

CONCURSO PRÊMIO FARMACÊUTICO AUGUSTO STELLFELD

“FARMACÊUTICO É MAIS SAÚDE”

CRF-PR 2013

**O Farmacêutico Bioquímico e seu
papel na Assistência Farmacêutica: um
caso de infecção pelo HIV-2 em
Curitiba**

Autor: Fernando José Vicenzi

**O Farmacêutico Bioquímico e seu
papel na Assistência Farmacêutica: um
caso de infecção pelo HIV-2 em
Curitiba**

RESUMO:

O Farmacêutico Bioquímico não trabalha diretamente com o medicamento, no entanto promove a assistência farmacêutica uma vez que seu trabalho gera dados que contribuem de forma relevante para a elaboração de políticas de saúde e servem de suporte para o diagnóstico, monitoramento e terapia dos pacientes. O artigo a seguir descreve a importante participação do Farmacêutico Bioquímico na elucidação de um caso de infecção autóctone de HIV do tipo 2 em Curitiba, o primeiro oficialmente notificado. A correta identificação do HIV-2 envolvido nesse caso serve de alerta, pois impacta diretamente no tratamento e prognóstico do paciente, além de gerar preciosos dados epidemiológicos que podem complementar as ações do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, referência mundial no tratamento e atenção a AIDS.

INTRODUÇÃO:

Dentro do âmbito farmacêutico pouco se discute sobre a relação Assistência Farmacêutica/ Análises Clínicas. No nosso entender, apesar das análises clínicas não envolverem diretamente a seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição, controle da qualidade e utilização de medicamentos, o Farmacêutico que atua nas Análises Clínicas tem um importante papel na geração de dados epidemiológicos, que impactam diretamente na elaboração de Políticas de Saúde seja a nível institucional, municipal, estadual ou nacional. Além disso, o exercício farmacêutico nas Análises Clínicas gera dados laboratoriais que servem de suporte para o diagnóstico clínico, e início, alteração e controle terapêutico do paciente.

A Portaria 3916/ GM de 30 de outubro de 1998 define assistência farmacêutica como sendo o grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade (BRASIL, 1998). Se refletirmos sobre a definição acima fica muito clara a participação do Farmacêutico Bioquímico na assistência farmacêutica.

O quadro 1 nos mostra algumas ações do Farmacêutico Bioquímico e o seu respectivo efeito de assistência farmacêutica (SOARES, 2009).

Quadro 1. Ações praticadas pelo Farmacêutico Bioquímico com efeito direto sobre a Assistência Farmacêutica

AÇÃO PRATICADA	EFEITO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
Indicação de antimicrobianos, através do antibiograma, para resolução de infecções.	Otimização do tratamento.
Deteção de falha terapêutica de certo antimicrobiano através do antibiograma.	Alteração do tratamento; diminuição da pressão seletiva sobre população bacteriana.
Deteção de mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos.	Prevenção de surtos de infecção hospitalares por microrganismos multirresistentes, proteção aos antimicrobianos de uso restrito.
Avaliação de tempo e atividade de protrombina.	Ajuste de dose de anticoagulantes (heparina e cumarínicos).
Dosagem de lítio, carbamazepina, ácido valpróico, digoxina, etc.	Prevenção e tratamento de intoxicações.
Dosagem plasmática de ciclosporina, gentamicina, metotrexato.	Monitoramento terapêutico e prevenção de efeitos colaterais ao acúmulo de medicamentos.
Quantificação de Linfócitos CD4/ CD8 e Carga Viral do HIV.	Monitoramento do tratamento do paciente HIV positivo.
Genotipagem do HIV.	Deteção de falha terapêutica e alteração no tratamento do HIV, descrição dos tipos virais circulantes na região.
Dosagem de marcadores de função renal (creatinina, uréia).	Pré-requisito para administração de quimioterápicos oncológicos.
Dosagem de marcadores de função hepática (transaminases, gama-gt, bilirrubinas).	Monitoramento de tratamento com anti-fúngicos azólicos.
Dosagem dos parâmetros hematológicos, Ferro sérico e proteínas envolvidas no metabolismo do Ferro.	Monitoramento do tratamento com eritropoietina humana recombinante em pacientes anêmicos com insuficiência renal crônica.
Deteção de carga viral e marcadores sorológicos da hepatite B.	Monitoramento do tratamento da hepatite B tratada com interferon-alfa e lamivudina.
Dosagem de marcadores de função renal (creatinina, uréia).	Pré-requisito para administração de quimioterápicos oncológicos.
Dosagem de marcadores de função hepática (transaminases, gama-gt, bilirrubinas).	Monitoramento de tratamento com anti-fúngicos azólicos.
Dosagem dos parâmetros hematológicos, Ferro sérico e proteínas envolvidas no metabolismo do Ferro.	Monitoramento do tratamento com eritropoietina humana recombinante em pacientes anêmicos com insuficiência renal crônica.
Deteção de carga viral e marcadores sorológicos da hepatite B.	Monitoramento do tratamento da hepatite B tratada com interferon-alfa e lamivudina.

O quadro acima apresenta apenas algumas das diversas situações em que o Farmacêutico Bioquímico participa da assistência farmacêutica. Em diversos outros

momentos é o Farmacêutico Bioquímico que alerta sobre situações não suspeitadas durante a avaliação clínica ou tratamento do paciente. Esse artigo tem como objetivo apresentar um caso onde o Farmacêutico Bioquímico teve papel relevante na identificação de um caso de transmissão autóctone do HIV tipo 2 em Curitiba, até o momento o primeiro caso oficialmente notificado.

HIV E A IDENTIFICAÇÃO LABORATORIAL

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma das consequências da infecção humana pelo vírus HIV, um retrovírus do gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae*. A taxa de mutação elevada do HIV resulta em uma variabilidade genética que traz inconveniente e problemas nas áreas do diagnóstico, monitoramento e tratamento das infecções por HIV (REQUEJO, 2006). O conhecimento preciso dos tipos e variantes genéticas do HIV circulante permite desenvolver e implantar políticas de saúde pública mais eficazes, aperfeiçoando o diagnóstico, monitoramento e tratamento da infecção segundo a variante genética predominante na população assistida, uma vez que a patogenicidade e a transmissibilidade são diferentes entre os tipos de HIV (HIGHTOWER & KALLAS, 2003).

O HIV se distribui globalmente, no entanto, quando se avalia a distribuição segundo o tipo de HIV envolvido, é bem clara a concentração de cada tipo de vírus em determinadas áreas. O HIV-1 é o principal agente de infecção mundial e a ocorrência de HIV-2 concentra-se na África Ocidental e África Central, porém, inúmeros casos de HIV-2 circulando fora dessas regiões são apresentados pela literatura especializada no tema. O HIV-1 é classificado em três grupos distintos: M (*major*), O (*outlier*) e N (*new*), ficando a cargo do grupo M a responsabilidade pela pandemia mundial do HIV. Este grupo é composto por 11 subtipos, classificados de A a K. O grupo O representa menos de 10% das infecções mundiais, sendo endêmico em Camarões, Gabão, Nigéria e Guiné-Equatorial (REQUEJO, 2006).

O HIV-2 também apresenta variantes que são classificadas em cinco subtipos nomeados de A a E (REQUEJO, 2006). O HIV-2 é prevalente em países da África Ocidental, como Senegal, Guiné, Gâmbia e Cabo Verde, sendo a principal causa de

AIDS na Guiné-Bissau onde o subtipo A é prevalente, enquanto que o HIV-2 subtipo B predomina na Costa do Marfim (HIGHTOWER & KALLAS, 2003; MAUEIA *et al*, 2011). No Brasil, o HIV predominante é o HIV-1 subtipo B, seguido dos subtipos F e C, com baixa incidência do subtipo D (REQUEJO, 2006). Casos isolados de infecção por HIV-2 têm sido identificados fora da África, como na Europa, Ásia e Américas, estando esses casos epidemiologicamente ligados à África Ocidental (HIGHTOWER & KALLAS, 2003; DIAZ *et al*, 2012, MAUEIA *et al*, 2011).

Atualmente em nosso país, o diagnóstico laboratorial do HIV é regido pela portaria MS 151 de 2009, a qual estabelece que as amostras suspeitas devam ser submetidas a duas etapas laboratoriais, sendo que os reagentes utilizados na etapa I devem ser capazes de detectar anticorpos contra o HIV-1 e HIV-2. Com relação à etapa II, ou etapa confirmatória, a portaria 151 não obriga que sejam utilizados reagentes que discriminem entre o HIV-1 e HIV-2 (BRASIL, 2009), criando assim um desafio para a diferenciação laboratorial do HIV-2 em nosso país, já que os testes disponíveis sofrem reação cruzada entre os anticorpos dos dois tipos de HIV (MAUEIA *et al*, 2011).

Outro problema que os laboratórios de saúde pública enfrentam diz respeito ao monitoramento do paciente com HIV-2, já que a metodologia atualmente utilizada por esses laboratórios para a quantificação da carga viral do HIV não é capaz de detectar o HIV-2, situação que não permite excluir a suspeita de infecção em casos de carga viral indetectável e atrapalha a conduta para determinar o início ou modificação da terapia antiretroviral desses pacientes (AGUIAR, 2010).

De acordo com o Relatório Global UNAIDS 2013, aproximadamente 35 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo, sendo que 50% desconhecem seu estado sorológico (UNAIDS, 2013). O último boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde aponta uma média de 36 mil novos casos de infecção pelo HIV por ano em nosso país, com aproximadamente 11,5 mil óbitos/ ano em decorrência da AIDS (BRASIL, 2013c). No entanto não existem dados oficiais que diferenciem os portadores de HIV-1 e HIV-2 em nosso país.

Sabendo que: primeiro, os protocolos terapêuticos antiretrovirais utilizados no tratamento de infecções pelo HIV-1 e pelo HIV-2 não são os mesmos (DIAZ *et al*, 2012; AGUIAR, 2010); segundo, que apenas em 2012, 313.000 pessoas vivendo com HIV/ AIDS (PVHA) receberam medicamentos antiretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2013c); terceiro, o Brasil é um país continente onde há

um ineficiente controle de fluxo migratório através de suas largas fronteiras; quarto, a cada ano o turismo internacional introduz temporariamente cerca de 5 milhões de estrangeiros em nosso país, destes aproximadamente 90 mil provenientes do continente africano (BRASIL, 2013b); e quinto, o Brasil faz parte do “circuito” internacional de turismo sexual (DIAS FILHO, 2013), fica claramente desenhado um cenário de exposição aos diferentes tipos e subtipos virais do HIV no Brasil, o que deveria sinalizar para uma complementação das estratégias adotadas pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde no que diz respeito ao diagnóstico, monitoramento e tratamento das PVHA, uma vez que todas as estratégias do Ministério da Saúde para diagnóstico, monitoramento e tratamento são voltadas para o HIV tipo 1.

Os medicamentos recomendados para iniciar a TARV pertencem a três classes: Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN/ ITRNt), Inibidores da Transcriptase Reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e Inibidores da protease reforçados com ritonavir (IP/r). A terapia inicial preferencial no Brasil, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/ AIDS do Ministério da Saúde, é a combinação de 3 antiretrovirais, sendo 2 ITRN/ ITRNt + ITRNN. Os ITRNN utilizados nessa combinação em nosso país são efavirenz e nevirapina (BRASIL, 2013a), ambos ineficazes no combate ao HIV-2, o qual apresenta altos níveis de resistência a ambos ITRNN (WITVROUW *et al*, 2004), o que nos mostra que o diagnóstico do HIV-2 tem importante implicação na escolha do tratamento antirretroviral (MAUEIA *et al*, 2011).

APRESENTAÇÃO DO CASO:

O paciente JAG (sexo masculino, 35 anos, natural da Guiné-Bissau, residente no Brasil desde 2003, procurou a unidade básica de saúde (UBS) próxima de sua residência em Curitiba, alegando certa preocupação com seu estado de saúde uma vez que sua parceira, DFP (sexo feminino, 25 anos, brasileira) a qual ao realizar exames de rotina foi caracterizada sorologicamente como “Indeterminada para o

HIV”. JAG alega ter realizado sorologia para HIV antes de deixar a Guiné-Bissau, teste que resultou como “Não Reagente” na época.

O médico assistente da UBS solicitou então o teste para HIV de JAG o qual teve como resultado da etapa I (eletroquimioluminescência), em 07/11/2012, um *index* de 84,86 e a etapa II (imunoblot rápido (IBR)) do diagnóstico laboratorial detectou a presença de anticorpos anti-gp36 e anti-p24, mesmo na amostra diluída 100 vezes, indicando um caso de infecção por HIV-2, segundo a interpretação do fabricante do teste. Conforme recomendação da portaria MS 151/2009, uma segunda amostra de JAG foi solicitada e submetida à etapa I do diagnóstico laboratorial do HIV, em 26/11/2012, a qual resultou num *index* de 92,72, confirmando a infecção pelo HIV. Apesar da portaria 151 não recomendar, essa segunda amostra também foi submetida ao IBR resultando no mesmo padrão da primeira amostra, ou seja, presença de anticorpos anti-gp36 e anti-p24, com amostra diluída 100 vezes, reforçando assim a suspeita de uma infecção por HIV-2. De posse dos resultados laboratoriais e por se tratar de um caso atípico, contradizendo os dados epidemiológicos de Curitiba, o Farmacêutico-Bioquímico do LMC entrou em contato com o médico solicitante dos exames, ocasião na qual este informou a naturalidade de JAG, Guiné-Bissau, e os motivos que o levaram a primeira consulta. A amostra de JAG foi recuperada do banco de soros do laboratório e enviada ao Laboratório de Virologia Molecular da UFRJ para caracterização do vírus, o qual confirmou se tratar de HIV-2. Com esse resultado, o Farmacêutico-Bioquímico entrou em contato com a UBS solicitando a busca ativa da parceira de JAG com o intuito de elucidar o resultado “Indeterminado” de DFP que havia desencadeado esse caso, e realizou uma análise retrospectiva dos resultados de amostras anteriores da paciente DFP e constatou exames de contagem de linfócitos CD4/CD8 normais (CD4: 1427 cel/uL, CD8: 530 cel/uL e CD4/CD8: 2,69), quantificação de carga viral indetectável em 08/10/2012, com sorologia “Indeterminada para HIV”(etapa I: *index* de 491,50 e etapa II: Western Blot Indeterminado). A fim de esclarecer esses resultados inconclusivos, alíquotas das amostras da paciente, recuperadas do banco de soros, também foram enviadas ao Laboratório de Virologia Molecular da UFRJ para investigação de HIV-2. DFP foi reconvocada para coleta de novas amostras que foram ressubmetidas aos testes laboratoriais convencionais e específicos para HIV-2 confirmando seu estado sorológico reagente para o HIV-2, esses resultados são apresentados abaixo.

JAM e DFP foram encaminhados ao serviço especializado e estão sendo acompanhados por um infectologista para conduta frente à infecção pelo HIV-2.

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO HIV, segundo portaria MS 151/ 2009:

Etapa I - HIV combi PT (Eletroquimioluminescência)

PACIENTE	INDEX 1ª amostra	INDEX 2ª amostra	INTERPRETAÇÃO
JAG	84,86	92,72	REAGENTE p/ HIV
DFP	858	1066	REAGENTE p/ HIV

Etapa II - DPP HIV 1/2 Bio-Manguinhos (Imunoblot Rápido)

PACIENTE	PADRÃO DE REATIVIDADE	INTERPRETAÇÃO
JAG	(dil. 1:100) anti-p24 e anti-gp36	REAGENTE p/ HIV
DFP	(dil. 1:100) anti-p24 e anti-gp36	REAGENTE p/ HIV

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO HIV TIPO 2, protocolo do Laboratório de Virologia Molecular da UFRJ:

Vironostika HIV Uni-Form II Plus (Biomerieux by, Holanda)

PACIENTE	DENSIDADE ÓPTICA	LIMIAR DO TESTE	INTERPRETAÇÃO
JAG	2,901	0,316	REAGENTE
DFP	2,359	0,141	REAGENTE

INNO-LIA I/II Score (Innogenetics NV, Bélgica)

PACIENTE	PADRÃO REATIVIDADE HIV-1	PADRÃO REATIVIDADE HIV-2	INTERPRETAÇÃO
JAG	p24, p31	gp36, gp105	REAG. p/ HIV-2
DFP	p17, p24, p31	gp36, gp105	REAG. p/ HIV-2

Pep-EIE HIV-1/HIV-2 (teste experimental, para uso em pesquisa)

PACIENTE	Cut off	LIMIAR DO TESTE	INTEPRETAÇÃO
JAG	HIV-1 0,101	0,5	NÃO REAGENTE
	HIV-2 2,755	0,5	REAGENTE
DFP	HIV-1 0,252	0,5	NÃO REAGENTE
	HIV-2 2,455	0,5	REAGENTE

PACIENTE	CONTROLE	s-HIV-1 (DO)	s-HIV-1 (%Inib)	s-HIV-2 (DO)	s-HIV-2 (%Inib)	INTEPRETAÇÃO
JAG	2,76	2,76	0,00%	0,648	76,50%	REAG. p/ HIV-2
DFP	2,217	2,267	0,00%	0,12	95,00%	REAG. P/ HIV-2

CONCLUSÃO

O Farmacêutico-Bioquímico promove saúde a partir de suas análises laboratoriais, muitas vezes através de achados e evidências não suspeitadas ou cogitadas pela avaliação clínica. Os estados patológicos que não apresentam sintomas patognomônicos só podem ser elucidados através da análise conjunta dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, e é nesse ponto que o Farmacêutico-Bioquímico atua como indivíduo de uma equipe multidisciplinar, seja para prestar assistência ao paciente ou para integrar um comitê técnico de elaboração de políticas de saúde.

No caso apresentado, a perspicácia de observar resultados que fogem ao padrão, somado à sede de elucidação desse resultado incomum resultou em uma reação em cadeia multiprofissional desencadeada pelo Farmacêutico: a análise laboratorial do Farmacêutico-Bioquímico levou a uma discussão sobre o caso com o médico da família que atendeu JAG, resultando no acionamento da equipe de assistência da UBS a qual iniciou a busca ativa pelos pacientes, JAG e DFP, para reavaliação e coleta de amostras de sangue para elucidação dos resultados, as quais foram enviadas para o laboratório de referência no assunto que confirmaram se tratar de um caso de infecção pelo HIV-2, o que levou a readequação do tratamento dos pacientes envolvidos.

O trabalho apresentado acima mostra a importância do rastreamento e monitoramento das infecções pelo HIV-2 em nosso país, com o objetivo de oferecer um tratamento adequado e eficaz aos pacientes portadores de HIV-2, além de preservar e aperfeiçoar as ações do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, o qual é referência mundial no tratamento e atenção a AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis.

REFERÊNCIAS:

AGUIAR, R. IOC identifica casos de coinfeção por HIV-1 e HIV-2 no Brasil. **Comunicação/ Instituto Oswaldo Cruz**. Ago. 2010. Disponível em:

<<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=941&sid=32>>. Acesso em: 27 Nov. 2013.

BRASIL. Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Ministério de Estado da Saúde, Brasília, DF, 10 nov. 1998. n. 215-E, Seção 1, p. 18-22.

BRASIL. Portaria SVS/ MS nº151, de 14 de outubro de 2009. Agiliza e amplia normas para realização de testes anti-HIV. **Diário Oficial da União**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, 16 out. 2009. n. 198, Seção 1, p. 40-44.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/ AIDS**. Brasília, DF, 2013a.

BRASIL. Ministério do Turismo. **Estatísticas Básicas de Turismo. Dados e Fatos: Estudos, pesquisas e dados sobre o setor de Turismo**, Brasília, nov. 2013. Disponível em: <http://www.dadosefatos.turismo.gov.br/dadosefatos/estatisticas_indicadores/estatisticas_basicas_turismo/>. Acesso em: 22 nov. 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS**. Brasília, DF, ano I. n. 1. out. 2013c.

DIAS FILHO, A.J. O Turismo Sexual no Brasil e a Questão da Identidade. **Portal das Ciências Sociais Brasileiras**, São Paulo, nov. 2013. Disponível em:<http://www.anpocs.org/portal/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=4474&Itemid=317>. Acesso em: 22 nov. 2013.

DIAZ, D.F.; ORTIZ, E.; MARTIN, D.; NIBOT, C.; RIZO,A.; SILVA, E. HIV-2 Antibody Detection after Indeterminate or Negative HIV-1 Western Blot in Cuba, 2005–2008. **MEDICC Review**, v.14, n. 1, p. 25-29, Jan. 2012.

HIGHTOWER, M.; KALLAS, E.G. Diagnosis, Antiretroviral Therapy, and Emergence of Resistance to Antiretroviral Agents in HIV-2 Infection: a Review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 7-15, 2003.

MAUEIA, C.; COSTA, D.; MEGGI, B.; ISMAEL, N.; WALLE,C.; CURVO,R.; ABREU, C.; BHATT, N.; TANURI, A.; JANI, I.V.; FERREIRA JR, O.C. Frequency of human immunodeficiency virus type-2 in hiv infected patients in Maputo City, Mozambique. **Virology Journal**, v.8, n. 408, 2011.

REQUEJO, H.I.Z. Worldwide molecular epidemiology of HIV. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 331-345, 2006.

SOARES, J.F.T. O Papel das Análises Clínicas na Assistência Farmacêutica. **Pfarma Portal Farmacêutico**. Jul. 2009. Disponível em: <<http://pfarma.com.br/farmacutico-bioquimico/149-o-papel-das-analises-clinicas-na-assistencia-farmacutica.html>> Acesso em: 19 nov. 2013.

UNAIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013**. Genebra: UNAIDS. 2013.

WITVROUW, M.; PANNECOUQUE, C; SWITZER, W.M.; FOLKS, T.M.; DE CLERCQ, E.; HENEINE, W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and post exposure prophylaxis. **Antiviral Therapy**, Londres, v. 9, n. 1, p. 57-65, Feb. 2004.