

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A. C. SIMÕES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

DÉBORA CATTYLÉIA ARAÚJO MENEZES

**INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTs): FARMACOTERAPIAS E
O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO**

Maceió

2024

DÉBORA CATTYLÉIA ARAÚJO MENEZES

**INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTs): FARMACOTERAPIAS E
O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Alagoas, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharelado em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Rui Machado Reys.

Maceió

2024

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4 –661

- M543i Menezes, Débora Cattyléia Araújo.
 Infecções sexualmente transmissíveis (ists): farmacoterapias e o papel do
 farmacêutico no tratamento / Débora Cattyléia Araújo Menezes. - 2024.
 88 f : il.
- Orientador: José Rui Machado Reys.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas, Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2024.
- Bibliografia: f. 79-87.
Anexos: f. 88.
1. Infecções sexualmente transmissíveis – Tratamento. 2. Farmacoterapia.
3. Cuidados farmacêuticos. I. Título.

CDU: 615:616.9

Folha de Aprovação

DÉBORA CATTYLÉIA ARAÚJO MENEZES

Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs): farmacoterapias e o papel do farmacêutico no tratamento

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 05 de abril de 2024.

(Orientador – Prof. Dr. José Rui Machado Reis, ICF/UFAL)

Banca examinadora:

(Examinadora Interna – Prof^a Dr^a Maria Aline Barros Fidelis De Moura, ICF/UFAL)

(Examinador Interno – Prof. Dr. Ticiano Gomes Do Nascimento, ICF/UFAL)

RESUMO

As infecções sexualmente transmissíveis (IST), causadas por mais de 30 bactérias, vírus e parasitas, têm impactos expressivos na saúde mundial. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2020, houve 374 milhões de novos casos de ISTs curáveis e 1,5 milhão de novos casos de infecção por HIV, hepatite B e hepatite C entre 2019 e 2020. Essa pesquisa foi desenvolvida para analisar as farmacoterapias para cinco ISTs (infecção por HIV, hepatites B e C, sífilis e gonorreia) adotadas por vários países e na Europa e apontar estratégias que o farmacêutico pode adotar para aprimorar a eficácia do tratamento dessas ISTs. Para isso, foi feita uma revisão de literatura, usando os bancos de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo para a pesquisa de artigos, além de websites da OMS, Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ministérios, sociedades, organizações e associações relacionadas à saúde de diferentes países como Estados Unidos e Gana. Várias farmacoterapias diferentes foram encontradas, embora as mais utilizadas fossem recomendações da OMS: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) associado a lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG) para a infecção por HIV; entecavir e TDF para a hepatite B; os esquemas pangenotípicos glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir para a hepatite C; benzilpenicilina benzatina para sífilis e ceftriaxona, tanto como monoterapia quanto associada a azitromicina, para o tratamento da gonorreia. Constatou-se que proporcionar um ambiente inclusivo e livre de discriminações, possibilita um diálogo aberto com o paciente sobre suas necessidades e pode atingir populações mais vulneráveis. Também foi mostrado que a educação sobre a saúde sexual e ISTs, associada ao cuidado farmacêutico ou à terapia comportamental, foi a melhor estratégia para melhorar a adesão à farmacoterapia. Contudo, há ainda vários obstáculos que precisam ser superados para que o farmacêutico possa proporcionar um melhor resultado no tratamento dessas ISTs, tais como preocupações dos usuários sobre privacidade e confidencialidade das informações e o desconhecimento por parte dos pacientes sobre o treinamento do farmacêutico. Em vista disso, espera-se que essa pesquisa possa contribuir no fornecimento de melhores práticas e estratégias para a otimização do tratamento de ISTs.

Palavras-chave: IST; farmacoterapia; tratamento; cuidado farmacêutico.

ABSTRACT

Sexually transmitted infections (STI), caused by more than 30 bacteria, viroses and parasites, have expressive impact on global health. World Health Organization (WHO) estimates that in 2020 there were 374 million new cases of curable STIs and 1.5 million new cases of HIV, hepatitis B and hepatitis C infection between 2019 and 2020. This research was developed to analyze pharmacotherapies for five STIs (HIV infection, hepatitis B and C, syphilis and gonorrhea) adopted by several countries and in Europe and point out strategies that pharmacists can adopt to improve the effectiveness of the treatment of these STIs. For this, a literature review was carried out, using the PubMed, Google Scholar and Scielo databases to search for articles, as well as websites of the WHO, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) and ministries, and health-related societies, organizations and associations from different countries such as the United States and Ghana. Several different pharmacotherapies were found, although the most adopted regimens were WHO recommendations: tenofovir disoproxil fumarate (TDF) associated to lamivudine (3TC) and dolutegravir (DTG) for HIV infection; entecavir and tenofovir for hepatitis B; the pangenotypic regimens glecaprevir/pibrentasvir and sofosbuvir/velpatasvir for hepatitis C; benzathine benzylpenicillin for syphilis and ceftriaxone, both as single therapy and associated with azithromycin, for the treatment of gonorrhea.. It was found that providing an inclusive environment free from discrimination enables an open dialogue with the patient about their needs and can reach more vulnerable populations. It was also shown that education about sexual health and STIs, associated with pharmaceutical care or behavioral therapy, was the best strategy to improve adherence to pharmacotherapy. However, there are still several obstacles that need to be overcome so that the pharmacist can provide a better result in the treatment of these STIs, such as users' concerns about privacy and confidentiality of informations and patients' lack of knowledge about the pharmacist's training. Therefore, it is expected that this research can contribute to providing best practices and strategies for optimizing the treatment of STIs.

Keywords: STI; pharmacotherapy; treatment; pharmaceutical care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de testes rápidos reagentes e não reagentes para HIV	19
Figura 2 - Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem após a infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo.....	20
Figura 3 - Estruturas químicas do tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e da lamivudina (3TC)	24
Figura 4 - Estrutura da partícula do HBV.....	27
Figura 5 - Estrutura química do Entecavir	33
Figura 6 - Estrutura da partícula de HCV.....	35
Figura 7 - Ciclo de vida do HCV.....	38
Figura 8 - Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo HCV.....	40
Figura 9 - Estruturas químicas do sofosbuvir e do velpatasvir	42
Figura 10 - Interações medicamentosas entre DAAs e ARVs	44
Figura 11 - Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes pediátricos com idade entre 3 e 17 anos	45
Figura 12 - Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA	46
Figura 13 - Fotomicrografia de <i>Treponema pallidum</i>	48
Figura 14 - Manifestações clínicas da sífilis adquirida, de acordo com tempo de infecção, evolução e estágios da doença	49
Figura 15 - Testes imunológicos para o diagnóstico de sífilis.....	50
Figura 16 - Abordagem clássica para o diagnóstico de sífilis	51
Figura 17 - Exames diretos para o diagnóstico de sífilis.....	52
Figura 18 - Estrutura química da benzilpenicilina benzatina	53
Figura 19 - Tratamento e monitoramento de sífilis no Brasil.....	55
Figura 20 - Fotomicrografia de exsudato uretral de um homem com uretrite causada pela <i>N. gonorrhoeae</i>	58
Figura 21 - Estrutura química da ceftriaxona	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - TARVs recomendadas pela OMS	22
Quadro 2 - TARVs recomendadas para o tratamento em adultos no Brasil	24
Quadro 3 - TARVs recomendadas para o tratamento em crianças e adolescentes no Brasil....	25
Quadro 5 - Interpretação de marcadores imunológicos de HBV	30
Quadro 6 - Recomendações da OMS para o tratamento de hepatite B crônica.....	33
Quadro 7 - Recomendações da OMS para o tratamento de coinfeção HBV/HIV	34
Quadro 8 - Recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento de hepatite B crônica	35
Quadro 9 - Esquemas terapêuticos de DAAs recomendados pela OMS para o tratamento de hepatite C crônica em adultos.....	43
Quadro 10 - Esquemas terapêuticos de DAAs recomendados pela OMS para o tratamento de hepatite C crônica em crianças e adolescentes	43
Quadro 11 - Esquemas terapêuticos recomendados pela OMS para o tratamento de sífilis adquirida	54
Quadro 12 - Recomendações da OMS para o tratamento de gonorreia	58
Quadro 13 - Tratamento para gonorreia recomendado no Brasil	60
Quadro 14 - Farmacoterapia para infecção por HIV, de acordo com país/região	61
Quadro 15 - Diretrizes de tratamento de hepatite B crônica em adultos por país/região	65
Quadro 16 - Diretrizes de tratamento inicial de hepatite C crônica em adultos por país/região	67
Quadro 17 - Diretrizes de tratamento da sífilis em adultos por país ou região	69
Quadro 18 - Diretrizes de tratamento de gonorreia não complicada (uretra, colo do útero ou reto) em adultos por país/região	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
Ac	Anticorpo
Ag	Antígeno
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina aminotransferases
ANV	Ainuovirina
ARV	Antirretroviral
AST	Aspartato aminotransferases
ATV/r	Atazanavir + ritonavir
AZT	Zidovudina
cccDNA	DNA circular fechado covalentemente
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHC	Carcinoma hepatocelular
CV	Carga viral
DAA	Antiviral de ação direta
DIP	Doença inflamatória pélvica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOR	Doravirina
DRV/r	Darunavir + ritonavir
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
FNC	Azvudina
FTC	Emtricitabina
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HDV	Vírus da hepatite D
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV-1	HIV do tipo 1
HIV-2	HIV do tipo 2

IGHAHB	Imunoglobulina para hepatite B
INI	Inibidor de integrase
IP	Inibidor de protease
IP/r	Inibidor de protease associado à ritonavir
IST	Infecção sexualmente transmissível
ITRN	Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
ITRNt	Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPV/r	Lopinavir + ritonavir
mRNA	RNA mensageiro
NAT	Testes de ácidos nucleicos
NVP	Neviparina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Fase de leitura aberta
PAMP	Padrões moleculares associados a patógenos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEP	Profilaxia pós-exposição
pgRNA	RNA pré-genômico
PréC	Pré-core
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
RAL	Raltegravir
rcDNA	DNA circular relaxado
RNA	Ácido ribonucleico
SIV	Vírus da imunodeficiência símia
SIVcpz	SIV de chimpanzés
SIVsmm	SIV de macacos da espécie <i>Cercocebus atys</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TR	Teste rápido
VLDL	Lipoproteína de muita baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 METODOLOGIA.....	14
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
4.1 Infecção por HIV	15
4.1.1 Transmissão do HIV	15
4.1.2 Mecanismo de infecção do HIV	16
4.1.3 Manifestações clínicas da infecção por HIV	17
4.1.4 Diagnóstico da infecção por HIV	18
4.1.5 Prevenção para infecção por HIV.....	20
4.1.6 Tratamento da infecção por HIV/AIDS.....	21
4.1.6.1 Tratamento da infecção por HIV/AIDS no mundo.....	22
4.1.6.2 Tratamento da infecção por HIV/AIDS no Brasil	23
4.2 Hepatites Virais.....	26
4.2.1 Hepatite B.....	26
4.2.1.1 Transmissão do HBV.....	27
4.2.1.2 Mecanismo de infecção do HBV.....	28
4.2.1.3 Manifestações clínicas da Hepatite B.....	29
4.2.1.4 Diagnóstico de Hepatite B.....	29
4.2.1.4 Prevenção da Hepatite B	31
4.2.1.5 Tratamento da Hepatite B.....	32
4.2.1.5.1 Tratamento da hepatite B no mundo.....	32
4.2.1.5.2 Tratamento da hepatite B no Brasil	34
4.2.2 Hepatite C.....	35
4.2.2.1 Transmissão do HCV.....	36
4.2.2.2 Mecanismo de infecção do HCV.....	36
4.2.2.3 Manifestações clínicas da hepatite C.....	38
4.2.2.4 Diagnóstico da hepatite C.....	39
4.2.2.5 Prevenção da hepatite C	41
4.2.2.6 Tratamento da hepatite C.....	42
4.2.2.6.1 Tratamento da hepatite C no mundo.....	43
4.2.2.6.2 Tratamento da hepatite C no Brasil	45
4.3 Sífilis.....	47
4.3.1 Transmissão e mecanismo de infecção do <i>T. pallidum</i>	48
4.3.2 Manifestações clínicas da sífilis	48
4.3.3 Diagnóstico da sífilis	50
4.3.4 Prevenção da sífilis.....	52
4.3.5 Tratamento da sífilis	53
4.3.5.1 Tratamento da sífilis no mundo	53
4.3.5.2 Tratamento da sífilis no Brasil.....	54
4.4 Gonorreia.....	55
4.4.1 Transmissão da <i>N. gonorrhoeae</i>	56
4.4.2 Mecanismo de infecção da <i>N. gonorrhoeae</i>	56
4.4.3 Manifestações clínicas da gonorreia.....	56
4.4.4 Diagnóstico da gonorreia.....	57

4.4.5 Tratamento da gonorreia	58
4.4.5.1 Tratamento da gonorreia no mundo	58
4.4.5.2 Tratamento da gonorreia no Brasil	59
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
5.1 Farmacoterapia da infecção por HIV	61
5.2 Farmacoterapia das hepatites virais	64
5.2.1 Farmacoterapia da hepatite B	64
5.2.2 Farmacoterapia da hepatite C	66
5.3 Farmacoterapia de sífilis.....	68
5.4 Farmacoterapia da gonorreia	71
5.5 O papel do farmacêutico no tratamento de ISTs.....	72
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
REFERÊNCIAS	76
ANEXO A – DOSAGENS DE ANTIRRETROVIRAIS RECOMENDADOS PELA OMS (2016a) PARA ADULTOS E ADOLESCENTES.....	85

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) têm um impacto significativo na saúde mundial. Elas podem comprometer a qualidade de vida, a saúde sexual e reprodutiva e também gerar complicações para recém-nascidos e crianças, além de facilitar a transmissão indireta do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e algumas delas estarem associadas com certos tipos de cânceres (OMS, 2016b).

Podendo ser causadas por mais de 30 bactérias, vírus e parasitas, um relatório elaborado pela OMS (2021) revelou estimativas de uma incidência mundial de 374 milhões de novos casos de pelo menos uma de quatro ISTs curáveis em pessoas com idade entre 15 e 49 anos em 2020, incluindo 82 milhões casos de gonorreia e 7 milhões de casos de sífilis. Ademais, entre 2019 e 2020 estima-se que houve 1,5 milhão de novos casos de HIV mundialmente, 1,5 milhão de novos casos para hepatite B e 1,5 milhão de casos para hepatite C. Além disso, os dados globais de mortes por HIV, hepatite B e ISTs em 2019 foram de 2,3 milhões, o equivalente a 14% das mortes totais naquele ano (OMS, 2021).

No Brasil, e acordo com os dados de boletins epidemiológicos, de 2013 a 2022 foram notificados 420.715 casos de infecção por HIV, 130.775 casos de hepatite B e 189.370 casos de hepatite C, além de 213.129 casos de sífilis adquirida terem sido registrados apenas em 2022 (Brasil, 2023a, 2023b, 2023c). As demais ISTs não são de notificação compulsória, o que dificulta na obtenção de dados epidemiológicos, porém podem ser incluídas em listas de notificação municipais e estaduais caso os estados, DF e municípios considerem adequado (BRASIL, 2022a).

Dentro desse contexto, é preciso que haja uma conduta de cuidado sexual, expandindo o enfoque não só para a prevenção, como também para a avaliação e a gestão de risco (Brasil, 2022a). Assim, um tratamento efetivo para ISTs se faz necessário, não apenas para promover a cura de algumas doenças e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos infectados como também diminuir a transmissão dessas infecções. Por exemplo, uma pessoa vivendo com HIV (PVHIV) que faz tratamento com antirretrovirais (ARV) corretamente e tem sua carga viral (CV) suprimida, tem chances mínimas de transmitir o vírus. Enquanto isso, antivirais podem ser utilizados para combater o vírus da hepatite B e retardar danos causados ao fígado. Já as ISTs causadas por bactérias, como gonorreia e sífilis, podem ser tratadas com uma dose única de antibióticos, porém a gonorreia tem apresentado resistência a vários antibióticos usados em seu tratamento nos últimos anos (Brasil, 2018c; OMS, 2023). Desta forma, o farmacêutico

pode desempenhar um papel fundamental no tratamento dessas doenças, visando uma farmacoterapia eficaz e efetiva.

Existem diversos tratamentos para cada uma das ISTs, que variam em termos de eficácia, efetividade, efeitos adversos e contraindicações. Alguns esquemas terapêuticos são padronizados e recomendados pela OMS, porém cada país ou região decide quais esquemas adotarão, e tais esquemas podem diferir e não estarem presentes nas diretrizes de outro país ou região. Dessa forma, visa-se abordar esses esquemas, analisando semelhanças e diferenças entre eles, e propor estratégias que o farmacêutico pode adotar para obter um melhor tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar as semelhanças e diferenças nas práticas de farmacoterapia para Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) em diferentes países e propor estratégias para aprimorar a eficácia do tratamento, destacando o papel do farmacêutico.

2.2 Objetivos específicos

1. Comparar os esquemas terapêuticos de ISTs em diversos países;
2. Avaliar o envolvimento do farmacêutico no tratamento de ISTs;
3. Identificar lacunas e oportunidades para a melhoria do tratamento de ISTs.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido através de pesquisas executadas nos seguintes bancos de dados: PubMed, Google acadêmico e Scielo. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: IST, infecções sexualmente transmissíveis, HIV, sífilis, hepatite B, hepatite C, gonorreia, tratamento, manejo, farmacoterapia, terapia, prevalência, diretrizes, farmacêutico, cuidado farmacêutico, que também foram traduzidas para o inglês: STI, sexually transmitted infections, HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, gonorrhoea, treatment, management, (drug) therapy, therapy, prevalence, guidelines, pharmacist e pharmaceutical care. Também foram utilizadas como fontes de pesquisa os websites da OMS, Anvisa e ministérios, organizações, sociedades, conselhos e associações relacionadas à saúde de diferentes países como Brasil, Estados Unidos e Gana. Esta busca foi realizada entre o mês de março de 2023 e fevereiro de 2024.

Os artigos e outras fontes aceitos na pesquisa eram de preferência publicados entre os anos de 2013 e 2023, em qualquer idioma. Eles foram selecionados após uma análise dos estudos, assim como uma análise prévia do título e do resumo, para seleção do mesmo de acordo com o tema principal deste trabalho.

Os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Artigos repetidos
- Artigos que não continham em seu título e/ou resumo nenhuma das palavras chaves
- Discrepâncias e divergências ao objetivo do trabalho

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Infecção por HIV

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um vírus pertencente ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae* que possui um formato esférico de 100 a 120nm de diâmetro. O HIV conta com duas cópias de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples em seu núcleo, que são envolvidas por uma camada proteica ou nucleocapsídeo, um capsídeo e uma camada externa composta por uma bicamada fosfolipídica (Brasil, 2018a).

Há uma grande variedade de vírus HIV, que incluem o HIV tipo 1 (HIV-1) e o HIV tipo 2 (HIV-2), causadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Essas duas variantes compartilham uma série de semelhanças, tais como os seus mecanismos de replicações intracelulares, formas de transmissão e consequências clínicas. Conforme a infecção progride, aqueles afetados pelo HIV-2 tornam-se suscetíveis às mesmas infecções oportunistas que atingem os infectados por HIV-1 (Nyamweya *et al.*, 2013).

Por ser mais prevalente e mais patogênico que o HIV-2, o HIV-1 é responsável pela maior parte da pandemia global, enquanto o HIV-2 é mais prevalente no oeste da África, com pequenas epidemias reportadas no Brasil, em Portugal, na França e na Espanha. Algumas comparações de sequência indicam que tanto o HIV-1 e o HIV-2 são resultados de transmissões do vírus da imunodeficiência simia (SIV) entre espécies, sendo o HIV-1 derivado do SIV de chimpanzés (SIVcpz) e o HIV-2 de SIV de macacos da espécie *Cercocebus atys* (SIVsmm). Cogita-se que a patogenicidade reduzida de HIV-2 em humanos decorre de menores níveis de replicação do vírus, um possível resultado de adaptação incompleta do SIV aos hospedeiros humanos (Nyamweya *et al.*, 2013).

4.1.1 Transmissão do HIV

A transmissão de HIV pode ocorrer através da troca de uma diversidade de fluidos corporais infectados, como sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno. Além disso, pode haver transmissão do vírus durante a gestação e parto. Dentre essas formas, a maioria costuma ocorrer durante a atividade sexual, por meio das membranas mucosas do trato genital ou retal (OMS, 2023; Brasil, 2018a).

A transmissão de infecção por HIV depende da carga viral e da contagem de células CD4. Na infecção por HIV-2, os níveis de carga viral são normalmente menores se comparados aos níveis do HIV-1, ao mesmo tempo que os níveis de células T-CD4⁺ são mais baixos. Essa disparidade pode esclarecer por que as taxas de transmissão observadas em infecção por HIV-2 são menores, tanto para transmissão sexual quanto para transmissão de mãe para filho (Nyamweya *et al.*, 2013).

4.1.2 Mecanismo de infecção do HIV

Por ser um retrovírus, o HIV tem capacidade de integrar o próprio DNA ao genoma do hospedeiro, o que faz com que seja difícil erradicá-lo utilizando terapias atuais. Com um número pequeno de proteínas, após adentrar uma célula, o RNA de fita única é transcrito reversamente em DNA de HIV, que se integra ao DNA do hospedeiro. O HIV então utiliza as enzimas do hospedeiro para realizar os processos de transcrição, de produção de proteínas e de liberação de vírions maduros (Deeks *et al.*, 2013).

O HIV-1 tem como receptor primário o CD4, que está presente na superfície de linfócitos T, macrófagos, monócitos e em células dendríticas. O vírus também demanda co-receptores, normalmente receptores de quimiocina como o CCR5 e o CCR4, para entrar nas células do hospedeiro. A maioria dos vírus transmitidos utilizam o receptor CCR5 como porta de entrada nos linfócitos T CD4⁺, devido à maior expressão de receptores CCR5 dessas células quando localizadas em superfícies mucosas. Por esse motivo, pessoas que não possuem o CCR5 estão quase que inteiramente protegidas de adquirir uma infecção por HIV (Deeks *et al.*, 2013).

Os alvos de preferência para a infecção são os linfócitos T ativados por serem mais suscetíveis à infecção, se comparados às células em repouso. Apesar das células dendríticas serem um desafio para a infecção por HIV-1, elas podem “capturar” o vírus e facilitar a transinfecção de linfócitos T próximos (Deeks *et al.*, 2013).

Nas primeiras horas após a infecção, o vírus e as células infectadas cruzam a barreira mucosa, possibilitando que o vírus se aloje no local de entrada. Ademais, ele continua a infectar outras células como linfócitos T-CD4⁺, células dendríticas e macrófagos. Durante um período de aproximadamente 10 dias após a transmissão, há um período chamado de fase eclipse, no qual não é possível detectar o RNA viral no plasma sanguíneo. Existem estudos de sequenciamento genético das primeiras partículas virais detectadas no plasma que indicam

que por volta de 80% das infecções sexuais causadas pelo HIV-1 dos subtipos B e C originam-se de um único vírus e que o estabelecimento da infecção decorre de um único foco de linfócitos T-CD4+ infectados da mucosa. Logo após, ocorre um aumento na replicação viral resultante da resposta imunológica inata que atrai um número maior de células T para o foco da infecção (Brasil, 2018a).

Logo mais, o vírus se espalha primeiramente para os linfonodos locais e, em seguida, de forma sistêmica, em uma quantidade grande o suficiente para que o vírus consiga se estabelecer e continue sendo produzido nos tecidos linfoides. Além disso, há também a criação de um reservatório viral latente, que ocorre principalmente nas células de memória T-CD4+. Um pico de viremia em decorrência da replicação ativa do vírus, sua circulação no sangue e de uma queda considerável da quantidade de linfócitos T-CD4+, acontece em torno de 21 a 28 dias após a exposição ao vírus (Brasil, 2018a).

A resposta imunológica é ativada no decorrer da fase de expansão e disseminação sistêmica, aumentando o número de linfócitos T-CD4+ ativados. Devido à isso, a resposta é tardia e insuficiente para dar fim à infecção, já que esse linfócitos T-CD4+ ativados tornam-se alvo de novas infecções. Também há um aumento de linfócitos T-CD8+, que geram um certo controle sobre a infecção, no entanto, devido à depleção gradual de linfócitos T-CD4+ quando não há tratamento, o indivíduo desenvolve AIDS em algum momento (Brasil, 2018a).

4.1.3 Manifestações clínicas da infecção por HIV

Posteriormente à infecção por HIV, existem três fases primárias notáveis por sintomas clínicos e indicadores biológicos, que auxiliam no diagnóstico e monitoramento por meio de testagem em laboratório. Os critérios utilizados para definir as fases são a viremia de plasma de HIV, antigenemia, anticorpos contra HIV, carga viral (CV) e o início da imunodeficiência (Parekh *et al.*, 2018; Robb; Ananworanich, 2016).

A fase inicial é chamada de fase aguda e ocorre entre a primeira e terceira semana após a infecção. Durante essa fase, há um aumento rápido na replicação viral, que provoca a liberação e o pico de antígeno (Ag) p24 no sangue. Os sinais e sintomas manifestados não são característicos da doença e podem durar semanas (Parekh *et al.*, 2018). Algumas pessoas podem não apresentar sintomas, enquanto outros podem ter sintomas parecidos com os de gripe, como: febre, cefaleia, dor de garganta, mal-estar, rash, dores musculares, úlceras orais, fadiga e calafrios (Brasil, 2023e; CDC, 2022; OMS, 2023).

A segunda fase é conhecida como fase crônica ou assintomática. Nela a multiplicação do vírus ocorre em níveis baixos e o sistema imunológico do hospedeiro inicia a produção de anticorpos (Ac). Há também a redução da carga viral para níveis estáveis e, adicionalmente, os níveis de Ag p24 também decrescem, já que os anticorpos se ligam aos antígenos p24 e formam complexos anticorpo-antígeno p24, e assim, a concentração de antígenos p24 livres no sangue também reduz. O período entre a infecção e a aparição de anticorpos (soroconversão) é conhecida como janela imunológica. Se não tratada, a replicação viral em andamento gradativamente resulta na destruição de células CD4, o que faz com que a quantidade dessas células diminua. Essa fase pode durar vários anos, até que surjam infecções oportunistas e algumas neoplasias, que caracterizam a AIDS (Parekh *et al.*, 2018; Brasil, 2022a).

A terceira e última fase da doença é a AIDS, quando há uma replicação viral contínua e depleção de células CD4. O sistema imunológico do hospedeiro enfraquece e o indivíduo fica suscetível à infecções oportunistas e outros sintomas clínicos (Parekh *et al.*, 2018). Essas infecções incluem infecções bacterianas graves, tuberculose, meningite criptocócica, pneumonia, toxoplasmose e cânceres como linfomas e sarcoma de Kaposi. Ademais, HIV pode piorar outras infecções, como as hepatites B e C. Outros sintomas clínicos incluem perda de peso, inchaço nos linfonodos, febre, tosse, suor noturno e diarreia (Brasil, 2023d; OMS, 2023).

4.1.4. Diagnóstico da infecção por HIV

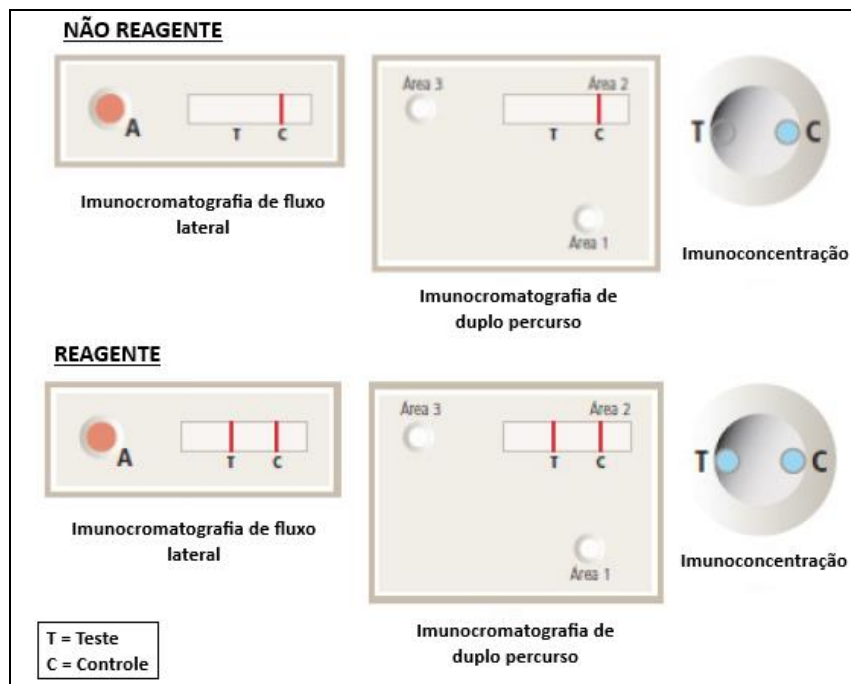
O diagnóstico de HIV pode ser feito por meio de testes rápidos que proporcionam resultados no mesmo dia em que o teste foi feito e também através de autotestes, contribuindo com um diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento e prevenção. Tais testes não são confirmatórios e se faz necessária a realização de teste confirmatório coordenados por profissionais de saúde qualificados e treinados em uma instituição de saúde. (OMS, 2023). Quanto antes o indivíduo infectado tomar ciência de sua sorologia positiva, maior será a sua expectativa de vida. Testes periódicos, busca de tratamento no tempo certo e o cumprimento das recomendações da equipe de saúde melhora a qualidade de vida da pessoa com HIV (Brasil, 2023d).

A maioria dos testes para diagnóstico de HIV detecta a presença de anticorpos produzidos pelo indivíduo infectado, que na maioria dos casos ocorre dentro de 28 dias após a

infecção. Durante tal período, o nível de anticorpos é baixo e é possível que vários testes rápidos não sejam capazes de detectá-los, no entanto, a transmissão para outras pessoas é provável. Sendo assim, caso uma pessoa que foi recém exposta receba um resultado negativo, ela pode realizar o teste novamente após 28 dias (OMS, 2023). De acordo com as diretrizes do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), o período em que um teste é capaz de identificar o HIV depende do tipo de teste utilizado, que são: testes de anticorpos, testes de antígenos/anticorpos e testes de ácidos nucleicos (NAT) (CDC, 2022c).

Os testes de anticorpos, que compreendem a maioria dos testes rápidos, buscam detectar a presença de anticorpos contra o HIV no sangue ou fluido oral do indivíduo e podem levar de 23 a 90 dias após a exposição para identificar esses anticorpos. De modo geral, os testes desse tipo que utilizam sangue venoso são capazes de detectar o vírus em um período mais curto após a infecção, quando comparados aos testes de anticorpos que coletam sangue capilar do dedo ou fluidos orais (CDC, 2022c). Na Figura 1 é possível observar alguns exemplos de testes rápidos com resultados reagentes e não reagentes.

Figura 1 - Exemplos de testes rápidos reagentes e não reagentes para HIV



Fonte: Brasil, 2018a. Adaptado pela autora.

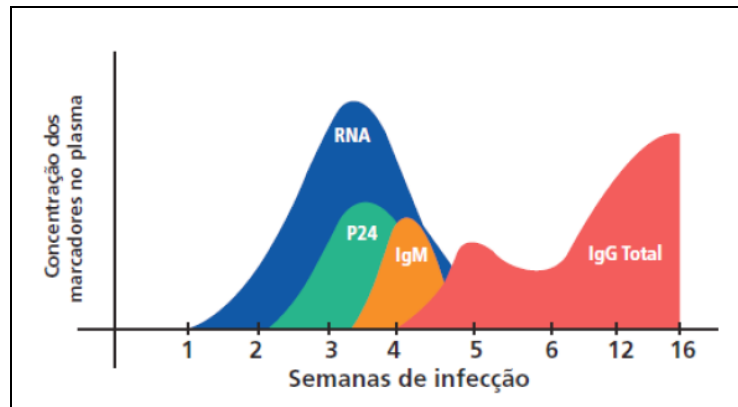
Já os testes de antígenos/anticorpos procuram por anticorpos e antígenos. No caso de uma pessoa infectada com o HIV, é produzido um antígeno conhecido como p24 antes mesmo dos anticorpos serem desenvolvidos. Tais testes, quando realizados em laboratório e utilizando sangue venoso, conseguem identificar o HIV em um intervalo que varia de 18 a 45

dias após a exposição, e quando feitos com sangue capilar do dedo, podem levar de 18 a 90 dias (CDC, 2022c).

Os NATs, em contrapartida, buscam diretamente pela presença do vírus no sangue do paciente. São recomendados para indivíduos que tiveram recentemente uma exposição ao vírus ou que apresentem sintomas iniciais de infecção pelo HIV, mas que tiveram resultados negativos ao realizarem os testes de anticorpos e/ou testes de antígenos/anticorpos. Esses testes podem detectar o HIV em um período que varia de 10 a 33 dias após a exposição inicial. (CDC, 2022c)

A Figura 2 mostra os marcadores de HIV na corrente sanguínea ao longo do tempo.

Figura 2 - Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem após a infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo



Fonte: Brasil, 2018a.

4.1.5 Prevenção para infecção por HIV

O risco de infecção por HIV pode ser reduzido através de: uso de preservativos durante o sexo, testes para HIV e ISTs, circuncisão masculina voluntária e uso de serviços de redução de danos para pessoas que injetam e usam drogas (OMS, 2023). Além disso, pessoas com alto risco de serem infectadas por HIV podem fazer uso da profilaxia pré-exposição (PrEP), que é feita com antirretrovirais (ARV) (Deeks *et al.*, 2013). Os esquemas de PrEP recomendados pela OMS (2021) são aqueles com tenofovir, enquanto no Brasil o esquema de PrEP disponível para uso no SUS é composto por tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg e entricitabina (FTC) 200 mg, em dose única diária (OMS, 2016a; Brasil, 2022d). Os ARV também podem ser utilizados para impedir a transmissão de mãe para filho, e no caso de

indivíduos que não têm o vírus na corrente sanguínea, impedir que o HIV seja transmitido para seus parceiros sexuais (OMS, 2023).

A profilaxia pós-exposição (PEP) para HIV é usada quando o risco de contrair o vírus é alta e deve começar logo após a exposição, sem ultrapassar o limite de 72 horas após o ocorrido, e é mantido por 4 semanas para que as chances de infecção produtiva sejam reduzidas (OMS, 2023; Deeks *et al.*, 2013). No Brasil, o esquema de PEP recomendado é de um comprimido combinado de TDF e lamivudina (3TC) de dose 300 mg/300 mg, associado a um comprimido de dolutegravir (DTG) 50 mg, em dose única diária. Os esquemas de PEP recomendados pela OMS (2016a) incluem essencialmente o esquema com os mesmos ARVs que o Brasil utiliza, porém o 3TC pode ser substituído por FTC, e o DTG pode ser substituído por outro ARV (OMS, 2016a; Brasil, 2021b).

4.1.6 Tratamento da infecção por HIV/AIDS

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2016a), a terapia com antirretrovirais (TARV) é recomendada para todos os adultos com HIV independente do estágio clínico ou da contagem de células CD4. Apesar disso, aqueles que vivem com o estágio avançado da doença devem ter prioridade para a avaliação clínica e início do tratamento (OMS, 2016a). A TARV pode reduzir o nível de viremia de um paciente e, dependendo do caso, a supressão viral é tão grande que previne a evolução viral e o aparecimento de mutações resistentes aos medicamentos. Além disso, quando a replicação viral é inexistente, o sistema imunológico consegue recuperar uma parte considerável de sua função e a AIDS não se desenvolve (Deeks *et al.*, 2013).

Há várias classes terapêuticas de ARVs que têm como alvo etapas diferentes do ciclo de vida do HIV. Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) ou nucleotídeos (ITRNt) bloqueiam a transcriptase reversa ao serem incorporados ao DNA do vírus, enquanto os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) bloqueiam a transcriptase reversa ligando-se a um bolso próximo ao sítio ativo e gerando assim uma mudança conformacional na enzima e inibição da transcrição reversa. Os inibidores de protease (IP), muitas vezes em associação com ritonavir (IP/r), bloqueiam a etapa final do ciclo de vida do vírus ao inibir a protease que converte as cadeias de polipeptídeos em proteínas funcionais maduras. Já os inibidores de integrase (INI) impedem que o DNA do HIV seja integrado ao genoma do hospedeiro. Esses ARVs são combinados

usando diferentes classes para o tratamento de infecção por HIV, geralmente usando uma combinação de dois ITRN/ITRNt e um ARV de outra classe (Deeks *et al.*, 2013).

4.1.6.1 Tratamento da infecção por HIV/AIDS no mundo

Todas as TARVs recomendadas pela OMS (2016) têm dois ITRN combinados com outra classe de ARVs, que podem ser ITRNN, INI ou IP/r (OMS, 2016a). O esquema de preferência é composto pela combinação de TDF mais 3TC ou Emtricitabina (FTC) em associação com DTG, porém todos os esquemas terapêuticos recomendados pela OMS podem ser observados com mais detalhes no Quadro 1. As dosagens recomendadas para adultos e adolescentes podem ser encontradas no Anexo A.

Quadro 1 - TARVs recomendadas pela OMS (continua)

Esquema		Adultos e adolescentes	Crianças	Recém-nascidos
Primeira linha	Preferência	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	ABC + 3TC + DTG	AZT (ou ABC) + 3TC + RAL
	Alternativo	TDF + 3TC + EFV 400 mg	ABC + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + NVP
			TAF + 3TC (ou FTC) + DTG	
	Circunstâncias Especiais	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV 600 mg	ABC + 3TC + EFV (ou NVP)	AZT + 3TC + LPV/r
		AZT + 3TC + EFV 600 mg	ABC + 3TC + RAL	
		TDF + 3TC (ou FTC) + IP/r		
		TDF + 3TC (ou FTC) + RAL	AZT + 3TC + EFV (ou NVP)	
		TAF + 3TC (ou FTC) + DTG		
		ABC + 3TC + DTG		
		TDF + 3TC (ou FTC) + IP/r		
Segunda linha	Após falha no tratamento com primeira linha	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	ABC + 3TC + DTG	Mesmos esquemas que as crianças
		TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	
		AZT + 3TC + EFV (ou NVP)	ABC (ou AZT) + 3TC + EFV	
			AZT + 3TC + NVP	
	Preferível	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + LPV/r (ou ATV/r)	Mesmos esquemas que as crianças
		AZT + 3TC + DTG	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG	
		TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG	
			ABC + 3TC + DTG	

Quadro 1 - TARVs recomendadas pela OMS (conclusão)

Esquema		Adultos e adolescentes	Crianças	Recém-nascidos
Segunda linha	Alternativos	AZT + 3TC + DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	Mesmos esquemas que as crianças
		AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)	AZT (ou ABC) + 3TC + RAL	
		TDF + 3TC (ou FTC) + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)	AZT (ou ABC) + 3TC + LPV/r (ou ATV/r)	
			ABC + 3TC + LPV/r (ou ATV/r)	
Notas: 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir + ritonavir; AZT: zidovudina; DRV/r: darunavir + ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV/r: lopinavir + ritonavir; NPV: nevirapina; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato.				

Fonte: OMS, 2016a.

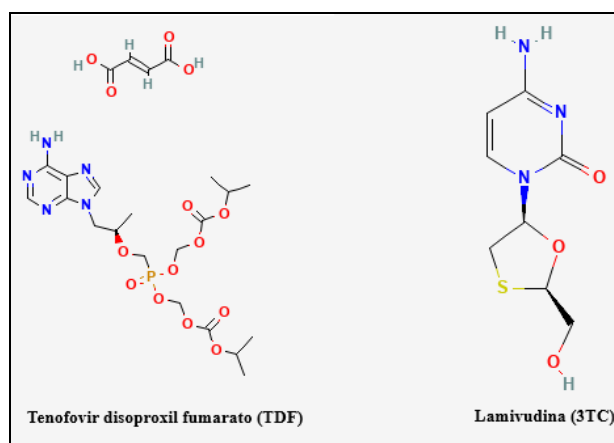
Além dos esquemas terapêuticos recomendados pela OMS, outros esquemas são adotados ao redor do mundo. A maior parte deles incluem dois ITRN/ITRNt em associação com outra classe de ARV, que podem ser INI, ITRNN ou IP/r. Há também esquemas compostos por ITRN em associação com INI. Esses esquemas serão abordados mais detalhadamente nos resultados e discussão deste trabalho.

4.1.6.2 Tratamento da infecção por HIV/AIDS no Brasil

A recomendação do Ministério da Saúde é de que todas as PVHIV devem iniciar a TARV imediatamente, independentemente de estágio clínico e/ou imunológico. O paciente deve ser informado dos benefícios e riscos da TARV, estar seriamente motivado e preparado para o tratamento, e deve ser informado que após iniciar a TARV, a mesma não deve ser interrompida (Brasil, 2018a).

A TARV inicial deve sempre conter três ARV, com uma combinação de dois ITRN/ITRNt em associação a uma diferente classe de ARV, que podem incluir ITRNN, INI ou IP/r. O esquema para tratamento inicial em adultos no Brasil é uma combinação de 3TC e TDF (Figura 3) junto de dolutegravir (DTG). Diferentes esquemas devem ser utilizados quando houver coinfeção com tuberculose, gestantes e mulheres com possibilidade de engravidar. Além disso, em caso de intolerância ou contraindicação, deve haver adequação dos esquemas iniciais em esquemas alternativos (Brasil, 2018a). No Quadro 2 estão mostrados os esquemas utilizados para o tratamento em adultos.

Figura 3 - Estruturas químicas do tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e da lamivudina (3TC)



Fonte: NCBI, [2024e?], [2024f?].

Quadro 2 - TARVs recomendadas para o tratamento em adultos no Brasil (continua)

Situação	Esquema terapêutico	Observação
Adultos em início de tratamento	TDF/3TC + DTG	Em caso de contraindicação para DTG, substituir DTG por EFV. Em caso de contraindicação para TDF, observar resultado de teste HLA-B*5701: - Resultado negativo: substituir por ABC - Resultado positivo ou intolerância ao ABC: substituir por AZT
Adultos com HIV e tuberculose sem critérios de gravidade	TDF/3TC/EFV	Em caso de intolerância ao EFV, substituir EFV por RAL Após o tratamento para tuberculose ser concluído, poderá ser feita a mudança de EFV para DTG
Adultos com HIV e tuberculose com um ou mais dos critérios de gravidade a seguir: - LT-CD4+ < 100 cels/mm - Presença de outra infecção oportunista - Necessidade de internação hospitalar ou doença grave - Tuberculose disseminada	TDF/3TC + RAL	Em caso de intolerância ao EFV, substituir EFV por RAL Após o tratamento para tuberculose ser concluído, deverá ser feita a mudança de RAL para DTG em até 3 meses

Quadro 2 - TARVs recomendadas para o tratamento em adultos no Brasil (conclusão)

Situação	Esquema terapêutico	Observação
Gestantes com HIV	TDF + 3TC + DTG	Em casos de contraindicação para DTG, os seguintes ARVs podem ser utilizados em seu lugar: RAL (400mg) 12/12 horas* ATV/r (300mg/100mg)/dia DRV/r (600mg/100mg) 12/12 horas Em casos de contraindicação aos ARV alternativos ou considerando particularidades do caso, utilizar EFZ (600mg)/dia**.
Notas: ATV/r: atazanavir + ritonavir; 3TC: lamivudina; DRV/r: darunavir + ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato. * Avaliar troca de RAL para DTG após o parto. ** O uso de EFZ durante a gestação está condicionado à sensibilidade demonstrada no exame de genotipagem do HIV pré-tratamento.		

Fonte: Brasil, 2018c, 2022c.

A TARV para crianças e adolescentes também inclui dois ITRN e um terceiro ARV. O tratamento com abacavir (ABC) é indicado após testagem para HLA*B5701, porém o tratamento com esquema alternativo pode ser utilizado para iniciar a TARV em caso de indisponibilidade do resultado do exame, e a indicação para TDF é apenas para aqueles acima de 35 kg (Brasil, 2018d). No Quadro 3 pode-se observar mais detalhadamente os esquemas utilizados.

Quadro 3 - TARVs recomendadas para o tratamento em crianças e adolescentes no Brasil

Faixa etária	Início de tratamento			
	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
3 meses a 2 anos	ABC + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
2 anos a 3 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC	NVP
3 anos a 12 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF + 3TC	EFZ
Acima de 12 anos	TDF + 3TC	DTG	ABC + 3TC AZT + 3TC	EFZ
Notas: 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; DTG: dolutegravir; EFZ: efavirenz; LPV/r: lopinavir + ritonavir; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato.				

Fonte: Brasil, 2018d.

4.2 Hepatites Virais

As hepatites virais são causadas por agentes etiológicos distintos, que partilham de tropismo primário pelo tecido hepático. Elas possuem semelhanças quanto à epidemiologia, manifestações clínicas e características laboratoriais, entretanto cada tipo apresenta características consideravelmente diferentes (Brasil, 2018b).

4.2.1 Hepatite B

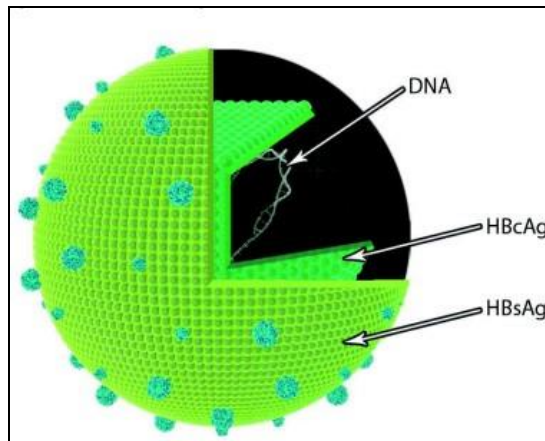
A hepatite viral do tipo B tem como agente etiológico o HBV, um vírus de DNA que faz parte da família *Hepadnaviridae* e do gênero *Orthohepadnavirus*, caracterizado por fita dupla incompleta e por replicar seu genoma viral por meio de enzima transcriptase reversa (Brasil, 2017).

O genoma do HBV é formado por um DNA circular e com duplicação parcial, que apresenta aproximadamente 3.200 pares de bases e possui fitas de tamanhos diferentes. Ele dispõe de quatro fases de leitura aberta (ORF) para a produção das proteínas virais, são elas: capsídeo ou core, envelope ou superfície, DNA polimerase e proteína regulatória X (proteína HBx) (Brasil, 2018b; Yuen, 2018).

A partícula viral esférica consiste em um envelope externo lipoproteico procedente da última célula infectada pelo vírus, que abriga três formas do antígeno de superfície viral (HBsAg), produzidas pela ORF que codifica o envelope, sendo elas: pequena (pré-S1), média (pré-S2) e grande (L) (Brasil, 2018b).

O glicocapsídeo é um icosaedro simétrico codificado pela ORF de capsídeo e formado pela proteína do core ou núcleo (HBcAg) e pelo genoma viral. A tradução da proteína de capsídeo pode ser feita na região pré-core (préC) ou na região do capsídeo (ou core). Como resultado da tradução préC, uma proteína derivada do processamento do produto da préC no retículo endoplasmático, é secretada para fora da célula e pode ser encontrada no soro durante certas fases infecciosas. Essa proteína é o antígeno HBeAg (Brasil, 2017, 2018b). A estrutura da partícula do vírus está esquematizada na Figura 4.

Figura 4 - Estrutura da partícula do HBV



Fonte: Brasil, 2018b.

Existem dez genótipos de HBV identificados por análises filogenéticas, que são classificados de A a J. Cada um deles é diferenciado pela sequência de nucleotídeos no genoma, pela patogenicidade e também pela distribuição geográfica. Mais de 30 subgenótipos foram identificados e alguns desses genótipos são categorizados em subgenótipos, com exceção dos genótipos E, G e H. Segundo alguns estudos, os subgenótipos predominantes no Brasil são A1, A2, F2a e F4 (Brasil, 2017).

4.2.1.1 Transmissão do HBV

A transmissão do HBV ocorre principalmente por meio de sangue e fluidos corporais. As formas de transmissão podem ser perinatal, durante a primeira infância, sexual e parenteral (Yuen, 2018). A forma mais comum de transmissão difere de acordo com a localização geográfica. Em áreas de menor prevalência, o contato sexual e a transmissão percutânea são responsáveis pela maioria dos casos e a progressão para a fase crônica da doença é rara. Quanto a locais como o Sudeste Asiático e a China, onde a prevalência é alta, a transmissão se dá em sua maior parte pela forma perinatal e horizontal durante a primeira infância, o que resulta em altos níveis de cronicidade (Burns; Thompson, 2014).

4.2.1.2 Mecanismo de infecção do HBV

O HBV infecta e se replica nos hepatócitos. No início da infecção, uma região específica da glicoproteína HBsAg liga-se reversivelmente, através de uma interação de baixa afinidade, à proteoglicanos de heparam sulfato na superfície da célula. Em seguida, o HBV liga-se fortemente ao polipeptídeo cotransportador de taurocolato de sódio, seu principal receptor específico, através da proteína HBsAg grande (L). Essa interação dá início a internalização viral (Yuen, 2018).

Após entrar na célula do hospedeiro, o genoma de DNA circular relaxado (rcDNA) do HBV é transportado ao núcleo e é convertido ao DNA circular fechado covalentemente (cccDNA) por meio de mecanismos reparatórios de DNA da célula hospedeira. Essas moléculas de cccDNA se associam à proteínas histonas e não-histonas, gerando minicromossomos virais. A atividade de transcrição do cccDNA do HBV é influenciada pelo estado de acetilação das histonas H3 e H4, ao passo que a repressão dessa transcrição é influenciada pela metilação da H4. O RNA pré-genômico (pgRNA) é exportado do núcleo, servindo como molde para a transcrição reversa da qual as duas fitas de DNA de HBV surgem. Complexos de replicação de partículas do núcleo com pgRNA e HBV polimerase agregam-se no citosol após a polimerase se ligar à estrutura hairpin loop 5' do pgRNA. Essa ligação induz uma reação de empacotamento, que procede a formação de nucleocapsídeos imaturos onde a transcrição reversa do pgRNA decorre. O genoma de rcDNA circular de fita dupla é produzido em um processo complexo de iniciação e deslocamentos de molde no interior do nucleocapsídeo. Para sair da célula hospedeira, capsídeos contendo genoma do HBV ligam-se a proteínas de superfície do HBV no retículo endoplasmático e então são translocadas no RE antes de serem liberados nos hepatócitos pela via secretora (Yuen, 2018).

Os genomas lineares de fita dupla do HBV são precursores eficientes para integrar o DNA de HBV ao genoma da célula do hospedeiro. A produção de DNA linear de fita dupla aumenta com a progressão da doença hepática, já que a integração viral é um evento tumorigênico. A integração do DNA de HBV geralmente deixa apenas a ORF de HBsAg inteiramente intacta, o que torna complicada a perda de HBsAg pela terapia (Yuen, 2018).

A replicação de HBV também gera uma secreção excessiva de partículas subvirais de HBsAg no sangue e em algumas fases da infecção, a tradução da ORF préC pode secretar HBeAg para o soro (Yuen, 2018).

4.2.1.3 Manifestações clínicas da Hepatite B

As principais manifestações clínicas de hepatite B se dão na forma aguda ou crônica em pessoas infectadas. A fase aguda benigna da doença costuma ser identificada pelos níveis séricos das aminotransferases elevados, que ocasionam sintomas inespecíficos de uma infecção viral (Brasil, 2018b). O período de infecção da doença aguda pode variar entre 1 a 4 meses após a infecção. Dois terços dos pacientes são assintomáticos e, quando possuem sintomas, estes apresentam febre, erupções cutâneas e dores articulares no período prodromal, e mais tarde, ter sintomas como náusea, desconforto na parte superior do abdômen e icterícia. A falência hepática fulminante é a complicação mais séria da hepatite B aguda, porém ocorre em menos de 0,5% dos casos e é retratada como início da encefalopatia hepática em uma até 8 semanas após o desenvolvimento de icterícia (Burns; Thompson, 2014). Um indivíduo com hepatite B aguda pode atingir completar a depuração imunológica ou evoluir para a fase crônica da doença (Wilkins; Sams; Carpenter, 2019).

A hepatite B crônica é sobretudo consequência de transmissão perinatal ou horizontal em crianças. A progressão da doença depende da interação entre a replicação do vírus e a resposta imune do hospedeiro, tendo como fases a imunotolerância (onde há uma replicação viral elevada e nenhuma doença do fígado ativa), depuração imunológica (onde há imunidade aumentada de células T HBV-específicas, redução de DNA de HBV, ALT elevada no soro e mudanças histológicas necroinflamatórias), controle imunológico (com anti-HBe positivo e HBeAg negativo) e escape imunológico (HBeAg negativo). Quando a hepatite B crônica é adquirida na fase adulta, a fase de imunotolerância é geralmente inexistente, e a doença progride imediatamente para a depuração imunológica. Há também uma fase chamada de hepatite B oculta, onde há DNA viral competente para replicação no fígado de pacientes com testes negativos para HBsAg, independentemente da detecção do DNA de HBV no soro ser possível ou não. Cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) são as principais complicações da hepatite B crônica, embora manifestações extra-hepáticas também possam se manifestar (Burns; Thompson, 2014; Saitta; Pollicino; Raimondo, 2022).

4.2.1.4 Diagnóstico de Hepatite B

O marcador sorológico primário para hepatite B, tanto na fase aguda quanto na crônica, é o HBsAg encontrado no soro. No entanto, há uma diversidade de marcadores

sorológicos que podem ser usados para diagnosticar a infecção por HBV, que incluem anti-HBs, HBeAg, anti-HBe e anti-HBc (Yuen, 2018). A realização de imunoensaios para a detecção de antígenos e anticorpos pode ser feita para identificar os diferentes estágios da infecção, como a fase aguda, a fase crônica, a resposta vacinal e se o paciente entrou em contato com o vírus ou não (Brasil, 2018b).

O método padrão para o diagnóstico de infecção por HBV é a detecção de HBsAg no soro, cuja concentração varia durante todas as diferentes fases da doença (Yuen, 2018). Na infecção aguda, também ocorre o aparecimento de anti-HBc, que inicialmente é IgM e IgG, após 1 ou 2 semanas após o surgimento de HBsAg, assim como o aumento da concentração de aminotransferases e sintomas (Trépo; Chan; Lok, 2014). O HBsAg pode ser detectado através de testes rápidos e imunoensaios (Brasil, 2017).

Caso o resultado de um teste para HBsAg de um paciente for negativo, porém positivo para anti-HBs, é possível que tais resultados apontem para uma resposta à vacinação para HBV, recuperação de uma hepatite aguda, ou soroconversão na hepatite B crônica. O anti-HBs é o único marcador encontrado em pessoas vacinadas, e quando associado à IgG de anti-HBc indica recuperação de uma infecção por HBV. Algumas pessoas que testam negativo para HBsAg têm testes positivos para IgG de anti-HBc porém não possuem anti-HBs, uma condição sorológica chamada de anti-HBc isolado, geralmente presente em pessoas que tiveram exposição ao HBV anteriormente, e nelas também é possível detectar DNA de HBV no fígado e às vezes no soro. A recuperação da infecção aguda por HBV resulta em níveis de HBsAg indetectáveis (Trépo; Chan; Lok, 2014; Yuen, 2018).

Para diagnosticar a infecção crônica por HBV, é preciso que seja realizado outro teste para HBsAg, 6 meses após o teste positivo inicial, e que o resultado desse teste também seja positivo. As concentrações de HBsAg durante as fases da doença são diferentes e geralmente se apresentam em níveis mais elevados quando é possível detectar HBeAg no indivíduo (Yuen, 2018). O Quadro 4 apresenta interpretações dos marcadores imunológicos de HBV.

Quadro 4 - Interpretação de marcadores imunológicos de HBV

HBsAg	Anti-HBc total	IgM anti-HBc	Anti-HBs	DNA de HBV	Interpretação
-	-	-	-	-	Nunca infectado
+	-	-	-	+ ou -	Infecção aguda recente, transiente (até 18 dias) após a vacinação
+	+	+	-	+	Infecção aguda
-	+	+	+ ou -	+ ou -	Infecção aguda em resolução

Quadro 5 - Interpretação de marcadores imunológicos de HBV

HBsAg	Anti-HBc total	IgM anti-HBc	Anti-HBs	DNA de HBV	Interpretação
-	+	-	+	-	Recuperado de infecção anterior
+	+	-	-	+	Infecção crônica
-	+	-	-	+ ou -	Resultado falso positivo
-	-	-	+	-	Imune se a concentração de anti-HBs for ≥ 10 mIU por mL após o esquema vacinal estar completo; transferência passiva após administração de imunoglobulina de hepatite B

Fonte: Wilkins; Sams; Carpenter, 2019.

4.2.1.4 Prevenção da Hepatite B

A prevenção para infecção por HBV pode ser feita evitando a transmissão do vírus por indivíduos infectados e imunizando pessoas que não foram expostas. Devido a implementação de precauções universais e os testes para HBsAg feitos na triagem de doadores de sangue, houve uma redução considerável de transmissões em unidades de saúde. Testagens para DNA de HBV podem ajudar a diminuir a transmissão por transfusão (Trépo; Chan; Lok, 2014).

A vacinação contra o HBV é o principal método de prevenção contra a hepatite B e é recomendada para todas as pessoas, independentemente da idade. Como as taxas de cronicidade são mais altas quando a infecção é adquirida no período perinatal e na primeira infância, a vacinação é altamente recomendada para crianças. No Brasil, a vacina é ofertada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e está prevista no calendário de vacinação infantil, onde são recomendadas quatro doses: ao nascer e aos 2, 4 e 6 meses de idade. Quanto aos adolescentes e adultos, o esquema vacinal completo é de três doses (Brasil, [2022?], 2023c).

Para evitar a transmissão vertical, o Ministério da Saúde recomenda uma investigação em gestantes a partir dos três meses de gestação ou no início do pré-natal, fazendo uso de testes rápidos ou laboratoriais. No caso do teste rápido, caso a gestante tenha resultado reagente para hepatite B, deve ser solicitado um exame específico e carga viral da hepatite B e, uma vez confirmado o resultado, se a gestante atender aos critérios especificado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Prevenção da Transmissão Vertical, pode ser iniciado profilaxia com tenofovir a partir do terceiro mês da gestação. Em relação às gestantes que apresentam resultado não reagente no teste rápido para hepatite B e não possuem histórico de vacinação prévia, é recomendada a vacinação em três doses. Crianças

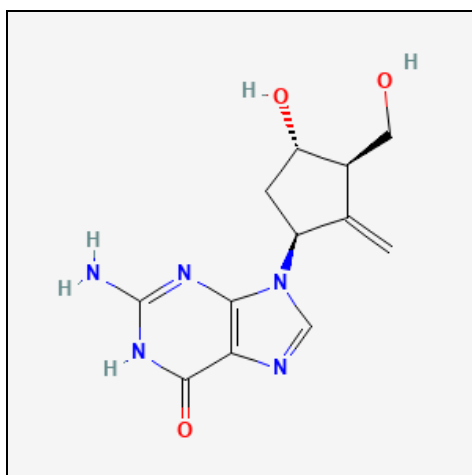
expostas ao vírus durante a gestação devem fazer uso da vacina e imunoglobulina para hepatite B (IGHAHB), preferivelmente nas primeiras 24 horas após o parto (Brasil, [2022?]). Em um estudo, 7% das crianças vacinadas após o nascimento tiveram resultados positivos para HBsAg, enquanto em crianças cujas mães receberam TDF entre a 30ª e 32ª semana de gestação, a porcentagem de positivos para HBsAg foi de 0% (Yuen, 2018).

4.2.1.5 Tratamento da Hepatite B

O manejo da hepatite B aguda envolve tratamento de suporte, uma vez que 95% dos adultos imunocompetentes se recuperam sem nenhum tratamento antiviral específico. O tratamento antiviral é apenas indicado para pacientes com a doença aguda severa ou prolongada. Quanto à pacientes com hepatite B crônica, o manejo deve abranger avaliações para o estado de replicação do HBV e para a severidade de doença hepática, além de testes para co-infecções por HIV e pelos vírus das hepatites C (HCV) e D (HDV). Pacientes acima de 40 anos, com cirrose ou histórico familiar de câncer hepático devem realizar exames para carcinoma hepatocelular (CHC) regularmente. A resposta ao tratamento é avaliada através de medições bioquímicas, sorológicas, virológicas e histológicas (Trépo; Chan; Lok, 2014).

4.2.1.5.1 Tratamento da hepatite B no mundo

O tratamento para hepatite B crônica é feito com antivirais, que incluem duas formulações de interferon alfa (formas convencional e peguilada) e os análogos de nucleos(t)ídeos lamivudina, telbivudina, tenofovir, entecavir (Figura 5) e adefovir. O interferon é administrado por injeção subcutânea e, além da atividade antiviral, também possui atividade imunomodulatória. Ele é contraindicado para indivíduos com falha hepática e exige atenção em pacientes com cirrose compensada. Análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibem a transcrição reversa do pgRNA em DNA de HBV e não têm efeito direto no cccDNA, por isso após a interrupção do tratamento é comum que haja reincidência viral (Trépo; Chan; Lok, 2014). A seguir, estão indicadas as recomendações da OMS para o tratamento em adultos (Quadro 5).

Figura 5 - Estrutura química do Entecavir

Fonte: NCBI, [2024a?].

Quadro 6 - Recomendações da OMS para o tratamento de hepatite B crônica

Medicamento	Observações
Tenofovir 300mg, 1 vez por dia	A partir dos 12 anos de idade, com no mínimo 35kg
Tenofovir 245mg + Emtricitabina 200mg	-
Entecavir 0,5mg, 1 vez ao dia	Adulto com doença hepática compensada ou sem experiência prévia de tratamento com lamivudina Crianças com mais de 30kg
Entecavir 1mg, 1 vez ao dia	Adulto com doença hepática descompensada
Entecavir, dose diária de acordo com o peso para crianças a partir de 2 anos de idade, pesando entre 10 e 30kg	Dose diária recomendada de solução oral (mL): 10 a 11kg: 3mL >11 a 14kg: 4mL >14 a 17kg: 5mL >17 a 20kg: 6mL >20 a 23kg: 7mL >23 a 26kg: 8mL >26 a 30kg: 9mL >30kg: 10mL
Telbivudina 600mg, 1 vez por dia	Uso em adultos
Lamivudina 300mg, 1 vez por dia	
Adefovir 10mg, 1 vez por dia	
Alfapecuinterferona 2a 180µg, 1 vez por semana	Uso em adultos 135µg em caso de depuração de creatinina <30mL/min Contraindicada para cirrose descompensada e hiperesplenismo
Alfapecuinterferona 2b 0,5 ou 10µg por kg, 1 vez por semana	Uso em adultos Contraindicada para cirrose descompensada e hiperesplenismo

Fonte: OMS, 2015.

Há também recomendações da OMS para coinfecção HBV/HIV, que estão indicadas no Quadro 6.

Quadro 7 - Recomendações da OMS para o tratamento de coinfecção HBV/HIV

População	Esquema de 1ª linha preferencial	Esquemas alternativos
Adultos e adolescentes (incluindo gestantes, lactantes e adultos coinfectados por TB e HBV)	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + NVP
		TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Crianças acima de 3 anos de idade	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP
		AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + NVP
		TDF + 3TC (ou FTC) + EFV
		TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Crianças abaixo de 3 anos de idade	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP
		AZT + 3TC + NVP

Fonte: OMS, 2015.

Todos os medicamentos recomendados no Quadro 5 são adotados pelos países pesquisados na elaboração deste trabalho, com algumas mínimas diferenças em alguns casos. Esses esquemas serão mais detalhados durante os resultados e discussão.

4.2.1.5.2 Tratamento da hepatite B no Brasil

No Brasil, após a confirmação da doença, o tratamento é feito de acordo com PCDT para Hepatite B e Coinfecções, utilizando antivirais específicos disponibilizados no SUS (Brasil, 2023c). Os tratamentos atuais visam reduzir o risco de progressão da doença, a progressão da cirrose, a incidência de câncer de fígado e a morte. Os medicamentos disponíveis são alfapeginterferona, entecavir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamida (TAF) (Brasil, [2022]).

As decisões sobre o tratamento e a conduta terapêutica devem ser baseadas em fatores como: quadro clínico apresentado; perfil sorológico (HBeAg); características individuais e familiares, como comorbidades e história de CHC; níveis de DNA de HBV; aumento dos níveis de ALT, quando outras causas forem descartadas; e histologia hepática, quando essa for disponível (Brasil, 2017). No Quadro estão representados os tratamentos adotados no Brasil.

Quadro 8 - Recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento de hepatite B crônica

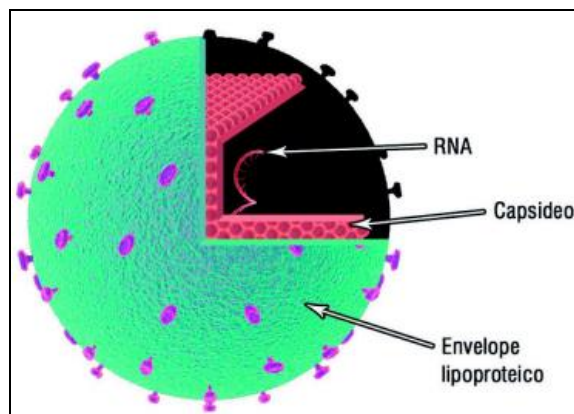
Esquema terapêutico	Observações
Tenofovir (TDF) 300mg, VO, dose diária até conversão sorológica	-
Entecavir 0,5mg, VO, dose diária até conversão sorológica	Para pacientes virgens de tratamento ou portadores de cirrose Child-Pugh A
Entecavir 1mg, VO, dose diária até conversão sorológica	Para portadores de cirrose Child-Pugh B ou C
Alfapeguinterferona 2a 180 mcg, SC, 1x/semana durante 48 semanas	-
Alfapeguinterferona 2b 1,5 mcg/kg, SC, 1x/semana durante 48 semanas	-

Fonte: Brasil, 2017.

O Ministério da Saúde (MS) recomenda que o paciente com coinfeção HBV/HIV inicie a TARV rapidamente, com esquema que inclua TDF. Em caso de contraindicação para TDF, é recomendado o tratamento alternativo para HBV com entecavir, e o TDF deve ser substituído por um ARV com atividade supressiva contra o HIV (Brasil, 2018c).

4.2.2 Hepatite C

A hepatite viral do tipo C é uma doença infecciosa causada pelo vírus C da hepatite (HCV), um vírus de RNA da família *Flaviviridae* e do gênero *Hepacivirus*. A partícula viral tem cerca de 65nm e possui um envelope lipoproteico com duas glicoproteínas de envelope, denominadas E1 e E2, e um capsídeo proteico, constituído de uma proteína de capsídeo (C), que cerca o genoma viral (Brasil, 2018b). A Figura 6 mostra a estrutura básica da partícula do HCV.

Figura 6 - Estrutura da partícula de HCV

Fonte: Brasil, 2018b.

O HCV é um vírus bem heterogêneo, com sete genótipos enumerados de 1 a 7 e vários subtipos, identificados por letras (Manns *et al.*, 2017). Os genótipos mais prevalentes mundialmente são o genótipo 1, responsável por 46% das infecções por HCV, e o genótipo 3, responsável por 30% das infecções. No Brasil, é possível observar os mesmos genótipos, com variações da proporção de prevalência. Os genótipos influenciam no progresso da doença e na eficácia da terapia antiviral (Brasil, 2019).

4.2.2.1 Transmissão do HCV

A transmissão de HCV ocorre principalmente pela exposição parenteral a sangue contaminado ou fluidos corporais que contenham sangue. O recebimento de altos volumes de sangue contaminado e a exposição percutânea repetida são as formas mais eficazes de transmissão do HCV, porém, a padronização de processos de triagem para a doação de sangue reduziu expressivamente a transmissão via transfusão sanguínea (Brasil, 2022b).

Outras formas de exposição incluem: o compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos usados para consumo de drogas; reutilização de material usado para realizar tatuagens; falha de esterilização de equipamentos de manicure, médicos ou odontológicos; falta de cuidados de biossegurança em procedimentos invasivos; compartilhamento de objetos pessoais contaminados com sangue, como escovas de dente e lâminas de barbear; e, de forma menos comum, transmissão vertical e através de relações sexuais com uma pessoa infectada, com exceção de homens que têm relações sexuais com outros homens, o qual é considerado um fator de risco (Brasil, 2022a; CDC, 2022b; Manns *et al.*, 2017).

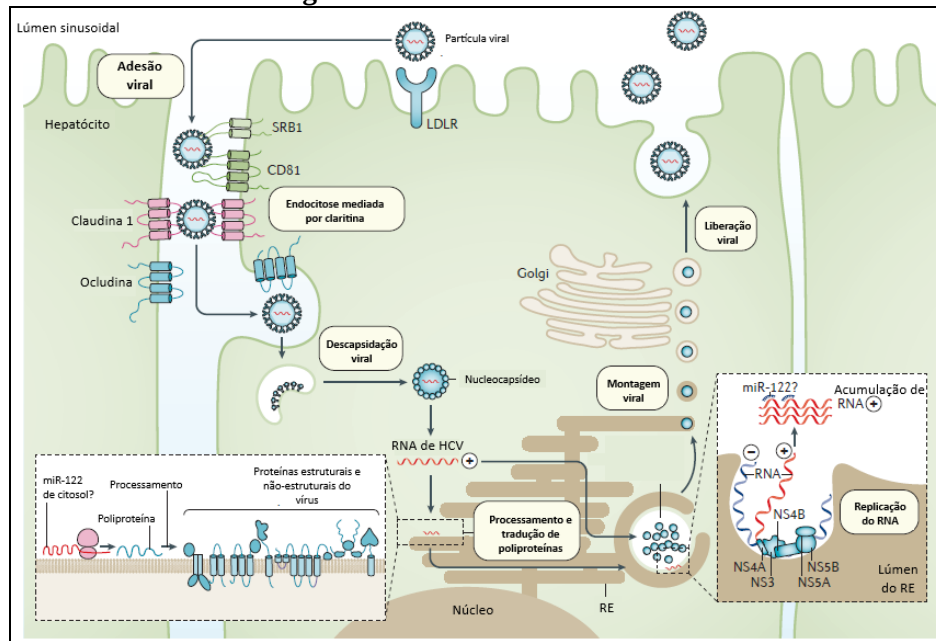
4.2.2.2 Mecanismo de infecção do HCV

Após a entrada, a adesão viral acontece. Esse processo envolve as glicoproteínas de membrana E1 e E2, apolipoproteínas presentes na superfície das lipovirpartículas e diversas moléculas da superfície celular. Acredita-se que o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e os glicosaminoglicanos estejam envolvidos com a ligação celular inicial. Logo após, E1 e E2 interagem com CD81 e o receptor classe B do tipo scavenger 1. Para a entrada do vírus na célula são necessárias moléculas como claudina 1 e ocludina, receptor tipo

A2 de efrina ou receptor de fator de crescimento epidérmico. Após entrar na célula, ocorre a endocitose mediada por clatrina e, em seguida, a fusão entre as membranas viral e endossomal, que aparenta ser facilitada pela E1. Após isso, ocorre a liberação do nucleocapsídeo no citoplasma (Manns *et al.*, 2017).

A descapsidação viral libera o RNA genômico de fita positiva no citosol, onde atua como RNA mensageiro (mRNA) para a síntese da poliproteína de HCV. A região 5' da fita possui um sítio de entrada de ribossomo, que controla a tradução da ORF. A tradução da poliproteína precursora gerada é feita na membrana do retículo endoplasmático, onde o processamento ocorre e resulta em três proteínas estruturais e sete proteínas não-estruturais. Essas proteínas permanecem associadas a membranas intracelulares após o processamento (Manns *et al.*, 2017).

A proteína NS5B catalisa a replicação e a regulação da replicação utiliza os domínios I e II da proteína NS5A e o domínio helicase-NTPase da proteína NS3. O equilíbrio da replicação é feito através da fosforilação da NS5A, enquanto a NS helicase separa o RNA novo do RNA modelo. A proteína de membrana NS4B facilita a formação do complexo de replicação viral. Diversas cópias de RNA de fita positiva são produzidas a partir da síntese de RNA de fita negativa e usadas para traduzir poliproteínas, sintetizar novos intermediários de replicação e empacotar em novas partículas virais. Diversos fatores do hospedeiro, como a ciclofilina A e microRNA-122, influenciam na eficiência e estabilidade do RNA viral. A formação da partícula viral é iniciada pela interação de proteínas do core e NS5A com RNA genômico nas gotículas lipídicas citoplasmáticas. As etapas finais de montagem e liberação ocorrem através da via de produção de lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL) (Manns *et al.*, 2017). O ciclo de vida do HCV está esquematizado na Figura 7.

Figura 7 - Ciclo de vida do HCV

Fonte: Manns *et al.*, 2017. Traduzido pela autora.

4.2.2.3 Manifestações clínicas da hepatite C

A infecção aguda por HCV é geralmente assintomática ou sem uma doença clinicamente evidente, e numa menor proporção os pacientes apresentam sintomas como fadiga, icterícia, dores articulares e desconforto ou dor abdominal superior (Manns *et al.*, 2017). Os sintomas surgem entre 2 a 26 semanas após a exposição ao vírus, e a fase aguda geralmente dura entre 2 e 12 semanas (Spearman *et al.*, 2019).

Infecções agudas por HCV evoluem para infecção crônica em cerca de 75% a 85% dos pacientes, e infecções agudas assintomáticas têm mais chance de evoluir para uma infecção crônica do que as infecções agudas com sintomas. Depois de décadas com a doença, uma porção dos pacientes desenvolvem cirrose hepática e outras consequências da cirrose, como descompensação hepática ou CHC (Manns *et al.*, 2017). Supõe-se que essas complicações possam estar ligadas a fatores como carga viral e genótipo e que o dano hepático seja causado pela ação de mecanismos imunológicos, visto que o dano celular causado pelo HCV é baixo (Brasil, 2018b).

A história natural da doença também pode ser determinada pela via de contaminação. A evolução para a forma crônica da doença é mais comum entre pacientes cuja via de transmissão foi a transfusão sanguínea (Brasil, 2018b). A progressão para cirrose pode ser mais rápida em alcoolistas ou coinfectados pelo HIV. O óbito geralmente é devido a

trombocitopenia, desenvolvimento de CHC e complicações da hepatopatia crônica, como encefalopatia hepática e insuficiência hepatocelular (Brasil, 2019).

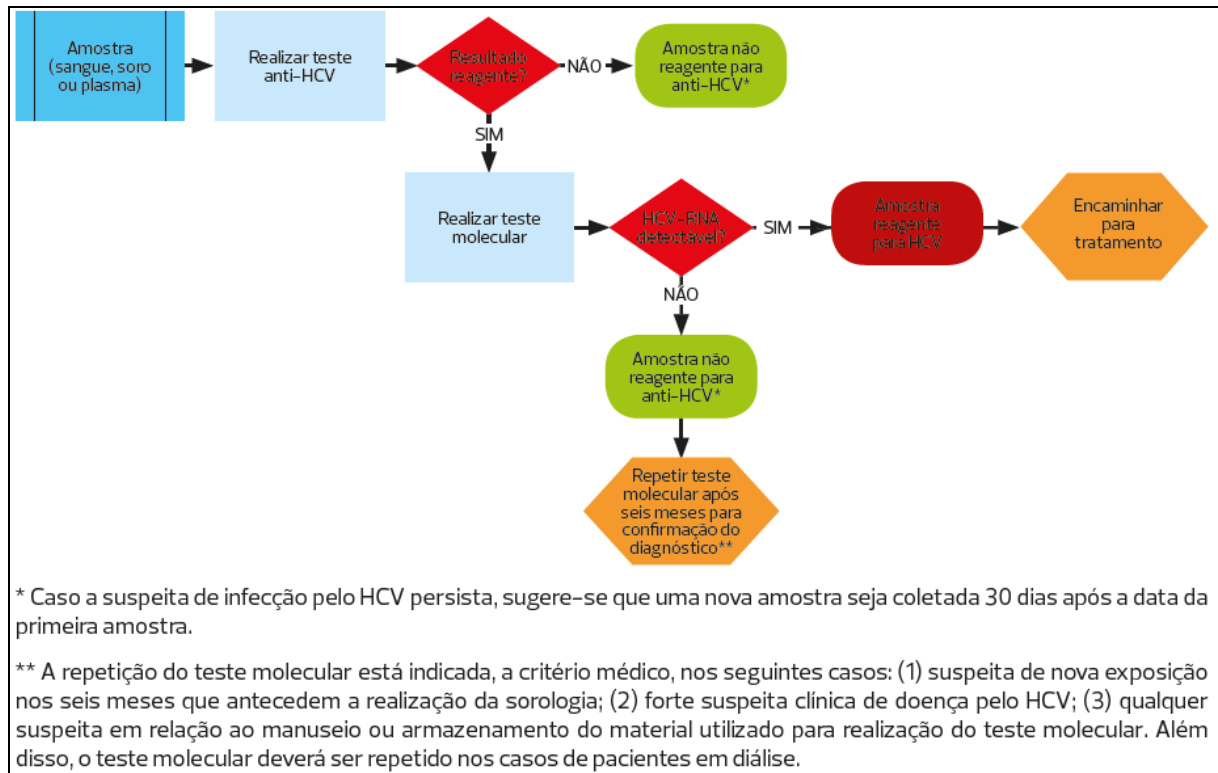
4.2.2.4 Diagnóstico da hepatite C

Apenas 20% a 30% dos casos de infecção pelo HCV são sintomáticos e geralmente os sintomas são inespecíficos. Quando esses sintomas estão presentes, somente é possível fazer o diagnóstico diferencial através de testes para detecção de anticorpos ou para a detecção do RNA de HCV (Brasil, 2019).

Na hepatite C aguda pode-se detectar o RNA de HCV no soro ou plasma antes dos anticorpos anti-HCV aparecerem. O RNA de HCV pode aparecer por volta de duas semanas após a exposição ao vírus, enquanto a presença de anti-HCV só pode ser detectada após 30 a 60 dias. Os níveis séricos de RNA de HCV crescem rapidamente nas primeiras semanas e chegam a valores de 10^5 a 10^7 UI/mL antes dos níveis séricos de aminotransferases atingirem seu pico, o que pode coincidir com o início de sintomas (Brasil, 2019).

O anti-HCV aponta um contato prévio com o vírus. Para a hepatite C crônica, é possível fazer testagem para o anti-HCV em ambiente laboratorial através de testes sorológicos como o Elisa e fora do ambiente laboratorial através de imunocromatografia de fluxo, também conhecidos como teste rápido (TR). Como não é possível diferenciar uma infecção ativa de uma infecção naturalmente resolvida através de um resultado reagente, é necessário que haja um diagnóstico laboratorial complementar para detectar diretamente o vírus. Para confirmar uma infecção ativa, deve-se fazer uso de testes de ácidos nucleicos para a detecção de HCV-RNA circulante. Testes moleculares quantitativos, conhecidos como testes de CV, podem mensurar o número de cópias de genomas virais circulantes no indivíduo (Brasil, 2019).

É recomendado que sejam realizados pelo menos dois testes para diagnosticar a hepatite C laboratorialmente (Figura 8). A pesquisa de anticorpos para o HCV deve ser feita através de metodologia sorológica clássica (tipo Elisa) ou testes rápidos, não se fazendo necessário uso de ambos os testes em conjunto. Se o primeiro teste tiver resultado reagente, o segundo teste deve ser feito para investigar a presença de replicação viral, através de teste de biologia molecular onde o RNA do vírus seja identificado (Brasil, 2019).

Figura 8 - Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo HCV

Fonte: Brasil, 2019.

Todos os pacientes com níveis aumentados de enzimas hepáticas no sangue, como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferases (AST), devem realizar testes diagnósticos para HCV, já que tais níveis podem indicar taxas altas de morte e dano celular. Pessoas que doam sangue são testadas para anticorpos anti-HCV e, em alguns países, esse teste é feito em conjunto com um teste para RNA de HCV, pois alguns indivíduos com anticorpos anti-HCV podem não ter níveis elevados de enzimas hepáticas, o que indica a presença de HCV que pode ser transmitido. Detectar HCV em pessoas com ou sem enzimas hepáticas elevadas auxilia na identificação de pessoas que podem transmitir o vírus (Manns *et al.*, 2017).

O rastreio e diagnóstico de HCV são baseados na detecção de anticorpos anti-HCV através de testes rápidos ou testes sorológicos. Quando o paciente apresenta um resultado negativo e não teve exposição recente ou não há uma supressão imune profunda, então a infecção é inexistente. Se houver detecção de anticorpos anti-HCV, é necessário que haja testes para RNA de HCV ou antígeno de núcleo de HCV para que a infecção ativa seja confirmada. Quando a origem da suspeita de hepatite aguda for desconhecida, devem ser feitos testes para anticorpos anti-HCV e RNA de HCV (Manns *et al.*, 2017).

A presença de RNA de HCV sem anticorpos indica uma infecção aguda e para confirmação, recomenda-se fazer um teste para demonstrar soroconversão. Quando há apenas anticorpos anti-HCV, é possível que seja indicação de cura espontânea após tratamento com antiviral ou um resultado falso positivo. A presença de ambos o RNA de HCV e anticorpos anti-HCV indica uma infecção, porém não faz distinção entre fase aguda e crônica. A presença de RNA de HCV por mais de 6 meses é o que determina uma infecção crônica, que também inclui a presença de anticorpos anti-HCV. Quando há indicação para tratamento, se faz necessário testes para determinar o genótipo e subgenótipo, e assim, escolher o melhor regime de tratamento (Manns *et al.*, 2017).

4.2.2.5 Prevenção da hepatite C

As IgGs não são efetivas para profilaxia pós-exposição, portanto não há vacinas disponíveis para prevenir infecções por HCV. Consequentemente, se fazem necessárias atividades de prevenção primária que reduzam ou eliminem os riscos de aquisição e transmissão do vírus através de sangue, seus componentes e derivados de plasma, as quais incluem como atividades de alto-risco: a injeção de drogas, relações sexuais com vários parceiros sem preservativo e a exposição à sangue em ambientes de saúde e outros locais. A identificação e aconselhamento de pessoas em risco de adquirir HCV também é uma opção, já que essas pessoas podem aprender a prevenir a transmissão e evitar a progressão da doença (Manns *et al.*, 2017).

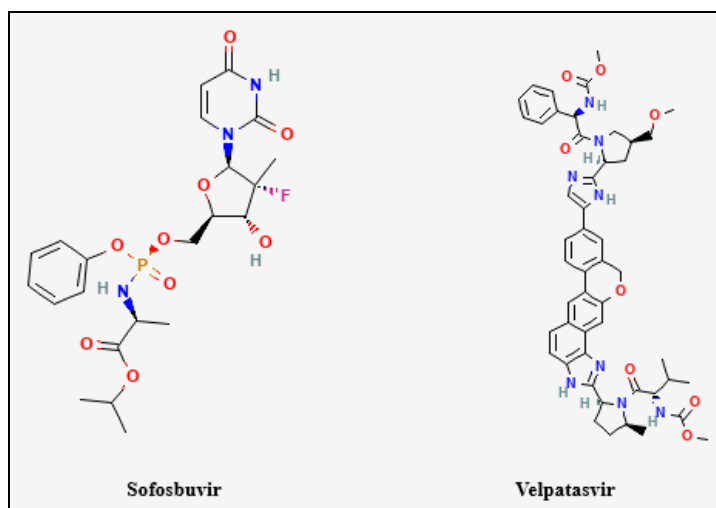
As atividades de prevenção secundárias podem ser usadas para a redução do risco de hepatite C crônica. Testes de triagem podem ser usados para identificar indivíduos infectados pelo HCV e, dessa forma, auxiliá-los a ter um manejo médico e terapias antivirais adequados. Como a doença não gera sintomas instantaneamente, muitas pessoas infectadas não têm conhecimento da infecção, portanto, o foco de programas de prevenção pode ser a identificação dessas pessoas. A transmissão de HCV também pode ser prevenida através do tratamento de pessoas com infecção aguda e crônica (Manns *et al.*, 2017).

4.2.2.6 Tratamento da hepatite C

O tratamento da hepatite C é feito com os antivirais de ação direta (DAA), que são utilizados por 8 a 12 semanas e possuem taxas de cura de mais de 95% (MS). Indivíduos com infecção aguda por HCV com índices elevados de enzimas hepáticas e bilirrubina geralmente curam-se naturalmente, porém as taxas de resposta ao tratamento são parecidas. Para receber tratamento com antivirais, é preciso que o paciente tenha RNA de HCV no soro. A infecção aguda tem sido tratada por anos com monoterapia de IFN de curta duração, que obtém RVS >90%. No geral, terapias com base em IFN possuem RVS altas. O tratamento com DAAs ainda não está aprovado para infecção aguda por HCV, porém os resultados são encorajadores em pacientes sem co-infecções (Manns *et al.*, 2017).

Todos os pacientes com hepatite C crônica e RNA de HCV detectável no soro devem ser considerados para tratamento com antivirais. Como nos últimos anos o ciclo de vida do HCV pode ser explicado, houve o desenvolvimento de DAAs que têm como alvo três proteínas cruciais para o ciclo de vida do vírus: a NS3/4A protease, a proteína NS5A e a NS5B polimerase. As taxas de cura geradas pela combinação de um a três desses DAAs com ou sem ribavirina são de 90 a 100%. Qual regime deve ser aplicado, seja ele com ou sem ribavirina, ou durante 8, 12, 16 ou 24 semanas, depende do genótipo e subtipo viral, se a pessoa tem cirrose ou não, da experiência anterior de tratamento e, em certos locais, dos custos dos medicamentos (Manns *et al.*, 2017). A Figura 9 ilustra a estrutura química de dois DAAs: sofosbuvir e velpatasvir.

Figura 9 - Estruturas químicas do sofosbuvir e do velpatasvir



Fonte: NCBI, [2024c?], [2024g?].

4.2.2.6.1 Tratamento da hepatite C no mundo

A OMS (2018a) recomenda que o tratamento seja oferecido para todos com 12 anos de idade ou mais diagnosticados com infecção por HCV, independente do estágio da doença. Os esquemas terapêuticos recomendados são pangenotípicos para aqueles com no mínimo 18 anos de idade e com cirrose (OMS, 2018a). Os esquemas e duração recomendados para adultos podem ser observados no Quadro 8, e as recomendações para crianças e adolescentes estão no Quadro 9.

Quadro 9 - Esquemas terapêuticos de DAAs recomendados pela OMS para o tratamento de hepatite C crônica em adultos

Estágio da doença	Esquema terapêutico
Sem cirrose	Glecaprevir/pibrentasvir, por 8 semanas
	Sofosbuvir/daclastavir, por 12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir, por 12 semanas
Cirrose compensada	Glecaprevir/pibrentasvir, por 12 semanas
	Sofosbuvir/daclatasvir, por 24 semanas
	Sofosbuvir/daclatasvir, por 12 semanas (em países onde a distribuição do genótipo 3 é conhecida e a prevalência é de <5%)
	Sofosbuvir/velpatasvir, por 12 semanas

Fonte: OMS, 2018a.

Quadro 10 - Esquemas terapêuticos de DAAs recomendados pela OMS para o tratamento de hepatite C crônica em crianças e adolescentes

Esquemas terapêuticos pangenotípicos			Esquema terapêutico onde há presença do genótipo 3
Sofosbuvir/daclatasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/ledispavir
>26 kg: 400 mg/60 mg	>30 kg: 400 mg/100 mg	>45 kg: 300 mg/120 mg	≥35 kg: 400 mg/90 mg
14–25 kg: 200 mg/30 mg	17–29 kg: 200 mg/50 mg	30–<45 kg: 250 mg/100 mg	17– 35kg: 45 mg/200 mg
	<17 kg: 150 mg/37.5 mg	20–<30 kg: 200 mg/80 mg	<17 kg: 33.75 mg/150 mg
		<20 kg: 150 mg/60 mg	

Nota: Todas os esquemas são administrados por via oral e têm duração de 12 semanas, com exceção de glecaprevir/pibrentasvir que tem duração de 8 semanas

Fonte: OMS, 2022.

Pessoas com coinfeção HIV/HCV normalmente têm uma progressão mais rápida da doença, com um maior risco de descompensação hepática, e devem ter prioridade para o tratamento. Os resultados do tratamento com DAAs entre pessoas com HIV/HCV são comparáveis aos resultados entre pessoas somente infectadas por HCV, porém alguns regimes pangenotípicos e alguns ARVs possuem algumas interações medicamentosas a serem consideradas na escolha de tratamento (Figura 10) (OMS, 2018a).

Coinfeção HBV/HCV é mais comum entre pessoas que injetam drogas e aumenta o risco de CHC. Há um risco de reativação do HBV durante o tratamento com DAAs, que apesar de rara, é a razão pela qual deve ser considerada a testagem para HBV antes do início do tratamento de HCV. Essas pessoas coinfectadas podem ser elegíveis ao tratamento para HBV e devem começar o tratamento para HBV primeiro, se necessário. Aqueles com um estágio avançado da doença devem ser monitorados em intervalos regulares para reativação do HBV (OMS, 2018a).

De uma forma geral, os países pesquisados neste trabalho não só utilizam esquemas terapêuticos pangenotípicos, como também fazem uso de esquemas para genótipos específicos. Detalhes desses esquemas podem ser observados nos resultados e discussão.

Figura 10 - Interações medicamentosas entre DAAs e ARVs

DAAs	ABC	ATZ/r	DRV/r	DTG	EFV	LPV/r	NVP	RAL	TDF	TAF	ZDV	XTC
Daclatasvir		Ajustar dose			Ajustar dose							
Glecaprevir/pibrentasvir												
Sofosbuvir												
Sofosbuvir/ledipasvir		Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF	Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF		Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF	Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF			Monitorar para toxicidade renal quando usado com EFV ou IP/r			
Sofosbuvir/velpatasvir		Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF	Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF			Monitorar para toxicidade renal quando usado com TDF			Monitorar para toxicidade renal			

Vermelho = Não administrar
 Amarelo = possível toxicidade/interação/ajuste de dose, como especificado
 Verde = sem interação, pode ser co-administrado

ABC: abacavir; ATZ/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; XTC: emtricitabina/lamivudina; ZDV: zidovudina.

Fonte: OMS, 2018a. Traduzida e adaptada pela autora.

4.2.2.6.2 Tratamento da hepatite C no Brasil

No Brasil, as alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C incorporadas no SUS possuem alta efetividade terapêutica, e somente algumas características são diferentes entre os esquemas usados, como: indicações para populações específicas, diferenças quanto à comodidade posológica e preço. Isso permite que as terapias priorizadas tenham o menor impacto financeiro ao sistema e possibilita que o acesso ao tratamento medicamentoso seja ampliado a todos os pacientes infectados pelo HCV (Brasil, 2019). Os esquemas terapêuticos para o tratamento de infecção por HCV em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos estão representados na Figura 11, enquanto os esquemas para adultos estão representados na Figura 12.

A monitorização periódica da função renal é necessária durante todo o tratamento para pacientes com doença renal crônica. O uso de DAAs não é contraindicado para pacientes com disfunção renal leve a moderada e não se faz necessário o ajuste da dose dos medicamentos indicados. É necessário ter cuidado quanto ao uso de sofosbuvir em pacientes em diálise ou receptores de transplante de rim em potencial, levando em consideração os benefícios e riscos da terapia, já que não há recomendação para o uso do medicamento em pacientes com creatinina inferior a 30mL/min (Brasil, 2019).

Figura 11 - Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes pediátricos com idade entre 3 e 17 anos

Idade e faixa de peso	Genótipo	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento para pacientes sem cirrose	Tempo de tratamento para pacientes com cirrose Child-A
Pacientes entre 3 e 11 anos	Genótipos 1, 4, 5 e 6	Alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73m ²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia)	48 semanas	48 semanas
	Genótipos 2 e 3	Alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73m ²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas
Pacientes ≥12 anos e com peso ≥35kg	Genótipo 1	Ledipasvir/sofosbuvir	12 semanas	24 semanas
	Genótipos 2, 3, 4, 5 e 6	Sofosbuvir + ribavirina (15mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas

Fonte: Brasil, 2019.

Figura 12 - Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA

INDICAÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO POR MEDICAMENTO E CONDIÇÃO CLÍNICA						
		Pacientes não submetidos a tratamento prévio com DAA			Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min não submetidos a tratamento prévio com DAA	
		Pacientes Iniciais sem cirrose	Pacientes Iniciais com cirrose Child-A	Pacientes Iniciais com cirrose Child-B ou C	Pacientes renais sem cirrose	Pacientes renais com cirrose Child-A
Genótipo 1a	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Elbasvir/grazoprevir	16 semanas	16 semanas	x	16 semanas	16 semanas
	Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ OU	12 semanas ²	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 1b	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Elbasvir/grazoprevir OU	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
	Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 2	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 3	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas	x	x
Genótipo 4	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Elbasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
Genótipo 5	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 6	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x

¹ Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11 mg/kg/dia. A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes cirróticos e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: não respondedores aos esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade >40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

² Para o ledipasvir/sofosbuvir, o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes virgens de tratamento ("naive", ou seja, pacientes nunca tratados anteriormente, com qualquer esquema terapêutico), com carga viral ≤6 milhões UI/mL, não afrodescendentes e/ou não coinfectados pelo HIV.

³ Pacientes com genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 e com cirrose Child-B ou Child-C, sem contraindicação e tolerantes à ribavirina, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas, desde que haja associação da ribavirina ao NS5A indicado.

Fonte: Brasil, 2019.

Para casos de coinfeção pelo HIV, é indicado tratamento para todos os adultos, fazendo uso de indicações terapêuticas parecidas com as recomendadas para pacientes sem coinfeções. É recomendado que o paciente inicie primeiro o tratamento para HIV e alcance a

supressão viral antes de iniciar o tratamento para HCV, principalmente em casos de imunossupressão grave (LT-CD4+ <200 células/mm³), a menos que seja um caso especial ou indicação médica, onde o tratamento para hepatite C antes da introdução da TARV deve ser considerado. Os medicamentos para o tratamento da hepatite C devem ser compatíveis com a TARV para evitar interações medicamentosas indesejáveis (Brasil, 2019).

4.3 Sífilis

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica exclusiva do ser humano cujo agente etiológico é a espiroqueta *Treponema pallidum* (Figura 13), subespécie *pallidum*. Essa bactéria espiralada se movimenta em torno do seu maior eixo e realiza movimentos distintos para frente e para trás, que permitem que ela consiga penetrar os tecidos do organismo do hospedeiro com maior facilidade. Sua virulência tem como fatores a motilidade, a quimiotaxia e a habilidade de adesão às células, que facilitam nos processos de invasão, fixação em superfícies celulares e penetração nos tecidos e junções endoteliais. Não é possível observá-la em microscopia de campo claro devido às suas baixas dimensões de comprimento e largura (Brasil, 2021a; Peeling *et al.*, 2017).

O *T. pallidum* geralmente é descrito como uma bactéria gram-negativa, porém sua membrana externa não possui lipopolissacarídeos e tem uma composição fosfolipídica diferente de outras bactérias gram-negativas, o que torna essa analogia imprecisa. Suas lipoproteínas são expressadas majoritariamente abaixo da superfície e a ausência de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) expostos na superfície possibilita que a espiroqueta tenha sua replicação, disseminação e persistência facilitadas, dado que tal característica evita o desencadeamento de mecanismos de vigilância inatos do hospedeiro e promove a evasão das respostas imunes adaptativas. Entretanto, há evidências de que a superfície da bactéria disponha de lipoproteínas que aumentem sua infectividade, como a TP0751, que consegue degradar a matriz extracelular e coágulos. Apenas uma proteína identificada possui sequência similar à proteínas encontradas na membrana externa de bactérias gram-negativas: a BamA, também conhecida como TP0326. (Peeling *et al.*, 2017).

Figura 13 - Fotomicrografia de *Treponema pallidum*



Fonte: CDC/Susan Lindsley, 2012.

4.3.1 Transmissão e mecanismo de infecção do *T. pallidum*

A transmissão da sífilis se dá majoritariamente por contato sexual e por via vertical, porém também pode ocorrer através do contato do recém-nascido com lesões genitais no momento do parto e por transfusão sanguínea, embora tais formas de transmissão sejam mais raras. A transmissibilidade da doença é maior durante os estágios iniciais da infecção e diminui progressivamente nos estágios seguintes (Brasil, 2021a).

A entrada das espiroquetas ocorre através de abrasões na pele ou por penetração direta em membranas mucosas. A *T. pallidum* adere-se às células epiteliais e aos componentes da matriz extracelular, através de movimentos de “pare e siga”, se multiplica localmente e depois inicia a disseminação pela corrente sanguínea e sistema linfático (Peeling *et al.*, 2017).

4.3.2 Manifestações clínicas da sífilis

A sífilis apresenta inúmeros estágios, classificados como: sífilis primária, sífilis secundária, sífilis latente e sífilis terciária (Brasil, 2021a). A sífilis primária dura geralmente de três a oito semanas e apresenta o denominado “cancro duro”, enquanto a sífilis secundária geralmente ocorre entre seis semanas e seis meses após o cancro cicatrizar e apresenta manifestações diversas. Já a sífilis latente é caracterizada pelo período onde não há nenhum sinal ou sintoma. A maior parte dos diagnósticos são feitos nesse estágio, estritamente através de testes treponêmicos e não treponêmicos. Ela pode ser dividida em duas fases: latente

recente (até um ano de infecção) e latente tardia (quando a infecção dura mais do que um ano). Cerca de $\frac{1}{4}$ dos pacientes não tratados podem intercalar lesões do estágio secundário com intervalos de latência (Brasil, 2022b).

Aproximadamente 15% a 25% dos pacientes com infecções não tratadas têm evolução para sífilis terciária, que pode acontecer dentre um a 40 anos após o início da infecção. Nesse estágio, há destruição tecidual causada pela inflamação e é comum que os sistemas cardiovascular e nervoso sejam acometidos. Gomas sífilíticas também são formadas na pele, ossos, mucosas ou qualquer tecido. As lesões podem ocasionar em desfiguração, incapacidade e morte (Brasil, 2022b).

As manifestações clínicas da sífilis adquirida, de acordo com o estágio da doença, podem ser observadas mais detalhadamente na Figura 14.

Figura 14 - Manifestações clínicas da sífilis adquirida, de acordo com tempo de infecção, evolução e estágios da doença

ESTÁGIOS DA SÍFILIS ADQUIRIDA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Sífilis primária	Cancro duro (úlceras genitais) Linfonodos regionais
Sífilis secundária	Lesões cutâneo-mucosas (roséola, placas mucosas, sífilides papulosas, sífilides palmoplantares, condiloma plano, alopecia em clareira, madarose, rouquidão) Micropoliadenopatia Linfadenopatia generalizada Sinais constitucionais Quadros neurológicos, oculares, hepáticos
Sífilis latente recente (até um ano de duração)	Assintomática
Sífilis latente tardia (mais de um ano de duração)	Assintomática
Sífilis terciária	Cutâneas: lesões gomosas e nodulares, de caráter destrutivo Ósseas: periostite, osteíte gomosa ou esclerosante, artrites, sinovites e nódulos justa-articulares Cardiovasculares: estenose de coronárias, aortite e aneurisma da aorta, especialmente da porção torácica Neurológicas: meningite, gomas do cérebro ou da medula, atrofia do nervo óptico, lesão do sétimo par craniano, manifestações psiquiátricas, <i>tabes dorsalis</i> e quadros demenciais como o da paralisia geral

Fonte: Brasil, 2022b.

4.3.3 Diagnóstico da sífilis

Devido às diferentes manifestações clínicas da sífilis, o diagnóstico clínico é complicado e várias vezes a infecção não é identificada, principalmente em casos de sífilis primária (Peeling *et al.*, 2017). Para diagnosticar a sífilis é preciso utilizar os dados clínicos, observar o histórico de infecções anteriores, realizar testes diagnósticos e investigar exposição recente (Brasil, 2021a).

Há duas categorias de testes diagnósticos: exames diretos e testes imunológicos. Nos exames diretos são utilizadas amostras coletadas das lesões primárias ou secundárias para detectar a presença de *T. pallidum*, e as metodologias utilizadas para a realização incluem: microscopia de campo escuro, microscopia com material corado, NATs e imunofluorescência direta (Brasil, 2021a).

Os testes imunológicos são os mais utilizados na prática clínica e utilizam amostras de sangue total, plasma ou soro para investigar a presença de anticorpos, sendo divididos em testes treponêmicos e não treponêmicos. Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos contra *T. pallidum* e podem ser utilizados como primeiro teste ou como teste complementar, mas não são indicados para monitorar a infecção pois permanecem reagentes na maioria dos casos. Já os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para os antígenos do *T. pallidum* e são utilizados como primeiro teste ou teste complementar e para monitorar a resposta ao tratamento e controle de cura (Brasil, 2022b). A Figura 15 apresenta os testes imunológicos utilizados no diagnóstico de sífilis.

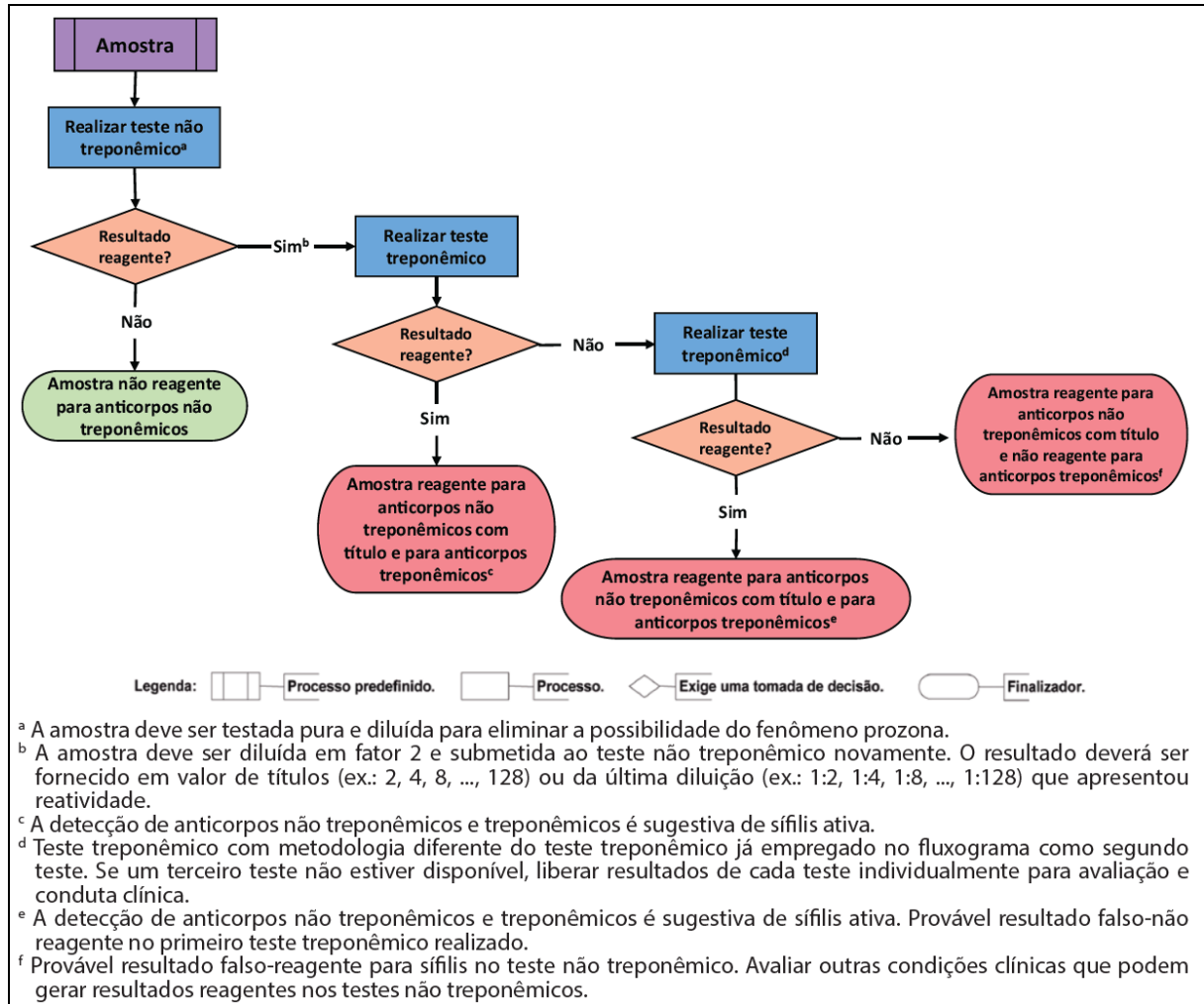
Figura 15 - Testes imunológicos para o diagnóstico de sífilis

TESTES IMUNOLÓGICOS	Não treponêmicos	VDRL RPR TRUST USR	Quantificáveis (ex.: 1:2, 1:4, 1:8). Importantes para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento.
	Treponêmicos	FTA-Abs ELISA/EQL/CMIA TPHA/TPPA/MHA-TP Teste rápido – TR	São os primeiros a se tornarem reagentes. Na maioria das vezes, permanecem reagentes por toda a vida, mesmo após o tratamento. São importantes para o diagnóstico, mas não estão indicados para monitoramento da resposta ao tratamento.

Fonte: Brasil, 2022b.

A abordagem clássica para diagnóstico da sífilis (Figura 16) é feita com testes imunológicos, usando o teste não treponêmicos como triagem e testes treponêmicos como testes confirmatórios.

Figura 16 - Abordagem clássica para o diagnóstico de sífilis



Fonte: Brasil, 2021a.

Os exames diretos detectam o *T. pallidum* através de amostras coletadas diretamente das lesões (Figura 17). Essas amostras podem ser de exsudato seroso de lesões ativas, aspirados de linfonodos e biópsia de tecidos (Brasil, 2021a).

Figura 17 - Exames diretos para o diagnóstico de sífilis

MÉTODO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE SÍFILIS	MATERIAL	SENSIBILIDADE/ESPECIFICIDADE	SIGNIFICADO CLÍNICO	OBSERVAÇÕES
Exame em campo escuro	Lesões primárias e secundárias	Exsudato seroso das lesões ativas para observação dos treponemas viáveis em amostras frescas	Alta sensibilidade e especificidade Depende da experiência do técnico Teste eficiente e de baixo custo para diagnóstico direto de sífilis	Positivo: infecção ativa. Considerar diagnóstico diferencial com treponemas não patogênicos e outros organismos espiralados	Positividade em pessoas com cancro primário pode ser anterior à soroconversão (positividade nos testes imunológicos) Não é recomendado para lesões de cavidade oral
Pesquisa direta com material corado		Esfregaço em lâmina ou cortes histológicos com diferentes corantes	Todas as técnicas têm sensibilidade inferior à microscopia de campo escuro	Negativo: considerar as possibilidades: 1) O número de <i>T. pallidum</i> na amostra não foi suficiente para sua detecção; 2) A lesão está próxima à cura natural; 3) A pessoa recebeu tratamento sistêmico ou tópico	

Fonte: Brasil, 2022b.

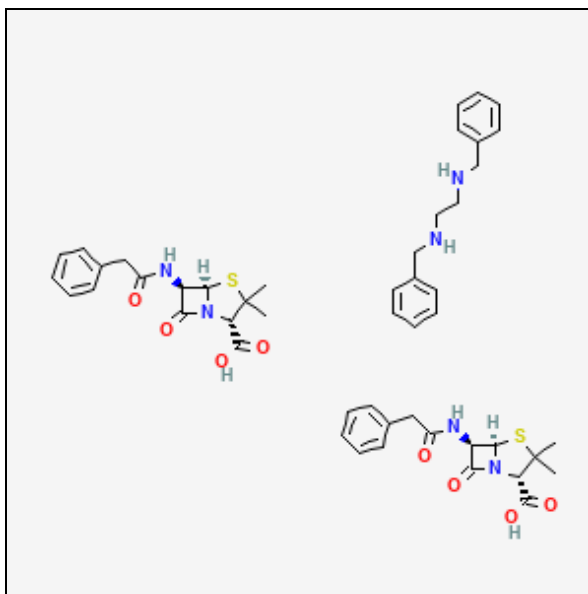
4.3.4 Prevenção da sífilis

Não há vacina para sífilis até então, portanto as formas mais efetivas de prevenir a doença é evitar a transmissão sexual e vertical e tratar todos os parceiros sexuais para evitar a reinfecção. O uso de preservativo de látex, a circuncisão masculina e evitar ter relações sexuais com pessoas infectadas também são outras formas de prevenção (Peeling *et al.*, 2017).

4.3.5 Tratamento da sífilis

A sífilis é uma doença curável e seu tratamento de escolha é a penicilina, geralmente a benzilpenicilina benzatina (Figura 18), já que não há evidências de resistência do *T. pallidum* à penicilina e é o único fármaco com eficácia comprovada para gestantes. Há também outras opções de antibióticos para o tratamento em não gestantes, como a doxiciclina, que devem ser usados com acompanhamento clínico e laboratorial para garantir a cura sorológica (Brasil, 2022b).

Figura 18 - Estrutura química da benzilpenicilina benzatina



Fonte: NCBI, [2024b?].

4.3.5.1 Tratamento da sífilis no mundo

A recomendação de primeira escolha da OMS (2016c) é a benzilpenicilina (também conhecida como penicilina G) benzatina, podendo ser substituída por benzilpenicilina procaína. Esquemas alternativos com outros antibióticos podem ser administrados em caso de alergia à penicilinas, porém a preferência de tratamento em gestantes alérgicas é que haja a dessensibilização à penicilina e sejam tratadas com penicilinas, a menos que esse tratamento com penicilinas não seja possível (OMS, 2016c). Todos os esquemas recomendados pela OMS para o tratamento da sífilis adquirida estão listados detalhadamente no Quadro 10.

Diversos países fazem uso dos mesmos esquemas terapêuticos recomendados pela OMS, porém às vezes contendo diferenças em dosagens e duração. Outros antibióticos são adotados como esquemas alternativos em alguns países, como a tetraciclina nos EUA e no Gana, e a minociclina e a acetilespiramicina no Japão (CDC, 2021; OMS, 2018b). Esses esquemas serão abordados mais detalhadamente nos resultados e discussão.

Quadro 11 - Esquemas terapêuticos recomendados pela OMS para o tratamento de sífilis adquirida

Estágio da doença	População	Esquema terapêutico
Sífilis recente	Adultos e adolescentes	Benzilpenicilina benzatina 2,4 UI, via intramuscular, dose única
		Benzilpenicilina procaína 1,2 UI, via intramuscular, dose diária por 10 a 14 dias
		Doxiciclina 100 mg, via oral, 12h/12h por 14 dias
		Ceftriaxona 1 g, via intramuscular, dose diária por 10 a 14 dias
		Azitromicina 2 g, via oral, dose única (em circunstâncias especiais)
	Gestantes	Benzilpenicilina benzatina 2,4 UI, via intramuscular, dose única
		Benzilpenicilina procaína 1,2 UI, via intramuscular, dose diária por 10 a 14 dias
		Eritromicina 500 mg, via oral, 6h/6h por 14 dias*
		Ceftriaxona 1g, via intramuscular, dose diária por 10 a 14 dias*
		Azitromicina 2 g, via oral, dose única*
Sífilis tardia	Adultos e adolescentes	Benzilpenicilina benzatina 2,4 UI, via intramuscular, dose semanal por 3 semanas
		Benzilpenicilina procaína 1,2 UI, via intramuscular, dose diária por 20 dias
		Doxiciclina 100 mg, via oral, 12h/12h por 30 dias (exceto gestantes)
	Gestantes	Benzilpenicilina benzatina 2,4 UI, via intramuscular, dose semanal por 3 semanas
		Benzilpenicilina procaína 1,2 UI, via intramuscular, dose diária por 20 dias
		Eritromicina 500 mg, via oral, 6h/6h por 30 dias*
Nota: * = A recomendação para gestantes alérgicas à penicilinas é dessensibilizar a paciente para penicilinas e tratamento com alguma penicilina, porém, eritromicina, ceftriaxona e azitromicina podem ser administrados em casos que a penicilina não puder ser administrada, como indisponibilidade e caso a paciente tenha alergia a penicilinas e a dessensibilização não for possível.		

Fonte: OMS, 2016c.

4.3.5.2 Tratamento da sífilis no Brasil

O tratamento de preferência para sífilis no Brasil é a benzilpenicilina benzatina, e o esquema alternativo é a doxiciclina. Gestantes somente podem fazer tratamento com

benzilpenicilina benzatina, e em caso de alergia, é recomendada a dessensibilização à penicilinas (Brasil, 2022b). Esses esquemas estão mais detalhados na Figura 19, assim como o monitoramento do tratamento.

Figura 19 - Tratamento e monitoramento de sífilis no Brasil

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA* (EXCETO PARA GESTANTES)	SEGUIMENTO (TESTE NÃO TREPONÊMICO)
Sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo) ^b	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 15 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes , o controle deve ser mensal)
Sífilis tardia: sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas ^c Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 30 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes , o controle deve ser mensal)
Neurosífilis	Benzilpenicilina potássica/cristalina 18-24 milhões UI, 1x/dia, IV, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2g, IV, 1x/dia, por 10-14 dias	Exame de LCR de 6/6 meses até normalização

^a A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para o tratamento adequado das gestantes.
^b No caso de sífilis recente em gestantes, alguns especialistas recomendam uma dose adicional de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, IM, uma semana após a primeira dose⁴⁶.
^c Em **não gestantes**, o intervalo entre doses não deve ultrapassar 14 dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado⁴⁷. Em **gestantes**, o intervalo entre as doses não deve ultrapassar sete dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado⁴⁶.

Fonte: Brasil, 2022b.

4.4 Gonorreia

A gonorreia é uma IST bacteriana cujo agente etiológico é a *Neisseria gonorrhoeae*, um diplococo gram-negativo da classe *Betaproteobacteria* e da família *Neisseriaceae* que tem um único cromossomo com cerca de 2,1 a 2,3 pares de megabases. Após o sequenciamento genético, pôde-se observar que a *N. gonorrhoeae* adaptou-se a diferentes tratamentos com antimicrobianos, o que deu origem a duas linhagens genômicas principais: uma que é resistente à vários medicamentos e outra que é suscetível à múltiplos medicamentos (Magnus *et al.*, 2019).

4.4.1 Transmissão da *N. gonorrhoeae*

A transmissão de *N. gonorrhoeae* ocorre através de relações sexuais sem proteção, por via vaginal, oral e anal. As taxas de transmissão de homem para mulher durante o sexo vaginal são maiores que as transmissões de mulher para homem. Também pode ocorrer a transmissão de mãe para filho durante o parto (Magnus *et al.*, 2019).

4.4.2 Mecanismo de infecção da *N. gonorrhoeae*

A adesão às células epiteliais urogenitais do hospedeiro é feita através do pili IV e pelas proteínas Opa da *N. gonorrhoeae*. Logo após, há uma proliferação da bactéria sobre a superfície epitelial e a invasão de tecidos mais profundos por meio de transcitose. Macrófagos e células dendríticas são sinalizados após a liberação de lipo-oligossacarídeos, fragmentos de peptídeos e vesículas da membrana externa, porém, apesar dessas células serem capazes de produzir citocinas e quimiocinas que atraem leucócitos polimorfonucleares, a *N. gonorrhoeae* consegue sobreviver à fagocitose, NETose e fatores antibacterianos liberados durante a degranulação. A *N. gonorrhoeae* também consegue se prevenir de ser morta pelo ataque do sistema complemento de várias formas, e infecções sistêmicas prevalecem quando a atividade do sistema complemento é inibida (Magnus *et al.*, 2019).

4.4.3 Manifestações clínicas da gonorreia

As manifestações clínicas da gonorreia são diferentes entre os sexos e entre os locais de infecção. A infecção pode ocorrer no trato urogenital, reto, mucosa orofaríngea e olhos em ambos os sexos. Homens costumam ter uretrite, na maioria das vezes com sintomas como corrimento uretral, disúria e testículos doloridos, que aparecem de 2 a 8 dias após a exposição. Menos de 1% dos casos nesta população podem incluir complicações como abscesso periuretral, linfangite peniana e estenose uretral. Esses sintomas costumam desaparecer independentemente de tratamento ou não, porém os homens podem permanecer infecciosos por meses (Magnus; Shaferb, 2014; Sherrard, 2014; Tuddenham; Hamill; Ghanem, 2022).

Nas mulheres, a manifestação mais frequente é a cervicite, e na maioria das vezes essa infecção é assintomática ou passa despercebida, já que os sintomas são inespecíficos. Os sintomas, quando presentes, incluem corrimento vaginal, disúria, menorragia e, raramente,

sangramento vaginal não relacionado à menstruação. A presença de dor pélvica pode indicar doença inflamatória pélvica (DIP) (Magnus; Shaferb, 2014; Sherrard, 2014; Tuddenham; Hamill; Ghanem, 2022).

A infecção retal geralmente não apresenta sintomas, porém as pessoas infectadas podem ter tenesmo, sangramento, corrimento anal mucopurulento ou dor anorretal. Mulheres podem ter infecção retal mesmo sem ter relações sexuais por vial anal. A infecção na faringe também não costuma ter sintomas, porém pode haver faringite em alguns casos, com sintomas que incluem dor de garganta e exsudatos faríngeos. A conjuntivite gonocócica pode acometer crianças nascidas de mães infectadas e em adultos, em razão de autoinoculação ou transmissão não sexual (Sherrard, 2014; Tuddenham; Hamill; Ghanem, 2022).

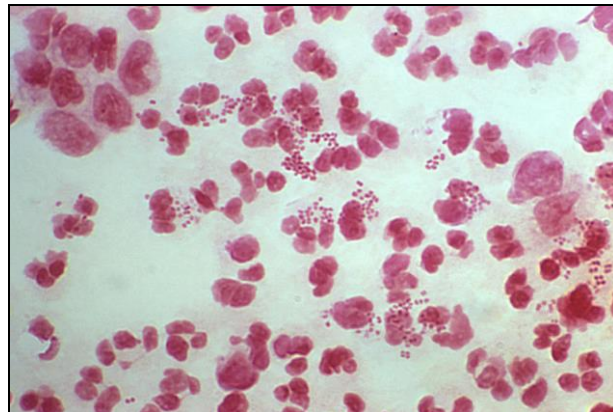
4.4.4 Diagnóstico da gonorreia

Além do diagnóstico clínico, também pode-se fazer o diagnóstico microbiológico por meio de microscopia, cultura de *N. gonorrhoeae* e NATs que detectam o DNA ou RNA da bactéria em questão (Magnus *et al.*, 2019).

A microscopia pode ser feita próxima ao paciente utilizando esfregaços corados com Gram para dar um diagnóstico provável rapidamente, porém esse método é menos confiável com amostras do reto e do cérvix e não é recomendado para amostras da faringe. Os NATs possuem uma alta sensibilidade e especificidade, mesmo quando a infecção é assintomática, e são recomendados para amostras de uretra e urina. No entanto, sua especificidade é reduzida quando a amostra utilizada é extragenital e faz-se necessária a confirmação com um NAT que tenha outro ácido nucleico como alvo (Sherrard, 2014). A Figura 20 mostra uma fotomicrografia de uma amostra de exsudato uretral com presença de *N. gonorrhoeae*.

A cultura é um método específico e barato com alta sensibilidade para infecções uretrais e endocervicais e, se possível, deve ser realizada em todos os casos de gonorreia que foram diagnosticados anteriormente por NATs antes do tratamento com antibióticos ser iniciado, para que a identificação de cepas resistentes possa ser realizada. Esse método é indispensável para casos de infecção persistente (Sherrard, 2014).

Figura 20 - Fotomicrografia de exsudato uretral de um homem com uretrite causada pela *N. gonorrhoeae*



Fonte: CDC/ Norman Jacobs, 2012.

4.4.5 Tratamento da gonorreia

O tratamento de gonorreia deve eliminar a bactéria de todos os locais e reduzir o risco de transmissão e complicações. Para isso, uma dose única de antibióticos deve ser administrada para uma adesão melhor e os parceiros sexuais também devem ser testados e tratados a fim de evitar uma reinfecção, com aconselhamento sobre evitar relações sexuais durante esse período (Sherrard, 2014).

4.4.5.1 Tratamento da gonorreia no mundo

Segundo a OMS (2016), a escolha de tratamento deve ser determinada pelos dados de resistência local. Em locais onde esses dados não estão disponíveis, a preferência é para os esquemas de terapia dupla para gonorreia genital ou anorretal (OMS, 2016). Essas recomendações podem ser observadas no Quadro 11.

Quadro 12 - Recomendações da OMS para o tratamento de gonorreia (continua)

Condição clínica	Tratamento	
Infecção genital e anorretal	Terapia dupla	Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única MAIS azitromicina 1 g, VO, dose única
		Cefixime 400 mg, VO, dose única MAIS azitromicina 1 g, VO, dose única

Quadro 13 - Recomendações da OMS para o tratamento de gonorreia (conclusão)

Condição clínica	Tratamento	
Infecção genital e anorretal	Terapia única	Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única
		Cefixime 400 mg, VO, dose única
		Espectinomicina 2 g, IM, dose única
Infecção da orofaringe	Terapia dupla	Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única MAIS azitromicina 1 g, VO, dose única
		Cefixime 400 mg, VO, dose única MAIS azitromicina 1 g, VO, dose única
	Terapia única	Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única
Infecção persistente por falha de tratamento inicial	Ceftriaxona 500 mg, IM, dose única MAIS azitromicina 2 g, VO, dose única	
	Cefixime 800 mg, VO, dose única MAIS azitromicina 2 g, VO, dose única	
	Gentamicina 240 mg, IM, dose única MAIS azitromicina 2 g, VO, dose única	
	Espectinomicina 2 g, IM, dose única (exceto para infecções da orofaringe) MAIS azitromicina 2 g, VO, dose única	
Oftalmia neonatal	Ceftriaxona 50 mg/kg (máximo 150 mg), IM, dose única	
	Canamicina 25 mg/kg (máximo 75 mg), IM, dose única	
	Espectinomicina 25 mg/kg (máximo 75 mg), IM, dose única	
Notas: VO = via oral; IM = via intramuscular		

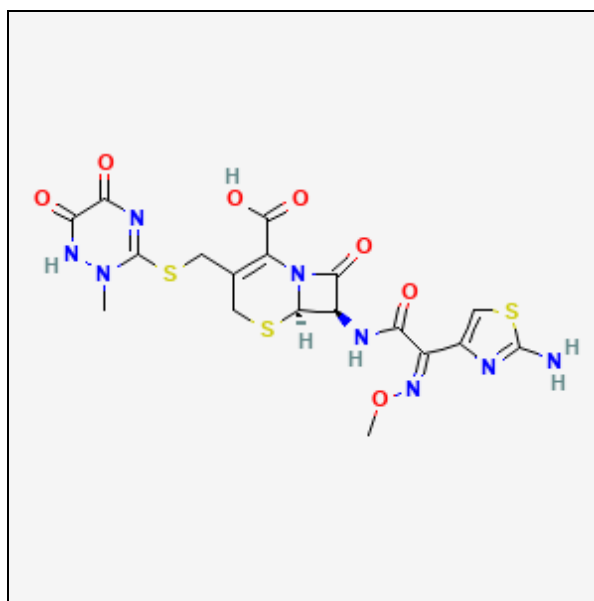
Fonte: OMS, 2016.

Vários países do mundo apresentam esquemas terapêuticos parecidos, todos eles contendo alguma cefalosporina no esquema de primeira escolha. Outros esquemas contêm espectinomicina, gentamicina e ciprofloxacino. Esses esquemas podem ser observados mais detalhadamente nos resultados e discussão.

4.4.5.2 Tratamento da gonorreia no Brasil

As recomendações para o tratamento de gonorreia no Brasil envolvem sempre o uso de Ceftriaxona (Figura 21), seja sozinha ou em associação com outro antibiótico. Os detalhes sobre esses esquemas terapêuticos estão no Quadro 12.

Figura 21 - Estrutura química da ceftriaxona



Fonte: NCBI, [2024d?].

Quadro 14 - Tratamento para gonorreia recomendado no Brasil

Condição clínica	Tratamento preferencial	Tratamento alternativo
Uretrite e demais infecções gonocócicas NÃO complicadas (uretra, colo do útero e faringe)	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única MAIS Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única	-
Proctite		Ceftriaxona 500mg, IM, dose única MAIS Doxiciclina 100mg, VO, 12h/12h, por 10 dias
Infecção gonocócica disseminada	Ceftriaxona 1g, IM, completando ao menos 7 dias de tratamento MAIS Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única	-
Conjuntivite gonocócica em adulto	Ceftriaxona 1g, IM, dose única	-
Oftalmia neonatal	Ceftriaxona 25-50mg/kg/dia, IM, no máximo 125mg em dose única	-

Fonte: Brasil, 2022b.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após pesquisar pelos termos “IST”, “HIV”, “hepatite B”, “hepatite C”, “sífilis” e “gonorreia” junto dos termos “diretrizes”, “farmacêutico” e “cuidado farmacêutico”, assim como os seus equivalentes em inglês, nas bases de dados e em outras organizações, ministérios, associações e sociedades relacionadas à saúde, foram encontrados e selecionados 16 artigos e outras 18 diretrizes (dentre guias, protocolos e páginas de websites), totalizando 34 fontes que foram utilizadas para a demonstração de resultados deste trabalho. Desses 16 artigos, 12 foram utilizados na demonstração de resultados das farmacoterapias e 4 artigos discutem sobre o papel do farmacêutico no tratamento de ISTs. Adicionalmente, foi preciso pesquisar pelos termos em inglês “ainuovirine” e “azvudine”, do qual foram obtidos 2 artigos que foram usados na discussão da farmacoterapia de infecção por HIV.

5.1 Farmacoterapia da infecção por HIV

Assim como recomendado pela OMS (2016a), a maioria dos esquemas de TARVs consiste de dois ITRN/ITRNt combinados com alguma outra classe, sendo ITRNN a mais comum, que aparece em 20 esquemas. As demais classes nessas combinações são: IP, que aparece em 14 esquemas; e INI, presente em 13 esquemas. Há também dois esquemas compostos por um ITRN e um INI, adotados por Estados Unidos, Europa, China e Japão. Todos esses esquemas estão detalhados no Quadro 13 e as dosagens dos ARVs recomendados pela OMS estão no Anexo A.

Quadro 15 - Farmacoterapia para infecção por HIV, de acordo com país/região (continua)

País/região	Esquema terapêutico
Brasil (Brasil, 2018c)	TDF/3TC + DTG
Estados Unidos (DHHS, 2023)	BIC/TAF/FTC
	DTG/ABC/3TC
	DTG + (TAF ou TDF) + (FTC ou 3TC)
	DTG/3TC
	DRV/cb ou DRV/r com (TAF ou TDF) + (FTC ou 3TC)
Europa (EACS, 2023)	ABC/3TC + DTG
	ABC/3TC/DTG
	TAF/FTC/BIC

Quadro 13 - Farmacoterapia para infecção por HIV, de acordo com país/região (conclusão)

País/região	Esquema terapêutico
Europa (EACS, 2023)	TAF/FTC ou TDF/XTC + RAL
	TAF/FTC ou TDF/XTC + DTG
	XTC + DTG ou 3TC/DTG
	TAF/FTC ou TDF/XTC + DOR ou TDF/3TC/DOR
	(TAF/FTC ou TDF/3TC) + EFV ou TDF/FTC/EFV
	(TAF/FTC ou TDF/3TC) + RPV ou TAF/FTC/RPV ou TDF/FTC/RPV
	TAF/FTC ou TDF/XTC + DRV/c ou DRV/r ou TAF/FTC/DRV/c
Gana (Ghana, 2019)	TDF + 3TC + DTG
	TDF + FTC + DTG
	TDF + 3TC + EFV
	TDF + FTC + EFV
	ABC + 3TC + EFV
	ABC + FTC + EFV
Quênia (Kenya, 2022)	TDF + 3TC + DTG (≥15 anos de idade)
China (CMA; CCDC, 2022)	TDF + 3TC + (EFV ou RPV ou LPV/r ou DTG ou RAL)
	TAF/FTC + (EFV ou RPV ou LPV/r ou DTG ou RAL)
	TAF/FTC/BIC
	TAF/FTC/EFV/c
	ABC/3TC/DTG
	DOR/3TC/TDF
	DTG/3TC ou (DTG + 3TC)
	AZT (ABC) + 3TC + EFV
	AZT (ABC) + 3TC + NVP
	AZT (ABC) + 3TC + RPV
	AZT (ABC) + 3TC + DOR
	AZT (ABC) + 3TC + Ainauvirina
	AZT (ABC) + 3TC + LPV/r
	AZT (ABC) + 3TC + DRV/c
	AZT (ABC) + 3TC + DTG
	AZT (ABC) + 3TC + RAL
	TDF + 3TC (FTC) + Ainauvirina
	TDF + Azvudina + EFV
Japão (NCGM, 2022)	BIC/TAF/FTC
	DTG/ABC/3TC
	DTG + TAF/FTC
	DTG/3TC

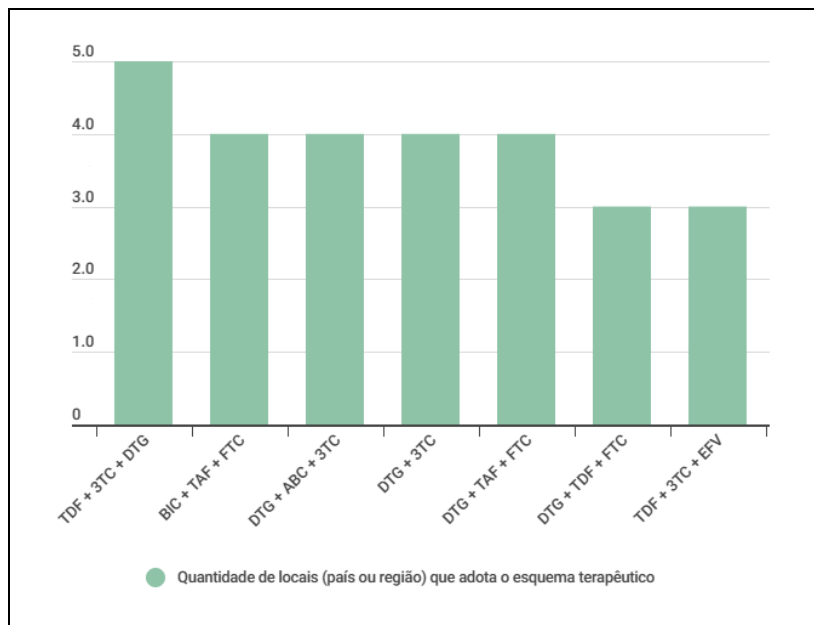
Notas: 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir + ritonavir; AZT: zidovudina; BIC: bictegravir; DOR: doravirina; DRV/r: darunavir + ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV/r: lopinavir + ritonavir; NPV: nevirapina; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; XTC: lamivudina ou emtricitabina.

Fonte: Elaborado pela autora.

O esquema composto por tenofovir e lamivudina associados a dolutegravir, recomendado como esquema inicial de preferência pela OMS (2016a), é adotado pela Europa e todos os países pesquisados, com exceção do Japão, o que o torna o esquema mais utilizado. Os outros esquemas adotados por pelo menos três países estão retratados no Gráfico 1. Outros

quatorze esquemas possíveis são adotados por duas localidades, com todos eles presentes nas diretrizes da Europa, e alguns presentes nas diretrizes de Estados Unidos, Gana e China. Outros 30 esquemas só estão presentes em um país: três nos EUA, dois na Europa e o restante deles está presente na China, que é o país com mais alternativas de TARV.

Gráfico 1 - Esquemas de TARV mais utilizados nos locais pesquisados



Fonte: Elaborado pela autora.

O Japão é o único país a não adotar o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), preferindo por adotar esquemas com tenofovir alafenamida fumarato (TAF). O TDF é um ITRNt que possui como desvantagens nefrotoxicidade e redução da função óssea. Já o TAF é um fármaco mais recente que demonstra ter menor toxicidade para rins e ossos e pode penetrar melhor nos tecidos linfoides, quando comparado ao TDF. Devido a isso, é esperado que o TAF substitua o TDF em esquemas futuros e é possível observar no Quadro 13 que atualmente existem vários esquemas onde esses dois pró-fármacos são intercambiáveis (Deeks *et al.*, 2015).

A China é o único país a adotar esquemas com zidovudina (AZT), porém apenas em esquemas alternativos e pode ser substituída por abacavir (ABC) ou TDF (CMA; CCDC, 2022). Esse ARV não é mais utilizado amplamente nos dias atuais por estar associado a várias complicações como anemia, acidose láctica, lipoatrofia, toxicidade hematológica e estenose hepática. Em razão disso, o uso de AZT pode dificultar a adesão à TARV e deve ser evitado em casos de anemia e /ou neutropenia (Brasil, 2018c; Deeks *et al.*, 2015). O ABC geralmente é utilizado quando há contraindicação para tratamento com tenofovir, porém pode gerar

reações de hipersensibilidade em cerca de 50% dos pacientes que têm o alelo HLA-B*5701, o que faz necessário a testagem para esse alelo antes da administração do ABC (Brasil, 2018c).

A China também é o único país a fazer uso de esquemas com Ainaovirina (ANV) e Azvudina (FNC). Su *et al.* (2023) mostraram em seu estudo clínico de fase 3 que o esquema composto por TDF e lamivudina (3TC) em associação com ANV não foi inferior ao esquema de TDF e 3TC em associação com efavirenz (EFV) na 48ª semana, e que a TARV contínua com ANV foi bem tolerada, apresentou uma supressão viral semelhante e um perfil de segurança favorável. Segundo os autores, isso pode ser um indicativo de que a ANV poderá ser uma alternativa ao EFV em esquemas futuros, após a aparição de efeitos adversos ao EFV (Su *et al.*, 2023). A aprovação de FNC pelo Centro de Controle de Doenças da China é condicional, apenas para pacientes com alta carga viral ($\geq 10^5$ cópias/mL). Esse ITRN apresentou uma atividade mais alta para algumas cepas quando comparado ao 3TC *in vitro* (Wang *et al.*, 2024), porém estudos de fase 2 e fase 3, para avaliar eficácia e segurança de, respectivamente, FNC e FNC associado a TDF e EFV, não tiveram seus resultados divulgados até o momento (Li; Wang; Clerq, 2022).

5.2 Farmacoterapia das hepatites virais

5.2.1 Farmacoterapia da hepatite B

O tratamento da hepatite B tem como alvo a redução do risco de progressão da doença hepática e suas complicações. Níveis de DNA de HBV, marcadores sorológicos e títulos de aminotransferases são utilizados como fatores para deduzir os benefícios do tratamento a longo prazo (Brasil, 2017). Não há tratamento específico para hepatite B aguda, pois nesse estágio a doença é auto-limitante em mais de 95% dos adultos imunocopetentes. Nesse caso, o tratamento é de suporte e apenas pacientes com hepatite B aguda severa ou prolongada têm indicação para tratamento (Trépo, Chan, Lok, 2014).

Os tratamentos para hepatite B crônica em adultos adotados por alguns países e pela Europa estão no Quadro 14. Como observado, todos os países e a Europa têm análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos em suas diretrizes, com Entecavir e Tenofovir presentes em todos eles. Como o tenofovir tem várias apresentações, tais como fumarato e alafenamida, a maioria desses locais adotam mais de uma formulação, enquanto Brasil apresenta apenas uma

e Gana não especifica a formulação usada. O tenofovir possui uma alta potência de supressão viral e é bastante resistente a mutações do HBV, porém, está associado a toxicidade renal e desmineralização óssea em PVHIV e pessoas com doença renal pregressa. Isso faz com que ele seja contraindicado para indivíduos com doença renal crônica, doenças do metabolismo ósseo e coinfectados por HIV ou HCV (Brasil, 2017). A adoção de diferentes formulações de tenofovir pode ser devido à fatores farmacocinéticos, como é caso do tenofovir alafenamida (TAF), que quando comparado ao TDF, é mais estável no plasma e mais eficiente em distribuir o metabólito ativo aos hepatócitos, sendo capaz de reduzir a toxicidade renal e óssea (Terrault *et al.*, 2018).

O Entecavir é semelhante ao Tenofovir em eficácia, porém essa eficácia é reduzida na presença de mutações, principalmente em casos de pacientes que já foram tratados com outros análogos de nucleotídeos (Brasil, 2017). A dosagem de 1 g é administrada quando o paciente já foi tratado com Lamivudina anteriormente ou possuir cirrose descompensada (Terrault *et al.*, 2018). Os Estados Unidos é o único país a apresentar Adefovir e Telbivudina como esquemas aprovados, embora não sejam de preferência, e junto do Gana, são os únicos a terem Lamivudina em suas diretrizes.

Quadro 16 - Diretrizes de tratamento de hepatite B crônica em adultos por país/região (continua)

País/ Região	Esquema terapêutico
Brasil (Brasil, 2017)	Tenofovir (TDF) 300mg, via oral (VO), dose diária até conversão sorológica
	Entecavir 0,5mg, VO, dose diária até conversão sorológica (para pacientes virgens de tratamento ou portadores de cirrose Child-Pugh A)
	Entecavir 1mg, VO, dose diária até conversão sorológica (para portadores de cirrose Child-Pugh B ou C)
	Alfapeguinterferona 2a 180 mcg, via subcutânea (SC), 1x/semana durante 48 semanas
	Alfapeguinterferona 2b 1,5 mcg/kg, SC, 1x/semana durante 48 semanas
Estados Unidos (Terrault <i>et al.</i> , 2018)	Alfapeguinterferona 2a 180mcg, 1x/semana durante 48 semanas (preferência)
	Entecavir 0,5mg ou 1g, dose diária até conversão sorológica (preferência)
	Tenofovir dipovixil fumarato 300mg, dose diária até conversão sorológica (preferência)
	Tenofovir alafenamida 25mg, dose diária até conversão sorológica (preferência)
	Lamivudina 100mg, dose diária
	Adefovir 10mg, dose diária
Europa (EASL, 2017)	Telbivudina 600mg, dose diária
	Entecavir 0,5mg ou 1g, VO, dose diária até conversão sorológica
	Tenofovir disoproxil 300mg, VO, dose diária até conversão sorológica
	Tenofovir alafenamida 25mg, VO, dose diária até conversão sorológica
Austrália (GESA, 2022a)	Alfapeguinterferona 180mcg, SC, 1x/semana durante 48 semanas
	Entecavir 0,5mg, VO, dose diária até conversão sorológica (para pacientes virgens de tratamento ou portadores de cirrose Child-Pugh A)
	Entecavir 1mg, VO, dose diária até conversão sorológica (para portadores de cirrose Child-Pugh B ou C)

Quadro 14 - Diretrizes de tratamento de hepatite B crônica em adultos por país/região (conclusão)

País/região	Esquema terapêutico
Austrália (GESA, 2022a)	Tenofovir disoproxil (fumarato 300mg ou maleato 300mg ou fosfato 291mg), VO, dose diária até conversão sorológica
	Alfapeguinterferona 180mcg, SC, 1 vez por semana durante 48 semanas
Gana (Ghana, 2017)	Alfapeguinterferona 2a, SC
	Tenofovir, VO
	Entecavir, VO
	Lamivudina, VO (2ª linha de tratamento)
China (You <i>et al.</i> , 2023)	Entecavir até conversão sorológica
	Tenofovir (TDF, TAF ou TMF) até conversão sorológica
	Alfapeguinterferona, SC, por 48 semanas (extensão até 96 semanas)
	Alfapeguinterferona + (Entecavir ou Tenofovir), SC, por 48 semanas (extensão até 96 semanas)

Fonte: Elaborado pela autora.

O tratamento com alfapeguinterferonas é adotado em todos os locais apresentados no Quadro 14. As diretrizes de Gana não indicam a dosagem ou o tempo de duração, assim como a China não indica a dosagem, porém são sempre aplicadas por via subcutânea e todos os outros países e a Europa administram-nas com as mesmas dosagens uma vez por semana durante 48 semanas. Apenas Brasil, Estados Unidos e Gana apontam quais os tipos de alfapeguinterferonas usadas, no entanto, a julgar pelas dosagens, a Austrália e Europa utilizam alfapeguinterferona 2a. As alfapeguinterferonas são o tratamento de primeira escolha para pacientes com HBeAg reagente, jovens, sem comorbidades, com baixos níveis séricos de DNA de HBV e infectados pelo genótipo A ou B do HBV, para as quais são mais responsivas (Yuen *et al.*, 2018). Um esquema combinado de alfapeguinterferona com um análogo de nucleotídeos é recomendado apenas na China.

Alguns pacientes não conseguem alcançar a remissão completa da atividade da doença, caracterizada como a perda sustentada do HBsAg com ou sem soroconversão para anti-HBs, e precisam de tratamentos alternativos (Brasil, 2017).

5.2.2 Farmacoterapia da hepatite C

O objetivo principal do tratamento de hepatite C é alcançar níveis indetectáveis de RNA de HCV em 12 ou 24 semanas após o fim da terapia (Spearman *et al.*, 2019). A maioria dos pacientes com hepatite C aguda são assintomáticos e aqueles que tem níveis aumentados de enzimas hepáticas e bilirrubina conseguem obter a cura espontânea na maioria dos casos (Manns *et al.*, 2017). De um modo geral, para o tratamento da hepatite C aguda são

recomendados os mesmos esquemas do tratamento de hepatite C crônica, que podem ser observados no Quadro 15 (AASLD; IDSA, 2023; Brasil, 2019).

As escolhas de tratamento são feitas considerando a eficácia de um esquema terapêutico em relação ao genótipo do HCV, onde glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir são considerados esquemas pan-genotípicos. Esses dois esquemas são os mais adotados dentre os países incluídos no Quadro 15, estando presentes nas diretrizes de 5 países e da Europa. Brasil, Japão e Europa são os locais com a maior variedade de esquemas terapêuticos iniciais, com um total de 5 esquemas cada, porém apenas os dois esquemas citados anteriormente são comuns para todos esses locais. A monoterapia com sofosbuvir aparece somente na Europa, enquanto tratamentos combinados aparecem em todos os locais pesquisados com exceção do Gana, sendo eles: sofosbuvir/ledipasvir no Brasil, EUA, África do Sul e Japão; sofosbuvir + daclatasvir no Brasil e África do Sul; sofosbuvir/velpatasvir no Brasil, EUA, Europa, Austrália, África do Sul e Japão; e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir na Europa e Austrália. Elbasvir/grazoprevir é apenas indicado no Brasil, EUA e Europa, enquanto Gana utiliza alfapeguinterferona 2a e 2b. Todos os esquemas presentes em mais de um país possuem a mesma dosagem e período de duração para todos os países, com exceção dos locais que não informam esses dados. A adição de ribavirina a alguns esquemas é recomendada para pacientes cirróticos e com menor chance de resposta virológica (Brasil, 2019). Todos esses esquemas terapêuticos, os genótipos para os quais são usados e o período de duração do tratamento são mostrados no Quadro 15.

Quadro 17 - Diretrizes de tratamento inicial de hepatite C crônica em adultos por país/região (continua)

País/ Região	Esquema terapêutico	Duração	
		Sem cirrose*	Com cirrose descompensada
Brasil (Brasil, 2017)	Sofosbuvir 400mg + daclatasvir 30mg ou 60mg ± ribavirina 250mg, VO (para genótipos 1 a 6)	12 sem	24 sem
	Elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg, VO (para genótipo 1)	16 sem (1a) 12 sem (1b)	-
	Sofosbuvir 400mg/ledipasvir 90mg ± ribavirina 250mg, VO (para genótipo 1)	12 sem	24 sem
	Glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg, VO (para genótipos 1 a 6)	8 sem	-
	Sofosbuvir 400mg/velpastavir 100mg ± ribavirina 250mg, VO (para genótipos 1 a 6)	12 sem	24 sem

Quadro 15 - Diretrizes de tratamento inicial de hepatite C crônica em adultos por país/região (conclusão)

País/ Região	Esquema terapêutico	Duração	
		Sem cirrose*	Com cirrose descompensada
Estados Unidos (AASLD, 2023)	Glecaprevir 300mg/pibrentasvir 120mg ± ribavirina (para genótipos 1 a 6)	8 sem**	8 sem
	Sofosbuvir 400mg/ledipasvir 90mg (para genótipos 1, 4, 5 e 6)	12 sem^	12 sem
	Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg ± ribavirina (para genótipos 1 a 6)	12 sem	12 sem
	Elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg (para genótipos 1 e 4)	12 sem	12 sem
Europa (EASL, 2020)	Sofosbuvir 400mg	-	-
	Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg	-	-
	Sofosbuvir 400mg/velpastavir 100mg/voxilaprevir 100mg	-	-
	Glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg	-	-
	Grazoprevir 100mg/elbasvir 50mg	-	-
Austrália (GESA, 2022b)	Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg (para genótipos 1 a 6)	12 sem	12 sem
	Glecaprevir 300mg/pibrentasvir 120mg (para genótipos 1 a 6)	8 sem	8 sem/ 12sem
	Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg/voxilaprevir 100mg (para genótipos 1 a 6)	12 sem	12 sem
África do Sul (South Africa, 2019)	Sofosbuvir/velpatasvir (para genótipos 1 a 5)	12 sem	12 sem
	Sofosbuvir/ledispavir (para genótipos 1, 4 e 5), adição de ribavirina para genótipos 4 e 5	8 sem*** 12 sem	12 sem
	Sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirina (para genótipos 1 a 5)	12 sem	12 sem
	Glecaprevir/pibrentasvir (para genótipos 1 a 5)	8 sem	12 sem 16 sem
Gana (Ghana, 2017)	Alfapeginterferona 2a, SC + ribavirina, VO (para genótipos 1 a 4)	-	-
	Alfapeginterferona 2b, SC + ribavirina, VO (para genótipos 1 a 4)	-	-
Japão (JSH, 2020)	Sofosbuvir/Ledispavir (para genótipos 1 e 2)	-	-
	Elbasvir + grazoprevir (para genótipo 1)	-	-
	Sofosbuvir + ribavirina (para genótipo 2)	-	-
	Glecaprevir/pibrentasvir (para genótipos 1 e 2)	8 sem	-
	Sofosbuvir + velpatasvir (para genótipos 1 e 2)	-	-
Notas: VO: via oral; SC: via subcutânea; sem: semanas. Todos os tratamentos orais são administrados 1 vez por dia. O tratamento com alfapeginterferona é administrado 1 vez por semana. * No Brasil, o tratamento também serve para pacientes com cirrose Child-Pugh tipo A. ** 12 semanas para pacientes com genótipo 4 coinfectados por HIV. *** 8 semanas para pacientes com genótipos 1a e 1b não-negros, HIV negativos e com RNA de HCV <6 milhões UI/mL. ^ 8 semanas para pacientes com genótipo 1b sem HIV e com RNA de HCV <6 milhões UI/mL			

Fonte: Elaborado pela autora.

5.3 Farmacoterapia de sífilis

No Quadro 16 estão demonstrados os esquemas terapêuticos para sífilis adotados oficialmente por diversos países e pela Europa. Como pode-se observar, a benzilpenicilina

benzatina é o tratamento de primeira escolha em todos os países estudados, mantendo a mesma dosagem e via de administração em todos. Apesar de ser recomendada para o tratamento de sífilis pela OMS, a penicilina procaína só é adotada como tratamento para a doença na Europa, Gana, Austrália, China e Japão, também utilizando a mesma via de administração, porém com variação de dosagem e duração. A benzilpenicilina benzatina é uma penicilina de longa ação que mantém sua concentração treponemicida no sangue por até 21 dias (Janier *et al.*, 2020), por isso é aplicada em dose única. Isso também pode ser uma das razões para a preferência da benzilpenicilina benzatina em relação à penicilina procaína, que deve ser aplicada diariamente, já que a dose única proporciona uma adesão maior.

Todos os países e a Europa apresentaram a administração de Doxíciclina por via oral como alternativa para alérgicos a penicilina, apenas variando na duração do tratamento, e, no caso da Europa, também apresentando a possibilidade de administração dos 200 mg diários em uma única dose por dia. A Tetraciclina está presente nas diretrizes dos Estados Unidos, Gana e China, apenas diferindo na duração do tratamento, enquanto a Ceftriaxona aparece como tratamento alternativo na Europa e na China. As tetraciclinas não são recomendadas durante a gestação por serem potencialmente tóxicas para a mãe e o feto, logo, não podem ser utilizadas como tratamento para gestantes alérgicas a penicilinas. Como a benzilpenicilina é o único fármaco a apresentar eficácia documentada para sífilis durante a gravidez, em alguns países como o Brasil e EUA e na Europa recomenda-se a dessensibilização de gestantes alérgicas a penicilina e o tratamento com benzilpenicilina (CDC, 2021; Brasil, 2022b). A administração de penicilina pode causar a reação de Jarisch-Herxheimer, que gera risco de parto prematuro em gestantes devido a liberação de prostaglandinas em altas doses, porém o risco de abortamento ou morte fetal para as gestantes que não forem tratadas adequadamente para sífilis é maior do que os riscos que a reação pode ocasionar (Brasil, 2022b). A África do Sul é o único país a apresentar um tratamento alternativo para gestantes em geral, utilizando Amoxicilina, enquanto o Gana é o único país a apresentar alternativas diferentes para o tratamento de gestantes alérgicas a penicilina com Eritromicina e Azitromicina em suas diretrizes.

Quadro 18 - Diretrizes de tratamento da sífilis em adultos por país ou região (continua)

País/ Região	Esquema terapêutico de primeira escolha			Alternativa para alérgicos à penicilina (exceto gestantes)*		
	Esquema	Recente	Tardia	Esquema	Recente	Tardia
Brasil (Brasil, 2022a)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	Dose única	1x/sem por 3 semanas	Doxíciclina 100mg, VO	12h/12h por 15 dias	12h/12h por 30 dias

Quadro 16 – Diretrizes de tratamento da sífilis em adultos por país ou região (conclusão)

País/ Região	Esquema terapêutico de primeira escolha			Alternativa para alérgicos à penicilina (exceto gestantes)*		
	Esquema	Recente	Tardia	Esquema	Recente	Tardia
Estados Unidos (CDC, 2021)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	Dose única	1x/sem por 3 semanas	Doxiciclina 100mg, VO	12h/12h por 14 dias	12h/12h por 28 dias
				Tetraciclina 500mg, VO	6h/6h por 14 dias	–
Europa (Janier <i>et al.</i> , 2020)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	Dose única	1x/sem por 3 semanas	Doxiciclina 200mg, VO	12h/12h (100mg) ou 1x/dia (200mg) por 10 a 14 dias	12h/12h ou 1x/dia por 21 a 28 dias
	Benzilpenicilina procaína 600 mil UI, IM	1x/dia por 10 a 14 dias	1x/dia por 17 a 21 dias	Ceftriaxona 1g, IV	1x/dia por 10 dias	–
Austrália (ASHM, 2022)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	Dose única	1x/sem por 3 semanas	Doxiciclina 100mg, VO	12h/12h por 14 dias	12h/12h por 28 dias
	Benzilpenicilina procaína 1,5g, IM	1x/dia por 10 dias	1x/dia por 15 dias			
Gana (Ghana, 2017)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	Dose única	–	Doxiciclina 100mg, VO	12h/12h por 14 dias	–
	Benzilpenicilina procaína 1,2 UI, IM	1x/dia por 10 a 14 dias	–	Tetraciclina 500mg, VO	6h/6h por 14 dias	–
África do Sul (South Africa, 2018)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	Dose única	1x/sem por 3 semanas	Doxiciclina 100mg, VO	12h/12h por 14 dias	12h/12h por 30 dias
China (OMS, 2018b)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM	1x/sem por 2 semanas	1x/sem por 3 semanas	Doxiciclina 100mg, VO	12h/12h por 15 dias	12h/12h por 30 dias
				Tetraciclina 500mg, VO	12h/12h por 15 dias	12h/12h por 30 dias
	Benzilpenicilina procaína 0,8 UI, IM	1x/dia por 15 dias	1x/dia por 20 dias	Ceftriaxona 0,25-0,5g, IM	1x/dia por 10 dias	–
Japão (OMS, 2018b)	Benzilpenicilina benzatina 0,4 UI, VO	8h/8h por 2-4 semanas	8h/8h por 8-12 semanas	Doxiciclina 100mg OU Minociclina 100mg, VO	12h/12h por 2-4 semanas	12h/12h por 8-12 semanas
	Amoxicilina 500mg, VO	8h/8h por 4-8 semanas	8h/8h por 8-12 semanas	Acetilespiramici na 200mg, VO	4h/4h por 4-8 semanas	4h/4h por 8-12 semanas

Notas: UI = unidade internacional; VO = via oral; IM = via intramuscular; 1x/dia = uma vez ao dia; 1x/sem = uma vez por semana;

* = Gestantes alérgicas à penicilina devem ser dessensibilizadas para a penicilina e tratadas com benzilpenicilina no Brasil, EUA, Europa e África do Sul. Em Gana, o tratamento dessa população na sífilis recente é feito com Eritromicina 500mg, VO, 6h/6h, durante 14 dias ou Azitromicina 500mg, VO, dose diária por 10 dias.

Fonte: Elaborado pela autora.

5.4 Farmacoterapia da gonorreia

O tratamento farmacoterápico da gonorreia é feito com antimicrobianos. No entanto, a *N. gonorrhoeae* tem se tornado resistente a vários antimicrobianos usados no tratamento da doença, o que resulta num desafio para a saúde pública (Magnus *et al.*, 2019). Os principais antimicrobianos adotados como tratamento da gonorreia por uma diversidade de países estão exibidos no Quadro 17.

Quadro 19 - Diretrizes de tratamento de gonorreia não complicada (uretra, colo do útero ou reto) em adultos por país/região

País/região	Esquema terapêutico	Alternativas
Brasil (Brasil, 2022a)	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única + Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única + Doxiciclina 100mg, VO, 12h/12h, por 10 dias ^a
Estados Unidos (CDC, 2021)	Ceftriaxona 500mg ou 1g, IM, dose única ^b	Gentamicina 240mg, IM, dose única + Azitromicina 2g, VO, dose única
		Cefixima 800mg, VO, dose única
Europa (Unemo <i>et al.</i> , 2020)	Ceftriaxona 1g, IM, dose única + Azitromicina 2g, VO, dose única	Ceftriaxona 1g, IM, dose única + Azitromicina 1g, VO, dose única seguida de uma dose 6-12h depois ^c
	Ceftriaxona 1g, IM, dose única	Espectinomicina 2g, IM, dose única + Azitromicina 2g, VO, dose única ^d
Gana (Ghana, 2017)	Ceftriaxona 250mg, IM, dose única	-
	Cefixima 400mg, VO, dose única	
	Ciprofloxacino 500mg, VO, dose única ^e	
Austrália (AHSM, 2022a)	Ceftriaxona 500mg, IM, diluída em 2mL de lidocaína 1%, dose única + Azitromicina 1g, VO, dose única	-
China (OMS, 2018b)	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única	Cefixima 400mg, VO, dose única
	Espectinomicina 2-4 g, IM, dose única	Cefotaxima 1g, IM, dose única
Japão (OMS, 2018b)	Ceftriaxona 1g, IM, dose única	Espectinomicina 2g, IM, dose única
Notas: VO: Via oral; IM: via intramuscular; a: Para casos de proctite; b: 500mg para indivíduos <150kg, 1g para indivíduos ≥ 150kg; c: sob previsão de efeitos adversos gastrointestinais; d: para casos de hipersensibilidade a β-lactâmicos; e: evitar uso em gestantes e lactantes.		

Fonte: Elaborado pela autora.

As diretrizes da OMS (2016) recomendam uma terapia dupla de Ceftriaxona ou Cefixima em associação com Azitromicina como primeira escolha de tratamento para gonorreia e também apresentam como possibilidade a administração de uma terapia simples com Ceftriaxona ou Cefixima. Todos os países do Quadro 17 apresentam pelo menos um

desses esquemas, onde três países e a Europa adotam a terapia dupla com Ceftriaxona e Azitromicina, quatro países e a Europa adotam a terapia simples com Ceftriaxona e três países apresentam o tratamento com Cefixima como opção. No entanto, as dosagens variam de acordo com o local, o que pode ser um reflexo de características demográficas e epidemiológicas. A adoção de cefalosporinas por todos esses países indica a eficácia desses esquemas terapêuticos contra a infecção por *N. gonorrhoeae* porém, como há relatos de cepas resistentes a Ceftriaxona e Azitromicina, é preciso que haja mais estudos a fim de determinar novas antimicrobianos eficazes contra essa bactéria (OMS, 2018b).

Outros antimicrobianos presentes nas diretrizes da OMS (2016) são recomendados em alguns países incluídos na pesquisa. A Espectinomicina está presente nas diretrizes da China e do Japão, com variação de dosagens, e o esquema em associação com Azitromicina é adotado pela Europa. O esquema de Gentamicina associado a Azitromicina é adotado pelos EUA. Três países apresentam esquemas terapêuticos diferentes daqueles recomendados pela OMS (2016): Gana, com Ciprofloxacino; Brasil, com Ceftriaxona em associação com Doxiciclina para casos de proctite gonocócica; e China, com Cefotaxima.

5.5 O papel do farmacêutico no tratamento de ISTs

A prática farmacêutica varia de acordo com o país, porém, ao longo dos anos, os serviços farmacêuticos para promoção da saúde sexual têm se expandido, e, não apenas incluem a dispensação de medicamentos como também abrangem serviços como programas de educação, prevenção e testagem (Navarrete *et al.*, 2021). A acessibilidade a um profissional de saúde e estigmas socioculturais referentes à sexualidade são obstáculos para o tratamento de ISTs e o farmacêutico pode proporcionar um caminho para um tratamento mais rápido e acessível, reduzindo a propagação e os efeitos a longo prazo de tais infecções (Deppe *et al.*, 2013).

No Brasil, a atuação do farmacêutico no tratamento de ISTs engloba realizar testes rápidos para o rastreio de HIV e outras ISTs, exercer consultas para promover adesão ao tratamento e dispensar ARVs para profilaxia e/ou tratamento (CFF, 2021a). Em 2023, através do Ofício nº 48/2023/SVSA/MS, o farmacêutico foi autorizado a prescrever PrEP e PEP, ampliando seu papel na prevenção e tratamento de ISTs (Brasil, 2023e). Para o uso correto e efetivo da PrEP o farmacêutico deve orientar sobre o tempo para início do efeito da terapia, informações sobre interações com outras substâncias, possibilidade de ocorrer efeitos

adversos, acompanhamento com equipe de saúde e uso de preservativo e lubrificante, além orientações sobre o uso contínuo da PrEP (CFF, 2023). Além disso, de acordo com a Resolução/CFF nº 713/2021, farmacêuticos que atuam em serviços públicos têm autorização para desempenhar todos os procedimentos e serviços estabelecidos em programas, protocolos, diretrizes ou normas técnicas do MS e secretarias de saúde desde que tenham recebido a capacitação adequada e possuam a infraestrutura necessária (CFF, 2021b).

Ao realizar o atendimento, é necessário que o farmacêutico forneça um ambiente acolhedor e empático, respeitoso e inclusivo, desprovido de julgamentos morais e pessoais vindos do profissional. Isso facilita um diálogo aberto com o paciente sobre suas necessidades de saúde, livre de discriminação e violência, que são diversas vezes encontradas por pessoas LGBTQIAPN+ e outras populações-chave e prioritárias durante a procura por serviços de saúde (CFF, 2023). Navarrete *et al.* (2021) constataram em sua revisão que serviços relacionados a saúde sexual e reprodutiva desempenhados por farmacêuticos foram capazes de alcançar populações vulneráveis e de alto risco, o que aumenta a conscientização sobre ISTs. Complementarmente, Gauly *et al.* (2019) relataram em sua revisão sistemática que tanto os usuários quanto os funcionários das farmácias consideraram os serviços de saúde sexual oferecidos em farmácias como acessíveis e convenientes, além de demonstrarem estarem confortáveis com o aconselhamento oferecido, com exceção de usuários jovens e mulheres atendidas por funcionários homens. Isso demonstra que farmácias comunitárias têm um potencial de promoção e integração de serviços relacionados a saúde sexual para que o acesso de populações desfavorecidas seja facilitado (Gauly *et al.*, 2019; Navarrete *et al.*, 2021).

Um estudo conduzido por Deppe *et al.* (2013) mostrou que 79,9% dos pacientes estavam confortáveis em ter o farmacêutico como provedor de tratamento para ISTs, com destaque para serviços como tratamento de ISTs (98,2%) e discussão de resultados de testes para ISTs (93,9%). Além disso, 84,2% dos entrevistados afirmaram que procurariam uma farmácia comunitária para fazer testes para ISTs, caso o serviço estivesse disponível. Isso indica que um farmacêutico bem treinado pode realizar testes para ISTs, discutir seus resultados, e em seguida recomendar, selecionar, administrar e acompanhar a farmacoterapia de ISTs, se tornando um membro importante para a equipe de saúde pública (Deppe *et al.*, 2013).

A baixa adesão da farmacoterapia pode gerar um maior número de complicações, falha no tratamento e, no caso dos ARVs, resistência cruzada. Na revisão sistemática e meta-análise feita por Ahmed *et al.* (2021), foi possível notar que intervenções farmacêuticas melhoraram a adesão terapêutica em PVHIV. Eles destacam que a educação foi integrada a todas as

estratégias de intervenção e pode ser a solução para a melhora da adesão. Dentre as intervenções mais utilizadas, a educação associada a terapia comportamental e a combinação entre cuidado farmacêutico e educação foram as intervenções que obtiveram melhores resultados na adesão terapêutica, sem heterogeneidade (Ahmed *et al.*, 2021; CFF, 2023).

Apesar dos pontos positivos mencionados, é relevante destacar os obstáculos identificados por Navarrete *et al.* (2021) em farmácias comunitárias, que incluem: a falta de conhecimento dos usuários quanto ao serviço; preocupações dos usuários sobre privacidade e confidencialidade, como vergonha de ser ouvido por outros; desconhecimento por parte dos pacientes sobre o treinamento do farmacêutico; motivação para escolher pelo serviço; preocupações sobre o farmacêutico oferecer um serviço de alta qualidade e seguro; integração do serviço à rotina diária do farmacêutico; e a remuneração do profissional (Navarrete *et al.*, 2021). É essencial que esses obstáculos sejam superados para que o farmacêutico possa fornecer um tratamento para ISTs de alta qualidade aos usuários.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ISTs têm muitos efeitos negativos na qualidade de vida do indivíduo e o tratamento com a farmacoterapia adequada deve ser feito para fazer com que o paciente tenha uma melhora na saúde e bem-estar, e o farmacêutico tem um papel importante nisso. Após a análise de semelhanças e diferenças entre as farmacoterapias de várias partes do mundo, foi possível observar quais as terapias mais adotadas e eficazes, além de mostrar opções adotadas como alternativas em alguns países e que podem ser adotadas por outros lugares no futuro.

Há diversas maneiras que um farmacêutico pode estar envolvido no tratamento de ISTs, que incluem a dispensação de medicamentos, testagem, discussão de resultados de testes, educação, prevenção e acompanhamento. Dentre as coisas que o farmacêutico pode fazer para aprimorar a eficácia do tratamento de ISTs, foi possível observar que proporcionar um ambiente inclusivo e respeitoso, livre de discriminações, é o ideal para que o paciente possa se sentir acolhido e esteja aberto a dialogar sobre suas necessidades, além de poder atingir populações mais vulneráveis. A educação sobre a saúde sexual e ISTs se mostrou a melhor estratégia para melhorar a adesão à farmacoterapia, podendo estar associada a terapia comportamental ou ao cuidado farmacêutico. No entanto, há diversas barreiras a serem superadas para que o serviço do farmacêutico alcance um melhor resultado no tratamento dessas ISTs.

De um modo geral, espera-se que essa pesquisa possa contribuir no fornecimento de melhores práticas e estratégias para a otimização do tratamento de ISTs. Entretanto, durante o desenvolvimento dessa pesquisa, foram identificadas algumas limitações e dificuldades, tais como a dificuldade em encontrar diretrizes para o tratamento de ISTs em alguns países e a escassez de artigos que retratam o papel do farmacêutico no tratamento de ISTs, principalmente no ambiente hospitalar. Portanto, como sugestão para trabalhos futuros, recomenda-se a realização de estudos mais detalhados sobre abordagens que o farmacêutico pode tomar para o tratamento de ISTs, especialmente em ambientes hospitalares.

REFERÊNCIAS

AHMED, A. *et al.* Effect of pharmacist care on clinical outcomes among people living with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. **Research in Social and Administrative Pharmacy**. [S.l.], v. 18, n. 6, p. 2962-2980, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.07.020>. Acesso em: 14 jan. 2024.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD); INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA). **HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C**. Estados Unidos: AASLD & IDSA, 2023. Disponível em: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_December_19_2023.pdf. Acesso em: 13 jan. 2024.

AUSTRALASIAN SOCIETY FOR HIV, VIRAL HEPATITIS AND SEXUAL HEALTH MEDICINE (ASHM). **Australian STI Management Guidelines for use in primary care. Gonorrhoea**. Austrália, 2022a. Disponível em: <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/gonorrhoea/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

AUSTRALASIAN SOCIETY FOR HIV, VIRAL HEPATITIS AND SEXUAL HEALTH MEDICINE (ASHM). **Australian STI Management Guidelines for use in primary care. Syphilis**. Austrália, 2022b. Disponível em: <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/syphilis/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-hepatites-numero-especial-jul.2023>. Acesso em: 25 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV e AIDS 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>. Acesso em: 16 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Sífilis 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out.2023>. Acesso em: 16 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Hepatite B**. [S.l.], 2023c. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hepatites-virais/hepatite-b>. Acesso em: 14 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Hepatite C**. [S.l.], 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hepatites-virais/hepatite-c>. Acesso em: 14 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico**. [S.l.], 2023d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aids-hiv/diagnostico-da-aids-hiv>. Acesso em: 14 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatite B**. [S.l.], [2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hepatites-virais/hepatite-b>. Acesso em: 2 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o Diagnóstico da Infecção por HIV em Adultos e Crianças**. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf. Acesso em: 30 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_sifilis_1ed.pdf. Acesso em: 24 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_hepatites_virais.pdf. Acesso em: 30 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_atencao_integral_ist.pdf. Acesso em: 4 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hepatite_b_coinfeccoes.pdf. Acesso em: 18 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hepatites-virais/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c/view>. Acesso em: 18 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018c. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view. Acesso em: 18 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018d. Disponível em: <https://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>. Acesso em: 18 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022c. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 24 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_pos_exposicao_risco_infeccao_hiv_ist_hepatites_virais_2021.pdf. Acesso em: 22 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022d. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_profilaxia_prep.pdf. Acesso em: 22 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Ofício circular nº 48, de 16 de março de 2023**. Prescrição de PrEP e PEP por farmacêuticos. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023e. Disponível em: <https://azt.aids.gov.br/documentos/PEP%20MS%20Of%20Circ%2048.2023.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sintomas**. 2023e. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aids-hiv/sintomas-da-aids-hiv>. Acesso em: 22 ago. 2023.

BURNS, G.S.; THOMPSON, A.J.; Viral hepatitis B: clinical and epidemic characteristics. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**. Long Island, v. 4, n. 12, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024935>. Acesso em: 4 out. 2023.

CDC/LINDSLEY, Susan. **This photomicrograph depicts a Treponema pallidum bacterium, a spirochete 5 - 15 micrometers in length, which is the causative agent of syphilis**. 2012. Courtesy: Public Health Image Library. Disponível em: http://www.publicdomainfiles.com/show_file.php?id=13546338019295. Acesso em: 28 fev. 2024.

CDC/JACOBS, Norman. **This is a photomicrograph of a Gram-stained urethral exudate sample from a male who presented with a case of urethritis. In this particular view, what turned out to be numerous extracellular Gram-negative Neisseria gonorrhoeae diplococci bacteria were evident**. Courtesy: Public Health Image Library. Disponível em: http://www.publicdomainfiles.com/show_file.php?id=13528831815816. Acesso em: 28 fev. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **About HIV/AIDS**. [S.l.], 2022a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html> Acesso em: 24 ago. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hepatitis C Questions and Answers for Health Professionals**. [S.l.], 2022b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#accordion-1-collapse-3>. Acesso em: 29 ago. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **HIV Testing**. [S.l.], 2022c. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/testing/index.html>. Acesso em: 29 ago. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. Estados Unidos, v. 70, n. 4, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2023.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION (CMA), AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases; CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CCDC). Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS (2021 Edition). **Infectious Diseases and Immunity**. [S.l.], v. 2, n. 3, p. 145-167, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ID9.0000000000000044>. Acesso em: 21 jan. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Guia de Atuação do Farmacêutico na Profilaxia Pré-Exposição ao Risco de Infecção pelo HIV (PrEP)**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2023. Disponível em: <https://admin.cff.org.br/src/uploads/publicacao/arquivo/04cee8a2dbfa9af3cc677b2e598a51f3b045b1e9.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Coordenação Técnica e Científica. **OFÍCIO nº 015567, de 26 de novembro de 2021**. Parecer técnico acerca da viabilidade de prescrição de Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) e Profilaxia Pós-Exposição ao HIV (PEP) por farmacêuticos atuantes nos serviços públicos de saúde. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2021a. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/Of%C3%ADcio%20015567-2021-CTEC-CFF.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 713, de 25 de novembro de 2021**. Regulamenta o exercício profissional nos serviços de atendimento pré-hospitalar, na farmácia hospitalar e em outros serviços de saúde, de natureza pública ou privada. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2021b. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/RESOLUCAO%20713%20DE%20NOVEMBRO%20DE%202021\(1\).pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/RESOLUCAO%20713%20DE%20NOVEMBRO%20DE%202021(1).pdf). Acesso em: 15 fev. 2024.

DEEKS, S. *et al.* HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**. [S.l.], v. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>. Acesso em: 21 ago. 2013.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV**. [S.l.]: HHS, 2023. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2024.

DEPPE, S. J. *et al.* Expanding the Role of a Pharmacist as a Sexually Transmitted Infection Provider in the Setting of an Urban Free Health Clinic. **Sexually Transmitted Diseases**. [S.l.], v. 40, n. 9, p. 685-688, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000010>. Acesso em: 12 jan. 2024.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (EACS). **Guidelines**: Version 12.0. Bruxelas: European AIDS Clinical Society, 2023. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **Journal of Hepatology**. [S.l.], v. 67, n. 2, p. 370–398, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>. Acesso em: 16 jan. 2024.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. **Journal of Hepatology**. [S.l.], v. 73, n. 5 p. 1170–1218, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>. Acesso em: 16 jan. 2024.

GASTROENTEROLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA (GESA). **Australian consensus recommendations for the management of hepatitis B infection**. Melbourne: Gastroenterological Society of Australia, 2022a. Disponível em: <https://www.gesa.org.au/public/13/files/Education%20%26%20Resources/Clinical%20Practice%20Resources/Hep%20B/HBV%20consensus%20Mar%202022%20Updated.pdf#page=14>. Acesso em: 12 jan. 2024.

GASTROENTEROLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA (GESA). **Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (2022)**. Melbourne: GESA, 2022b. Disponível em: <https://hepcguidelines.org.au/wp-content/uploads/2023/02/hepatitis-C-virus-infection-a-consensus-statement-2022-100223.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2024.

GAULY, J. *et al.* Pharmacy-based sexual health services: a systematic review of experiences and attitudes of pharmacy users and pharmacy staff. **Sexually Transmitted Infections**. [S.l.], v. 95, p. 488-495, 2019. Disponível em: <https://sti.bmj.com/content/95/7/488.info>. Acesso em: 30 jan. 2024.

GHANA. Ministry of Health. National AIDS/STI Programme. **Consolidated Guidelines for HIV Care in Ghana: Test, Treat & Track**. Gana: Ministry of Health, 2019. Disponível em: <https://ghs.gov.gh/wp-content/uploads/2022/10/Consolidated-HIV-Guidelines.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2024.

GHANA. Ministry of Health. Ghana National Drugs Programme (GNDP). **Standard Treatment Guidelines**. Accra: Ministry of Health, 2017. Disponível em: <https://www.moh.gov.gh/wp-content/uploads/2020/07/GHANA-STG-2017-1.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2024.

JANIER, M. *et al.* 2020 European guideline on the management of syphilis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. [S.l.], v. 35, n. 3. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>. Acesso em: 12 jan. 2024.

JAPAN SOCIETY OF HEPATOLOGY (JSH). Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. Japan Society of Hepatology guidelines for the management of hepatitis C virus infection: 2019 update. **Hepatology Research**. Japão, v. 50, n. 7, p. 791-816, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hepr.13503>. Acesso em: 21 jan. 2024.

KENYA. Ministry of Health. National AIDS & STI Control Program (NASCOP). **Kenya HIV Prevention and Treatment Guidelines, 2022 Edition**. Nairóbi: NASCOP, 2022. Disponível em: <https://app.box.com/s/3ox5vm885qamwloah6sciljvmxcle4oq>. Acesso em: 8 jan. 2024.

LI, G.; WANG, Y.; CLERQ, E. de. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. Beijing?, v. 12, n. 4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.009>. Acesso em: 30 jan. 2024.

MAGNUS, U. *et al.* Gonorrhoea. **Nature Reviews Disease Primers**. [S.l.], v. 5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0128-6>. Acesso em: 16 dez. 2023.

MAGNUS, U.; SHAFERB, W. M. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. **Clinical Microbiology Reviews**. Estados Unidos, v. 27, n. 3, p. 587–613, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00010-14>. Acesso em: 16 dez. 2023.

MANNS, M. *et al.* Hepatitis C virus infection. **Nature Reviews Disease Primers**. [S.l.], v. 3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>. Acesso em: 10 nov. 2023.

NATIONAL CENTER FOR GLOBAL HEALTH AND MEDICINE (NCGM). **抗HIV療法の開始時期と薬剤選択 [Quando começar a terapia anti-HIV e seleção de medicamentos]**. [S.l.], 2022. Disponível em: <https://www.acc.ncgm.go.jp/medics/treatment/handbook/part3/sec01.html>. Acesso em: 21 jan. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 135398508, Entecavir**. PubChem. [2024a?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Entecavir>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 15232, Benzathine benzylpenicillin**. PubChem. [2024b?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Debecillin>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 45375808, Sofosbuvir**. PubChem. [2024c?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sofosbuvir>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 5479530, Ceftriaxone**. PubChem. [2024d?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ceftriaxone>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 60825, Lamivudine**. PubChem. [2024e?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lamivudine>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 6398764, Tenofovir Disoproxil Fumarate**. Pubchem. [2024f?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tenofovir-Disoproxil-Fumarate>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 67683363, Velpatasvir**. PubChem. [2024g?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Velpatasvir>. Acesso em: 28 fev. 2024.

NAVARRETE, J. *et al.* Sexual and reproductive health services provided by community pharmacists: a scoping review. **BMJ Open**. [S.l.], v. 11, n. 7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047034>. Acesso em: 13 jan. 2024.

NYAMWEYA, S. *et al.* Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews in Medical Virology**. [S.l.], v. 23, n. 4, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.1739>. Acesso em: 11 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach**. 2ª ed. Geneva: WHO, 2016a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>. Acesso em: 12 out. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021: Towards ending STIs**. Geneva: WHO, 2016b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09>. Acesso em: 3 mar. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Acesso em: 3 mar. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection**. Geneva: WHO, 2018a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>. Acesso em: Acesso em: 5 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 5 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **HIV and AIDS**. World Health Organization. 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?gclid=Cj0KCQjwoeemBhCfARIsADR2QCsnGppT9ttGOsmYZCN3IzsosfH1UKFh-Ta2IUEkDwIm-K05saquqIoaAvJFEALw_wcB Acesso em: 14 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Review of national treatment guidelines for sexually transmitted infections in the Western Pacific Region**. Geneva, 2018b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WPR-2018-DCD-004>. Acesso em: 9 jan. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363590/9789240052734-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 5 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (syphilis)**. Geneva: WHO, 2016c. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549714>. Acesso em: 27 nov. 2023.

PAREKH, B. *et al.* Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. **Clinical Microbiology Virus**. Washington, v. 32, n.1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00064-18>. Acesso em: 30 ago. 2023.

PEELING, R. *et al.* Syphilis. **Nature Reviews Disease Primers**. [S.l.], v. 3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>. Acesso em: 11 nov. 2023.

ROBB, M. L.; ANANWORANICH, J. Lessons from acute HIV infection. **Current opinion in HIV and AIDS**. [S.l.], v. 11, n. 6, p. 555-560, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000316>. Acesso em: 21 ago. 2023.

SAITTA, C.; POLLICINO, T.; RAIMONDO, G. Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. **Viruses**. Basiléia, v. 14, n. 7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14071504>. Acesso em: 4 out. 2023.

SHERARD, J. Gonorrhoea. **Medicine**. Oxford, v. 42, n. 6, p. 323-326, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.03.011>. Acesso em: 22 dez. 2023.

SOUTH AFRICA. National Department of Health. National Guidelines for the Management of Viral Hepatitis. África do Sul: National Department of Health, 2019. Disponível em: https://sahivsoc.org/Files/SA%20NDOH_Viral%20Hepatitis%20guidelines%20final.pdf. Acesso em: 16 jan. 2024.

SOUTH AFRICA. National Department of Health. **Sexually Transmitted Infections Management Guidelines 2018**. South Africa: National Department of Health, 2018. Disponível em: <https://www.health.gov.za/wp-content/uploads/2020/11/sti-guidelines-27-08-19.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2024.

SPEARMAN, W. C. *et al.* Hepatitis C. **The Lancet**. [S.l.], v. 394, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32320-7). Acesso em: 14 nov. 2023.

SU *et al.* Efficacy and safety of alogovirine versus efavirenz combination therapies with lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate for medication of treatment-naïve HIV-1-positive adults: week 48 results of a randomized controlled phase 3 clinical trial followed by an open-label setting until week 96. **The Lancet Regional Health - Western Pacific**. [S.l.], v. 36, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100769>. Acesso em: 14 fev. 2024.

TERRAULT, N. *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. **Hepatology**. United States, v. 67, n. 4, p. 1560-1599, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/04000/update_on_prevention,_diagnosis,_and_treatment_of.34.aspx. Acesso em: 21 jan. 2024.

TRÉPO, C.; CHAN, H. L. Y.; LOK, A.. Hepatitis B virus infection. **The Lancet**. [S.l.], v. 384, n. 9959, p. 2053-2063, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8). Acesso em: 4 out. 2023.

TUDDENHAM, S; HAMILL, M. M.; GHANEM, K. G. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. **JAMA**. Estados Unidos, v. 327, n. 2, p. 161-172, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23487>. Acesso em: 11 ago. 2023.

UNEMO, M. *et al.* 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. **International Journal of STD & AIDS**. [S.l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0956462420949126>. Acesso em: 12 jan. 2024.

WANG *et al.* Azvudine, A Novel Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Showed Good Drug Combination Features and Better Inhibition on Drug-Resistant Strains than Lamivudine *In Vitro*. **PLoS ONE**. [S.l.], v. 9, n. 8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105617>. Acesso em: 14 fev. 2024.

WILKINS, T.; SAMS, R.; CARPENTER, M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. **American Family Physician**. [S.l.], v. 99, n. 5, p. 314-323, 2019. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0301/p314.html>. Acesso em: 4 out. 2023.

YUEN, M.F. *et al.* Hepatitis B virus infection. **Nature Reviews Disease Primers**. [S.l.], v. 4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.35>. Acesso em: 8 out. 2023.

YOU, H. *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). **Journal of Clinical and Translational Hepatology**. [S.l.], v. 11, n. 6, p. 1425-1442, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00320>. Acesso em: 21 jan. 2024.

**ANEXO A – DOSAGENS DE ANTIRRETROVIRAIS RECOMENDADOS PELA OMS
(2016a) PARA ADULTOS E ADOLESCENTES**

Nome genérico	Dose
Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)	
Abacavir (ABC)	300 mg duas vezes ao dia ou 600 mg uma vez ao dia
Emtricitabina (FTC)	200 mg uma vez ao dia
Lamivudina (3TC)	150 mg duas vezes ao dia ou 300 mg uma vez ao dia
Zidovudina (AZT)	250-300 mg duas vezes ao dia
Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRNTs)	
Tenofovir (TDF)	300 mg uma vez ao dia
Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs)	
Efavirenz (EFV)	400-600 mg uma vez ao dia
Etravirina (ETV)	200 mg duas vezes ao dia
Neviparina (NVP)	200 mg uma vez ao dia por 14 dias, seguido de 200 mg duas vezes ao dia
Inibidores de proteases associados a ritonavir (IP/r)	
Atazanavir + ritonavir (ATV/r)	300 mg + 100 mg uma vez ao dia
Darunavir + ritonavir (DRV/r)	800 mg + 100 mg uma vez ao dia ^a ou 600 mg + 100 mg duas vezes ao dia ^b
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100mg duas vezes ao dia
	Considerações para indivíduos recebendo tratamento para tuberculose: Na presença de rifabutina, não é necessário ajuste de dose. Na presença de rifampicina, a dose ajustada de LPV/r: (LPV 800 mg + ritonavir 200 mg duas vezes ao dia ou LPV 400 mg + ritonavir 400 mg duas vezes ao dia) ou (saquinavir 400 mg + ritonavir 400 mg duas vezes ao dia), com monitoramento de dose.
Inibidores de integrase (INIs)	
Dolutegravir (DTG)	50 mg uma vez ao dia
Raltegravir (RAL)	400 mg duas vezes ao dia
Notas: ^a Para indivíduos sem uso prévio de inibidores de protease ^b Para indivíduos com uso prévio de inibidores de protease	