



MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS
NA INFECÇÃO VIH

Herberto Jesus
Ana Paula Reis
Alberto Quintal
J. Nóbrega Araújo

Unidade de Reumatologia
Unidade de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar do Funchal

RESUMO

As manifestações reumatológicas ocorrem em 3,6% a 45% dos doentes infectados pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH).

Objectivo: Identificar manifestações osteo-articulares numa população com infecção pelo VIH.

Material e Métodos: Estudo prospectivo iniciado em Janeiro de 2000, envolvendo doentes observados na Consulta de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar do Funchal (CHF).

O diagnóstico foi efectuado de acordo com a «1993 CDC classification». A avaliação, na primeira consulta, consistia na elaboração de uma história clínica e exame objectivo. Nas avaliações posteriores era determinada a contagem celular dos linfócitos CD4 (citometria de fluxo). Foram observados 57 doentes: 44 do sexo masculino (77,2%) e 13 do sexo feminino (22,8%). A idade média era de: 37,8 anos (19-67).

Resultados: 32 apresentavam apenas seropositividade viral (56,1%), nos restantes 25 foi diagnosticado SIDA (43,9%). 52 eram VIH 1 (91,2%) e 5 eram VIH 2 (8,8%). As manifestações reumatológicas ocorreram em 30 (53%): Fibromialgia (23%); Síndromas dolorosos regionais (14%); Lombalgia (9%); «Síndrome articular doloroso» (*Painful articular syndrome*) – (5%); Oligoartrite dos membros inferiores (5%); Doença de Raynaud (2%); «Síndrome seco» (2%). A contagem celular dos linfócitos CD4 era inferior a 200/mL em 18 doentes. Neste grupo, 56% apresentavam manifestações osteo-articulares. A terapêutica da fibromialgia foi magnésio e amitriptilina. Os síndromas dolorosos regionais «responderam» a AINE e/ou infiltrações intra-articulares.

Conclusões: No nosso estudo 37% dos doentes apresentaram síndromas dolorosos regionais e/ou fibromialgia. Propomos duas explicações para a ausência dos chamados «Síndromas clássicos»: 1) 68% dos doentes estavam nos «estádios iniciais da doença»; 2) As novas terapêuticas anti-retrovirais poderão diminuir a incidência de manifestações reumatológicas.

Os linfócitos CD4 poderão contribuir para a patogénese dos síndromas reumatológicos.

ABSTRACT

Rheumatic manifestations are reported in 3,6% to 45% of Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients.

Objective: To identify osteoarticular features in a HIV population.

Methods: Prospective study started in January 2000 involving patients who attended the Infectious Diseases outpatient clinic. The HIV infection was classified according to the 1993 CDC classification for this syndrome. Evaluation of the patients in the first visit included an interview and a clinical examination. The level of CD4+ T cell count was determined by flow cytometry in each patient. 57 patients were evaluated: 44 males (77,2%) and 13 females (22,8%). Age range was 19 to 67 years (mean age: 37,8).

Results: 32 were HIV-positive (56,1%) and 25 have AIDS (43,9%). 52 were HIV 1 positive (91,2%) and 5 were HIV 2 positive (8,8%). Rheumatic manifestations occurred in 30 patients (53%): Fibromyalgia (23%); Regional rheumatic pain syndromes (14%); Low back pain (9%); Painful articular syndrome (5%); Lower limb arthritis (5%); Raynaud's syndrome (2%); Sicca syndrome (2%). The CD4+ T cell count was below 200/mL in 18 patients, 56% of them with rheumatic manifestations. The fibromyalgia patients were treated with magnesium and amitriptyline. The pain in the regional rheumatic syndromes respond to anti-inflammatory medication and/or intra-articular steroids.

Conclusions: Rheumatic manifestations are very common in HIV infection. Fibromyalgia and regional rheumatic pain syndromes were diagnosed in 37% of patients. The so-called «Classic syndromes» were absent, we proposed two reasons that could explain this finding: 1) 68% of patients were in the early phase of the disease; 2) Development of newer antiretroviral therapeutic strategies.

The CD4+ T cell could be important in the pathogenesis of the rheumatic involvement in HIV infection.

Key Indexing Terms: HIV; Rheumatic Disease; AIDS; CD4; Immunodeficiency

MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS NA INFECÇÃO VIH ESTUDO PROSPECTIVO NA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA

Herberto Jesus*, Ana Paula Reis**,
Alberto Quintal*, J Nóbrega Araújo**

Introdução

A infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) constitui um problema de Saúde Pública, não só pela mortalidade e morbilidade que acarreta, mas fundamentalmente pelo «estigma social» que impõe.

Os estilos de vida influenciam a progressão do VIH. Na Europa do Sul a transmissão viral é efectuada predominantemente por via heterossexual e por via endovenosa.

Em 1993 o CDC (*Centers for Disease Control*) propôs uma classificação clínica e biológica para a infecção pelo VIH. Esta classificação subdivide «a progressão da infecção» em três estadios, de acordo com as «categorias clínicas» e com o número de linfócitos CD4. As manifestações clínicas consideradas como parte integrante deste síndrome são as neoplasias e as infecções oportunistas. A classificação não inclui nenhum síndrome reumatológico¹.

No entanto, as manifestações reumatológicas ocorrem em 3,6 a 45% dos casos^{2,3,4,5}, habitualmente numa fase tardia da doença^{2-4,6}. A artralgia é o sintoma inespecífico mais frequente^{2,3}. Nos anos oitenta e noventa foram propostas as associações deste vírus às espondilartropatias seronegativas, às vasculites, às miosites, à artrite séptica e aos síndromas dolorosos regionais. No entanto, apenas dois síndromas são «típicos» da infecção VIH, o «síndrome articular doloroso» e a oligoartrite assimétrica dos membros inferiores²⁻⁶.

Do ponto de vista fisiopatológico, o VIH é um «lentivirus» que promove a depleção dos linfócitos CD4, a inversão da relação CD4/CD8 com consequente aumento dos linfócitos CD8. A diminuição dos CD4 origina: 1) aumento da apoptose; 2) desregulação da produção de citocinas; 3) facilitação da replicação viral^{1-3,5,7}.

As alterações imunológicas proporcionadas pelo VIH são semelhantes às que ocorrem nas doenças autoimunes, por isso os fenómenos originados pela diminuição dos CD4 poderão contribuir para a génese dos síndromas reumatológicos⁴⁻⁶.

Objectivo

Determinar a prevalência de manifestações osteo-articulares numa população com infecção pelo VIH, seguida na Consulta de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar do Funchal durante 20 meses. Caracterizando-a do ponto de vista clínico, de acordo com a classificação das Doenças Reumáticas proposta pela Unidade de Reumatologia e de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria⁸.

Material e Métodos

Estudámos prospectivamente 57 doentes com infecção pelo VIH observados regularmente na Consulta de Doenças Infecciosas do C.H.F., durante um período de 20 meses, desde Janeiro de 2000 a Setembro de 2001.

O diagnóstico de infecção pelo vírus VIH/ SIDA foi efectuado de acordo com a «*CDC classification system for HIV disease*».

As manifestações reumatológicas foram agrupadas de acordo com a classificação proposta pela Unidade de Reumatologia e de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria. Introduzimos os «*HIV-associated syndromes*» no item 10 dessa classificação – «Manifestações músculo-esqueléticas de doenças não reumáticas» – Quadro 1.

Em todos os doentes foi efectuada uma história clínica sumária focando a epidemiologia e os factores de risco. Complementada por um exame

* Unidade de Reumatologia

** Unidade de Doenças Infecciosas - Centro Hospitalar do Funchal

objectivo geral e reumatológico. A avaliação laboratorial incluía o doseamento dos linfócitos CD4 por citometria de fluxo e quando necessário efectuava-se o «estudo imunológico». A radiologia convencional era efectuada de acordo com os critérios do clínico.

Analisámos os dados epidemiológicos e clínicos da população estudada e comparámos esses dados entre as populações com positividade para o VIH 1 versus a população com positividade para o VIH 2. Baseados nos valores dos linfócitos CD4, analisámos as manifestações reumatológicas entre os grupos com CD4 >200/ μ L e os grupos com CD4 < 200/ μ L.

Num universo de 57 doentes, identificámos 30 com manifestações reumatológicas (53%) – Quadro 3.

Resultados

Dos 57 doentes observados com infecção por VIH, 77,2% eram do sexo masculino e 22,8% eram do sexo feminino. Todos os doentes tinham, naturalmente, evidência serológica de infecção mas só 25 satisfaziam os critérios de SIDA: 52 eram VIH 1 e 5 eram VIH 2.

De acordo com a «CDC classification system for HIV disease»: 32 foram incluídos no «grupo A» (56,1%) e 25 no «grupo C» (43,9%). A idade média era de: 37,8 anos (19-67) e a duração média da doença era de 21 meses no sexo masculino e 42 meses no sexo feminino. Os factores de risco mais prevalentes eram, por ordem de frequência: a via sexual (63%) e a toxicodependência (37%) –

Quadro 1. Classificação da Unidade de Reumatologia do H.S.M.

Classificação das Doenças Reumáticas

- 1.º Doenças difusas tecido conjuntivo
- 2.º Espondilartropatias seronegativas
- 3.º Artrites reactivas
- 4.º Artrites metabólicas
- 5.º Artrites infecciosas
- 6.º Artroses
- 7.º Reumatismos peri-articulares
- 8.º Doenças ósseas metabólicas
- 9.º Tumores
- 10.º Manifestações músculo-esqueléticas de doenças não reumáticas

Quadro 2. Dados epidemiológicos e clínicos dos 57 doentes

	Masculino	Feminino
N/%	44 / 77,2	13 / 22,8
Idade Média	38	37,6
Duração Média (m)	21	42
VIH I	42	10
VIH II	2	3
Toxicodependência	18	3
Sexual	26	10

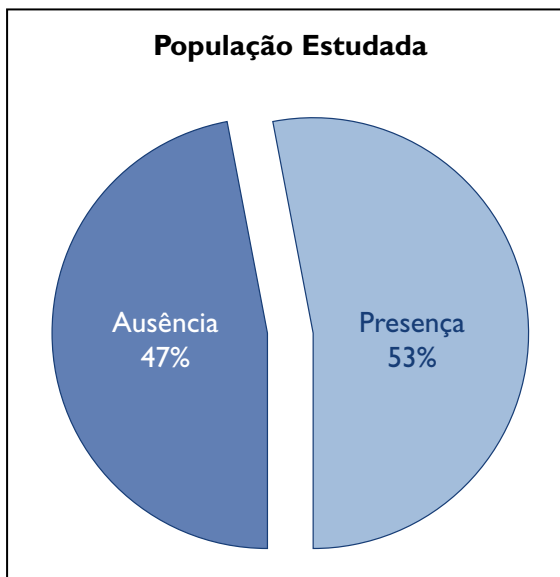
Quadro 2.

Subdividimos em três grupos nosológicos de acordo com a classificação das Doenças Reumáticas proposta pela Unidade de Reumatologia e de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria:

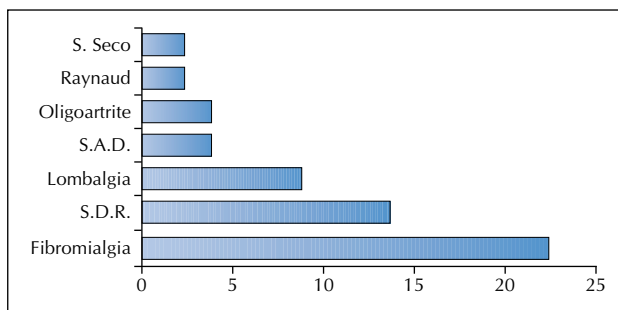
I) reumatismos peri-articulares ou das partes moles: fibromialgia (23%), síndromas dolorosos regionais-S.D.R.(14%) e lombalgia (9%);

II) Manifestações músculo-esqueléticas de doenças não reumáticas («HIV-associated syndromes»): «Síndrome articular doloroso» (*Painful articular syndrome*) – S.A.D.(5%) e oligoartrite dos membros inferiores (5%);

III) Doenças difusas do tecido conjuntivo: doença de Raynaud (2%) e «Síndrome seco» (anti-SSA e anti-SSB negativos) (2%) – Quadro 4.



Quadro 3. Prevalência de manifestações reumatológicas na população estudada



Quadro 4. % de Síndromas Reumatológicas

De acordo com a serologia, 52 eram HIV 1 (91,2%) e 5 eram HIV 2 (8,8%).

As manifestações reumatológicas ocorreram em 29 doentes no grupo HIV 1, enquanto que no grupo HIV 2 apenas um doente apresentava patologia desse foro.

A contagem celular dos linfócitos CD4 era inferior a 200/ μ L em 18 doentes. Neste grupo, 56% apresentavam manifestações osteo-articulares. No grupo com CD4 > 200/ μ L (n=39), identificámos patologia reumatológica em 51%.

A terapêutica da fibromialgia foi magnésio e amitriptilina (10mg/dia). Os síndromas dolorosos regionais (lombalgia, bursite anserina, síndrome do túnel tarsico), assim como os «HIV-associated syndromes» «responderam» a AINE e/ou infiltrações intra-articulares.

Discussão

As manifestações reumatológicas na infecção VIH podem ser desencadeadas por acção directa do vírus ou por acção indirecta, através da depleção dos CD4^{2,3,6,7}. A ligação dos CD4 à molécula gp 120 do VIH promove a infecção das células reguladoras da resposta imunitária. Esta perpetuação da infecção viral e a consequente disfuncionalidade do sistema imunitário constituem um terreno propício para o aparecimento da «doença reumatológica».

A transmissão viral por via sexual e o sexo masculino foram os factores de risco mais prevalentes na nossa casuística, o que está de acordo com os estudos apresentados na literatura mundial¹.

O aparecimento da patologia osteo-articular ocorre nas fases tardias da doença²⁻⁴, de acordo com os estudos retrospectivos que abordam este tema. No nosso estudo a patologia reumatológica

surgiu em 53% dos doentes e em fases precoces da doença.

Na literatura a artralgia é referida como o sintoma mais frequente (12-45%)^{2,3}, os «síndromas clássicos» ocorrem em percentagens variáveis: espondilartropatias seronegativas (4,8-10%), vasculites (1-40%) e miosite (0,5-1,1%).

Os síndromas «típicos» da infecção VIH, nomeadamente o «síndrome articular doloroso» e a oligoartrite dos membros inferiores ocorrem em 10% dos casos²⁻⁶.

Berman descreveu o «síndrome articular doloroso» em 1991, caracterizando-o como «artralgias intensas e intermitentes, envolvendo menos de quatro articulações, sem evidência de sinovite, com duração inferior a 24 horas»¹.

Na nossa casuística os síndromas «típicos» da infecção VIH ocorreram em 10% dos casos.

A fibromialgia foi o quadro clínico mais frequente (23%). Neste grupo de doentes caracterizava-se por uma «semiologia» uniforme: os pontos dolorosos generalizados, as caimbras, o sono não reparador, a ansiedade e a «depressão mascarada»⁹.

Durante os 20 meses em que decorreu este estudo não detectamos os chamados «síndromas clássicos». A percentagem elevada de doentes nos «estádios iniciais» complementada com uma utilização mais precoce de combinações de antiretrovirais poderão explicar a ausência destes síndromas.

O número de doentes da nossa casuística não permite atribuir ao vírus VIH 1 um papel preponderante na génese da sintomatologia osteo-articular, quando comparado com o vírus VIH 2. No entanto, podemos pressupor, que o VIH 1 é responsável por uma maior frequência de patologia reumatológica, por ser mais patogénico e transmissível que o vírus VIH 2.

Os linfócitos CD4 contribuem para a patogénese de numerosos síndromas reumatológicos, embora o nosso estudo não revele uma diferença significativa entre os grupos com valores de CD4 maiores ou menores que 200/ μ L. No entanto, alguns autores afirmam que valores inferiores a 200/ μ L indiciam um mau prognóstico e são responsáveis pelo aparecimento de patologia osteo-articular⁵.

O aumento previsível da infecção pelo VIH motivará uma maior prevalência destes síndromas reumatológicos. Por isso, torna-se importan-

te conhecê-los, de forma a permitir um diagnóstico precoce e uma terapêutica adequada.

Conclusões

No nosso estudo 37% dos doentes apresentaram síndromas dolorosos regionais e/ou fibromialgia. Propomos duas explicações para a ausência dos chamados «Síndromas clássicos»: 1) 68% dos doentes estavam nos «estádios iniciais da doença»; 2) As novas terapêuticas anti-retrovirais poderão diminuir a incidência de manifestações reumatológicas.

Os linfócitos CD4 poderão contribuir para a patogénese dos síndromas reumatológicos.

Referências Bibliográficas:

1. Garrait V., Molina JM. Infection par le VIH. Revue du praticien 2000 ; 50 :1003-10
2. Cuellar M. L. HIV infection-associated inflammatory mus-

culoskeletal disorders. In Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol. 24, nº2, May 1998: 403-421.

3. Espinoza L. R., Jara L. J., Espinoza C. G., et al. There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies.HIV. In Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol. 18, nº1, February 1992: 257-266.
4. Medina-Rodriguez F, Guzman C., Jara L. J., et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. J Rheumatol 1993; 20: 1880-1884
5. Casado E., Olivé a, Holgado S., et al. Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus: correlation with CD4 count. J Rheumatol 2001;28:802-804
6. Rowe K. Human immunodeficiency virus infection and the rheumatologist. Ann of rheum dis, 1989; 48:89-91
7. Itescu S. Adult immunodeficiency and rheumatic disease. In Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol. 22, nº1, February 1996: 53-73.
8. Queiroz M.V. Classificação das doenças reumáticas. Reumatismo e saúde pública. In Reumatologia Clínica, 1996. Editores: LIDEL-Edições Técnicas Limitada, Lisboa; 29-40
9. Wolfe F, Smythe H. A., Yunus M. B., et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia : Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 33:160-172, 1990.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Kineret 100 mg, solução injectável em seringas pré-carregadas. **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada seringa pré-carregada contém 100 mg de anakinra em 0,67 ml (150 mg/ml). A anakinra é um antagonista do receptor humano da interleucina-1 (r-metHuIL-1ra) produzido por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão com *E. coli*. Excipientes, ver 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solução injetável em seringa pré-carregada. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**
4.1 Indicações terapêuticas O Kineret está indicado no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatóide em combinação com metotrexato, em doentes com uma resposta inadequada ao metotrexato. **4.2 Posologia e modo de administração** A dose recomendada de Kineret são 100 mg administrados, uma vez por dia, através de uma injeção subcutânea. A dose deverá ser administrada aproximadamente à mesma hora todos os dias. Para melhor conveniência do doente, o Kineret é fornecido numa seringa pré-carregada pronta a ser utilizada. São fornecidas instruções para a sua utilização e manuseamento na secção 6.6. É recomendado alternar os locais de injeção para evitar desconforto no local de injeção. O tratamento com Kineret deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas e com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Doentes idosos (> 65 anos)** Não é necessário ajustar a dose. A posologia é igual à indicada para adultos dos 18 aos 64 anos de idade. **Crianças e adolescentes (< 18 anos)** Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de Kineret em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. **Insuficiência renal** Não é necessário um ajuste de dose em doentes com uma insuficiência renal ligeira (CL_{cr} 50 a 80 ml/minuto). Devido à ausência de dados adequados, o Kineret deve ser utilizado com precaução em doentes com uma insuficiência renal moderada (CL_{cr} 30 a 50 ml/minuto). O Kineret não deve ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave (CL_{cr} < 30 ml/minuto) (ver secção 4.3). **4.3 Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa, qualquer dos excipientes ou a proteínas derivadas da *E. coli*. O Kineret não deve ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave (CL_{cr} < 30 ml/minuto) (ver secção 4.2). **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização** **Reacções Alérgicas** No decorrer dos ensaios clínicos foram raros os casos de reacções alérgicas associadas à administração de Kineret. A maioria destas reacções foram erupções cutâneas com urticária ou erupções cutâneas maculopapulares. No caso de ocorrer uma reacção alérgica grave, deve suspender-se a administração de Kineret e iniciar-se o tratamento adequado. **Infecções Graves** O Kineret foi associado a um aumento da incidência de infecções graves (1,8%) vs placebo (0,7%). Em estudos clínicos, o risco de infecção grave foi mais elevado em doentes com uma história de asma vs. os doentes sem história de asma. Não foram avaliadas a segurança e eficácia de Kineret em doentes com infecções crónicas. Os médicos devem ter uma precaução adicional quando administram Kineret a doentes com uma história de infecções recorrentes ou com condições adjacentes que os predisponham a sofrer infecções. **Neutropenia** A administração do Kineret esteve associada a neutropenia [CAN (contagem absoluta de neutrófilos) < 1,5 x 10⁹/l] em 2,4% dos doentes em comparação com 0,4% dos doentes com placebo. Nenhum destes doentes teve infecções graves associadas à neutropenia. O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com neutropenia (CAN < 1,5 x 10⁹/l). Recomenda-se que se faça a avaliação da contagem de neutrófilos antes de se iniciar o tratamento com Kineret, mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois trimestralmente. Nos doentes que ficam neutropénicos (CAN < 1,5 x 10⁹/l) a CAN deve ser cuidadosamente monitorizada e o tratamento com Kineret deve ser suspenso. **Imunossupressão** Desconhece-se se a exposição crónica ao Kineret pode aumentar a incidência de doenças oncológicas. Não se recomenda a utilização de Kineret em doentes com doenças oncológicas pré-existentes. **Vacinação** Não existem dados sobre os efeitos da vacinação em doentes a receber Kineret. As vacinas vivas não devem ser concomitantemente administradas com Kineret. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes a receber Kineret. **Doentes idosos (> 65 anos de idade)** Os ensaios clínicos incluíram 635 doentes com idade ≥ a 65 anos, incluindo 131 doentes com idade ≥ a 75 anos. Não se observaram diferenças globais em termos de segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens. Por haver uma elevada incidência de infecções na população idosa, em geral, deve ter-se precaução ao tratar os idosos. **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção** Não foram formalmente estudadas as interações entre o Kineret e outros fármacos. Nos ensaios clínicos desenvolvidos não foram observadas interações medicamentosas entre o Kineret e outros fármacos [incluindo medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, corticosteróides e medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (MARMDS)]. Não foi estabelecida a segurança de Kineret utilizado em combinação com antagonistas do TNF. Para informações sobre a vacinação, consulte a secção 4.4. **4.6 Gravidez e aleitamento** Não existem dados adequados sobre a utilização de Kineret em mulheres grávidas. Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos ou indirectos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Não se recomenda a utilização de Kineret em mulheres grávidas. Deve ser utilizada uma contracepção eficaz durante o tratamento de mulheres com potencial de engravidar. Não se sabe se a anakinra é excretada no leite materno. Não se recomenda a administração de Kineret em mulheres que estejam no período de aleitamento. **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas** Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. **4.8 Efeitos indesejáveis** A segurança de Kineret foi avaliada com base numa base de dados de segurança integrada, de 2606 doentes com artrite reumatóide, incluindo 1812 doentes expostos durante pelo menos 6 meses e 570 expostos durante pelo menos um ano. Destes doentes, 1379 foram expostos a uma dose superior ou equivalente à dose de Kineret recomendada (100 mg/dia) durante pelo menos 6 meses e 237 durante pelo menos 1 ano. Em todos os estudos controlados, com placebo, o efeito adverso mais frequentemente reportado com Kineret foi a reacção no local de injeção (RLI), que foi de ligeiro a moderado na maioria dos doentes. A razão mais comum de desistência do estudo nos doentes tratados com Kineret, foi a reacção no local de injeção. A incidência de indivíduos com efeitos adversos graves com a dose recomendada de Kineret (100 mg/dia) é comparável ao placebo (7,1% comparado com 6,5% no grupo do placebo). A incidência de infecção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret em comparação com os doentes a receber placebo (1,8% vs 0,7%). As diminuições de neutrófilos ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Kineret em comparação com placebo. **Reacções no local de injeção (RLI)** O efeito adverso relacionado com o tratamento, mais frequente e consistentemente reportado, como estando associado ao Kineret foram as RLIs. A maioria (95%) das RLIs foi reportada como sendo ligeiras a moderadas. Estas foram tipicamente caracterizadas por 1 ou mais dos seguintes sintomas: eritema, equimose, inflamação e dor. Com uma dose de 100 mg/dia, 71% dos doentes desenvolveram uma RLI em comparação com 28% dos doentes tratados com placebo, que foi tipicamente reportada durante as 4 primeiras semanas de tratamento. A duração média dos sintomas típicos acima mencionados foi de 14 a 28 dias. O desenvolvimento de RLIs em doentes que não tinham experimentado RLIs no primeiro mês de terapia foi pouco frequente. **Infecções graves** A incidência de infecções graves em estudos conduzidos com a dose recomendada (100 mg/dia) foi de 1,8% em doentes tratados com placebo e de 0,7% em doentes tratados com placebo. Estas infecções consistiram principalmente em episódios bacterianos como a celulite, pneumonia e infecções ósseas e das articulações, em vez de infecções invulgaes, oportunistas, fúngicas ou virais. A maioria dos doentes continuou a utilizar o fármaco em estudo após resolução da infecção. Não houve mortes durante o estudo devido a episódios de infecção grave. **Neutropenia** Em estudos com Kineret controlados por placebo, o tratamento foi associado a pequenas reduções dos valores médios da contagem total de leucócitos e contagem absoluta de neutrófilos (CAN). A neutropenia (CAN < 1,5 x 10⁹/l) foi reportada em 2,4% dos doentes a receber Kineret em comparação com 0,4% dos doentes com placebo. **Doenças oncológicas** A taxa de incidência de doenças oncológicas foi a mesma nos doentes tratados com Kineret e nos doentes tratados com placebo e não diferiu da observada na população geral. Desconhece-se se a exposição crónica ao Kineret pode aumentar a incidência de doenças oncológicas. **4.9 Sobreexposição** Não foram observadas toxicidades limitantes da dose durante os ensaios clínicos em doentes com artrite reumatóide. Em estudos na população idosa, não foram observados efeitos na fertilidade, desenvolvimento precoce, desenvolvimento do embrião/feto ou desenvolvimento em células e pós-natal. No coelho, não foram observados efeitos no desenvolvimento do embrião/feto com doses administradas até 100 vezes a dose humana. Nos testes padrão estabelecidos para identificar anomalias do ADN, a anakinra não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamífero. A anakinra também não aumentou a incidência de anomalias cromossómicas ou presença de micronúcleos nas células da medula óssea de ratinhos. Não foram efectuados estudos prolongados para avaliar o potencial carcinogénico de anakinra. Os dados obtidos de ratinhos com uma sobre expressão de IL-1ra e de ratinhos mutantes sem o gene para a IL-1ra não indicaram haver um aumento do risco de desenvolvimento de tumor. Um estudo de interacção toxicológico e tóxico cinético em ratos revelou não haver evidência de que o Kineret altere o perfil toxicológico e farmacocinético do metotrexato. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS** **6.1. Lista dos excipientes** Citrato de sódio, Cloreto de sódio, Edetato dissódico, Polissorbito 80, Hidróxido de sódio, Água para injectáveis **6.2. Incompatibilidades** Na ausência de estudos de compatibilidade, o Kineret não deve ser misturado com outros medicamentos. **6.3 Prazo de validade** 18 meses. **6.4 Precauções especiais de conservação** Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteção da luz. Para efeitos de utilização em regime ambulatório, o Kineret pode ser retirado do local de armazenamento e ser mantido por um período único máximo de 12 horas a temperaturas até aos 25°C. **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente** Embalagem contendo 7 seringas pré-carregadas. Seringas pré-carregadas de vidro transparente tipo I com agulha de aço inoxidável. **6.6 Instruções de utilização e manipulação** O Kineret é uma solução estéril sem conservantes. Destina-se a uma única administração, qualquer remanescente do fármaco que fique na seringa pré-carregada deve ser eliminado. Não agitar. Deixe a seringa pré-carregada atingir a temperatura ambiente antes de injectar. Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente a solução para verificar se não contém partículas visíveis. Só se devem administrar soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 2K Breda Holanda **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** EU/1/02/203/002 **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** 8 de Março, 2002 **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO** Março 2002 **Medicamento de receita médica restrita.**

Incidência	Sistema Corporal	Efeito Indesejável
Muito frequente (> 10%)	Alterações do tecido subcutâneo e pele	Reacção no local de injeção
	Alterações do sistema nervoso	Cefaleias
Comum (1% a 10%)	Alterações sanguíneas e do sistema linfático	Neutropenia
	Infecção e infestações	Infecções graves a requerer hospitalização

doses até 2 mg/kg/hora durante um período de tratamento de 72 horas. O perfil de efeitos adversos nestes estudos não demonstrou nenhuma diferença quando comparado com o que se observou nos estudos com artrite reumatóide. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS** **5.1 Propriedades farmacodinâmicas** Grupo farmacoterapêutico: Fármacos imunossupressores, código ATC: L04AA14. A anakinra neutraliza a actividade biológica da interleucina-1 (IL-1) e da interleucina-1 (IL-1) inibindo por competição a sua ligação ao receptor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pró-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial. A IL-1 encontra-se no plasma e no fluido sinovial de doentes com artrite reumatóide, tendo sido reportada uma relação entre as concentrações de IL-1 no plasma e a actividade da doença. A anakinra inibe respostas induzidas pela IL-1 *in vitro*, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E₂ e/ou a produção colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos. **Dados Clínicos** A segurança e eficácia de anakinra em combinação com o metotrexato foram demonstradas em doentes com diferentes graus de gravidade da doença. Uma resposta clínica ao anakinra surge geralmente nas 2 semanas após o início do tratamento e mantém-se com a administração continuada do anakinra. A resposta clínica máxima foi geralmente observada nas primeiras 12 semanas. O tratamento combinado de anakinra e metotrexato demonstra uma redução estatisticamente e clinicamente significativa da gravidade dos sinais e sintomas da artrite reumatóide em doentes que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato (38% vs. 22% com resposta utilizando como critério o ACR₂₀). Observam-se melhorias significativas da dor, número de articulações dolorosas, função física (pontuação HAO), reagentes da fase aguda e em termos de avaliação global pelo doente e pelo médico. Foram efectuados exames com raios X num estudo clínico com anakinra. Estes estudos revelaram um efeito protector sobre a cartilagem da articulação. **5.2 Propriedades farmacocinéticas** A biodisponibilidade absoluta de anakinra após uma injeção SC de 70 mg, em bolus, em indivíduos saudáveis (n = 11) é de 95%. O processo de absorção é o factor limitante da taxa no que respeita à eliminação de anakinra do plasma, após a injeção SC. Em indivíduos com AR, as concentrações plasmáticas máximas de anakinra ocorreram 3 a 7 horas após a administração SC de anakinra em doses clinicamente relevantes (1 a 2 mg/kg, n = 18); a semi-vida de eliminação variou entre 4 a 6 horas. Em doentes com AR, não se observou uma acumulação inesperada de anakinra após doses SC diárias até 24 semanas. A influência de co-variáveis demográficas sobre a farmacocinética de anakinra foi estudada utilizando a análise farmacocinética da população envolvendo 341 doentes a receber injeções SC de anakinra, diariamente, em doses de 30, 75 e 150 mg durante 24 semanas. A depuração esperada para anakinra aumentou com o aumento da depuração da creatinina e peso corporal. A análise farmacocinética da população demonstrou que o valor da depuração plasmática média após administração SC em bolus foi, aproximadamente, 14% mais elevada nos homens do que nas mulheres e, aproximadamente, 10% mais elevada nos indivíduos com < de 65 anos de idade do que nos indivíduos com idade ≥ a 65 anos. Contudo, após ter sido feito um ajuste devido à depuração da creatinina e peso corporal, o sexo e a idade não constituíram factores significativos para a depuração plasmática média. **5.3 Dados de segurança pré-clínica** Ao serem administradas a ratos, doses de anakinra até 100 vezes a dose humana, não foram observados efeitos na fertilidade, desenvolvimento precoce, desenvolvimento do embrião/feto ou desenvolvimento em células e pós-natal. No coelho, não foram observados efeitos no desenvolvimento do embrião/feto com doses administradas até 100 vezes a dose humana. Nos testes padrão estabelecidos para identificar anomalias do ADN, a anakinra não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamífero. A anakinra também não aumentou a incidência de anomalias cromossómicas ou presença de micronúcleos nas células da medula óssea de ratinhos. Não foram efectuados estudos prolongados para avaliar o potencial carcinogénico de anakinra. Os dados obtidos de ratinhos com uma sobre expressão de IL-1ra e de ratinhos mutantes sem o gene para a IL-1ra não indicaram haver um aumento do risco de desenvolvimento de tumor. Um estudo de interacção toxicológico e tóxico cinético em ratos revelou não haver evidência de que o Kineret altere o perfil toxicológico e farmacocinético do metotrexato. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS** **6.1. Lista dos excipientes** Citrato de sódio, Cloreto de sódio, Edetato dissódico, Polissorbito 80, Hidróxido de sódio, Água para injectáveis **6.2. Incompatibilidades** Na ausência de estudos de compatibilidade, o Kineret não deve ser misturado com outros medicamentos. **6.3 Prazo de validade** 18 meses. **6.4 Precauções especiais de conservação** Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteção da luz. Para efeitos de utilização em regime ambulatório, o Kineret pode ser retirado do local de armazenamento e ser mantido por um período único máximo de 12 horas a temperaturas até aos 25°C. **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente** Embalagem contendo 7 seringas pré-carregadas. Seringas pré-carregadas de vidro transparente tipo I com agulha de aço inoxidável. **6.6 Instruções de utilização e manipulação** O Kineret é uma solução estéril sem conservantes. Destina-se a uma única administração, qualquer remanescente do fármaco que fique na seringa pré-carregada deve ser eliminado. Não agitar. Deixe a seringa pré-carregada atingir a temperatura ambiente antes de injectar. Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente a solução para verificar se não contém partículas visíveis. Só se devem administrar soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 2K Breda Holanda **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** EU/1/02/203/002 **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** 8 de Março, 2002 **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO** Março 2002 **Medicamento de receita médica restrita.**