



## Infectologistas e a Sociedade de Infectologia – Caminhos a percorrer

**A**s doenças infecciosas e parasitárias têm enorme impacto na saúde da população. A SBI e suas Federadas se empenham em contribuir positivamente na relação entre especialistas e sociedade. Temos como missão agregar os especialistas e buscar expressar um pensamento do grupo. Temos a missão de oferecer aos associados revisões e atualizações sobre os mais diversos temas, o que vem sendo feito pela SBI com cursos online, publicando documentos de consenso, disponibilizando gratuitamente aos sócios o acesso pela internet ao Portal Rima com milhares de revistas e publicações internacionais, downloads de artigos na íntegra, guidelines e recomendações das principais Sociedades e Organizações de Saúde do mundo. Temos a missão de emitir opinião, participar de discussões técnicas e influenciar em decisões para a melhoria da saúde pública, e assim vem sendo feito. Estamos em busca de constante aperfeiçoamento. A união de todos e a participação de cada um é essencial neste processo.

Foi realizado, de 24 a 28 de agosto, o XVII Congresso da SBI em Brasília, o maior evento nacional da especialidade. Foi um congresso excelente, muitíssimo bem organizado, com ótima qualidade técnico-científica, opinião manifestada pelo público presente, contando com mais de 2.000 congressistas. Na cerimônia de abertura, o infectologista e Ministro da Saúde Alexandre Padilha destacou a importância do especialista no contexto da saúde brasileira.

Nesta edição do Boletim Informativo da SIERJ, temos a publicação de dois artigos de grande relevância: “Detecção e tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* - Estado da Arte”, de autoria da Dra. Anete Trajman; e “Hepatite C: atualidades e perspectivas”, da Dra. Karla Ronchini.

Precisamos de medidas de impacto para o controle da tuberculose. Reduzir os níveis alarmantes da taxa de incidência em nosso país é uma das metas. O Rio de Janeiro ainda é o Estado de maior número de novos casos. O Ministério da Saúde (MS) está implantando novas ações de combate à tuberculose, como novo esquema terapêutico e técnicas para diagnóstico precoce. No entanto, a quimioprofilaxia é também importante medida na redução de novos casos. O Boletim da SIERJ publica contribuição da Dra. Anete Trajman.

A hepatite C cresce em importância. Em 2009, o Programa Nacional de Hepatites Virais foi integrado ao Departamento de DST e Aids da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS. Desde então, investe-se mais em capacitar pessoal e disponibilizar medicamentos. Surgiram novas técnicas diagnósticas e medicamentos, melhoramos a capacidade de tratar, ampliamos o público-alvo, temos um novo protocolo do MS desde julho de 2011. Motivados pelos acontecimentos, solicitamos à Dra. Karla Ronchini uma revisão sobre o tema.

Ano 11 – nº 36 / 2011

**BOLETIM INFORMATIVO**

Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro - Filial à Sociedade Brasileira de Infectologia



**“Em 2 anos,  
milhares de vidas  
salvas”**

**OPERAÇÃO  
LEI SECA  
COLABORE**

**XIII Jornada Nacional de Imunizações**  
**III Jornada Paulista de Imunizações**  
 Data: 26 a 29 de outubro de 2011  
 Local: Centro de Convenções  
 Rebouças - São Paulo/SP  
 www.meetingeventos.com

**X Fórum de Infecções Fúngicas na Prática Clínica - INFOCUS**  
 Data: 28 e 29 de outubro de 2011  
 Local: Hotel Maksoud Plaza - Cerqueira Cesar - São Paulo/SP  
 Informações:  
 tel.: (11) 3141-0707  
 e-mail:  
 infocus.americalatina@gt5.com.br  
 www.gt5.com.br

**VI Seminário de Resistência Bacteriana**  
**V Seminário de Resistência Microbiana**  
 Data: 4 e 5 de novembro de 2011  
 Local: Hospital São Rafael - Salvador/BA  
 Informações:  
 (71) 3082-3266 / 8894-0522  
 e-mail: inib@inib.com.br  
 www.inib.com.br

**8º Simpósio Internacional sobre Aids Pediátrico**  
**10º Encontro Nacional sobre Aids Pediátrico**  
 Data: 16 e 17 de novembro de 2011

Local: Centro de Convenções  
 Rebouças - São Paulo/SP  
 Informações:  
 (11) 3816-5888  
 e-mail:  
 espaco.eventos@mahaz.com.br  
 www.aacphiv.org.br

**12º Congresso Brasileiro de Hansenologia**  
 Data: 23 a 26 de novembro de 2011  
 Local: Hotel Ritz Lagoa da Anta - Maceió/AL  
 www.sbhansenologia.org.br

**“Hot Topics” em Microorganismos Multirresistentes**  
 Data: 26 de novembro de 2011  
 Local: Hotel Caesar Business Paulista, nº 2.181 - São Paulo/SP  
 Organização: SPI e APECIH

**XVII Congresso Internacional de Medicina Tropical e Malária**  
**XLVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**  
 Data: 23 a 27 de setembro de 2012  
 Local: Hotel Intercontinental e Sheraton Rio Hotel  
 Rio de Janeiro/RJ  
 e-mail:  
 ictmm2012@mleventos.com.br  
 www.ictmm2012.ioc.fiocruz.br

## EXPEDIENTE

## Boletim Informativo da SIERJ

**Jornalista responsável:** Juliana Temporal (MTb 19.227)  
**Projeto gráfico:** Julio Leiria, Daniel Meireles  
**Editoração eletrônica:** Selles & Henning Comunicação Integrada  
**Tiragem:** 2.000 exemplares  
**Periodicidade:** trimestral

**Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro - SIERJ**  
 Av. Mem de Sá, 197, Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 20.230-150  
 Tel. (21) 2507-3353 - Fax: (21) 2509-0333  
 E-mail: sierj@sierj.org.br - Site: www.sierj.org.br

Os artigos publicados neste boletim são de inteira responsabilidade de seus autores, não expressando, necessariamente, a opinião da SIERJ.

**Presidente:**  
 Mauro Sergio Treistman  
**Vice Presidente:**  
 Alberto Chebabo  
**Secretária-Geral:**  
 Lia Adler Cherman  
**Primeira-Secretária:**  
 Marília de Abreu Silva  
**Primeira-Tesoureira:**  
 Maria Christina Baltar Machay'  
**Segunda-Tesoureira:**  
 Valéria Ribeiro Gomes  
**Coordenadora de Informática Médica:**  
 Karla Ronchini

**REGIONAIS DA SIERJ**  
**Coordenador geral:**  
 J. Samuel Kierszenbaum  
**Metropolitana I:**  
**Jorge Eurico Ribeiro**  
 Abrangência: Angra dos Reis - Belford Roxo - Duque de Caxias - Itaguaí Japeri - Magé - Mangaratiba Mesquita - Nilópolis - Nova Iguaçu Queimados - Rio de Janeiro São João de Meriti - Seropédica  
**Metropolitana II:**  
**Ralph Antonio X. Ferreira**  
 Abrangência: Itaboraí - Maricá - Niterói Rio Bonito - São Gonçalo - Silva Jardim - Tanguá  
**Serrana:**  
**Délia Celser Engel**  
 Abrangência: Bom Jardim - Cantagalo Carmo - Cachoeiras de Macacú Cordeiro - Duas Barras - Guapimirim Macuco - Nova Friburgo - Petrópolis - Teresópolis - Trajano de Moraes São José do Vale do Rio Preto - São Sebastião do Alto - Santa Maria Madalena - Sumidouro  
**Centro-Sul Fluminense:**  
**Lucio Caparelli**  
 Abrangência: Areal - Comendador Levy Gasparian - Engenheiro Paulo de Frontin - Mendes - Miguel Pereira Paracambi - Paraiba do Sul - Pati de Alfereis - Sapucaia - Três Rios - Vassouras  
**Noroeste Fluminense:**  
**Aloísio Tinoco de Siqueira Filho**  
 Abrangência: Aperibe - Bom Jesus de Itabapoana - Cambuci - Cardoso Moreira - Italva - Itaocara - Itaperuna Lage do Muriaé - Miracema - Natividade Porciúncula - Santo Antonio de Pádua São José de Uba - Varre-Sai.  
**Norte Fluminense:**  
**Nélio Artilles Freitas**  
 Abrangência: Campos dos Goytacazes Conceição de Macabú - Macaé - Quissamã - São Fidélis - São Francisco de Itabapoana - São João da Barra  
**Baixada Litorânea:**  
**Apparecida Castorina Monteiro dos Santos**  
 Abrangência: Araruama - Armação dos Búzios - Arraial do Cabo - Cabo Frio - Casemiro de Abreu - Iguaba Grande - Rio das Ostras - Saquarema São Pedro da Aldeia  
**Médio Paraíba:**  
**Bernardo Calvano**  
 Abrangência: Barra Mansa - Barra do Pirai - Itatiaia - Paraty - Pinheiral - Pirai Porto Real - Quatis - Resende - Rio Claro - Rio das Flores - Valença - Volta Redonda

Coordenadora do MPES, Universidade Gama Filho, Presidente da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDE-TB)

## Detecção e tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* - Estado da Arte

Há dois bilhões de pessoas infectadas por *M. tuberculosis* no mundo (um terço da população mundial), e este contingente é suficiente para continuar gerando novos casos por muitas décadas, mesmo que a cadeia de transmissão seja interrompida. Entre estas pessoas, apenas 10% adoecerão, dependendo principalmente de fatores genéticos ainda mal conhecidos e do estado da imunidade. No momento, as principais dificuldades são reconhecer quem são as pessoas sob risco e reduzir este risco.

A prova tuberculínica (PT), utilizada para o diagnóstico da infecção latente por *M. tuberculosis* (ILTB) há quase um século, apresenta várias limitações: resultados falso-positivos podem ser observados em populações vacinadas com BCG ou infectadas por micobactérias não-tuberculosas, resultados falso-negativos podem ser observados em indivíduos anérgicos ou imunossuprimidos. Há ainda o problema da necessidade de duas visitas: uma primeira, para a injeção intradérmica da tuberculina; e uma segunda, para a leitura do diâmetro endurecido, que necessita de pessoal treinado. Outra dificuldade é com testes seriados. Estes podem resultar em uma 2ª PT falso-positiva, uma vez que a primeira injeção de tuberculina pode estimular células de memória a produzir uma resposta, um fenômeno conhecido como efeito *booster*. O principal problema da PT, no entanto, é que ela não é capaz de prever o risco de adoecimento. Para reconhecer os indivíduos de elevado risco de adoecimento, é preciso identificar as condições clínicas associadas. Um recurso interessante que nos auxilia a entender e quantificar este risco foi desenvolvido pelo grupo de Dick Menzies, da *McGill University*, e está gratuitamente disponível em [www.tstsind.com](http://www.tstsind.com). No entanto, a PT tem uma grande vantagem: como é

utilizada há mais de 120 anos, sabe-se bem como interpretá-la, e há evidências sólidas de que o tratamento de pessoas com PT positiva reduz em até 90% o risco de adoecimento.

Na tentativa de superar estas limitações, testes com base na secreção de gama interferon (IFN- $\gamma$ ) por células T circulantes quando estimuladas *ex vivo* com antígenos específicos, os IGRAs (do inglês *Interferon-gamma release assay*), foram desenvolvidos e vêm sendo avaliados em diferentes populações, com resultados variáveis. Dentre os testes comercializados, o QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (Cellestis, Carnegie, Austrália) foi aprovado pela ANVISA e já está à disposição nos laboratórios da rede privada. Embora a sensibilidade destes testes seja similar à da PT, sua especificidade parece ser superior, principalmente em populações vacinadas com BCG. Entretanto, pela falta de um padrão ouro adequado para o diagnóstico da ILTB, os estudos da sensibilidade destes testes vêm sendo realizados em indivíduos com tuberculose (doença) e os de especificidade em indivíduos com baixo risco de infecção, o que reduz a credibilidade nestes resultados de acurácia. Mais importante, o valor preditivo destes testes na população-alvo, os com suspeita de ILTB, não foi estabelecido. Apenas um estudo mostrou sua superioridade em relação à PT como preditor de adoecimento por TB em contatos: enquanto é necessário tratar cerca de 20 contatos com PT positiva para evitar o adoecimento nos dois primeiros anos após o contato, é necessário tratar cerca de oito indivíduos com QFT-GIT positivo para evitar um caso de TB. Parece ter havido um avanço, mas ainda estamos muito aquém do desejado. Finalmente, a acurácia e o valor preditivo dos IGRAs em subpopulações especiais, como crianças, pacientes vivendo com

HIV/Aids e com outras formas de imunossupressão, foram pouco estudados. Os estudos preliminares mostram que à semelhança da PT, a sensibilidade dos IGRAs é bem inferior nestes grupos. A mesma ferramenta em [www.tstin3d.com](http://www.tstin3d.com) incorpora resultados de IGRA e auxilia na sua interpretação.

Uma coisa é certa: somente vale a pena se solicitar um teste, qualquer que seja, para se detectar a ILTB caso o médico esteja convencido da necessidade de prescrever o tratamento e o paciente disposto a aderir. A decisão de tratar o paciente depende não apenas do resultado dos testes (PT e IGRA), como também da idade e da presença de fatores associados que aumentam o risco anual de adoecimento: um paciente de 20 anos vivendo com HIV/aids e ILTB tem um risco de adoecimento de 10% ao ano, o que significa 100% de risco de adoecimento ao longo da vida. Um paciente da mesma idade fazendo uso de imunomoduladores como o inibidor do TNF-alfa, muito utilizado em condições reumatológicas, dermatológicas e gastroenterológicas, tem um risco anual de 0,5% e de 52% ao longo da vida. Se tivesse 60 anos, o risco anual seria o mesmo, mas o risco ao longo da vida cairia para 33%. Nesta balança do risco-benefício, entra também o risco de hepatotoxicidade pela isoniazida: quanto mais idoso, maior o risco. Em indivíduos com mais de 65 anos, este risco pode atingir 5%, e pode corresponder a um risco maior do que o de adoecimento por tuberculose. O risco de hepatite por isoniazida também é calculado neste site, que pode ser muito útil no momento de uma tomada de decisão.

O tratamento atualmente recomendado para prevenir o adoecimento é a isoniazida, na dose

de 300 mg/dia por 6 a 9 meses. Estudos da década de 60 mostraram que a isoniazida protege em até 90% os indivíduos que aderem ao tratamento. Embora nenhum ensaio clínico tenha comparado diretamente 6 versus 9 meses de tratamento, modelos matemáticos mostram que a proteção conferida é proporcional ao tempo de tratamento, até um máximo de 9 meses. Mais recentemente, um estudo em Botswana mostrou que, na população vivendo com HIV/aids, o uso de 36 meses deste esquema protege contra o adoecimento e reduz a mortalidade, corroborando, indiretamente, a impressão de que se o paciente aderir, vale a pena prolongar por 9 meses o tratamento preventivo. O número de doses é mais importante do que o tempo de tratamento: o médico deve insistir para que o paciente complete as 270 doses, independentemente do tempo.

Outros esquemas de mais curta duração foram tentados, mas ou não houve benefícios (foi o caso do regime RH por 3 meses), ou houve danos (foi o caso do regime RZ por 2 meses, com 21 casos de hepatite grave e 5 mortes em 2001). Um estudo de fase II mostrou maior adesão, melhor tolerância e melhor relação de custo-efetividade do esquema com 4 meses de rifampicina quando comparado a 9 meses de isoniazida, um grande estudo multicêntrico está em curso para conhecer a sua eficácia. Se comprovada, possivelmente haverá uma mudança no paradigma do tratamento da ILTB. Precisamos agora do mesmo avanço no que se refere a um teste que reconheça o risco de adoecimento em pessoas imunocompetentes.

Médica infectologista do Programa de DST e Aids da Prefeitura do Rio de Janeiro, Médica infectologista do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNIRIO), Docente do Curso de Medicina da Universidade Gama Filho

## Hepatite C: atualidades e perspectivas

**A**s hepatites são doenças inflamatórias do fígado e podem ser desenvolvidas por diferentes agentes etiológicos: álcool, medicamentos, vírus e outros agentes. Na década de 1970, a hepatite C, entidade até então desconhecida, constava como uma das hepatites nãoA e nãoB. Somente em 1989, o vírus da hepatite C (HCV) foi identificado. Atualmente, é reconhecida como um grande problema de saúde pública no mundo. Dados epidemiológicos consideram a hepatite C como uma pandemia, com prevalência atual em torno de 3% da população mundial, correspondendo a aproximadamente 170 milhões de pessoas infectadas. No Brasil, estudos de base populacional mostraram ser o país de baixa endemicidade, tendo como prevalência nas capitais brasileiras um valor global de aproximadamente 1,4%. Fala-se em baixa endemicidade como uma questão relativa, pois significa, no Brasil, uma população de cerca de 3 milhões de pessoas portadoras do HCV.

O HCV é um vírus de RNA, do gênero *Hepacivirus* e da família *Flaviviridae*. Após o sequenciamento do seu genoma, métodos diagnósticos passaram a ser desenvolvidos. São seis genótipos identificados de 1 a 6 e vários subtipos. O genótipo 1 é predominante no Brasil e os genótipos mais comumente encontrados são o 1a, 1b, 2a, 2b, e 3. A classificação por genótipos é de extrema importância para a avaliação da evolução da doença e resposta ao tratamento, sendo, inclusive, considerado o principal preditor de resposta ao tratamento.

Vários modos de transmissão são considerados para a infecção pelo HCV. A via parenteral é a mais eficiente, não só por transfusão de sangue e/ou hemoderivados, mas por contato com o sangue infectado quer seja pelo compartilhamento de serin-

gas e/ou agulhas contaminadas no uso de drogas intravenosas ou por exposição percutânea nos acidentes ocupacionais. Outras formas de transmissão também são observadas: realização de tatuagens, colocação de piercing, uso de objetos pessoais (escovas de dente e lâminas de barbear), instrumentos de manicure e de escarificação religiosa. A transmissão vertical ocorre em 5% das crianças nascidas de mães portadoras do HCV com alta carga viral, mas essa porcentagem pode ser elevada, em até quatro vezes, em mães coinfectadas com o HIV. O aleitamento por mães HCV positivas é habitualmente indicado, mas pode ser de risco em situações de ferimento e/ou sangramento nos mamilos. A transmissão sexual ocorre principalmente em pessoas com múltiplas parcerias e com práticas sexuais desprotegidas. A presença da infecção pelo HIV, assim como de outras doenças sexualmente transmissíveis, torna-se um facilitador para a transmissão.

A história natural da infecção pelo HCV indica que, após a infecção aguda, cerca de 20% das pessoas apresentam resolução espontânea e os 80% restantes ficarão cronicamente infectados. A hepatite C é uma doença silenciosa, praticamente assintomática. A infecção aguda apresenta um período de incubação que pode variar de 15 a 150 dias, sendo o HCV RNA detectado dentro de poucos dias a oito semanas e os anticorpos identificados por ensaio imunoenzimático poderão apresentar um período maior para a detecção (até seis meses). Nessa fase, os sintomas são extremamente raros e se ocorrer, o quadro é semelhante ao das outras hepatites.

A definição de cronicidade para a hepatite C é a detecção do vírus por mais de seis meses, sendo o risco de infecção crônica muito elevado. Cerca de 80% dos pacientes podem permanecer com HCV RNA positivo e muitos mantêm as transamina-

Índice ideal de colesterol LDL menor que 130.  
Índice ideal de satisfação dos médicos:  
o maior entre todos os planos.

Unimed-Rio. O maior índice de satisfação dos médicos cooperados.  
Fonte: Pesquisa DataFolha. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Unimed  
Rio

O melhor plano de saúde é viver.  
O segundo melhor é Unimed.

Ligue 0800 025 5522

ses em níveis normais ou apenas um pouco aumentadas, dificultando o diagnóstico e até mesmo a avaliação da evolução da doença. Fadiga é a queixa mais frequente na infecção crônica. Outras manifestações menos comuns poderão ocorrer: artralgia, mialgia, fraqueza, náuseas, depressão e até perda de peso. Na infecção crônica, 20 a 30% dos pacientes desenvolvem cirrose e 5% hepatocarcinoma em 20 a 30 anos.

Inúmeros fatores estão associados à progressão da doença, tais como: idade superior a 40 anos no momento da infecção, gênero masculino, ingestão de álcool, resposta imune celular, carga viral elevada (> 600.000 UI/ml), polimorfismo genético e coinfeção com o vírus da hepatite B e HIV.

O diagnóstico da hepatite C crônica é feito por testes sorológicos pesquisando-se os anticorpos anti-HCV no sangue periférico, seguido de ensaios moleculares para confirmar a presença do HCV RNA. Inicialmente, usava-se a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) que detectava até 1.000 UI/ml. Atualmente, a PCR em tempo real e a amplificação mediada por transcrição (TMA) podem detectar até 10 UI/ml. Esses novos exames dispensam a necessidade de diferenciar o HCV RNA qualitativo da carga viral (HCV RNA quantitativo). Portanto, após a detecção dos anticorpos anti-HCV, atualmente, está indicado apenas a realização da carga viral e não mais a PCR qualitativa. A carga viral, além de passar a ser utilizada para a confirmação do diagnóstico, já quantifica o HCV RNA que será utilizada no acompanhamento do tratamento. Deve ser lembrado que há possibilidade de indivíduos imunossuprimidos (transplantados, HIV positivos, em hemodiálise, etc.) portadores do HCV, apresentarem pesquisa negativa de anticorpos.

Novos métodos diagnósticos estão sendo empregados na avaliação dos portadores da hepatite C. A elastografia transitória pelo FibroScan® é um método não invasivo que vem sendo utilizado para avaliar a fibrose hepática, medindo a elasticidade do fígado. É um método rápido, indolor e de fácil realização. Esse método detecta fibrose hepática avançada (F ≥ 3) e cirrose (F4), e poderia substituir a biópsia hepática nesses pacientes. Outro método que está sendo bastante difundido é a avaliação do polimorfismo genético, no cromossoma 19, próximo ao gene da

IL28B. O gene IL28B codifica a interleucina 28, também conhecida como Interferon Lambda tipo III (IFN λ-3). Esse polimorfismo está sendo associado à eliminação espontânea do HCV e à chance maior de resposta ao tratamento com interferon peguado (PEG-IFN) e ribavirina. A frequência do alelo C está presente em 90% dos asiáticos, 70% dos caucasianos e de 30 a 50% nos afro-descendentes. Os homozigotos CC respondem melhor ao tratamento e eliminam o HCV mais rapidamente. Os portadores do HCV genótipo 1 homozigoto CC têm cerca de 80% de chance de resposta ao tratamento.

O tratamento da hepatite C ainda é um grande desafio para médicos e pacientes. O principal objetivo do tratamento é a inibição da replicação do HCV levando a uma resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, ausência permanente do HCV no sangue. Devido à replicação citoplasmática do HCV, pode-se pensar em chance de cura, ao contrário do HIV e do vírus da hepatite B (HBV) que apresentam replicação nuclear e integram seu genoma ao genoma do hospedeiro, dificultando a eliminação dos mesmos. Inicialmente, a utilização do interferon (IFN) convencional, em monoterapia, determinava baixas taxas de resposta virológica sustentada (RVS). O uso associado da ribavirina (RBV) com o IFN convencional ou IFN peguado (PEG-IFN) melhorou essa resposta, que, de forma geral, apresenta cerca de 50 a 60% de RVS. Essa associação de medicamentos é considerada o tratamento convencional e o que vem sendo utilizado nos últimos anos.

A cinética viral avalia a eficácia do tratamento permitindo a individualização do mesmo pela avaliação do HCV RNA nas semanas quatro, 12 e 24, ao final do tratamento e 24 semanas após a interrupção do tratamento. A cinética viral possibilita a avaliação da necessidade de suspensão, encurtamento ou extensão do tratamento. Para ser considerado curado, o indivíduo deverá manter a indetectação do HCV RNA por pelo menos três anos.

Define-se como resposta virológica rápida (RVR), a indetectação do HCV RNA na semana quatro. Convém ressaltar que a avaliação nesse momento do tratamento apresenta alto valor preditivo para RVS (cerca de 90%), enquanto que se não houver queda de pelo

menos 1 log na semana quatro, as chances de RVS caem para menos de 5%.

Resposta virológica precoce (RVP) é a queda de pelo menos 2 log do HCV RNA na semana 12. Pode ser considerada completa quando ocorre indetectação do HCV RNA ou parcial quando há redução de pelo menos 2 log. Se a redução do HCV RNA for inferior a 2 log na semana 12, a suspensão do tratamento está indicada devido às mínimas chances de se atingir RVS. A RVP parcial e a indetectação do HCV RNA na semana 24 indicam a extensão do tratamento para 72 semanas nos portadores do genótipo 1.

Apesar da resposta virológica sustentada (RVS) ter sido atingida em um maior número de pacientes utilizando PEG-IFN + RBV, a resposta terapêutica ideal ainda não foi obtida com apenas essa associação de medicamentos.

A necessidade de medicamentos com ação direta contra o HCV incentivou pesquisadores, e o conhecimento do ciclo de replicação do HCV direcionou a pesquisa em busca de novos medicamentos com maior potência. As enzimas protease NS3/4A e a polimerase NS5B são os principais alvos utilizados na pesquisa de antivirais contra o HCV. Entretanto, as enzimas helicase, protease NS2 e a polimerase NS5A têm sido alvos para ação de medicamentos em estudo.

Dois inibidores da protease do HCV, o boceprevir e telaprevir, indicados exclusivamente para o tratamento do genótipo 1, foram recentemente aprovados pelo FDA e pela agência europeia de medicamentos para utilização nos Estados Unidos e Europa, respectivamente. No Brasil, o registro do boceprevir foi aprovado pela ANVISA em julho de 2011, enquanto que o telaprevir aguarda aprovação. Esses medicamentos estão indicados para o uso associado ao tratamento convencional de PEG-IFN + RBV, mas em esquemas diferenciados de tempo e dose. Os novos esquemas terapêuticos com três medicamentos podem ser utilizados tanto em pacientes virgens de tratamento, quanto para o re-tratamento de pacientes que falharam ao tratamento convencional. Esses novos esquemas têm como objetivo, uma melhor

RVS. Até o momento, os novos antivirais não estão disponíveis no Programa de Hepatites Virais do Ministério da Saúde, mas espera-se que em curto período de tempo passem a constar no Programa podendo ser disponibilizados para a população que se enquadra nos critérios de indicação.

Vários inibidores da polimerase estão em ensaios clínicos e apresentam grande potencial no combate ao HCV. Os inibidores da polimerase análogos de nucleosídeo apresentam maior barreira genética quando comparados aos IP e aos inibidores da polimerase não análogos de nucleosídeo do HCV. Essa condição implica em um menor risco para o surgimento de resistência, já que mutações de resistência para os inibidores da polimerase nucleosídeos têm sido selecionadas *in vitro*, mas menos frequentemente selecionadas nos ensaios clínicos após falha ao tratamento. Além da barreira genética, é importante ressaltar que os inibidores da polimerase apresentam atividade em outros genótipos do HCV, já que os IP liberados até o momento apresentam atividade apenas contra o genótipo 1.

A experiência adquirida ao longo dos anos, em relação ao tratamento do HIV com antirretrovirais, vem contribuindo com inúmeras informações para a utilização da terapia contra o HCV.

O avanço no tratamento contra o HCV caminha em passos largos, assim como a complexidade do seu entendimento. Há necessidade de uma abordagem cada vez mais individualizada para o tratamento dos pacientes. Com a descoberta de diversas classes de antivirais, começa-se a pensar na possibilidade, inclusive, da utilização futura de esquemas terapêuticos livres de interferon. Entretanto, muitos estudos ainda deverão ser feitos para que essa possibilidade seja alcançada.

A realidade, hoje, no Brasil, ainda não contempla os novos medicamentos do tratamento da hepatite C e a assistência aos pacientes com hepatite ainda ocorre de forma diferenciada nos estados brasileiros. No Rio de Janeiro, por exemplo, até pouco tempo, havia diferença no acesso dos pacientes ao tratamento no estado e no município. Mas, a nova política pública de saúde para o tra-

tamento das hepatites do Programa do Ministério da Saúde está contribuindo para uma assistência igualitária não só no Rio de Janeiro, mas em todo o Brasil. Em julho de 2011, um novo consenso para o tratamento da hepatite C crônica foi publicado: o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções”. Esse documento amplia o acesso dos pacientes ao tratamento, reduzindo a exigência de biópsia hepática para indicação e solicitação de tratamento em diversas situações. As medicações estão disponíveis nas Centrais de Dispensação Farmacêuticas Estaduais, não havendo mais as antigas “filas de espera”. O paciente, inclusive, poderá ser tratado por seu médico assistente, seja em instituição pública ou privada.

Diante da entrada em uma nova era de conhecimentos e disponibilização de novos medicamentos, espera-se que os pacientes tenham grandes benefícios ao serem contemplados com significativos anos de vida mais saudáveis.

Muito ainda deverá ser feito quanto à assistência aos pacientes com HCV no Rio de Janeiro. Espera-se que um maior número de profissionais esteja engajado na luta contra as hepatites virais e, principalmente, que os infectologistas se envolvam cada vez mais na assistência a esses pacientes.

### Referências recomendadas:

- 1- An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct; 54(4):1433-44.
- 2- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 Aug; 55(4):245-64.
- 3- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília-DF, 2011. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

## ISENTRESS o primeiro inibidor da integrase<sup>1</sup>

Atualmente a carga do HIV pode ser reduzida.

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto, assim como a interação medicamentosa com rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. ISENTRESS é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Referência bibliográfica: 1. Diário Oficial da União. Brasília, 28 de janeiro de 2008.

**ISENTRESS (raltegravir), MSD** é um inibidor da integrase, enzima responsável pela transferência do filamento de DNA viral do HIV, ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). **INDICAÇÕES:** indicado em combinação com outros agentes antiretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1 em pacientes recebendo tratamento antiretroviral pela primeira vez e para aqueles que não responderam aos esquemas com pelo menos um fármaco de cada uma das seguintes classes: IP, ITRN, ITRN. **CONTRAINDICAÇÕES:** pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste produto. A segurança e a eficácia de ISENTRESS ainda não foram estabelecidas em crianças com menos de 16 anos de idade. **PRECAUÇÕES/ADVERTÊNCIAS:** Síndrome de Reconstituição Imunológica; durante a fase inicial do tratamento, os pacientes que respondem ao tratamento antiretroviral podem desenvolver resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* complexo, *Coccidioides immitis*, *Pneumocystis jirovecii* e *Tuberculosis*), que podem precisar de avaliação e tratamento adicionais. **Interações Medicamentosas:** deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com fortes indutores da uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) 1A1 (p. ex., rifampicina) em razão da redução de concentrações plasmáticas do raltegravir. **Causas:** categoria de risco C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.** **Letícia:** não se sabe se o raltegravir é secretado no leite humano. No entanto, o raltegravir é secretado no leite de ratas lactantes. Em ratas que receberam doses de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias do fármaco no leite foram aproximadamente 3 vezes maiores do que no plasma materno. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com ISENTRESS. Além disso, recomenda-se que mães infectadas pelo HIV não amamentem seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal do HIV. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP) e não inibe (CL >100 µM) a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 ou a CYP3A4 in vitro. Além disso, in vitro, o raltegravir não induziu a CYP3A4. Um estudo de interação medicamentosa com midazolam confirmou a baixa propensão do raltegravir para alterar a farmacocinética dos agentes metabolizados pela CYP3A4 in vivo pela demonstração da falta de efeito significativo do raltegravir sobre a farmacocinética do midazolam; um substrato sensível à CYP3A4. Da mesma maneira, o raltegravir não é um inibidor (CL >50 µM) das UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) testadas (UGT1A1, UGT2B7) e não inibe o transporte mediado pela P-glicoproteína. Com base nesses dados, não se espera que ISENTRESS afete a farmacocinética dos medicamentos substratos dessas enzimas ou da P-glicoproteína (por exemplo, inibidores da protease, ITRNs, metadona, analgésicos opioides, vastatinas, antifúngicos azóis, inibidores da bomba de prótons, contraceptivos orais e agentes) para o tratamento da disfunção erétil. Em um estudo in vivo e in vitro, o raltegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo via glicuronidação mediada pela UGT1A1. A coadministração de ISENTRESS com medicamentos que são potentes indutores da UGT1A1, como a rifampicina (indutor de várias enzimas metabolizadoras de fármacos), reduz as concentrações plasmáticas de ISENTRESS. Deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com a rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. O impacto de outros potentes indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos, como fenitina e fenobarbital, sobre a UGT1A1 é desconhecido. Outros indutores menos potentes (p. ex., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glicocorticoides, ena-de-sal-pão, pioglitazone) podem ser utilizados com a dose recomendada de ISENTRESS. A administração de ISENTRESS com medicamentos conhecidos por serem potentes indutores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir) aumenta os níveis plasmáticos de ISENTRESS. No entanto, o aumento é discreto e o tratamento combinado com esses indutores foi bem tolerado nos estudos clínicos, de forma que nenhum ajuste de dose é necessário. **Efeito do Raltegravir sobre a Farmacocinética de Outros Agentes:** nos estudos de interação medicamentosa, o raltegravir não apresentou efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética de: lamivudina, tenofovir e midazolam. Em um estudo de interação medicamentosa de doses múltiplas, a AUC e as concentrações de vale do tenofovir quando coadministrado com o raltegravir foram de 90% e 87% dos valores obtidos com a monoterapia com o tenofovir. Em outro estudo de interação medicamentosa, a AUC do midazolam coadministrado foi 92% do valor obtido com o midazolam isoladamente. Em um estudo de fase II, a farmacocinética da lamivudina foi semelhante em pacientes que receberam combinações com raltegravir versus com efavirenz. **Efeito de Outros Agentes sobre a Farmacocinética do Raltegravir:** nos estudos de interação medicamentosa, atazanavir, efavirenz, tenofovir e ipirnavir/ritonavir não apresentaram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do raltegravir. A rifampicina, forte indutora das enzimas metabolizadoras de medicamentos, causou redução dos níveis de vale do raltegravir. **REAÇÕES ADVERSAS: Foram relatados eventos adversos com ISENTRESS que podem afetar sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ISENTRESS podem variar.** As experiências adversas mais frequentemente relatadas de intensidade moderada a grave e relacionadas ao medicamento que ocorreram em ≥2% dos pacientes tratados com ISENTRESS + OBT foram: diarreia (3,7%); náuseas (2,2%) e cefaleia (2,4 %). Os eventos adversos de intensidade moderada a grave e relacionados ao medicamento que ocorreram em menos de 2% dos pacientes já tratados (n= 507) e que haviam recebido ISENTRESS + OBT são listados a seguir, por classe de órgão sistêmico (comuns [≥1/100, <1/100], incomuns [≥1/1.000, <1/10.000]). **Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático:** incomuns: anemia, anemia macrocítica, neutropenia. **Distúrbios Cardíacos:** incomuns: infarto do miocárdio, palpitações, extrasístoles ventriculares. **Distúrbios do Oído e Labirinto:** incomuns: vertigem. **Distúrbios Oculares:** incomuns: distúrbio visual. **Distúrbios Gastrointestinais:** comuns: dor abdominal; incomuns: vômitos, distensão abdominal, dor abdominal alta, constipação, dor gastrointestinal, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, glosite, doença de refluxo gastroesofágico. **Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:** comuns: astenia, fadiga; incomuns: piroxia, desconforto torácico, calafrios, sensação de calor, irritabilidade. **Distúrbios Hepatobiliares:** incomuns: hepatite, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia. **Distúrbios do Sistema Imunológico:** incomuns: hipersensibilidade ao medicamento, hipersensibilidade. **Infecções e Infestações:** incomuns: celulite, Herpes simplex. **Investigações:** incomuns: redução de peso, aumento de peso. **Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:** incomuns: diabetes melito, distúrbio de distribuição da gordura corporal, obesidade central, dislipidemia, emaciação facial, hiperlactatemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, lipomatose. **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** incomuns: artralgia, mialgia, dor nas extremidades, lombalgia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mioosite, atrofia muscular. **Distúrbios do Sistema Nervoso:** comuns: tontura; incomuns: neuropatia periférica, alodinia, neuropatia, parestesia, polineuropatia, sonolência, cefaleia tensional. **Distúrbios Psiquiátricos:** incomuns: depressão, insônia, sonhos anormais, ansiedade. **Distúrbios Renais e Urinários:** incomuns: nefropatia tóxica, síndrome nefrótica, noctúria, poliúria, insuficiência renal, insuficiência renal crônica, comprometimento renal, necrose tubular renal. **Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama:** incomuns: disfunção erétil, ginecomastia. **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** incomuns: epistaxe. **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** incomuns: lipodistrofia adquirida, erupção cutânea, hiperidrose, dermatite acneiforme, eritema, atrofia gordurosa, lipodistrofia, sudoresse noturna, erupção cutânea maculopapular, xeroderma, prurigo. **Eventos Graves Relacionados ao Medicamento:** nos estudos clínicos P005, P018 e P019, foram relatados os seguintes eventos adversos graves relacionados ao medicamento: hipersensibilidade, anemia, neutropenia, infarto do miocárdio, gastrite, hepatite, hipersensibilidade ao medicamento, nefropatia tóxica e insuficiência renal, Herpes simplex, superdosagem acidental, insuficiência renal crônica e necrose tubular renal. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** para o tratamento de pacientes com infecção por HIV-1, a posologia de ISENTRESS é de 400 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos. ISENTRESS deve ser administrado em combinação com outros agentes antiretrovirais. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO. REGISTRO MS: 1.0029.0733. Nota:** antes de prescrever ISENTRESS, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. ISENTRESS é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. A PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

