

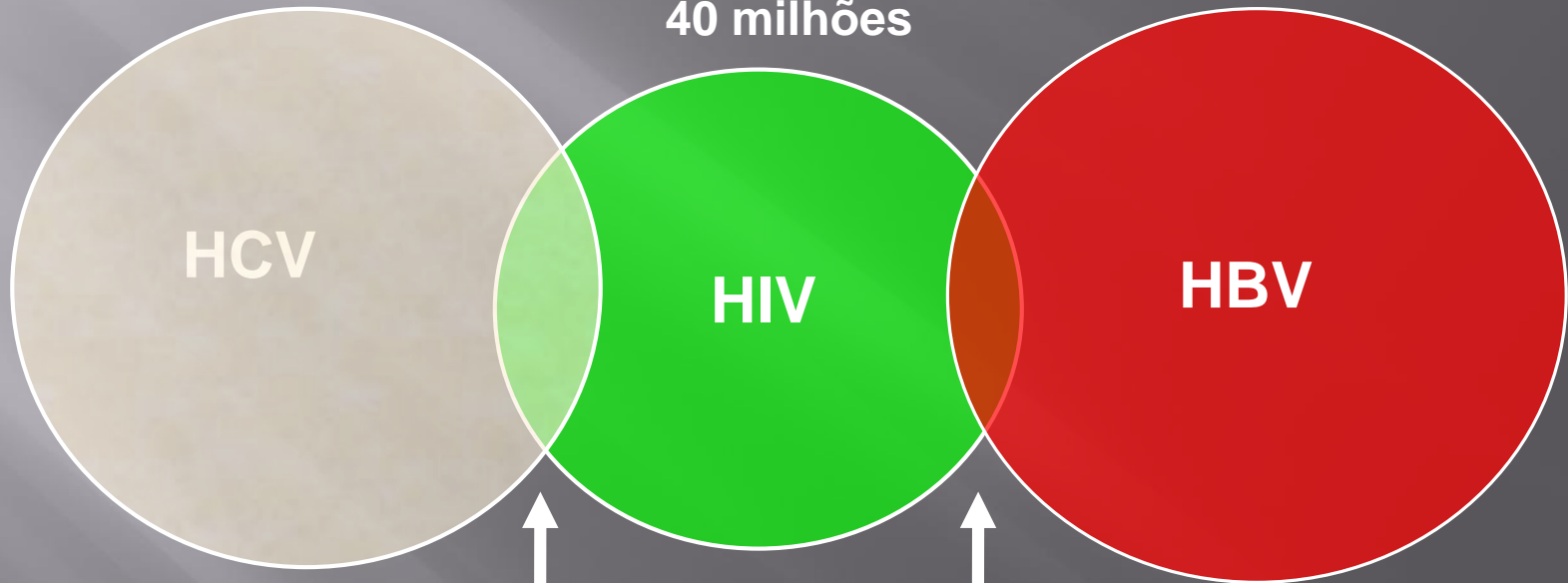
# TRATAMENTO DE HCV E HBV CO-INFECÇÃO HIV

# Distribuição Global da Infecção pelo HIV / HCV / HBV

170 milhões

350 milhões

40 milhões



HCV

HIV

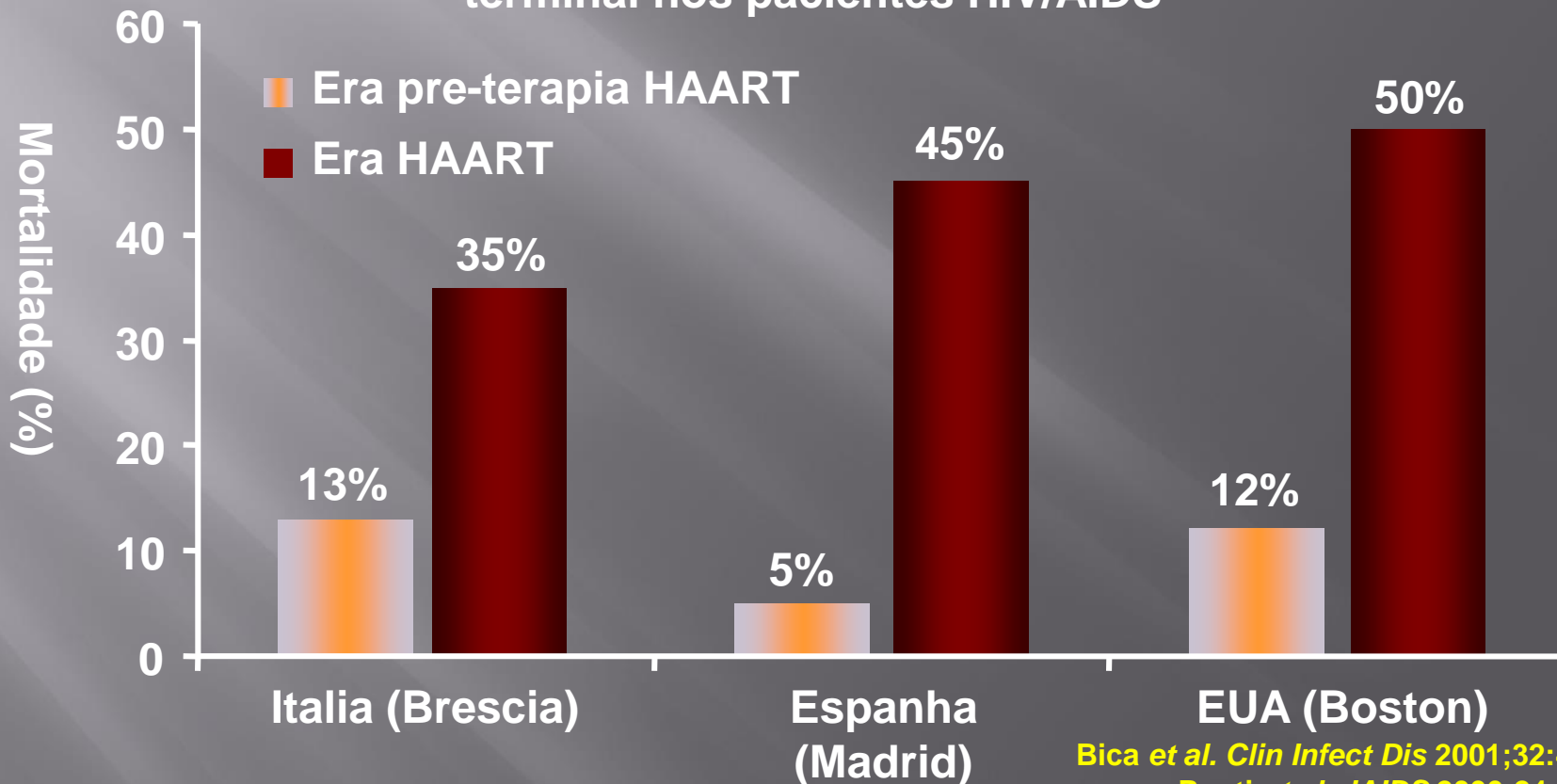
HBV

10 milhões

3,5 milhões c/ HBsAg+

# Doença hepática tem se apresentado como uma das maiores causas de óbito na era da terapia antiretroviral potente

Mortalidade percentual por doença hepática terminal nos pacientes HIV/AIDS



*Bica et al. Clin Infect Dis 2001;32:492-497*

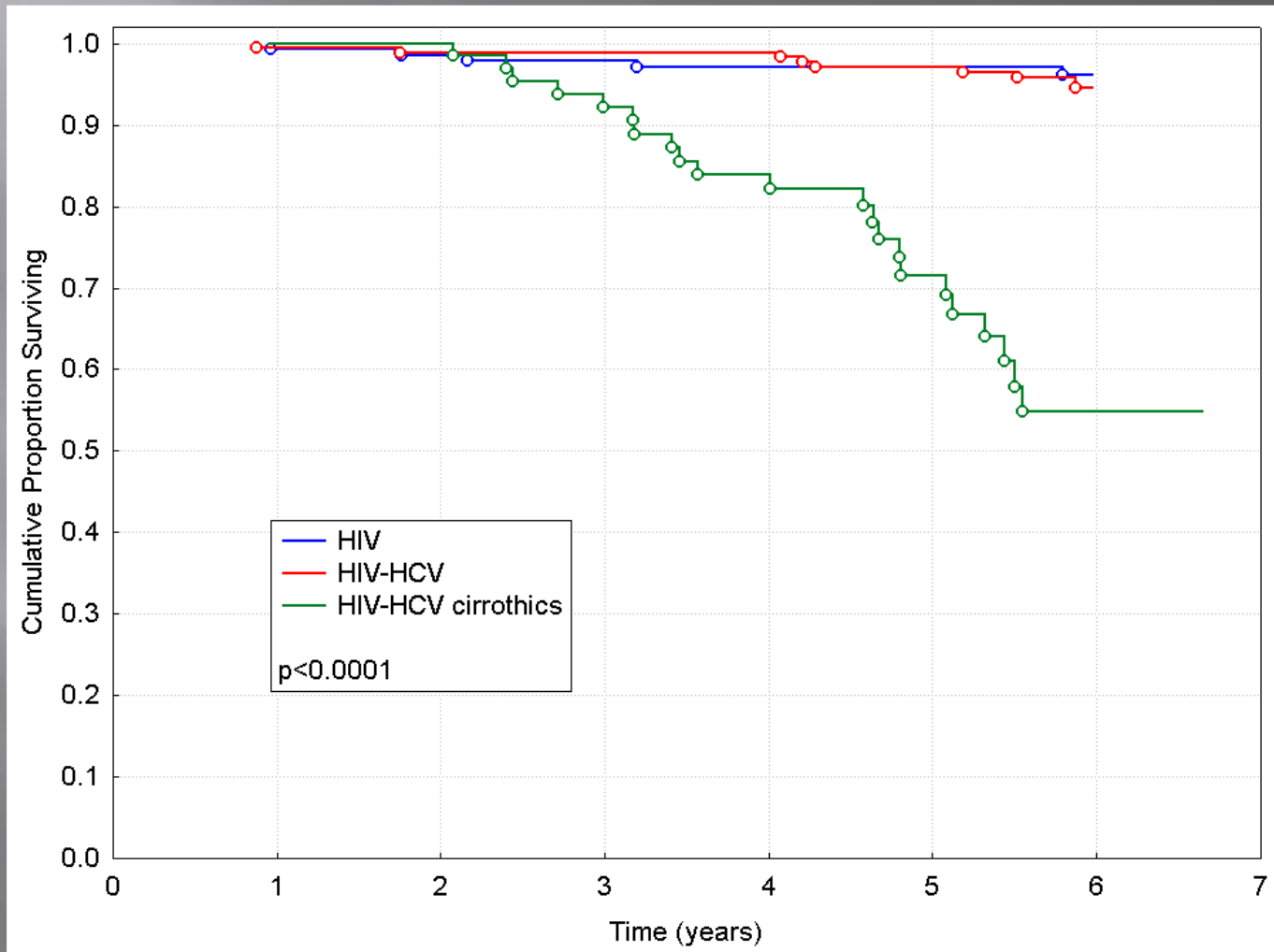
*Puoti et al. JAIDS 2000;24:211-217*

*Soriano et al. Eur J Epidemiol 1999;15:1-4*

*Soriano et al. PRN Notebook 2002;7:10-15*

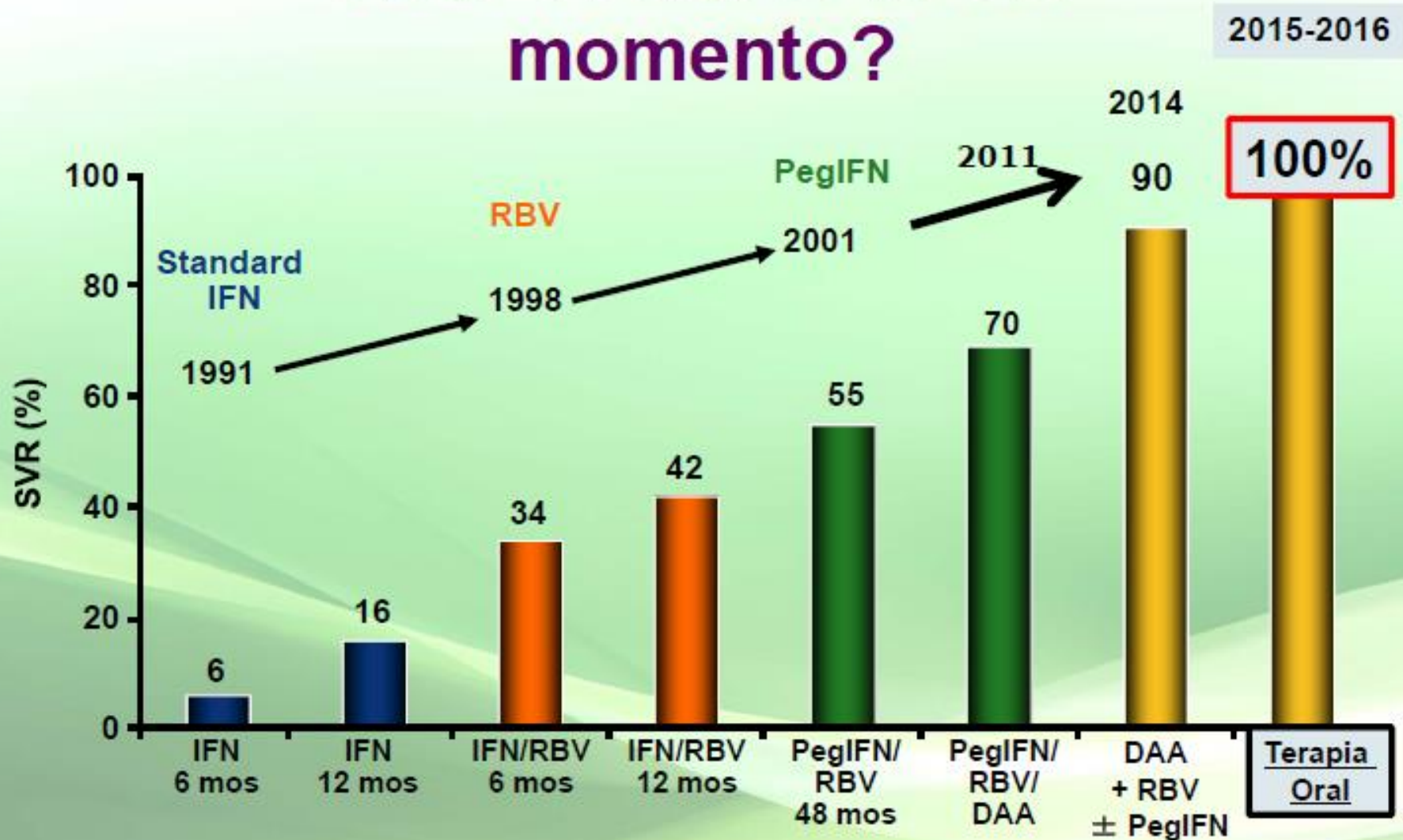
*Martin-Carbonero et al. AIDS Res Human Retrovirus 2001;17:1467-1471*

# Índice de mortalidade HIV monoinfectado e coinfectado HCV em relação ao grau de fibrose

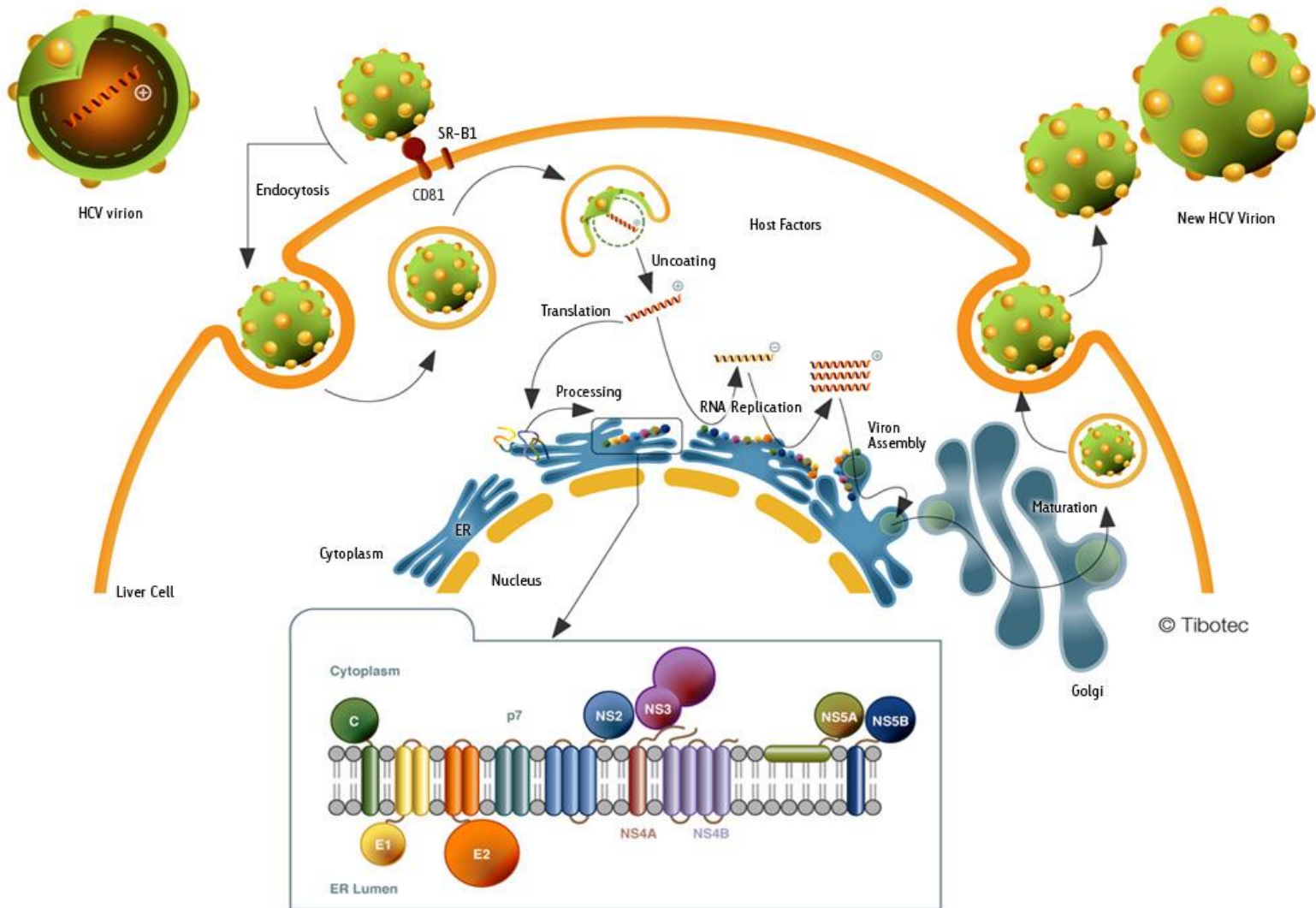


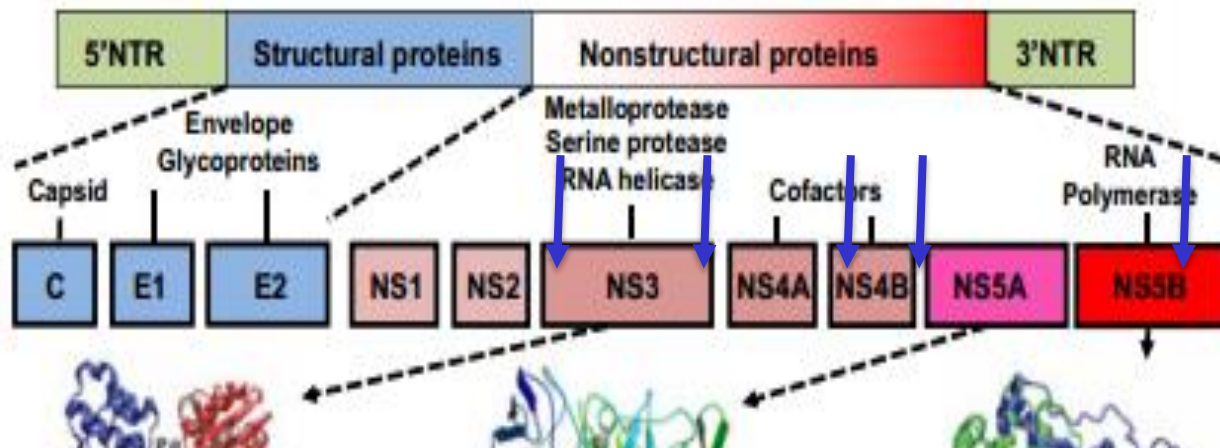
# TRATAMENTO HEPATITE C

# Onde estamos nesse momento?



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.





**Table 1.** General characteristics of different classes of DAA

	Direct Active Antiviral					
	PI, 1st Generation	PI, 2nd Generation	NS5A Inhibitors, 1st Generation	NS5A Inhibitors, 2nd Generation	NS5B Nucleoside Inhibitors	NS5B Non Nucleoside Inhibitors
Efficacy	●	●	●	●	●	●
Resistance Profile	●	●	●	●	●	●
Pangenotypic Efficacy	●	●	●	●	●	●
Adverse events	●	●	●	●	●	●
Drug-drug interactions	●	●	●	●	●	●

● Good profile   ● Average profile   ● Least favorable profile



Polymerase Inhibitors	
Nucs	Non-Nucs
Sofosbuvir	ABT-333
VX-135	Deleobuvir
IDX-20963	BMS-
791325	
ACH-3422	PPI-383
	GS-9669
	TMC-647055

**Fig. 1.** Hepatitis C Virus (HCV) RNA genome serves as a template for viral replication and as a viral messenger RNA (mRNA) for protein synthesis. The HCV RNA genome is cleaved by proteases, and the resulting fragments are essential for HCV replication and are therefore potential drug discovery targets.

HCV RNA genome serves as a template for viral replication and as a viral messenger RNA (mRNA) for protein synthesis. The HCV RNA genome is cleaved by proteases, and the resulting fragments are essential for HCV replication and are therefore potential drug discovery targets.



PROTOCOLO CLINICO E DIRETRIZES  
TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL  
E COINFECÇÕES

2015

# INDICAÇÃO DE TRATAMENTO HCV

- **Coinfecção com o HIV, independentemente do grau de fibrose hepática**

# INFECÇÃO AGUDA PELO HCV NA COINFECÇÃO HIV

De forma geral, o esquema recomendado para o tratamento da hepatite aguda C em pacientes coinfectados pelo HIV é o uso de interferon peguilado (PEG-IFN) associado à RBV durante 24 semanas: PEG-IFN alfa-2a, 180 mcg, SC, 1 vez por semana ou PEG-IFN alfa-2b, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana, ambos associados a RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas).

# TRATAMENTO HEPATITE CRÔNICA HCV -HIV

<b>Genótipo 1</b>	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Tempo</b>
Monoinfecção HCV	<i>Sofosbuvir + simeprevir*</i>	<i>12 semanas</i>
Monoinfecção HCV	<i>Sofosbuvir + daclatasvir*</i>	<i>12 semanas</i>
Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com BOC/TEL ou coinfecção HIV/HCV	<i>Sofosbuvir + daclatasvir*</i>	<i>24 semanas</i>

<b>Genótipo 2</b>	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Tempo</b>
Único	<i>Sofosbuvir + ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>

<b>Genótipo 3</b>	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Tempo</b>
<i>PR autorizado</i>	<i>Sofosbuvir + PR</i>	<i>12 semanas</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Tempo</b>
<i>PR autorizado</i>	<i>Daclatasvir + PEG-IFN + ribavirina</i>	<i>24 semanas (TGR)</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

**Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV antiretroviral**

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir	.	.	.	.	.
	Didanosine	.	.	.	.	.
	Emtricitabine	.	.	.	.	.
	Lamivudine	.	.	.	.	.
	Stavudine	.	.	.	.	.
	Tenofovir	.	.	.	.	.
	Zidovudine	.	.	.	.	.
NNRTIs	Efavirenz	.	.	.	*	.
	Etravirine	.	.	.	.	.
	Nevirapine	.	.	.	.	.
	Rilpivirine	.	.	.	*	.
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	.	.	.	*	.
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Fosamprenavir	.	.	.	*	.
	Lopinavir	.	.	.	*	.
	Saquinavir	.	.	.	*	.
Entry/ Integrase inhibitors	Dolutegravir	.	.	.	.	.
	Elvitegravir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Maraviroc	.	.	.	.	.
	Raltegravir	.	.	.	.	.

DACLATASVIR: 90MG

EFAVIRENZ,ETRAVIRINA E  
NEVIRAPINA

DACLATASVIR: 30MG

ATAZANAVIR/RITONAVIR

DACLATASVIR: 60MG

ATAZANAVIR

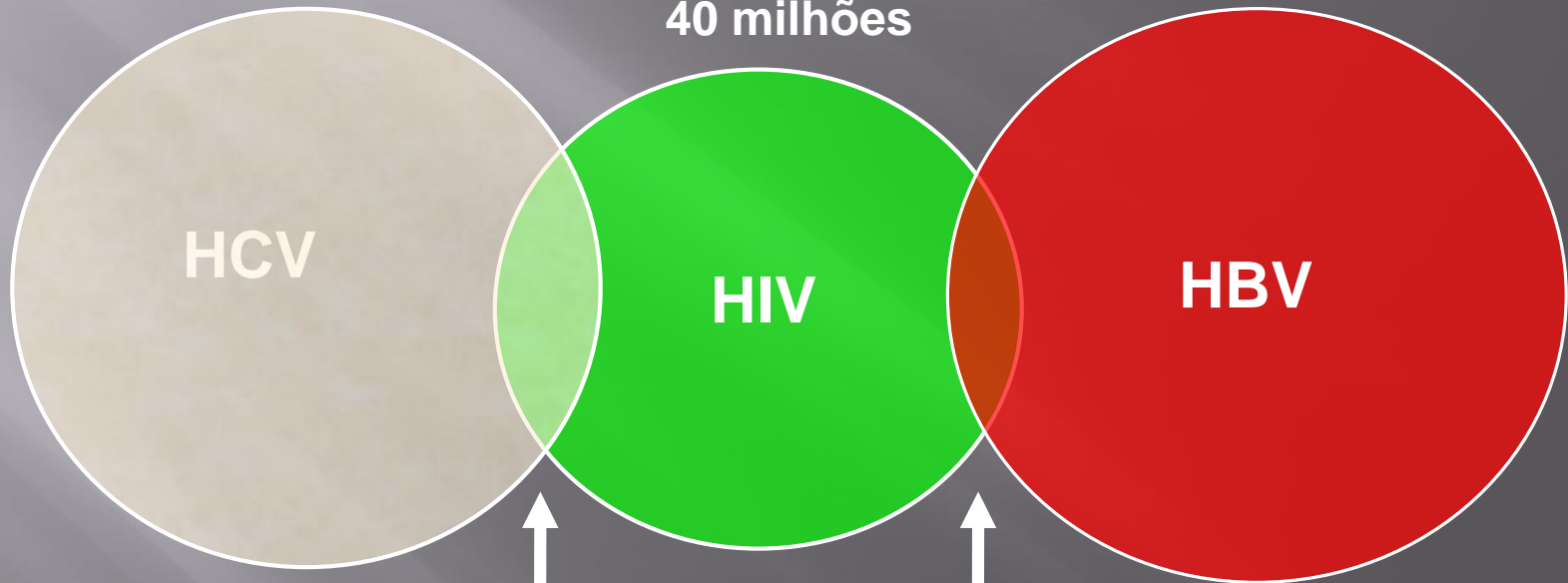
# TRATAMENTO COINFECCÃO HBV- HIV

# Distribuição Global da Infecção pelo HIV / HCV / HBV

170 milhões

350 milhões

40 milhões



10 milhões

3,5 milhões c/ HBsAg+



# HEPATITE B: IMPORTÂNCIA

- 350 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo HBV
- 2 bilhões com evidência sorológica de infecção passada ou presente
- 5 a 10% dos portadores de HIV

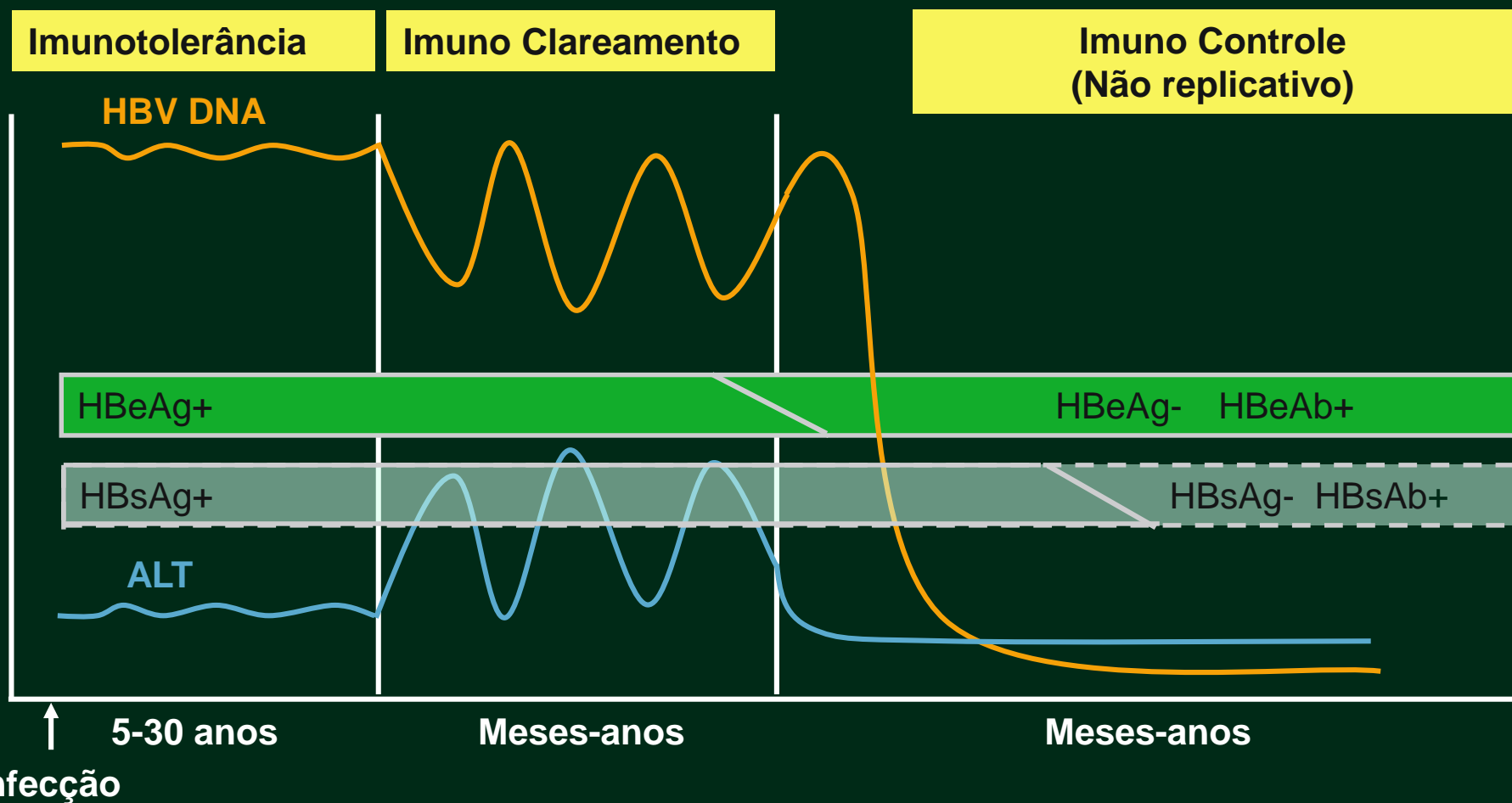
# INFLUÊNCIA DO HIV SOBRE HBV

- Doença aguda----- 5 a 6 vezes > chance de cronificar
- TARV e níveis indetectáveis do HIV estão associados a maior taxa de aparecimento de anticorpos anti-HBe e/ou anti Hbs
- Síndrome reconstituição imune aumenta lesão necroinflamatória

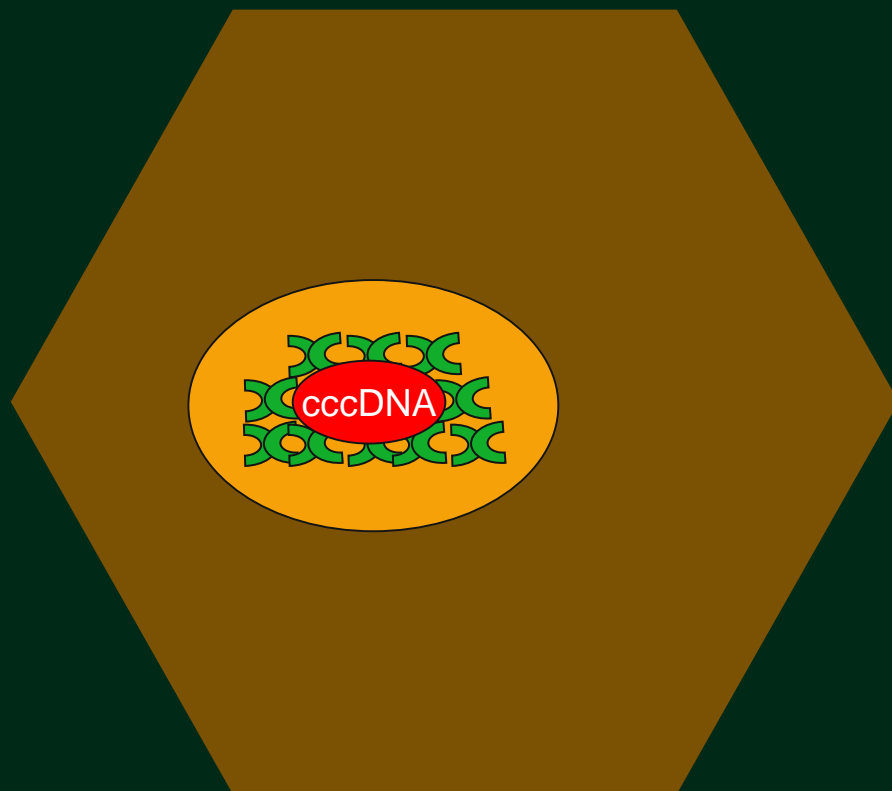
# INFLUÊNCIA DO HIV SOBRE HBV

- Rápida progressão da doença hepática
- Aumento do risco de mortalidade relacionada com o fígado.
- Maior risco de hepatotoxicidade relacionados com HAART
- Pior resposta do VHB ao tratamento com interferon alfa □

# HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO HBV

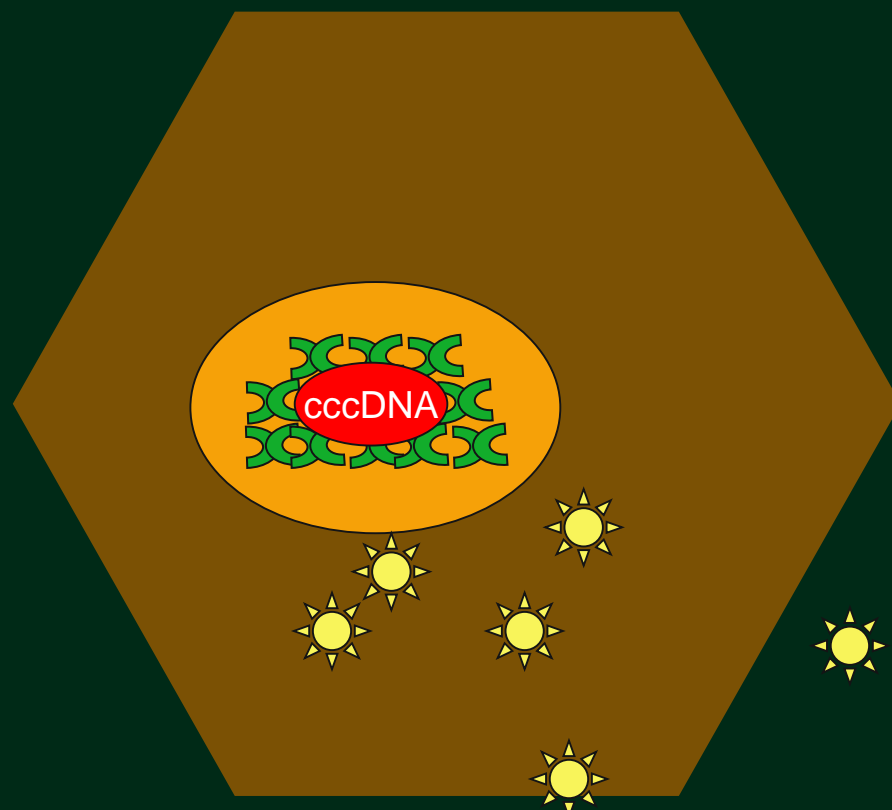


# Infecção resolvida?



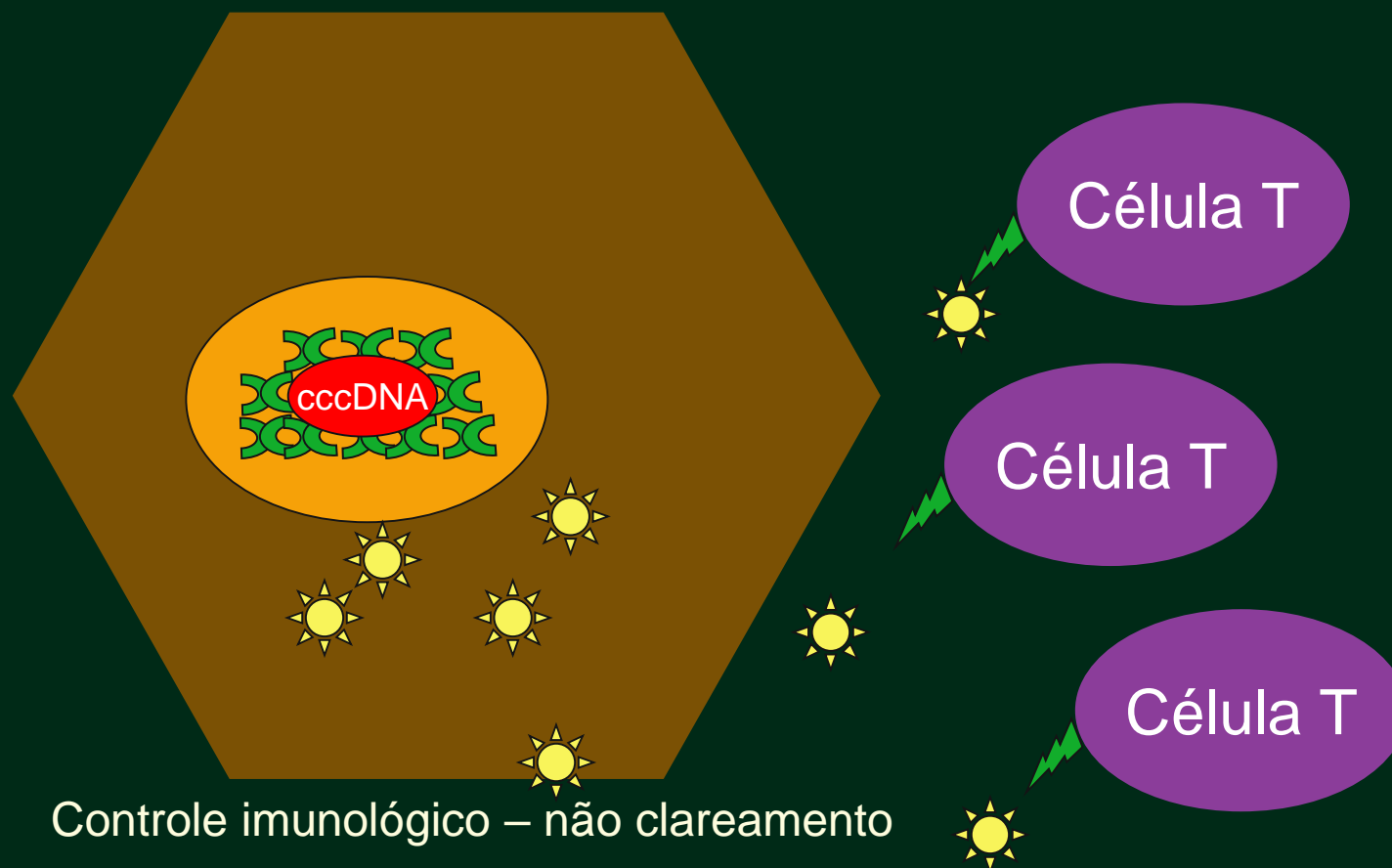
- “Infecção Resolvida” — presença de HBV DNA no fígado

# Infecção resolvida?



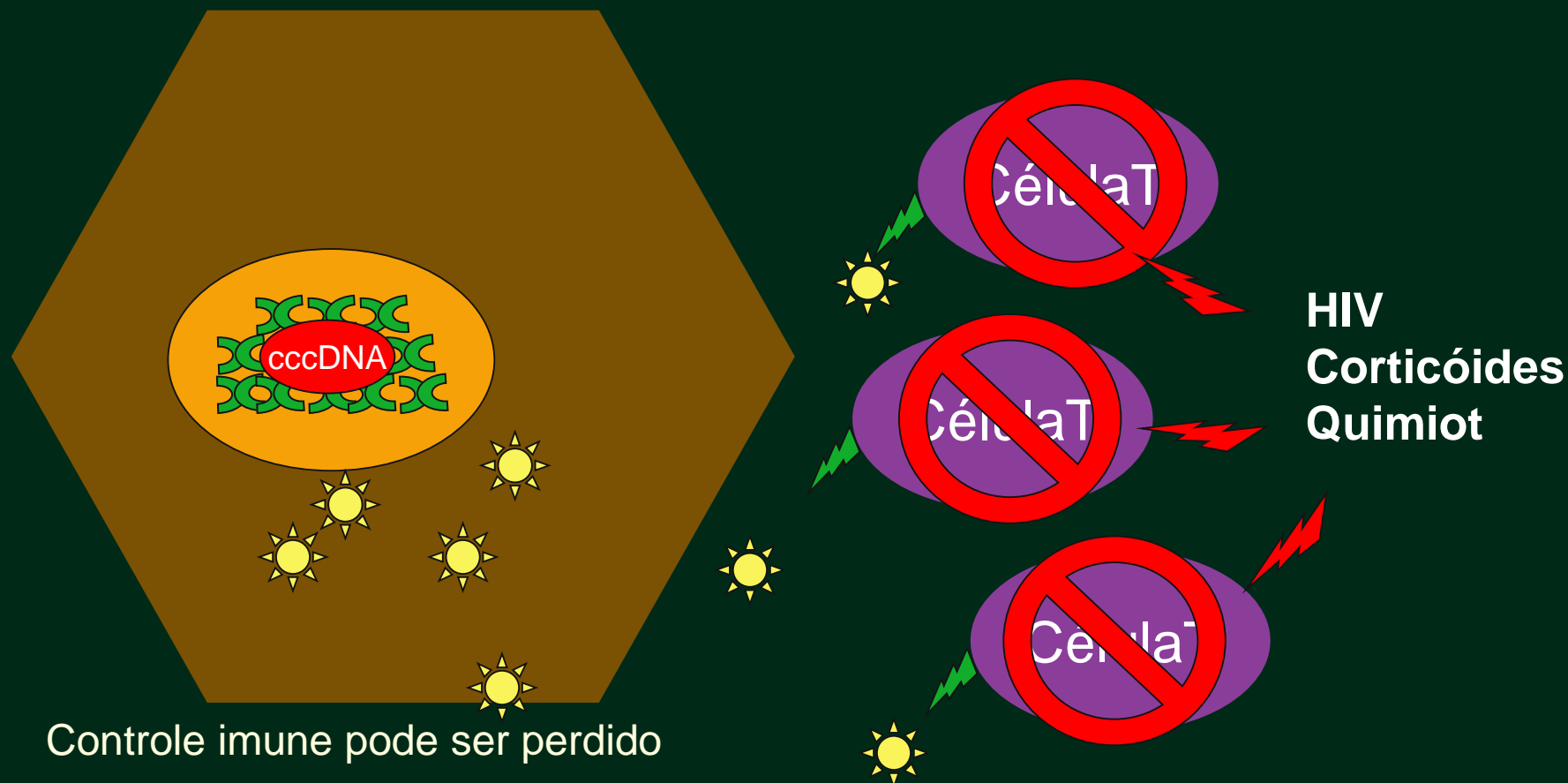
- Controle imunológico
- “Infecção Resolvida” — presença de HBV DNA no fígado

# Infecção resolvida?



- Controle imunológico – não clareamento
- “HBV Resolvido” — presença de HBV DNA no fígado

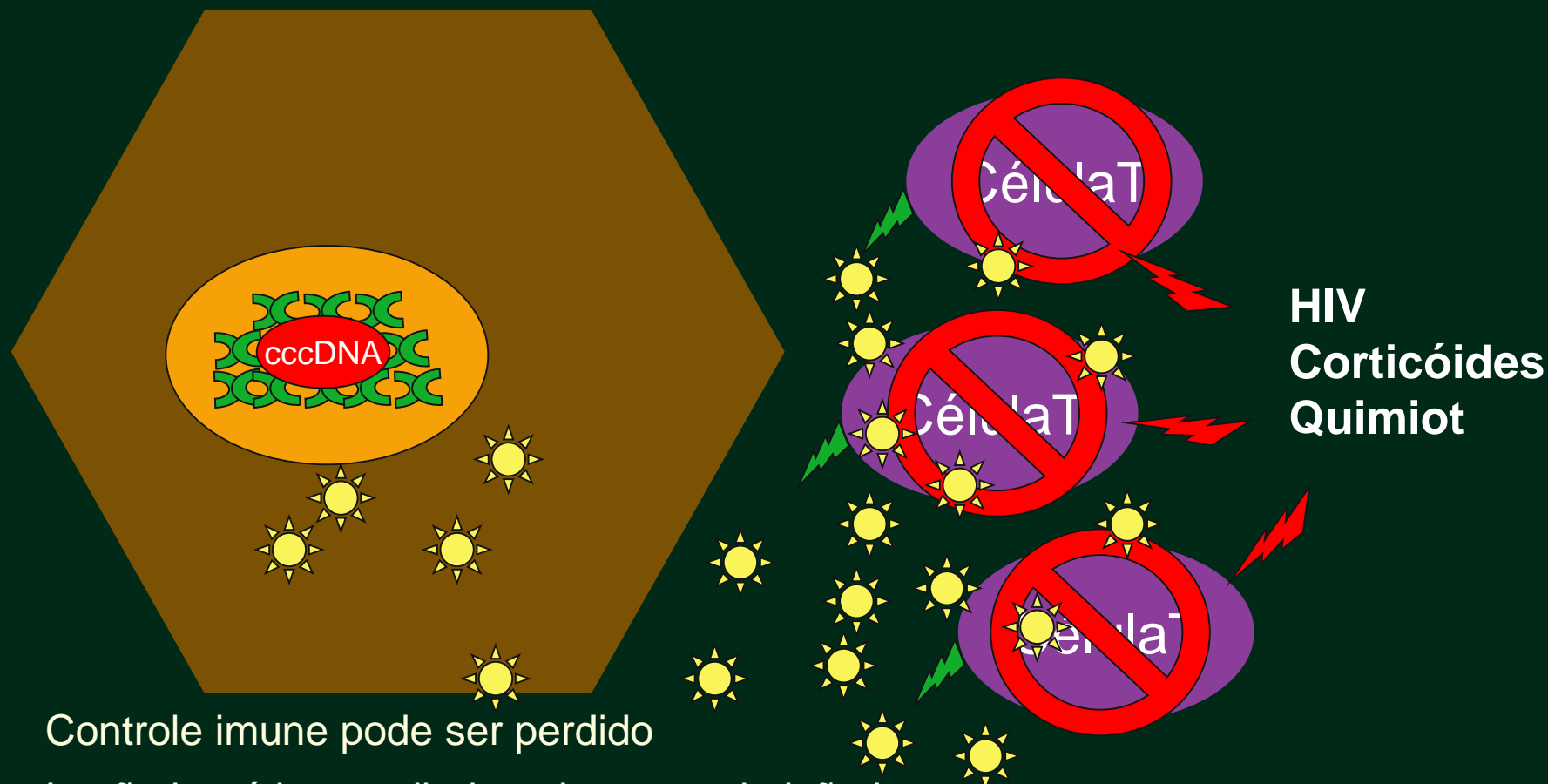
# Imunossupressão



- Controle imune pode ser perdido
- Lesão hepática mediada pela reconstituição imune

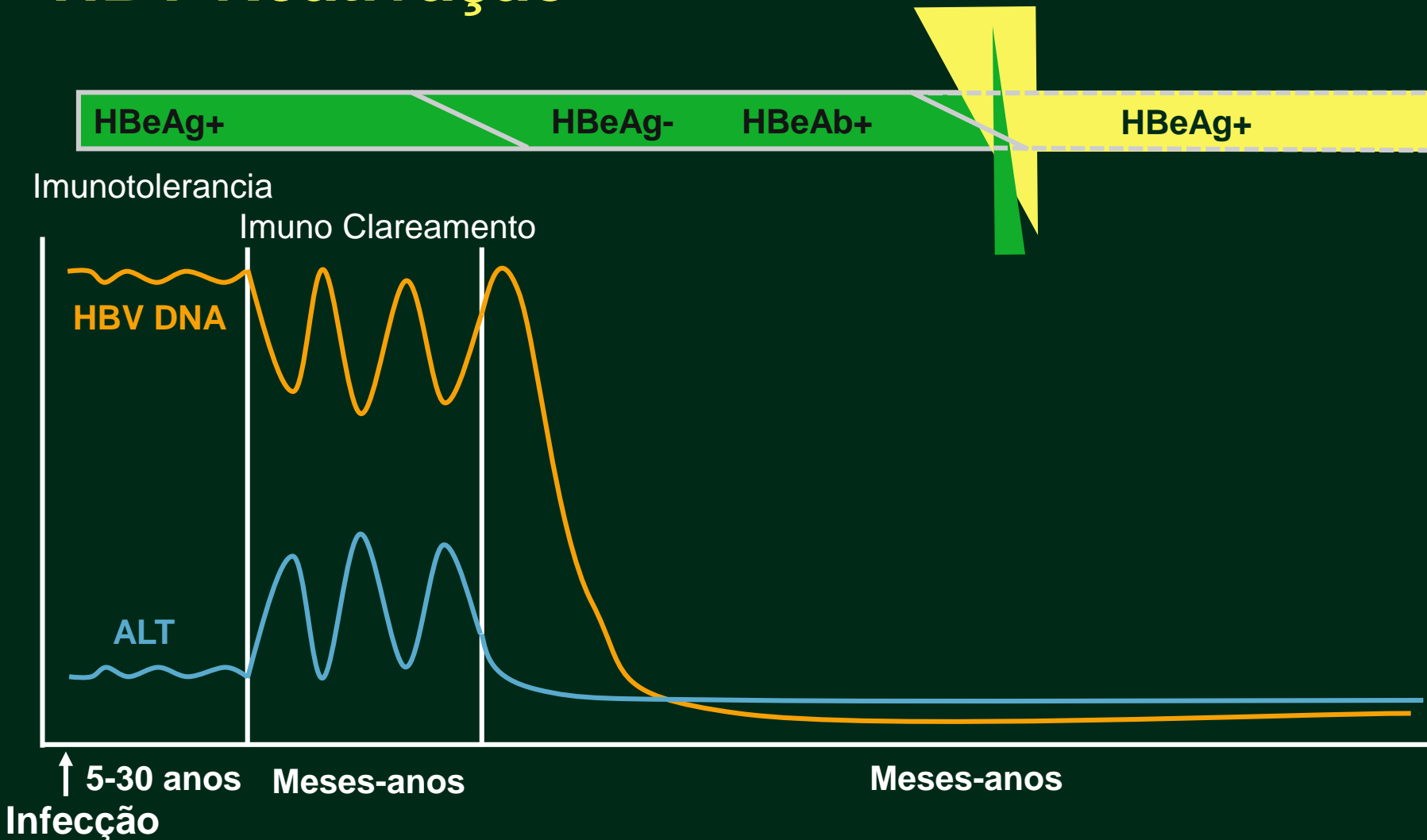


# Imunossupressão

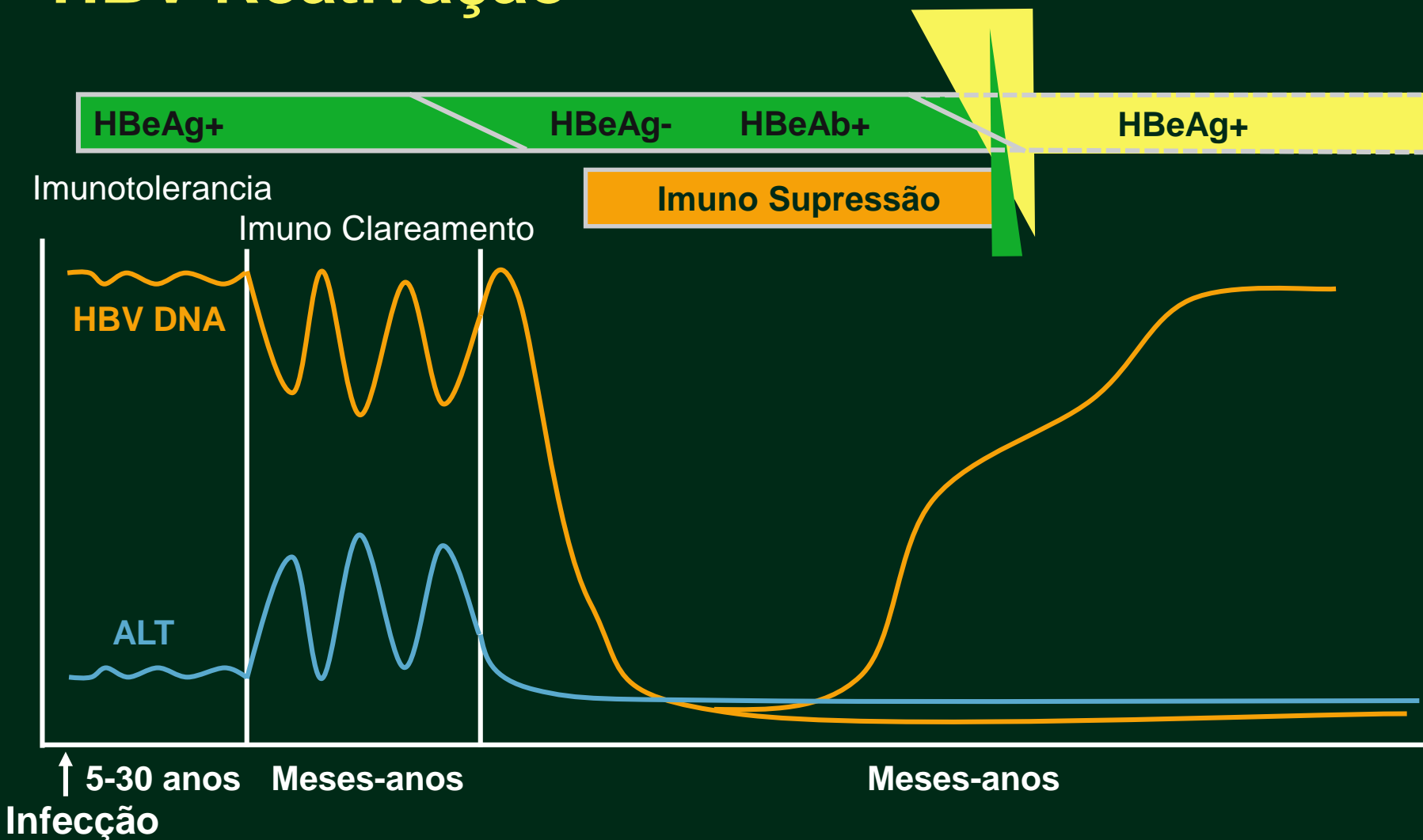


- Controle imune pode ser perdido
- Lesão hepática mediada pela reconstituição imune

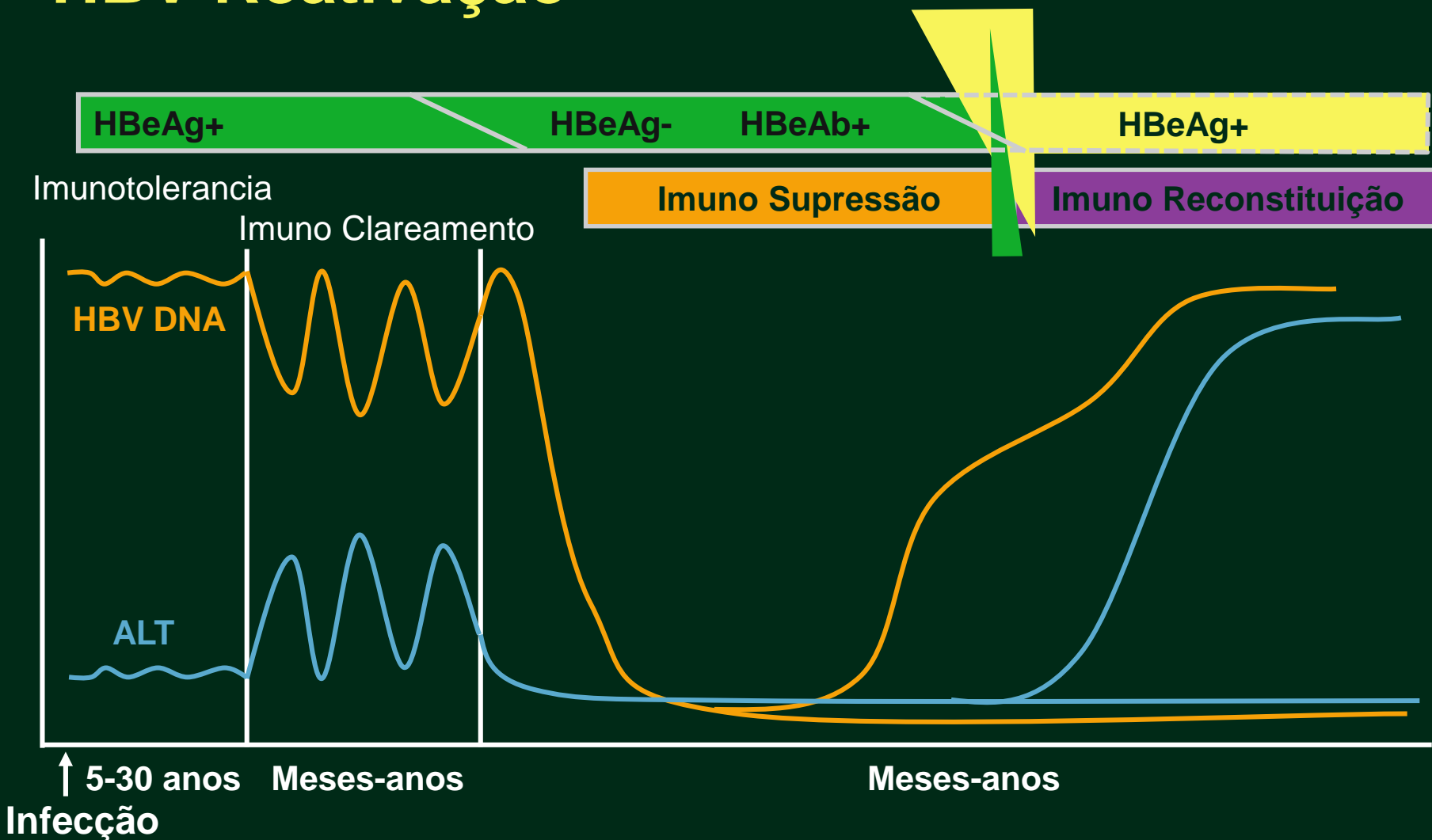
# HBV Reativação



# HBV Reativação



# HBV Reativação



# CONCEITOS

## INFECÇÃO “RESOLVIDA”

AgHBS -	Anti HBc +	Anti HBs + ou -
---------	------------	-----------------

- HBV DNA sérico Ausente
- HBV DNA tecidual presente
- Ausência de lesão hepática
- ALT Persistentemente N

# CONCEITOS

## PORTADOR INATIVO:

**AgHBS +**

**Anti HBc +**

**Anti HBs -**

- HBV DNA sérico < 2000 UI/ml
- HBV DNA tecidual presente
- Ausência de lesão hepática
- ALT Persistentemente N
- AgHBe - e anti Hbe +

## Hepatite crônica B – Fases de doença

### Quem deve ser tratado?

	Imuno tolerância	Imuno reação	Portador inativo	Mutante Pre-core
HBeAg	positivo	<b>positivo</b>	negativo	<b>negativo</b>
ALT	N ou pouco elevada	<b>elevada</b>	normal	<b>flutuante</b>
HBVDNA	> 10 <sup>8</sup> UI/ml	<b>&gt; 10<sup>5</sup>UI/ml</b>	<2000UI/ml	<b>flutuante</b>
Bx hepática	Se > 40a. ou se ALT > 1xLSN	<b>Opcional/ recomend.</b>	não	<b>Opcional/ recomend.</b>
conduta	Tratar se ≥A2 e/ou F2	<b>Tratar se ≥A2 e/ou F2</b>	não	<b>Tratar se ≥A2 e/ou F2</b>

# TRATAMENTO HBV

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Negativação sustentada dos marcadores de replicação viral:

AgHbe ----- anti HBe

HBV DNA-----INDETECTAVEL

AgHBs ----- anti HBs



# PROTOCOLO BRASILEIRO TRATAMENTO HBV

## **b) Critério de inclusão para o tratamento na coinfecção VHB/HIV**

Devem ser incluídos no tratamento <sup>108, 109</sup>:

- 1) Pacientes com evidências de replicação viral (HBeAg reagentes e/ou HBVDNA  $\geq 10^4$  cópias/mL ou  $\geq 2.000$  UI/mL) e elevações de ALT e/ou AST;
- 2) Pacientes sem evidências de replicação viral, mas com alterações histológicas – fibrose F1 a F4 – ou pacientes sem fibrose, mas com atividade necroinflamatória  $\geq 2$  (score Metavir);
- 3) Pacientes com cirrose.

# TRATAMIENTO HBV

INTERFERON ALFA

PEG INTERFERON ALFA

ANALOGOS DE NUCLEOTIDEOS: **TENOFOVIR**  
**ADEFOVIR**

ANALOGOS DE NUCLEOSIDEOS: **ENTECAVIR**  
**LAMIVUDINA**

**Tabela 1.** Tratamento em pacientes assintomáticos coinfetados HIV/VHB e contagem de linfócitos T-CD4+ > 500 céls./mm<sup>3</sup>

Assintomáticos, com LTCD4+ > 500 céls./mm <sup>3</sup>	1ª escolha	Alternativa
HBeAg reagente	INF $\alpha$	TDF + LAM + ITRNN ou IP/r <sup>1</sup>
HBeAg não reagente e HBV-DNA > 2.000 UI/mL ou 10 <sup>4</sup> cópias/ mL	TDF + LAM + ITRNN ou IP/r	
HBeAg não reagente e HBV-DNA < 2.000 UI/mL ou 10 <sup>4</sup> cópias/ mL	Monitoramento com HBV-DNA cada 6 meses	

1 Indicado caso o paciente não tolere o INF $\alpha$  ou seja não respondedor (não apresente soroconversão) ao mesmo.

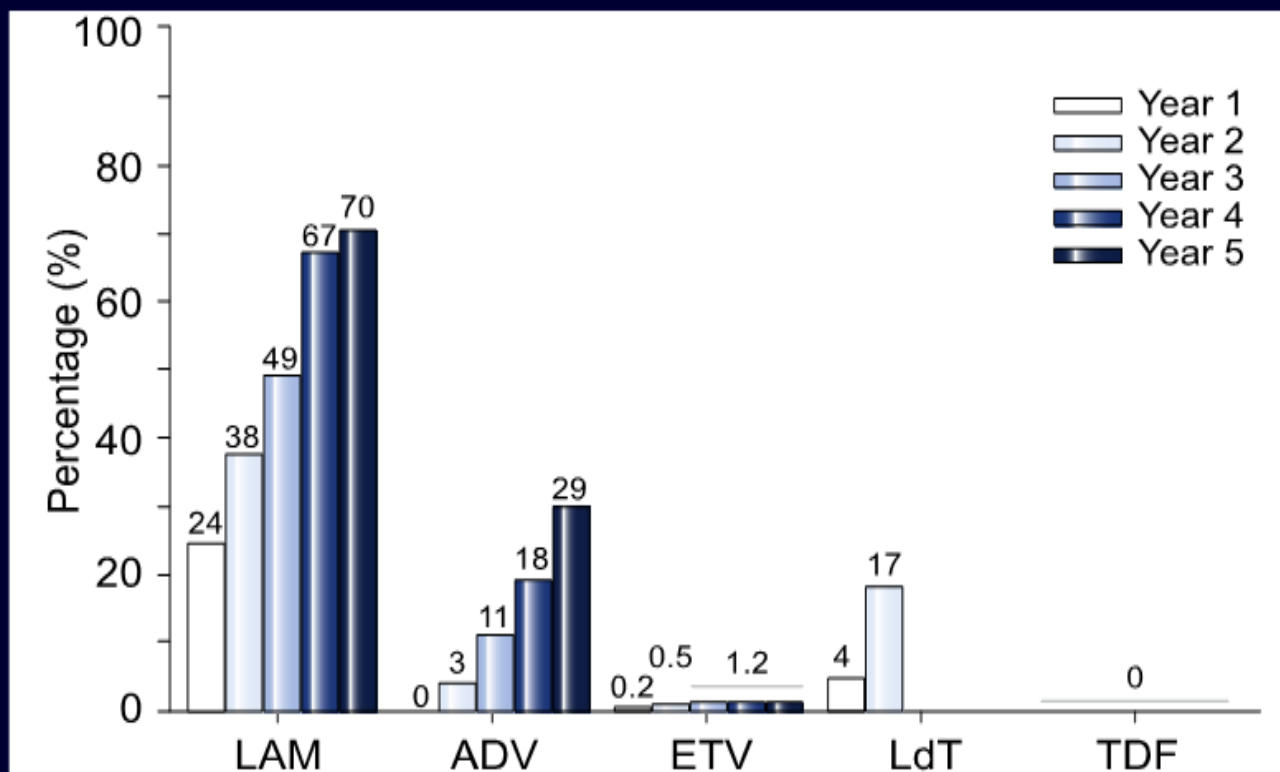
**ATENÇÃO:** Pacientes respondedores ao INF $\alpha$  que futuramente necessitarem iniciar TARV deverão utilizar a associação de TDF+3TC+EFV ou IP/r.

**Tabela 3.** Tratamento em pacientes assintomáticos coinfetados HIV/VHB e contagem de linfócitos T-CD4+ < 350 céls./mm<sup>3</sup>

Status clínico-imunológico	Tratamento de escolha	Comentários
Assintomáticos, com LT-CD4+ < 350 céls./mm <sup>3</sup> e virgens de TARV	TDF + LAM + ITRNN ou IP/r	
Assintomáticos, com LT-CD4+ < 350 céls./mm <sup>3</sup> ; experimentados em TARV	Substituição ou inclusão da dupla de nucleosídeos por TDF + LAM no esquema antirretroviral	Em pacientes experimentados em TARV, a definição do esquema deve ser realizada em conjunto com médico experiente no manejo antirretroviral ou médico de referência em genotipagem.

Via de regra, na presença de coinfecção VHB/HIV, a terapia antirretroviral deve ser estruturada tendo o tenofovir (TDF) associado à lamivudina (LAM) como dupla de nucleosídeos (ITRN), estando ou não indicado tratar o VHB.

## Resistência vírus B aos diferentes medicamentos



**Fig. 1. Cumulative incidence of HBV resistance to lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) and tenofovir (TDF) in pivotal trials in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B.** For method of calculation, see Ref. [41]. These trials included different populations, used different inclusion and exclusion criteria and different follow-up end points.

# ESTRATÉGIAS - CURA

Erradicar o cccDNA

Diminuir a carga viral - DNA negativo

Perder o HBsAg

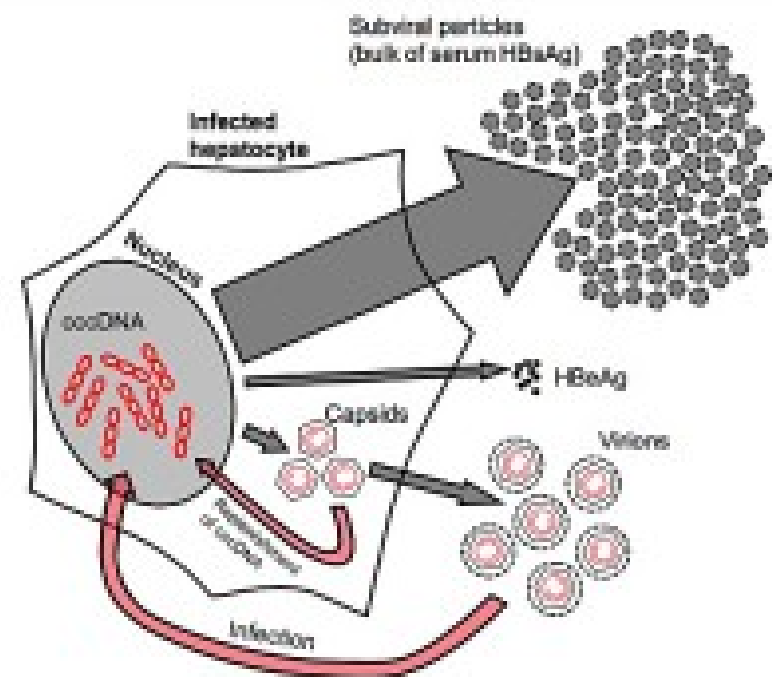
Elevar a quatia de CD4 e CD8: imunomodulação?  
vacinas?

# EASL 2015: Nucleic Acid Polymer REP 2139-Ca Shows Promise Against Hepatitis B and Delta Viruses

Details Category: [Experimental HBV Drugs](#) Published on Monday, 11 May 2015 00:00 Written by Liz Highleyman



The nucleic acid-based polymer REP 2139-Ca lowered hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels and significantly reduced hepatitis B and hepatitis delta viral loads when combined with immunotherapy, according to presentations at the European Association for the Study of the Liver (EASL) 50th International Liver Congress last month in Vienna.



INIBIDOR DE ENTRADA

MYRCLUDEX



**OBRIGADA**

[mayalicl@gmail.com](mailto:mayalicl@gmail.com)

48 32169452 Ambulatório do Hospital Nereu Ramos (Tarde)