puderam ser incluídos em estudos de Fase III, desde que os testes de AST, ALT e fosfatase alcalina não excedessem o limite máximo da normalidade em 5 vezes. Geralmente, o perfil de segurança do ISENTRESS em doentes com co-infecção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C foi semelhante ao dos doentes sem co-infecção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C. Ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 2 ou superior, que representam o agravamento em relação ao valor basal da AST, ALT ou bilirrubina total, respectivamente em 26%, 27% e 12%, de indivíduos co-infectados tratados com raltegravir em comparação com 9%, 8% e 7% de todos os outros indivíduos tratados com raltegravir. *Anomalias laboratoriais:* No Quadro 2 são apresentadas as anomalias laboratoriais seleccionadas (Graus 2-4), que representam um agravamento em relação ao valor basal, observadas em doentes sujeitos a tratamento prévio.

Quadro 2
Anomalias Laboratoriais de Graus 2 - 4 Seleccionadas Notificadas em Doentes Sujeitos a Tratamento Prévio

Parâmetro Laboratorial	Limite	ISENTRESS[§] (N = 507)	Placebo[§] (N = 282)
Análise Química do Sangue			
Bilirrubina sérica total			
Grau 2	1,6 – 2,5 x LSN	5,3%	6,7%
Grau 3	2,6 - 5,0 x LSN	3,2%	2,5%
Grau 4	>5,0 x LSN	0,8%	0,0%
Aspartato aminotransferase sérica			
Grau 2	2,6 – 5,0 x LSN	9,1%	5,7%
Grau 3	5,1 - 10,0 x LSN	2,2%	2,1%
Grau 4	>10,0 x LSN	0,4%	0,7%
Aspartato aminotransferase sérica			
Grau 2	2,6 – 5,0 x LSN	6,9%	7,8%
Grau 3	5,1 - 10,0 x LSN	3,0%	1,4%
Grau 4	>10,0 x LSN	0,6%	1,1%
Creatinaquinase sérica			
Grau 2	6,0 – 9,9 x LSN	2,2%	1,4%
Grau 3	10,0 - 19,9 x LSN	2,4%	1,8%
Grau 4	≥20,0 x LSN	2,2%	0,7%

[§] ISENTRESS 400 mg e Placebo foram administrados com Tratamento de Base Optimizado (TBO).
LSN = Limite superior do intervalo de normalidade.

Em doentes a receber atazanavir e/ou tenofovir ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 2 que representam o agravamento em relação ao valor basal da AST ou ALT em, respectivamente, 8,9% e 7,4% dos indivíduos tratados com ISENTRESS, em comparação com, respectivamente, 3,2% e 6,8% dos indivíduos tratados com placebo. Da mesma forma, nos doentes a receber atazanavir e/ou tenofovir ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 3/4 da AST ou ALT em, respectivamente, 2,8% e 3,1% dos indivíduos tratados com ISENTRESS, em comparação com, respectivamente, 3,2% e 2,3% dos indivíduos tratados com placebo. Em doentes a receber tipranavir ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 2 que representam um agravamento em relação ao valor basal da AST ou ALT em, respectivamente, 14,3% e 9,2% dos indivíduos tratados com ISENTRESS, em comparação com, respectivamente, 8,9% e 6,7% dos indivíduos tratados com placebo. Em indivíduos a receber tipranavir ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 3/4 da AST ou ALT em, respectivamente, 3,1% e 9,2% dos indivíduos tratados com ISENTRESS em comparação com respectivamente, 6,7% e 11,1% dos indivíduos tratados com placebo.

4.9. Sobredosagem: Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com ISENTRESS. Em caso de sobredosagem, é razoável empregar as habituais medidas de suporte, por. ex., remover substâncias não absorvidas do tracto gastrointestinal, fazer monitorização clínica (incluindo a realização de electrocardiograma) e instituir terapêutica de suporte adequada, se necessário. Deve ter-se em consideração que o raltegravir está disponível para uso clínico na forma de sal de potássio. Desconhece-se a magnitude do efeito da diálise no ISENTRESS. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** ***5.1. Propriedades farmacodinâmicas:*** Grupo farmacoterapêutico: Anti-viral para uso sistémico, Outros anti-virais, código ATC: J05AX08. *Mecanismo de acção:* Raltegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase, activo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). O raltegravir inibe a actividade catalítica da integrase, uma enzima codificada pelo VIH que é necessária para a replicação viral. A inibição da integrase impede a inserção covalente, ou integração, do genoma de VIH no genoma da célula hospedeira. O genoma do VIH que não se consegue integrar não pode desencadear a produção de novas partículas virais infecciosas, logo, inibir a integração evita a propagação da infecção viral. *Actividade anti-viral in vitro:* Raltegravir em concentrações de 31 ± 20 nM induziu uma inibição da replicação do VIH-1 (relativo a uma cultura infectada por tratar) de 95 % (CI_{95}) em culturas de células T linfóides humanas infectadas com a variante H9IIIB do VIH-1 adaptada à linhagem celular. Além disso, raltegravir inibiu a replicação viral em culturas de células mononucleares do sangue periférico humano activadas por mitogénio infectadas com vários isolados clínicos primários do VIH-1, incluindo isolados resistentes a inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease. *Resistência:* A maioria dos vírus isolados dos doentes com insucesso na terapêutica com raltegravir tinha um nível elevado de resistência ao raltegravir resultante do aparecimento de duas ou mais mutações. A maioria tinha uma mutação identificada no aminoácido 155 (N155 alterado para H), aminoácido 148 (Q148 alterado para H, K ou R), ou aminoácido 143 (Y143 alterado para H, C ou R), juntamente com uma ou mais mutações adicionais da integrase. Estas mutações identificadas diminuem a susceptibilidade viral para o raltegravir e a adição de outras mutações resulta numa diminuição adicional na susceptibilidade do raltegravir. Os factores que reduziram a probabilidade de desenvolver resistência incluíram menor carga viral basal e utilização de outros fármacos anti-retrovirais activos. Os dados preliminares indicam que existe potencial para ocorrer pelo menos algum grau de resistência cruzada entre o raltegravir e outros inibidores da integrase. *Experiência clínica: Eficácia de ISENTRESS em doentes sujeitos a tratamento prévio:* BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (ensaios multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, em curso) avaliam a segurança e actividade anti-retroviral de ISENTRESS 400 mg duas vezes por dia vs. placebo numa associação com uma terapêutica de base optimizada (TBO), em doentes infectados por VIH, com idade igual ou superior a 16 anos, com resistência documentada a pelo menos 1 fármaco em cada uma das 3 classes (análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, inibidores da protease) de terapêuticas anti-retrovirais. Antes da aleatorização, a TBO foi seleccionada pelo investigador com base nos antecedentes pessoais de tratamento do doente, assim como em testes de resistência viral genotípica e fenotípica de base. A demografia dos doentes (sexo, idade e raça) e as características de base foram comparáveis entre os grupos de ISENTRESS 400 mg duas vezes por dia e de placebo. Os doentes foram previamente expostos a uma mediana de 12 anti-retrovirais para uma mediana de 10 anos. A mediana de 4 TARs foi utilizada com TBO. *Análise dos resultados às 24 semanas:* No Quadro 3 são apresentados os resultados às 24 semanas para doentes a receber a dose recomendada de ISENTRESS 400 mg duas vezes por dia, obtidos nos estudos combinados BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2.

Quadro 3
Resultados de Eficácia à Semana 24

BENCHMRK 1 e 2 Combinados Parâmetros	ISENTRESS 400 mg duas vezes ao dia + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Percentagem de ARN VIH < 400 cópias/ml (IC 95%)		
Todos os doentes[†]	75 (71, 79)	40 (34, 47)
Características basais[‡]		
ARN VIH > 100.000 cópias/ml	64 (56, 71)	18 (11, 29)
≤ 100.000 cópias/ml	85 (81, 89)	52 (44, 60)
Contagem de CD4 ≤ 50 células/mm³	62 (54, 70)	21 (13, 32)
> 50 e ≤ 200 células/mm³	82 (76, 88)	46 (35, 57)
> 200 células/mm³	87 (80, 92)	55 (43, 67)
Pontuação de Sensibilidade (PSG)[§]		
0	55 (45, 64)	9 (4, 19)
1	84 (78, 90)	40 (30, 51)
2 e acima	85 (78, 90)	69 (56, 79)
Percentagem de ARN VIH < 50 cópias/ml (IC 95%)		
Todos os doentes[†]	63 (58, 67)	34 (28, 40)
Características basais[‡]		
ARN VIH > 100.000 cópias/ml	47 (39, 55)	15 (8, 24)
≤ 100.000 cópias/ml	74 (69, 79)	44 (36, 52)