



ARTIGO

A SÍNDROME MANÍACO-DEPRESSIVA NA EPIDEMIA HIV/AIDS

Vacinas Ineficazes *versus* Combinações de Drogas Eficazes

CARLOS ALBERTO MORAIS DE SÁ

A humanidade vive momentos de apreensão e perplexidade ao se aproximar do terceiro milênio e pressentir o fracasso da medicina em suas promessas fundamentais dos últimos 50 anos, como controle sobre a degeneração e envelhecimento, prevenção e cura do câncer, erradicação de doenças transmissíveis e/ou infecciosas, controle sobre a desnutrição e pobreza, paralelamente à explosão de doenças do comportamento humano, especialmente as causadas pela violência, abuso de drogas ilícitas ou lícitas e a intrigante expansão da epidemia HIV/AIDS em todo o mundo¹.

Nos últimos 16 anos o mundo vem acompanhando ansiosamente os episódios da síndrome maníaco-depressiva coletiva desencadeada a partir do surgimento da infecção HIV/AIDS. A depressão causada pelo fracasso dos programas de obtenção de produtos vacinais verdadeiramente protetores e de identificação de drogas anti-HIV potentes, que isoladamente impediriam os danos causados ao organismo humano e a morte, foi subitamente substituída por uma onda eufórica de otimismo, que transformou "AIDS MATA!" em "AIDS TEM CURA!", a partir do anúncio de que o coquetel de drogas anti-HIV teria erradicado definitivamente o HIV do organismo de alguns pacientes tratados²⁻⁷. Imediatamente, desencadeia-se desesperada corrida em busca aos medicamentos salvadores com liquidação de patrimônio pessoal para gerar os recursos financeiros necessários, ações judiciais contra o Governo, pressão política sobre os governantes para distribuição gratuita das drogas e romaria frenética aos ambulatórios, consultórios e postos de saúde, com o fim de adquirir o coquetel.

Professor Titular Concursado de Clínica Médica da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO); Professor Titular de Cancerologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas, Rio de Janeiro; Professor Livre Docente de Clínica Médica da UNI-RIO e Responsável pelo Programa de Pesquisa de HIV/AIDS do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle (UNI-RIO).

VACINAS ANTI-HIV/AIDS

A DEPRESSÃO

Em mais de uma década de esforços fragmentados para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV⁸ ainda não se encontrou qualquer vacina que seja universalmente efetiva⁹. A busca de conhecimento científico básico em vacina anti-HIV não tem prioridade no momento e o orçamento disponível é o menor de todas as áreas de pesquisa em AIDS, com menos de 10% dos recursos existentes⁸.

As vacinas atuais são capazes de provocar respostas celular e humoral, mas não são reconhecidas como protetoras, especialmente em sua capacidade de alterar a carga viral e impedir a transmissão do HIV⁹. O dogma da imunidade esterilizante para o desenvolvimento de vacina contra a AIDS foi mudado — em função dos fracassos — para redução de índices de transmissão e, se possível, para melhorar o período de sobrevivência e qualidade de vida¹⁰. Não obstante, continuamos a enfrentar a questão incômoda da caracterização de correlatos ou indicadores de resposta protetora^{9,10,21}.

As vacinas candidatas foram testadas experimentalmente para avaliação de eficácia na transmissão venosa, medindo-se sua proporção pela existência ou não de HIV após a inoculação. A proteção à infecção HIV por via mucosa foi menos estudada em função das dificuldades técnicas¹⁰. As vias mucosa ou venosa de contaminação e os tipos de infecção com vírus livre ou celular deverão ser obrigatoriamente considerados para uma melhor definição quanto a estratégia de vacinação mais adequada¹⁰.

O conhecimento dos mecanismos de proteção humana podem ser alcançados com a expansão dos estudos fases I/II^{8,9}, para não ser obrigatória a opção pelo teste de eficácia fase III¹⁵. É estranho que Esparza *et al.*¹¹ continue insistindo na realização de testes de eficácia em larga escala nos países em desenvolvimento¹⁴, suspensos nos EEUU¹³ desde 1994, quando há entendimento genera-

Quase todas as vacinas disponíveis para testes em humanos são derivadas do subtipo B do HIV.

lizado sobre a necessidade de se ampliar os conhecimentos básicos^{8,10,12,15} sobre proteção imune e diversidade genotípica viral⁹, para que a possibilidade de proteção contra a transmissão por vírus livre e/ou células infectadas⁸, vias venosa ou mucosa, seja indiscutivelmente superior ao risco do aparecimento de facilitação de infecção pelo HIV¹⁶.

Quase todas as vacinas atualmente disponíveis para testes em seres humanos são derivadas do subtipo B do HIV, havendo também o subtipo E em teste na Tailândia¹⁴. A inexistência de reações ou proteção cruzada entre os subtipos de HIV-1⁹ aponta a necessidade da obtenção de produtos vacinais candidatos a protetores com identidades semelhantes aos subtipos presentes na região a ser testada.

É contraditório se afirmar que o interesse em desenvolver vacinas esteja voltado fundamentalmente para a necessidade de proteção dos países em desenvolvimento⁸ e que por volta do ano 2000 abrigarão 90% dos infectados, quando os ensaios na maioria dos países do terceiro mundo, incluindo o Brasil, foram feitos com produtos do subtipo B (Europa e EEUU), sabendo-se que os subtipos existentes nessas regiões são muitas vezes outros^{9,14,17} e a via de contaminação principalmente sexual^{9,10,18}.

Diversos grupos estão estudando novos produtos para a obtenção de respostas protetoras no homem⁹, envolvendo complexos imunogênicos, vacinas de DNA, cepas atenuadas^{8,9,14}, dentre outras, embora Bolognesi, um dos principais líderes do desenvolvimento de vacinas anti-HIV, anuncie que a linha de produção desses produtos esteja quase por ser suspensa¹⁴. Temos convicção^{19,20} que face aos atuais resultados precários, os recursos disponíveis para testes de vacinação no Brasil deveriam ser alocados em programas de educação e prevenção, estímulo à testagem voluntária, principalmente durante a gravidez, programa de distribuição gratuito de leite para filhos de mães HIV-positivas e compra de medicamentos anti-retrovirais.

COMBINAÇÕES DE DROGAS ANTI-HIV

A MANIA DO COQUETEL, SEUS FUNDAMENTOS

O forte impacto pessimista causado pelos resultados do estudo Concorde²² somente começou a ser superado a partir de setembro de 1995 com a apresentação dos resultados do ACTG 175^{23,24} e Delta²⁵, que mostraram a superioridade dos regimes de combinação de nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa sobre a monoterapia. Estes estudos demonstraram que essa combinação de nucleosídeos reduz a progressão de doença e melhora a linha de base de sobrevida tanto para sintomáticos quanto assintomáticos, quando comparado aos recursos da monoterapia. Encerra-se então a era da monoterapia e inaugura-se o uso de combinação multidrogas anti-HIV (era do coquetel). A combinação de duas ou mais drogas

anti-HIV pode provocar efeitos anti-virais aditivo ou sinérgico, redução de doses com diminuição de efeitos adversos, retardo no processo do surgimento de resistência viral, possibilida-

de de ação sobre cepas resistentes emergentes, ação sobre população celular diferente contra células infectadas latentes e/ou produtoras de HIV²⁶, além de 32% de redução no risco de desenvolvimento de AIDS ou morte em pacientes HIV-positivos virgens de tratamento anti-retroviral. Passou a não haver mais sentido ou justificativa para a instituição de monoterapia anti-HIV tardia, pois o sistema imune já estaria devastado²⁷. Portanto, deve-se ter cautela com a instituição precoce do tratamento com multidrogas.

As principais desvantagens das combinações multidrogas são a ação tóxica de envenenamento de sistemas enzimáticos humanos²⁸ e seu elevado custo mensal, acima de um mil reais para medicação e acima de 500 reais para o controle laboratorial de carga viral e contagem de células CD4.

A monoterapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento é capaz de reduzir os níveis plasmáticos de HIV-RNA (carga viral) em 0,5 a 0,7 log, com aumento de 20 a 40 linfócitos CD4/mm³, enquanto as combinações de dois nucleosídeos podem reduzir de 1 a 1,5 log e combinações tríplices, com a adição de inibidores de protease, chegam a atingir 3 logs de redução na carga viral com incrementos de 300 a 500 linfócitos na contagem de células CD4²⁹. Deve-se considerar como referência, que a queda de 2 logs na carga viral significa redução de cem vezes na quantidade de cópias de HIV-RNA por mililitro de plasma em circulação³⁰.

A infecção por HIV é um processo dinâmico^{29,31}, já que após sete dias de infecção primária é possível a detecção de cem a dez mil unidades de HIV por mililitro de plasma, ou por milhão de células mononucleares do sangue periférico, com seis horas de meia-vida plasmática, produção de até dez bilhões de vírus por dia e 30% de taxa diária de renovação de carga viral e de destruição de células CD4³². No período assintomático, o HIV-RNA é encontrado em células dendríticas dos linfonodos nas regiões perifoliculares dos centros germinativos³³. A carga viral cresce e o HIV-RNA se multiplica no início do período de latência, especialmente nos tecidos linfáticos, onde a proporção de linfócitos infectados chega a ficar cinco a dez vezes maior do que no sangue periférico^{29,33}. Somente em 1% das células infectadas é possível a observação da síntese de HIV-RNA, embora o grande reservatório de células susceptíveis, além do sistema nervoso central e dos monócitos de vida longa, esteja entre as recém-geradas, que são suficientes para novos ciclos de repetição viral²⁹.

A infecção primária causa inicialmente o aparecimento de cem mil a dez bilhões de cópias de HIV-RNA, com queda de até cem vezes em dois ou três meses, devido à resposta de defesa dos linfócitos T citotóxicos³⁴, atingindo nos seis a doze meses posteriores, um estado de

A manutenção da carga viral em níveis baixos por dois anos parece retardar a progressão de doenças.

equilíbrio dinâmico, como reflexo da relação entre produção e depuração de HIV-RNA, e a estabilização entre cem a um milhão de cópias de HIV-RNA por mililitro de plasma. A maioria dos pacientes mantém seus valores entre mil e cem mil cópias de HIV-RNA por mililitro de plasma, sendo que concentrações acima de cem mil cópias de HIV-RNA significam possibilidade de piora rápida e concentrações abaixo de dez mil, curso clínico mais favorável³⁵. A contagem de células CD4 mede o dano já causado ao sistema imune, enquanto a carga viral é um preditivo do dano que ainda acontecerá³⁶ e do risco de transmissão materno-fetal^{37,38}. Desta forma, é importante que os níveis plasmáticos de HIV-RNA sejam mantidos abaixo de dez mil cópias por mililitro de plasma, para se evitar os riscos de progressão da enfermidade^{37,38}. A manutenção da carga viral em níveis baixos por dois anos parece ser suficiente para retardar a progressão de doenças⁴⁰. O início do tratamento deverá ocorrer quando os níveis plasmáticos de carga viral estiverem acima de dez mil cópias de HIV-RNA e/ou ocorrer queda na contagem de células CD4³⁹ e/ou surgirem indicadores clínicos de doença ativa.

O homem possui cerca de 30 trilhões de células que compõem o condomínio interdependente e complexo do corpo⁴¹. Destas, aproximadamente um trilhão são alvos potenciais do HIV por comporem a população dos linfócitos e das células mononucleares que povoam o sangue circulante e os diversos tecidos e órgãos do organismo humano⁴²⁻⁴⁷. A maioria dos linfócitos humanos (65-85%)⁴² tem vida longa, com tempo de vida de algumas semanas até dez anos⁴⁸, enquanto o restante tem vida curta, de horas a cinco dias^{42,45}. As populações de monócitos sangüíneos marginais são 3,5 vezes maiores do que as circulantes⁴⁷, pois atingem perto de 17 bilhões no adulto⁴⁴, migrando para os tecidos onde se multiplicam e se transformam em populações residentes auto-sustentadas⁴⁹ cujo destino final é desconhecido.

Quando infectadas, a meia-vida média das células T é de 1,25 dias e dos monócitos e macrófagos, células de vida longa, é de 11,3 dias⁷. Um indivíduo com cem milhões a dois bilhões de células T e monócitos de vida longa infectados⁷ repõe diariamente em circulação a totalidade da população de células destruídas²⁹. Esta reposição é naturalmente feita pelas células progenitoras da medula óssea e do timo, que, se também infectadas pelo HIV, perdem sua capacidade de regenerar células imunocompetentes⁵⁰. No entanto, quando estas células progenitoras estão intactas, a contagem de células CD4 circulantes pode permanecer dentro dos limites da normalidade, causando uma falsa sensação de não-progressão da infecção HIV, o que torna indispensável a mensuração da carga viral plasmática para instituição adequada do tratamento anti-retroviral.

A ERRADICAÇÃO DA INFECÇÃO PRIMÁRIA

O SONHO DA CURA

No Simpósio de Consenso sobre Terapia Antiviral Combinada, ocorrido em Lisboa em julho de 1995, Martin S. Hirsch & Luc Perrin²⁶ afirmaram que seria uma tática razoável propor terapia ablativa contra o HIV nas primeiras semanas de infecção. No mês seguinte, David D. Ho assinou um editorial no *New England Journal of Medicine*⁵² propondo a instituição de combinação de múltiplos agentes anti-retrovirais potentes na fase inicial da infecção HIV em função de existência da população viral mais homogênea, menor quantidade de variantes resistentes aos anti-retrovirais, replicação viral rápida e possibilidade de se atingir redução de 2 a 3 logs com a combinação de multidrogas anti-HIV^{2,7}. A combinação dupla de dois dideoxynucleosídeos (AZT/ddI ou AZT/3TC)⁵ ou tríplice (AZT/3TC/nelfinavir ou AZT/3TC/ritonavir)^{6,7} com a adição de inibidores de protease poderá tornar indetectável o HIV-RNA no plasma. O tratamento deverá ser sustentado no mínimo por um ano e somente após a demonstração em tecido linfóide da inexistência de replicação viral ativa, suspensão do tratamento e não-reaparecimento da infecção HIV é que se poderá assegurar a erradicação da infecção por HIV⁶. Muitos dos pacientes tratados, no entanto, poderão se transformar em não-progressores de longa duração cuja terapia posterior será individualizada de acordo com a carga viral e a contagem de linfócitos CD4²⁶.

CONTROLE DAS FORMAS CRÔNICAS DE INFECÇÃO HIV ASSINTOMÁTICAS E SINTOMÁTICAS

A REALIDADE

Na maioria dos indivíduos infectados, assintomáticos ou sintomáticos, durante os muitos anos de duração da infecção por HIV, ocorrem milhares de ciclos replicativos² responsáveis pela carga viral elevada e variável, todas as mutações possíveis e certamente recombinações virais que provocaram a emergência de variantes resistentes, especialmente se os pacientes foram previamente submetidos à pressão de agentes anti-retrovirais⁴⁰. Nestas circunstâncias, os principais objetivos da terapia por combinação de anti-retrovirais seriam: inibição da replicação; redução de carga viral; diminuição no ritmo de contaminação de células não-infectadas; ação em células infectadas em diferentes estágios de ativação; redução no ritmo de aparecimento de mutações; diminuição do surgimento de resistência medicamentosa; e seleção de cepas com replicação atenuada⁵¹.

Em que momento e como iniciar a terapia combinada e quando e como trocar são considerados pontos cruciais e controversos no presente momento^{29,51,58}. É possível que nem todos os indivíduos infectados pelo HIV neces-

*No presente não existe
qualquer vacina
anti-HIV que dê
proteção duradoura
com segurança.*

sitem de tratamento^{52,58}, sendo que cerca de 5% são não-progressores verdadeiros de longa duração⁵³. Como os níveis elevados de HIV-RNA no plasma são preditivos de progressão de doença^{29,39}, valores inferiores a dez mil cópias somente deverão iniciar tratamento se a contagem de células CD4 for inferior a 500 células/mm³ ou houver desordens clínicas indicativas de atividade do HIV. Valores superiores a dez mil cópias deverão iniciar a terapêutica combinada, independente da contagem de células CD4, considerando-se o estado geral do paciente, nível sócio-econômico, infecções oportunistas, outras complicações associadas em tratamento, contagem no hemograma das séries vermelha, branca e plaquetas, para melhor escolha de quais e quantos retrovirais poderão ser combinados^{29,30,58}.

Os estudos ACTG 175, Delta 2 e CPCRA^{23-25,54} sugeriram que combinações duplas como AZT/ddI ou AZT/ddC são eficientes para conter a queda na contagem de células CD4 e o desenvolvimento de AIDS ou morte em pacientes em estágio intermediário ou avançado. A combinação dupla AZT/3TC tem profundo e persistente efeito antiviral por mais de um ano, elevando acentuadamente a contagem de células CD4 e reduzindo de forma evidente os níveis plasmáticos de HIV-RNA⁵⁵⁻⁵⁸, sendo, atualmente, a mais potente combinação de dois nucleosídeos.

No Brasil, em função de limitações sócio-econômicas e gravidade de muitos doentes crônicos em estágio avançado, deve-se fazer rigorosa avaliação clínica prévia antes de se iniciar a terapêutica combinada. A escolha de um esquema duplo, se possível, deverá ocorrer após a determinação da carga viral e contagem de células CD4, que serão os parâmetros laboratoriais de respostas ou resistência, visando a manutenção do regime ou sua troca. Estes parâmetros laboratoriais deverão ser repetidos em intervalos variáveis de três a quatro meses^{29,35,58} ou mais, dependendo do grau de estabilidade clínica do paciente e do esquema anti-retroviral.

O esquema terapêutico deverá ser inicialmente escolhido entre AZT/ddI, AZT/ddC ou AZT/3TC^{23-25,54-58}. Em caso de intolerância ou toxicidade, o AZT poderá ser trocado por D4T e os demais nucleosídeos entre si, evitando-se combinações ddi/ddC ou D4T/ddC em função da superposição de toxicidade⁵⁸. Se, no entanto, ocorrer resistência, caracterizada pelo surgimento de complicação oportunista, elevação nos níveis plasmáticos de HIV-RNA, declínio na contagem de células CD4 ou indícios clínicos de doença ativa, recomenda-se a troca dos nucleosídeos e, dependendo do caso, esquema tríplice pela adição de inibidores de protease (indinavir, ritonavir ou nelfinavir)^{58,59}. Em caso de estabilidade clínica e/ou laboratorial, o esquema duplo deve ser mantido, podendo-se passar para um esquema tríplice mais agressivo, se for necessário tornar a carga viral indetectável e/ou houver a opção do paciente⁵⁸.

No entanto, os custos dobram, os efeitos tóxicos indesejáveis se ampliam e muitos medicamentos indisponíveis à vida do paciente precisam ser substituídos ou abandonados⁵⁹. Apesar de toda a excitação com o uso dos inibidores de protease, a combinação dupla ainda permanece como tratamento básico para os crônicos⁶⁰.

CONCLUSÃO

FRACASSO DAS VACINAS, SUCESSO DO COQUETEL AMARGO

Até o presente não existe qualquer vacina anti-HIV que possa assegurar proteção duradoura com segurança. Porém, ao contrário dos resultados destes produtos imunobiológicos, as combinações duplas ou tríplexes de agentes anti-retrovirais têm mostrado resultados favoráveis quanto à estabilização da doença, inibição da replicação do HIV, melhoria da qualidade de vida, redução na transmissão vertical do HIV, diminuição de complicações oportunistas e morte. Há necessidade absoluta de redução de custos de tratamento e atenuação de sua toxicidade. O futuro é promissor pela possibilidade do surgimento de novas combinações anti-HIV ainda mais potentes, menos tóxicas, com acesso aos reservatórios do HIV e mais baratas. Este futuro já está chegando com medicamentos que bloqueiam o complexo da replicase (hidroxiuréia), inibidores de integrase, talimomida e outros.

O coquetel se expandirá para quatro, cinco ou mais drogas, mas certamente se os preços não se reduzirem, mesmo os quatro mil brasileiros privilegiados, que hoje conseguem pagar a conta exorbitante deste tratamento, não conseguirão se manter vivos. Portanto, o coquetel não é uma festa, ainda não tem composição definitiva estabelecida, é muito caro, não se sabe com precisão quando, como iniciar ou trocar, necessita dos dados de carga viral e contagem de células CD4 para seu controle laboratorial adequado, suprime a replicação do HIV, estabiliza a doença, dificulta a transmissão vertical, mas poderá eventualmente causar danos à saúde do indivíduo em vez de recuperá-lo, além de torná-lo cada vez mais pobre.

RESUMO

Após mais de uma década de pesquisas sem que se chegasse a vacinas seguras e efetivas, há concordância geral de que é necessário mais pesquisas básicas para o desenvolvimento de vacinas. Ao contrário, as combinações de drogas anti-HIV podem erradicar o HIV na infecção primária e evitar a transmissão vertical. Nos casos mais avançados de infecção por HIV, combinações duplas ou tríplexes poderão suprimir a replicação viral e promover benefício clínico. O controle efetivo da replicação do HIV é possível em alguns pacientes. O custo, a toxicidade e a questão de tolerância podem impedir o uso de combinações mais agressivas.

Unitermos: vacina anti-HIV; combinação anti-retroviral; drogas anti-retrovirais.

Forma farmacéutica e Apresentações: Comprimido revestido. Embalagem com 10 comprimidos de 125mg e com 7 e 21 comprimidos de 250mg. USO ADULTO. Composição: Cada comprimido revestido contém: famciclovir 125mg excipiente q.s.p. comp.; famciclovir 250mg excipiente q.s.p. 1 comp. Excipientes: hidroxipropilcelulose, lactose, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietilenglicol. **INFORMAÇÃO AO PACIENTE:** Conservar o produto ao abrigo da umidade e calor excessivo (temperatura não superior a 30° C). O prazo de validade do produto é de 36 meses, a contar da data de sua fabricação. **NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.** Caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com Famvir, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico. O uso de Famvir não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando. Famvir é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a famciclovir. Comunique ao seu médico se estiver fazendo uso de outros medicamentos. O produto deve ser usado de acordo com a orientação dada pelo médico e somente ele poderá recomendar a sua interrupção. Caso surjam reações desagradáveis, tais como dor de cabeça e náusea, procure orientação médica. **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. Não é recomendado o uso de Famvir em crianças. NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE. INFORMAÇÕES TÉCNICAS:** Famvir contém como princípio ativo o famciclovir, a forma oral de penciclovir. Famciclovir é rapidamente convertido *in vivo* em penciclovir, que tem atividade demonstrada *in vivo* e *in vitro* contra o vírus da Herpes em seres humanos, inclusive o vírus Varicella zoster e os vírus da Herpes simplex tipo 1 e 2. O efeito antivirótico de famciclovir administrado por via oral foi demonstrado em vários estudos com animais; este efeito é devido à conversão *in vivo* em penciclovir. Penciclovir dirige-se às células infectadas pelo vírus onde é rápida e eficientemente convertido em trifostato (mediado via timidina quinase induzida pelo vírus). O trifostato de penciclovir permanece nas células infectadas por mais de 12 horas, onde inibe a reprodução de DNA vírico e tem uma meia vida de 9, 10 e 20 horas em células infectadas com o vírus Varicella zoster, vírus Herpes simplex Tipo 1 e vírus Herpes simplex Tipo 2, respectivamente. Em células não infectadas tratadas com penciclovir, as concentrações de trifostato de penciclovir são apenas escassamente detectáveis. Conseqüentemente, é improvável que células não infectadas sejam afetadas por concentrações terapêuticas de penciclovir. Penciclovir demonstrou ter atividade contra uma cepa do vírus da Herpes simplex recentemente isolada, resistente a aciclovir, que possui uma polimerase de DNA alterada. Após administração oral, famciclovir é rápida e extensivamente absorvido e rapidamente convertido ao componente ativo, penciclovir. A biodisponibilidade de penciclovir após administração oral de Famvir é de 77%. O pico médio da concentração plasmática de penciclovir, após uma dose oral de 125mg e 250mg de famciclovir, foi de 0,8 microgramas/ml, respectivamente, e ocorreu em um tempo médio de 45 minutos pós-dose. As curvas de concentração plasmática x tempo de penciclovir são semelhantes após dose única e doses repetidas. A meia-vida plasmática final de penciclovir após doses únicas e doses repetidas de famciclovir é de aproximadamente 2 horas. Não há acúmulo de penciclovir com doses repetidas de famciclovir. Penciclovir e seu precursor 6-desoxi têm baixa ligação às proteínas plasmáticas (<20%). Famciclovir é eliminado, principalmente, como penciclovir e seu precursor 6-desoxi, que são excretados sem alterações pela urina. Famvir não foi detectado na urina. A secreção tubular contribui para a eliminação renal do composto. A infecção por Herpes zoster não complicada, não altera significativamente a farmacocinética de penciclovir, após administração oral de Famvir. **INDICAÇÕES:** Famvir é indicado para o tratamento de infecções agudas por Herpes zoster e para o tratamento agudo de infecções por Herpes genital. **CONTRA-INDICAÇÕES:** **FAMVIR É CONTRA-INDICADO NOS CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A FAMCICLOVIR.** **Precauções:** Deve-se dispensar atenção especial a pacientes com função renal comprometida, já que um ajuste da dose é necessário. Não são necessárias precauções especiais para pacientes com insuficiência hepática ou idosos. A Herpes genital é uma doença sexualmente transmissível. O risco de transmissão é aumentado durante episódios agudos. Os pacientes devem evitar relações sexuais quando os sintomas estiverem presentes, mesmo se o tratamento com um antivirótico já tiver sido iniciado. Embora estudos em animais não tenham demonstrado quaisquer efeitos embriotóxicos ou teratogênicos com famciclovir ou penciclovir, a segurança de Famvir na gravidez humana não foi estabelecida. Assim, Famvir não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais do tratamento compensem qualquer possibilidade de risco. Estudos em ratos demonstram que penciclovir é excretado pelo leite de fêmeas lactantes recebendo famciclovir por via oral. Não há informações sobre a excreção pelo leite humano. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Nenhuma interação farmacocinética clinicamente significativa foi identificada. A probenecida e outras drogas que afetam a fisiologia renal podem afetar os níveis plasmáticos de penciclovir. **REAÇÕES ADVERSAS:** **FAMCICLOVIR FOI BEM TOLERADO EM ESTUDOS REALIZADOS NO HOMEM. CEFALÉIA E NÁUSEA FORAM RELATADAS EM ESTUDOS CLÍNICOS. ESTAS REAÇÕES FORAM DE NATUREZA LEVE A MODERADA E OCORRERAM COM INCIDÊNCIA SIMILAR EM PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO COM PLACEBO. POSOLOGIA:** Infecções por Herpes zoster - Adultos: 250mg três vezes ao dia por sete dias. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível no curso da doença, imediatamente após o diagnóstico. **Primeiro episódio de infecções por Herpes genital - Adultos:** 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Adultos: 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

SUMMARY

After more than a decade of research without effective and safe HIV vaccines there is a general agreement that more fundamental research on vaccine development is required. On the contrary, anti-HIV combination therapy may eradicate HIV in primary infection and avoid vertical transmission. In more advanced stages of HIV infection, double or triple combination therapy may suppress HIV replication and confer clinical benefit. Effective control of HIV replication may be possible in some patients. The cost, toxicity, and compliance issues may forestall more aggressive combinations.

Key words: HIV vaccine; antiretroviral combination; antiretroviral drugs.

Endereço para correspondência:
CARLOS ALBERTO MORAIS DE SÁ
R. Mariz e Brarroz, 775 - CEP 20270-000 - Rio de Janeiro - RJ

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MORAIS DE SÁ, C.A. - Crise da saúde no Brasil. *An. Acad. Nat. Med.*, 156:95, 1996.
- HO, D.D. - Time to hit HIV, early and hard. *N. Engl. J. Med.*, 333:450, 1995.
- HO, D.D. - Viral counts count in HIV infection. *Science*, 272:1124, 1996.
- MACILWAIN, C. - Beware of hype, AIDS conference told. *Nature*, 382:101, 1996.
- CONWAY, B. - Acute HIV infection - aggressive antiviral therapy renders virus undetectable. HIV in Focus. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Page 1, 11 July 1996.
- MARKOWITZ, M. - Approaches to eradication in primary infection: HIV in Focus. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Page 4, 12 July 1996.
- HO, D.D. - Towards eradication of HIV. HIV in Focus. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Page 6, 12 July 1996.
- BLOOM, B.R. - A perspective on AIDS vaccines. *Science*, 272:1888, 1996.
- BIRX, D.L. et al. - Basic science track a summary. XI International Conference on AIDS. International AIDS Society Newsletter. Nº 6, October, 1996.
- HEENEY, J.L. - Primate models for AIDS vaccine development. AIDS 10 (Suppl. A): S115, 1996.
- ESPARZA, J. et al. - HIV vaccine development: from basic research to human trials. AIDS 10 (Suppl. A): S123, 1996.
- NORRBY, E. & MONTECARLO, R.C. - Vaccines and immunology. AIDS 10 (Suppl. A): S83, 1996.
- COHEN, J. - U.S. panel votes to delay real-world vaccine trials. *Science*, 264:1839, 1994.
- GOLD, D. - Progress in AIDS vaccine development. *IAVI Report*, 1:4, 1996.
- MOORE, J. - Conflicting issues in vaccine development. HIV in Focus. XI International Conference on AIDS Vancouver, Page 3, 10 July 1996.
- FENYO, E.M. et al. - The role of the humoral immune response in HIV infection. AIDS, 10 (Suppl. A): S97, 1996.
- SUBBARAO, S. & SCHOCHETMAN, G. - Genetic variability of HIV-1. AIDS 10 (Suppl. A): S13, 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL - Boletim Epidemiológico AIDS, Ano IX, Nº 3, junho a agosto - 1996.
- MORAIS DE SÁ, C.A. - Why Brazil should not be a site for AIDS vaccine trials. *São Paulo Med. J.* 112:577, 1994.
- MORAIS DE SÁ, C.A. - Por que testar vacinas contra a AIDS no Brasil? *Ciência Hoje*, 19:72, 1995.

N.R.: O restante da Bibliografia encontra-se à disposição na Redação (da Editora).