



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Sessão Científica de 03 de Agosto de 2009



CO-INFECÇÃO HCV– HIV

DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

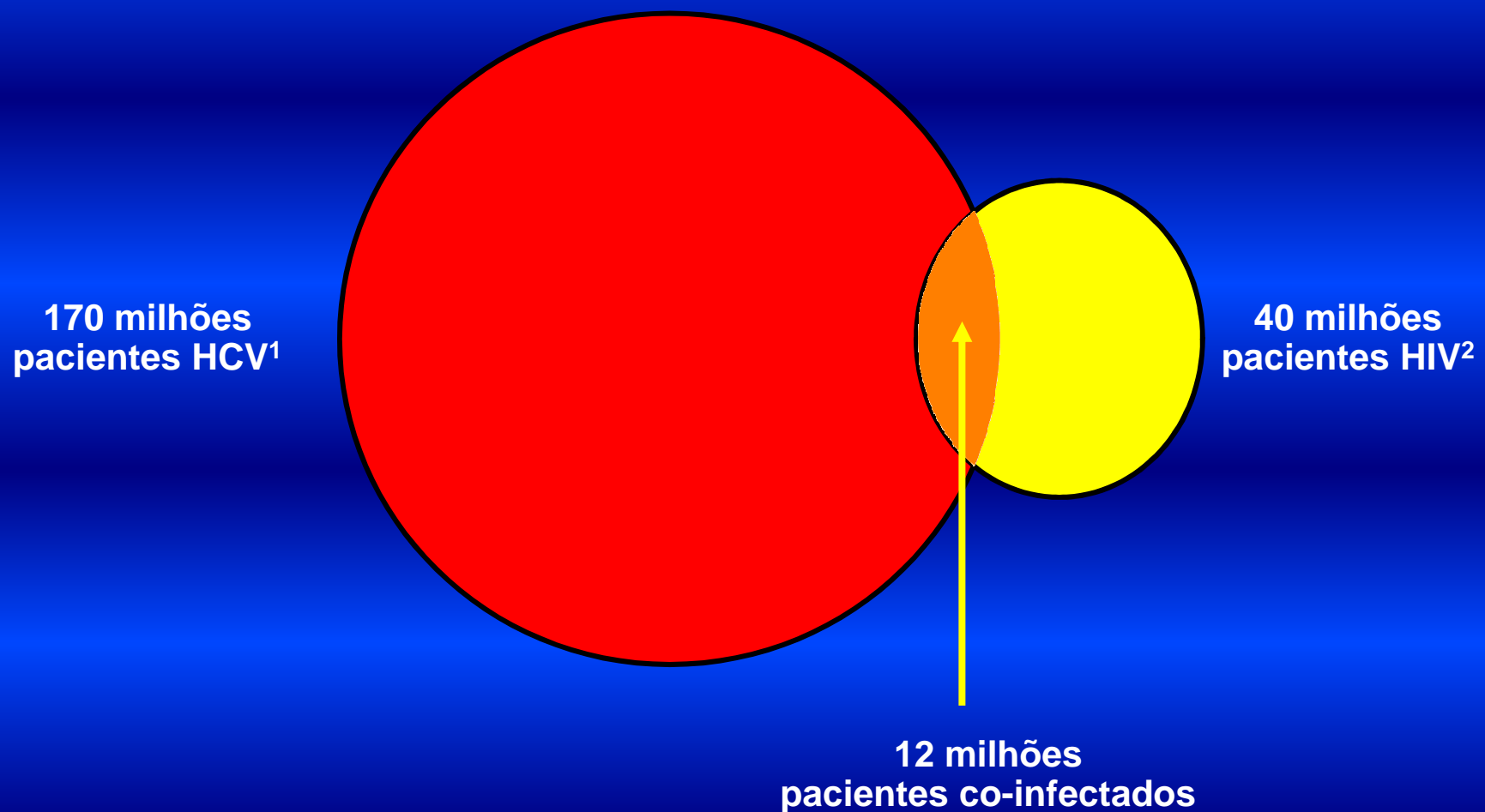
Dr. Carlos Eduardo Brandão-Mello
Professor Associado - Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Livre Docente em Clínica Médica – UNIRIO
Professor Regente da Disciplina de Clínica Médica e Gastroenterologia
Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro

Co-infecção HCV e HIV

Fundamentos Teóricos

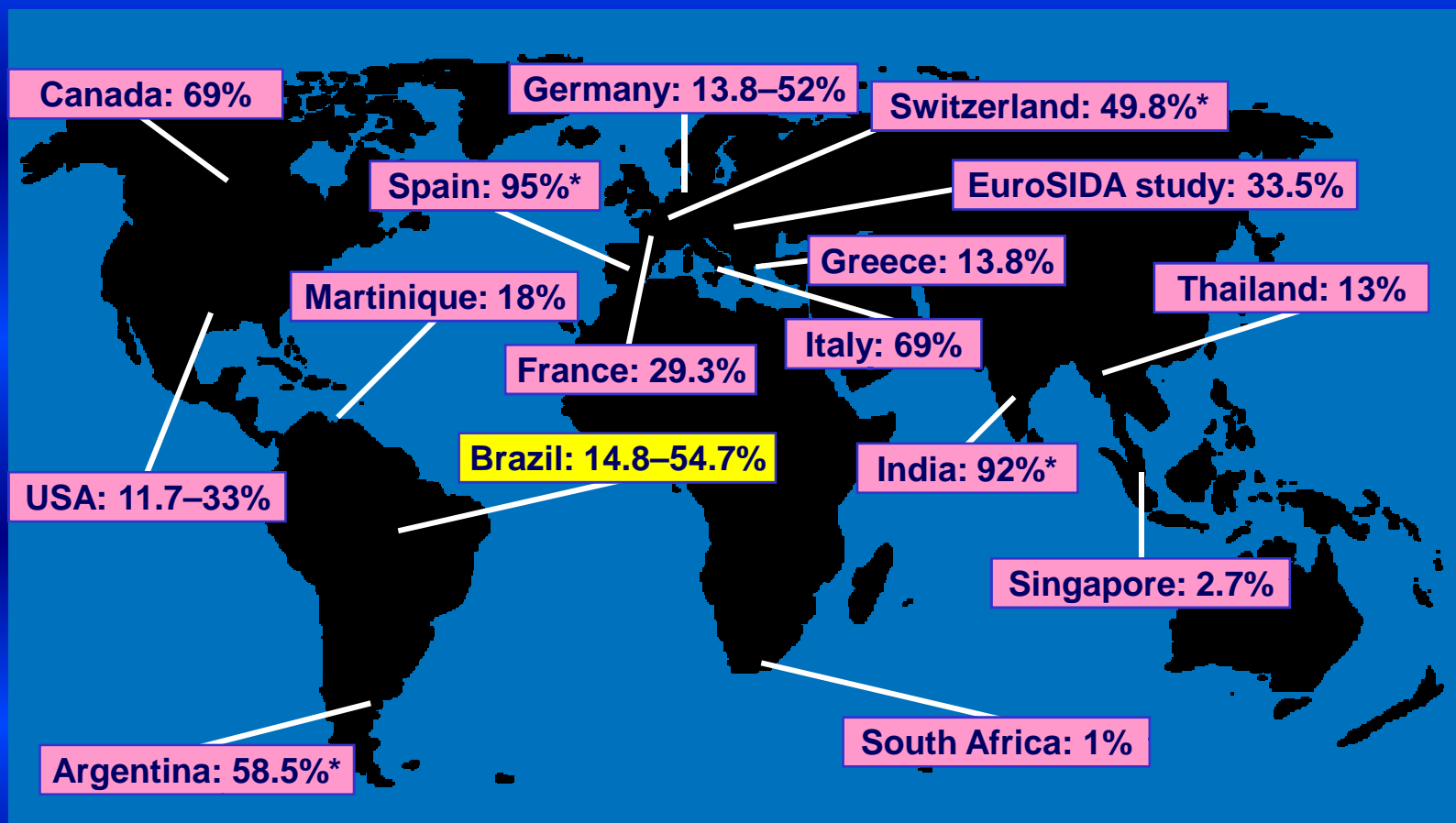
- **Interação HCV-HIV ocorre em 30% dos casos HIV +**
- **Prevalência da co-infecção é maior quando a via de aquisição é parenteral (hemofílicos e viciados em drogas ilícitas)**
- **Hepatite crônica com rápida progressão para cirrose e falência hepática**
- **Importante causa de morbidade / mortalidade**
- **Interação Esquema HAART e Hepatotoxicidade**
- **Tratamento: Interferon Peguilado + Ribavirina**

Prevalência Global da Co-infecção HIV–HCV



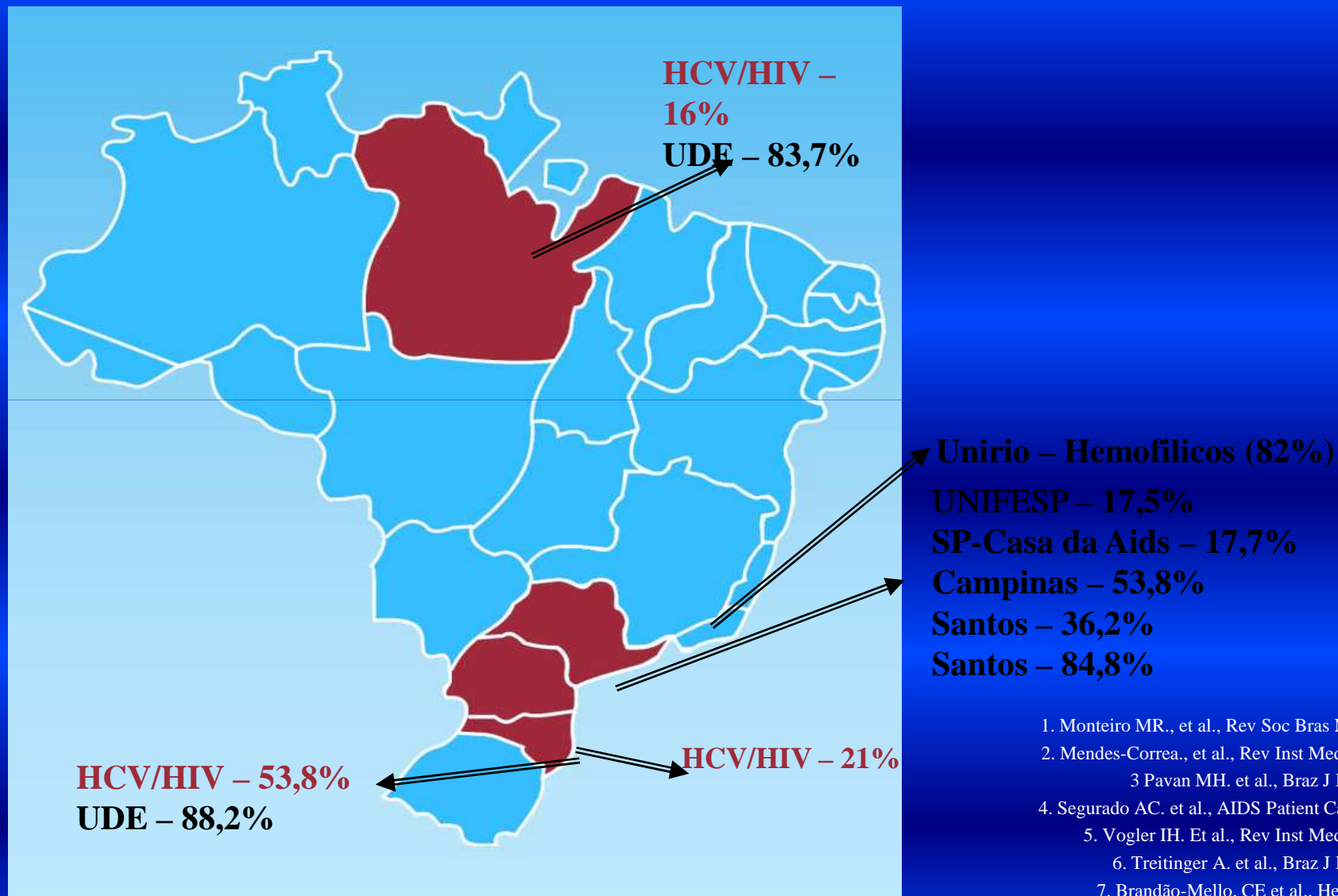
1. World Health Organization. *Hepatitis C Fact Sheet No. 164*, Outubro 2000 2. UNAIDS, *AIDS Epidemic Update 2004*

Prevalência do HCV entre pacientes HIV(+)



* Todos ou a maioria eram pacientes UDEV

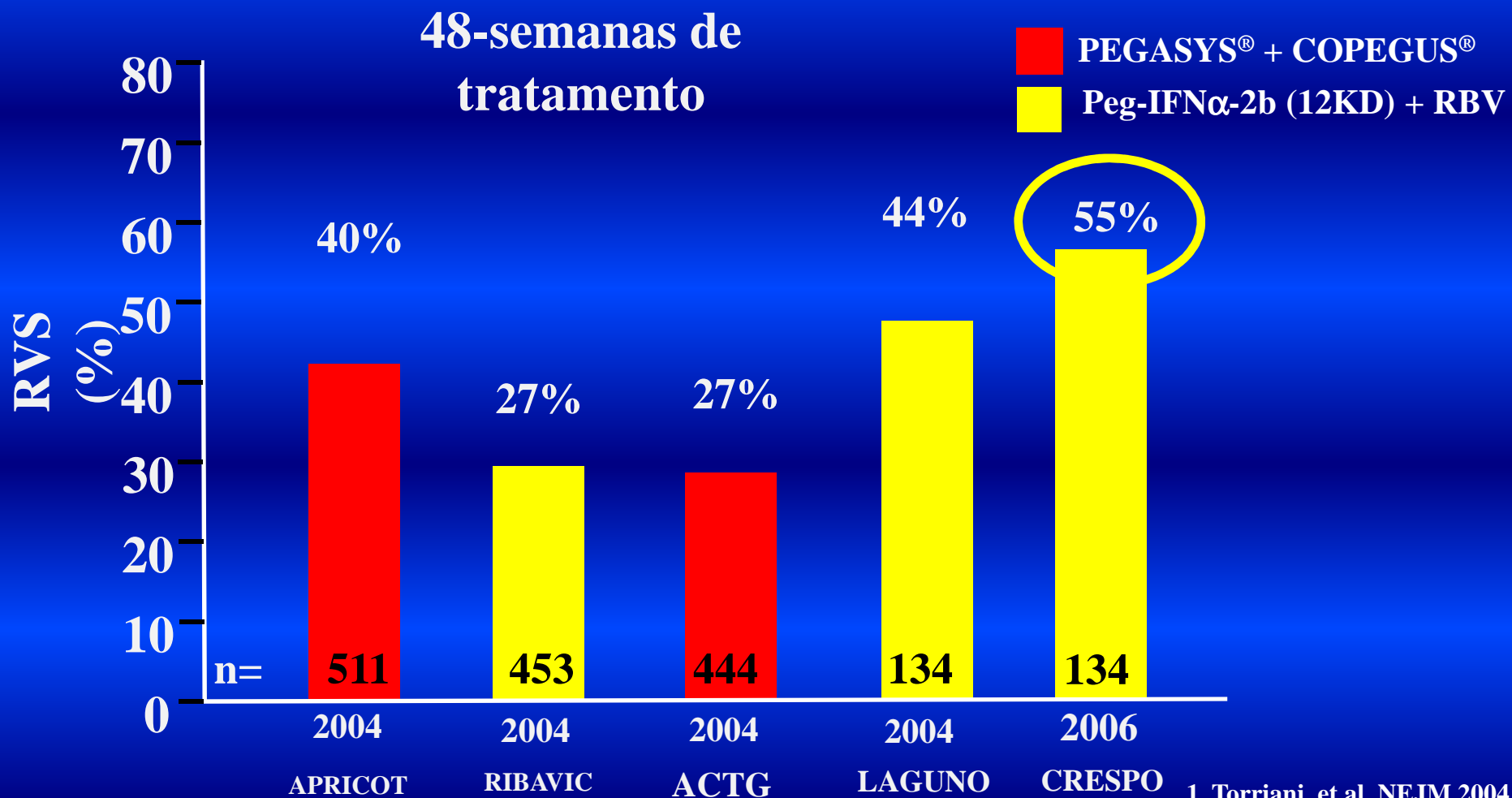
Prevalência de HCV / HIV no Brasil



1. Monteiro MR., et al., Rev Soc Bras Med Trop. 2004
2. Mendes-Correa., et al., Rev Inst Med Trop SP. 2000
- 3 Pavan MH. et al., Braz J Infect Dis. 2004
4. Segurado AC. et al., AIDS Patient Care STDS. 2004
5. Vogler IH. Et al., Rev Inst Med Trop SP. 2004
6. Treitinger A. et al., Braz J Infect Dis. 2000
7. Brandão-Mello, CE et al., Hepatology, 1994.

Brasil – 433.000 AIDS

Taxas de RVS com Peg-IFN + Ribavirina



1. Torriani, et al. NEJM 2004
2. Carrat, et al. Jama 2004
3. Chung et al. NEJM 2004
4. Laguno et al. AIDS 2004

Razões para Ausência de Resposta

Virus

Genótipo 1

Carga viral ↑

Diversidade genômica

Paciente

Fibrose em Pontes e
Cirrose

Esteatose Hepática

(álcool, HAART)

Resistência Insulínica

Abuso de álcool

Tratamento

Sub-dose Riba

Não aderência

Duração
Insuficiente

Drop-out ↑

Justificativas

- Doses menores de ribavirina
- Estágios mais avançados de fibrose hepática
- Esteatose hepática (álcool, análogos nucleosídeos)
- Altos títulos de carga viral do HCV-RNA
- Menor eficácia terapêutica contra o HCV na co-infecção
- Recidivas freqüentes após o término do tratamento
- Clearance inicial do HCV-RNA menos efetivo
- Descontinuação mais comum devido a efeitos adversos

Co-infecção HCV-HIV

Aspectos Epidemiológicos

Semelhanças Epidemiológicas:

Vias de Transmissão: parenteral, sexual e vertical

Semelhanças Viroológicas:

RNA-vírus, fita única, para a síntese e replicação

Proteases e Polimerases virais

Envelope glicoprotéico

Alta taxa de replicação viral e diversidade genômica

Diferenças Viroológicas:

HCV: flavivírus - HIV: retrovírus

Co-infecção HCV-HIV

Prevalência e Aspectos Clínicos

- **Prevalência**
- **Alta:** Hemofílicos e Viciados em drogas
- **Baixa:** Homo, Bissexuais e Parceiras Sexuais
- **Aspectos Clínicos**
 - ✓ **Rápida progressão para a cirrose e falência hepática (Eyster, 1993)**

Co-infecção HCV-HIV - Tratamento

- **Porque Tratar ?**
- **Quem tratar ?**
- **Quando tratar ?**
- **Como tratar ?**
 - Terapêutica passada
 - Terapêutica atual
 - Novas perspectivas
 - Não-Respondedor

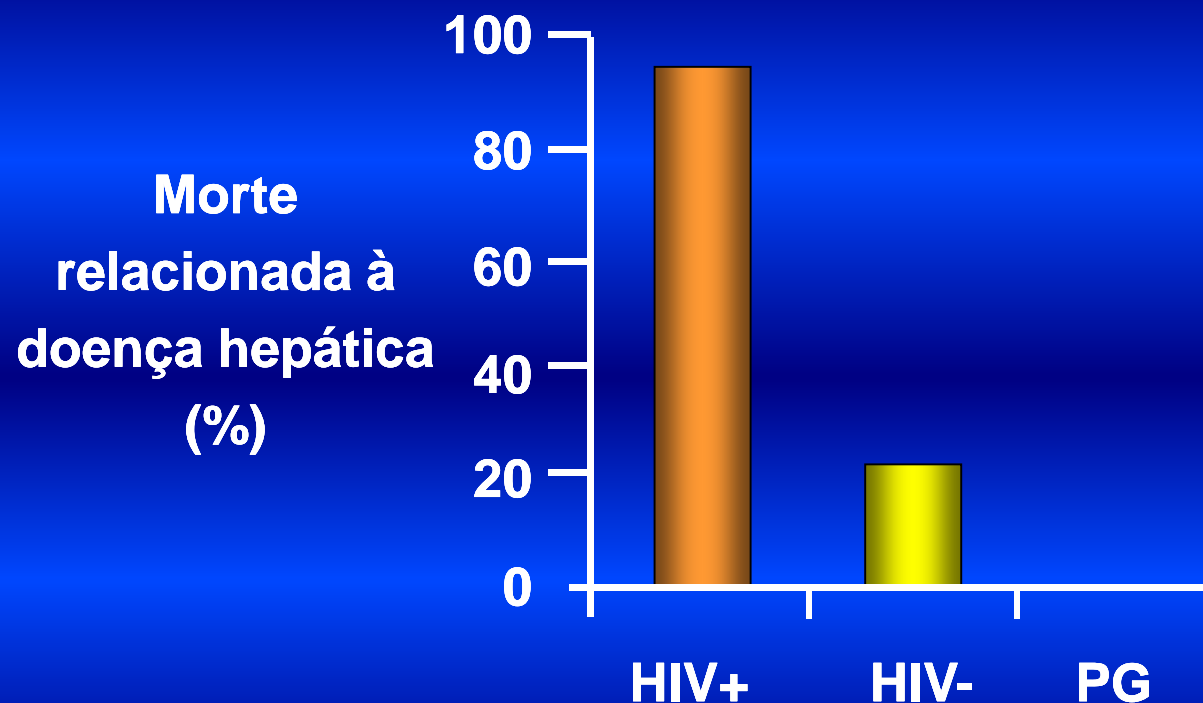
Co-infecção HCV- HIV

História Natural

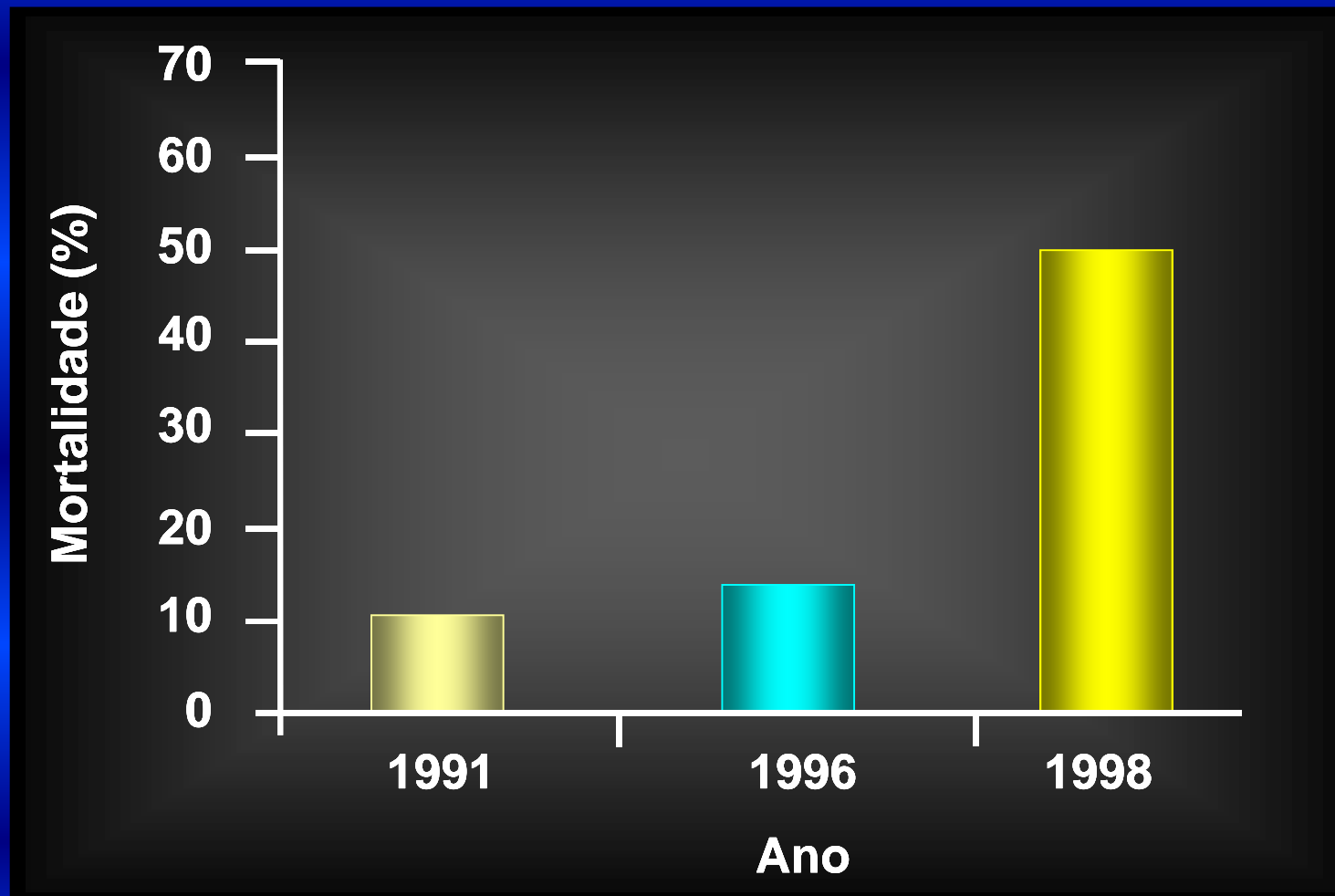
- Progressão da hepatite crônica → Cirrose
- Evolução mais rápida: 9-10 anos
- ↑ replicação viral e ↑ carga viral do HCV-RNA
 - HCV-RNA ↑ : CD4↓ (p= 0.006)
 - HCV-RNA ↑ : HIV-RNA ↑ (p= 0.001)
- ↑ Frequência: 13.5% vs 6.5% (Ragni,2000)
- ↑ Mortalidade secundária a doença hepática descompensada (↑ de 94.4 x) (Darby,1999)
- Genótipo 1: não-1 (85% vs 58%)

HCV-HIV - Mortalidade relacionada à Doença Hepática

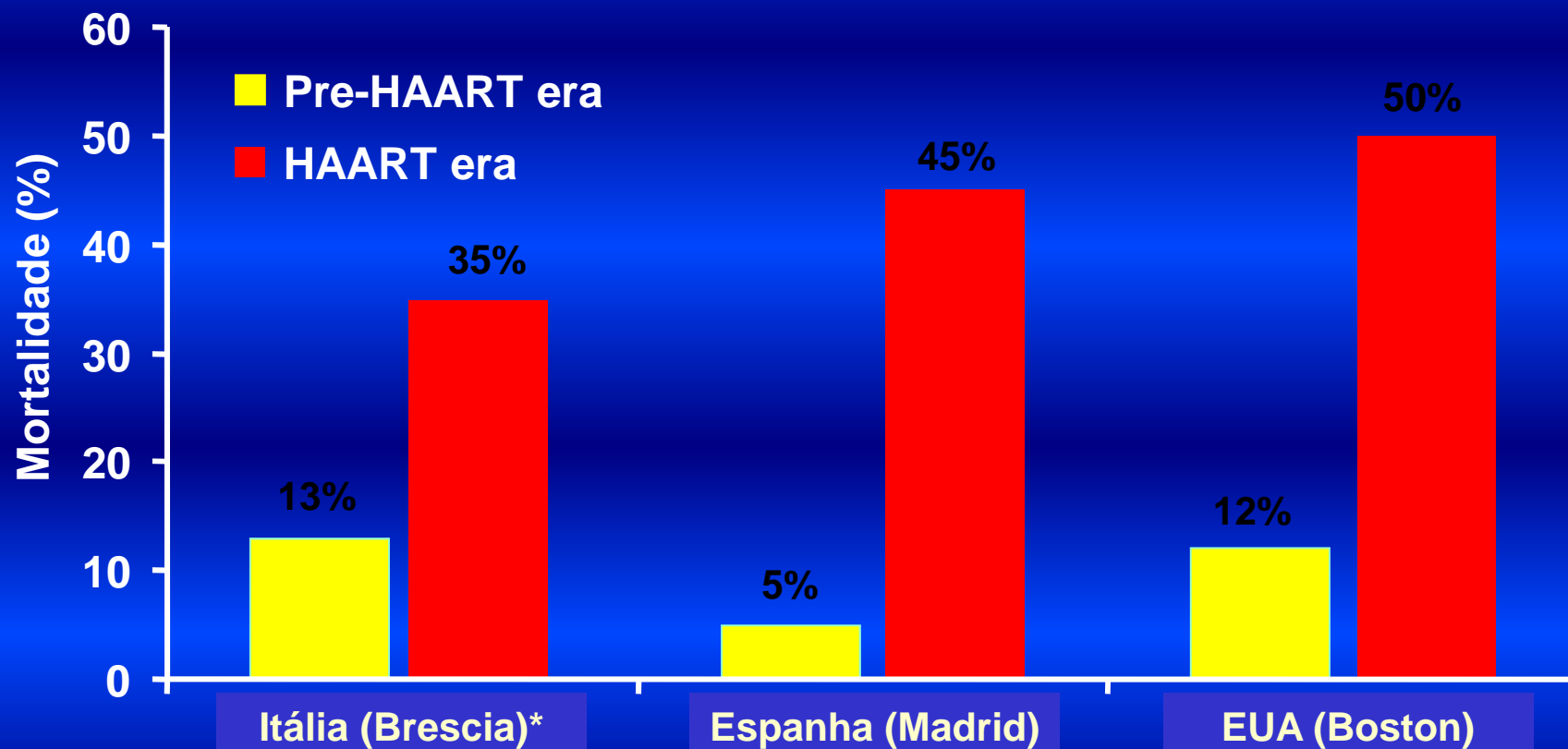
- População de Hemofilicos (1985 - 1988)
- Morte relacionada à doença hepática
HIV - ↑16,7 vezes
HIV + ↑94,4 vezes
- Risco ↑ após 10 anos



Mortalidade decorrente de cirrose hepática entre pacientes HIV positivo



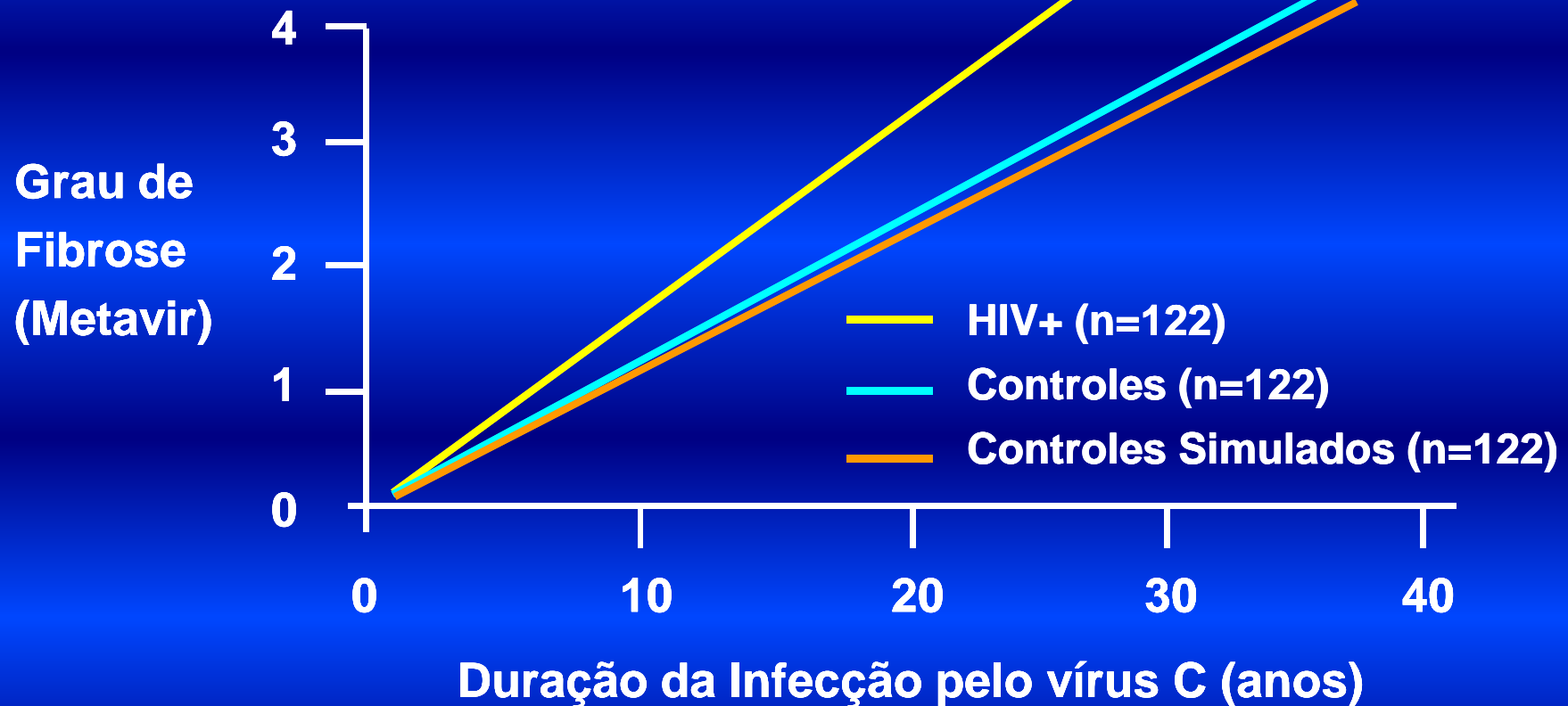
Mortalidade por hepatopatia em HCV/HIV



* 55% tinham HIV controlado

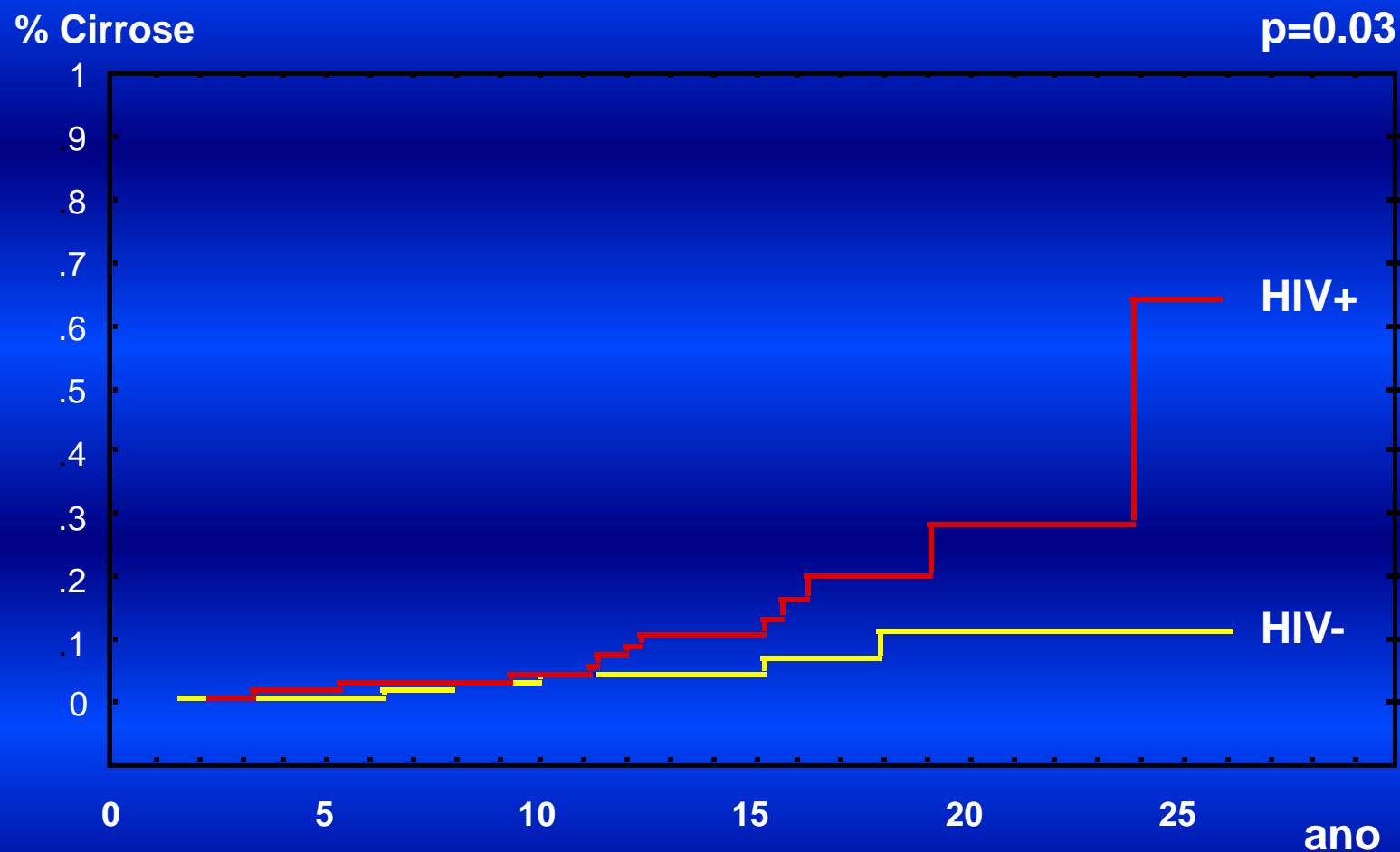
Bica et al. Clin Infect Dis 2001. Puoti et al. JAIDS 2000. Soriano et al. Eur J Epidemiol 1999. Martín-Carbonero et al. AIDS Res Human Retrovirus 2001.

Efeito da co-infecção HCV-HIV na Progressão da Fibrose



↑ Com $CD_4 < 200/mm^3$, Álcool, Idade, IP

Infecção pelo HCV : Progressão para Cirrose em Pacientes HIV + vs HIV-



HIV+

80

77

70

53

11

3

HIV-

80

79

70

57

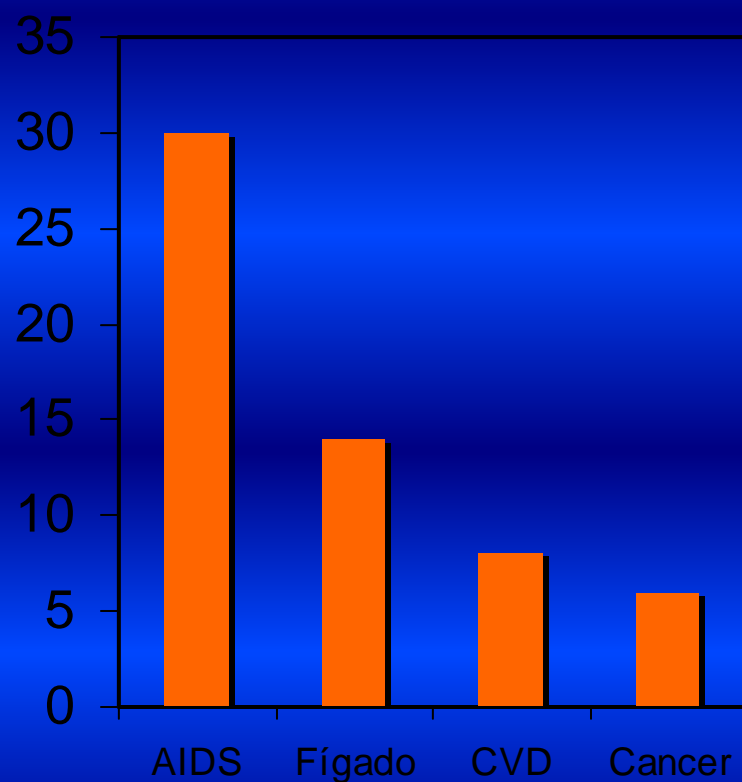
20

3

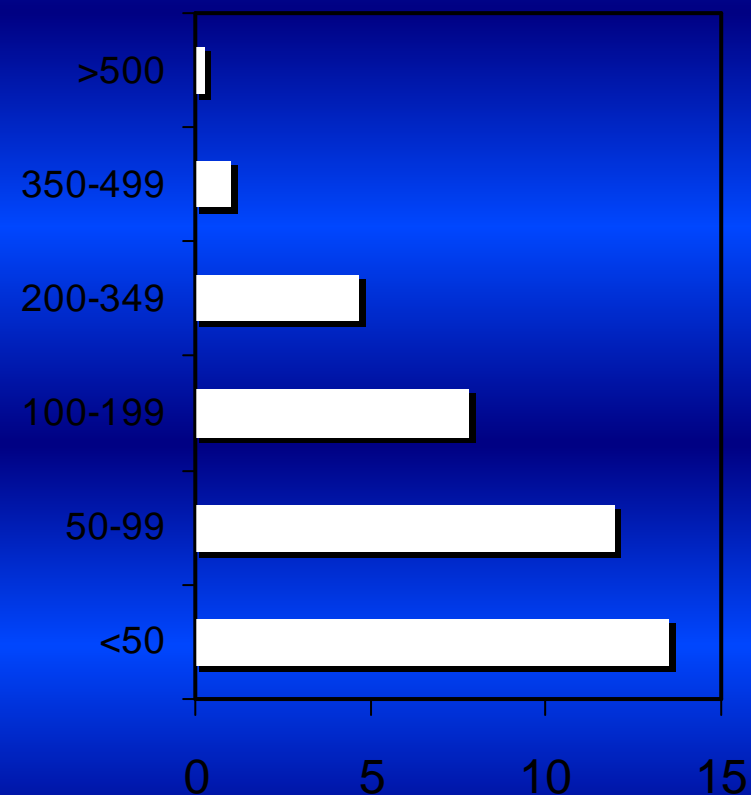
Di Martino V et al., Hepatology 2001

Hepatopatia como causa de morte no HIV

Óbitos

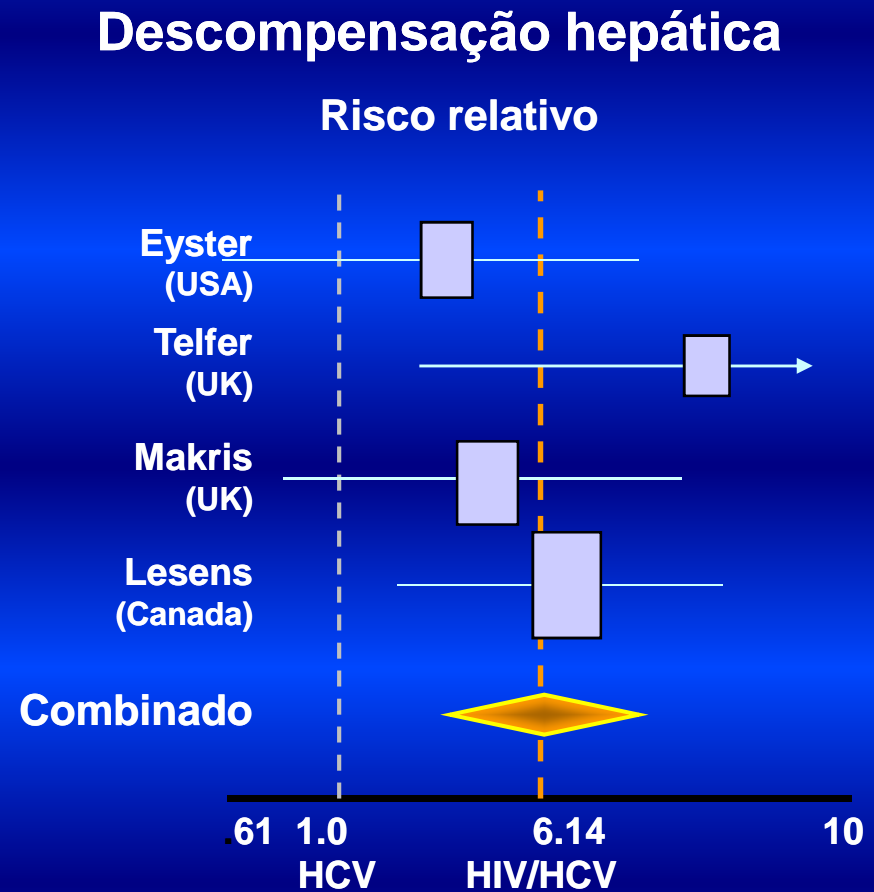
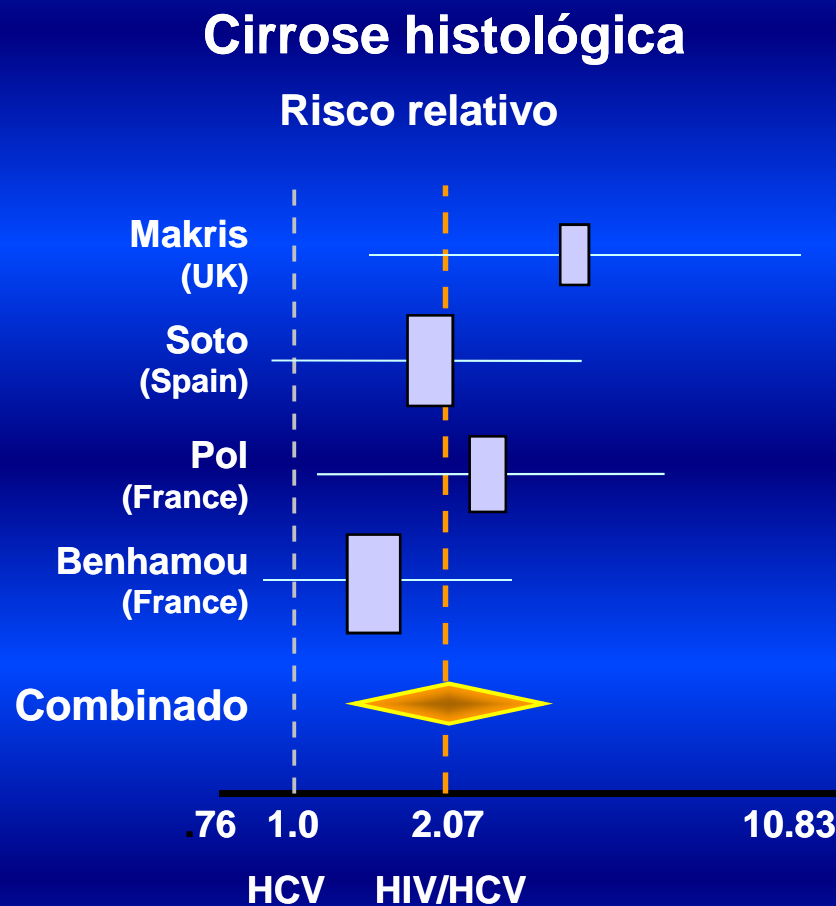


Óbitos e contagem de CD4



23.441 pacientes nos EUA, Europa e Austrália

Aumento do risco de cirrose e insuficiência hepática no HIV/HCV



Graham, Clin Infect Dis. 2001

Co-infecção HCV- HIV

História Natural

- **Não há diferenças bioquímica e histológica**
- **Declínio mais rápido do anti-HCV (seroreversão)**
- **Reativação**
- **Genótipos Mistos e Diversidade Genômica**
- **Fibrose Hepática: ↑ co-infectados (Poynard,1999)**
 - 45% - $CD_4 < 200 \text{ cel/mm}^3$
 - 17% - $CD_4 > 200 \text{ cel/mm}^3$
 - 10% - HIV negativo

Achados clínicos na co-infecção HCV e HIV, segundo a presença do HCV - RNA

HCV - RNA

Clínica	Grupo II	Grupo IV	<i>p</i>
Hepatomegalia	3 (17,6%)	38 (54,2%)	0,015*
Esplenomegalia	0 (0%)	23 (32,8%)	0,004*
Icterícia	0 (0%)	9 (12%)	0,195
Ascite	0 (0%)	4 (5,7%)	0,582

Achados laboratoriais na co-infecção HCV e HIV, segundo a presença do HCV - RNA

HCV - RNA

Laboratório	Grupo II	Grupo IV	<i>p</i>
Leucopenia	0 (0%)	23 (32,8%)	0,004*
Plaquetopenia	0 (0%)	14 (20%)	0,062
ALT elevada	6 (35%)	19 (27%)	0,556
g-GT elevada	6 (35%)	33 (47%)	0,542
Albumina baixa	1 (5,8%)	9 (12,8%)	0,679

HCV - RNA na co-infecção HCV - HIV

HCV - RNA

Grupos	Positivo	Negativo	Total	%
Grupo II	17	25	42	40,4
Grupo IV	70	14	84	83,3*
Total	87	39	126	69,1

$X^2 = 22,1$ $p > 10^{-3}$

Avaliação da presença do HCV - RNA e sua relação com a contagem de CD₄

HCV - RNA

CD ₄	Presente	Ausente	Total	%
> 500	9	2	11	81.8
> 200 - > 500	28	4	32	87.5
< 200	26	5	31	83.8
Total	63	11	74	85.1

$X^2 = 0,28$

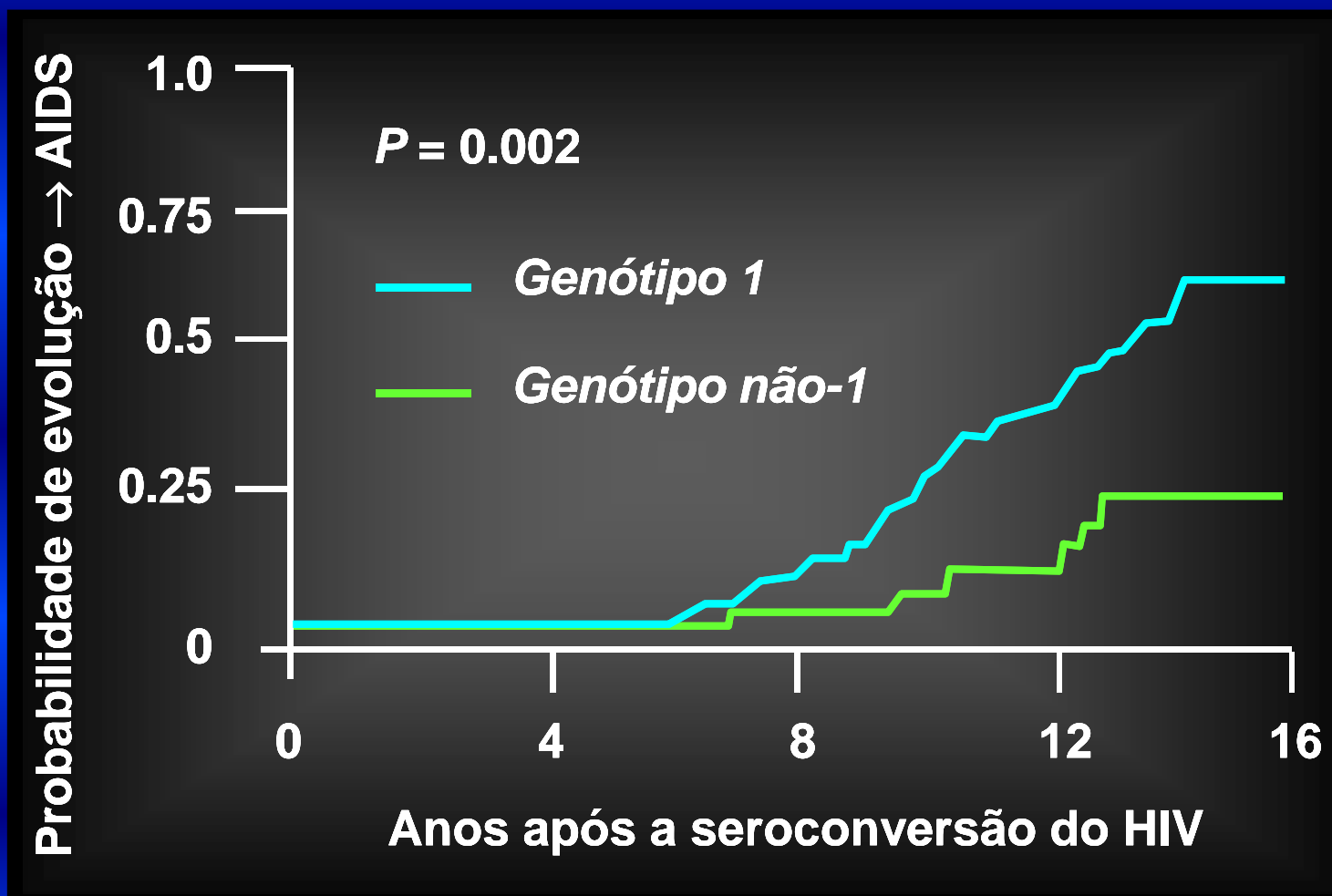
C.E. Brandão, Tese, 1997

Co-infecção HCV - HIV

Efeitos da Infecção pelo HCV sobre o HIV

- **HCV modifica a história natural do HIV ?**
- **Estudos na Europa e USA: Não acelera a progressão**
- **Progressão mais rápida para AIDS nos co-infectados com genótipo 1 com declínio do CD₄. (Sabin,97)**
- **Estudo Coorte Suíço:HCV co-fator para a progressão da infecção pelo HIV → AIDS → Óbito (Lancet, 2000)**

Incidência de AIDS em Hemofílicos co-infectados HCV-HIV de acordo com o Genótipo do HCV



Conclusão:
Genótipo 1 é associado de progressão mais rápida para AIDS

HAART x Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade do Esquema Anti-retroviral:

- 54% nos co-infectados vs 39% nos HIV+ isolado
- Maior naqueles com CD4 ↓ e ALT/AST ↑ pré-haart
- 88% dos casos são de formas leves
- Ritonavir (50%) e Indinavir (↑ bilirrubinemia - 10%)
- Nevirapina e Efavirenz (6%-9%)

Restauração do sistema imune:

- Pode induzir reativação da hepatite naqueles c/ CD4 ↓
- Parece não reduzir os títulos de HCV-RNA

Redução da Fibrose Hepática

Hepatotoxicidade – Antiretrovirais

Mecanismos Fisiopatológicos

- | | |
|--|--------------------------------|
| • Reação de Hipersensibilidade | • Efeito Tóxico Direto |
| • Intervalo: 1 – 6 semanas | • 4 a 8 meses |
| • Dose-dependente: Não | • Sim |
| • Papel da Co-infecção HCV: Não | • Sim |
| • Papel do CD₄: Sim | • Não |
| • Fármacos: Abacavir e Nevirapina | • Estavudina ; Nevirapina e IP |
| • Órgãos: Pele e outros | • Limitado ao Fígado |

Impacto da Terapia anti-retroviral na doença hepática

- **Contra:**
- Piora a Atividade Necro-inflamatória ;
- Acelera a Progressão da doença
 - Aumento no índice de Knodell de 8 – 13
- **Pró:**
 - Melhora na histologia hepática por redução da fibrose
 - Com o uso de inibidores de protease e de NNRTI

Esquema HAART e Hepatotoxicidade

- **Análogos de Nucleosídeos Inibidores da TR (NRTI)**

- (AZT, ddl, d4T, ddC, 3TC, ABC)

- **Modo de ação:**

- competitivo inibindo a TR → encerrando a cadeia prematuramente

- **Complicação: Disfunção Mitocondrial:**

- Acidose láctica e esteatose microvesicular;

- miopatia; neuropatia ; pancreatite; falência hepática e óbito.

- Hepatotoxicidade grave 3 ou 4 (ALT > 5 x LSN): 5%

- Doses elevadas de ddl (250-375mg) 10% vs 6% doses baixas (200mg)

Esquema HAART e Hepatotoxicidade

- **Inibidores de Protease**

- Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir

- **Modo de Ação:**

- Inibição da proteína de ligação com a LDL e ácido retinóico

- Inibe o clearance de triglicerídeos → lipidemia, resistência insulínica e esteatose

- **Padrão Histológico**

- Balonização Hepatócitos, Hiperplasia de cels. Kupffer e fibrose pericelular

- **Complicação: Síndrome de Lipodistrofia Periférica**

- Adiposidade central, hiperlipidemia ; resistência insulínica e esteatose hepática

- Hepatotoxicidade grave 3 ou 4 (ALT > 5 x LSN): 10.4%

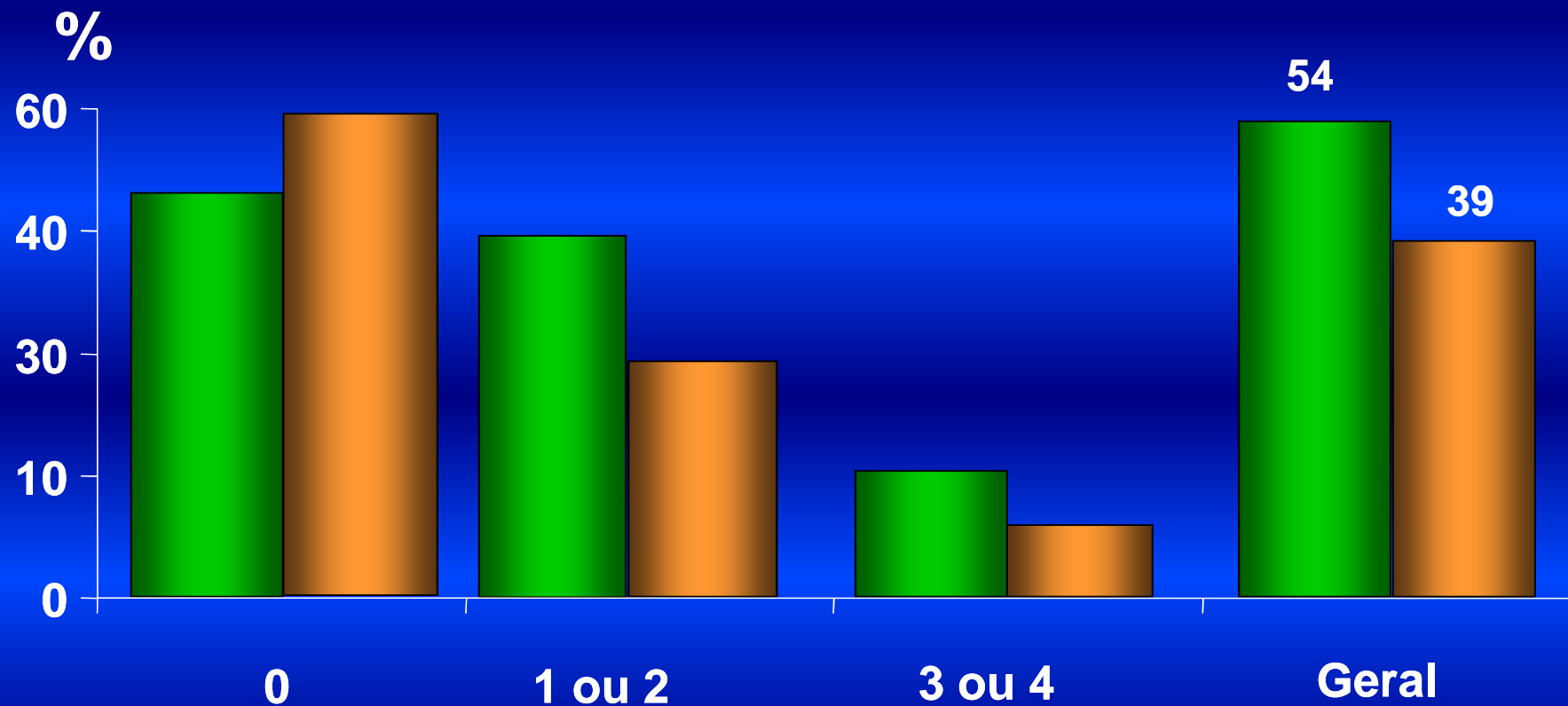
- Toxicidade do Ritonavir - 30% (doses maiores 400 mg vs 100-200mg)

Esquema HAART e Hepatotoxicidade

- **Análogos não-nucleosídicos inibidores da Transcriptase reversa**
 - Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina
- **Modo de Ação:**
 - Inibição da TR sem a incorporação de nucleotídeos na cadeia
 - Inibem com menor risco a DNA polimerase mitocondrial
- **Complicação:**
 - Toxicidade da Nevirapina mais freqüente naqueles com CD4↑ (imunoalérgica)
 - Hepatotoxicidade grave 3 ou 4 (ALT > 5 x LSN): 2.4-3.6%
 - Hepatotoxicidade grave 3 ou 4: EFV: 10.8% ; NVP: 8.9% ; DLV: 3.6%
 - ↑ Níveis de Nevirapina correlacionaram com lesão hepática em co-infectados

Incidência de Hepatotoxicidade durante Terapia antiretroviral, de acordo com o status de infecção pelo HCV ou HBV

Grau de Hepatotoxicidade *(Sulkowski, 2000)*

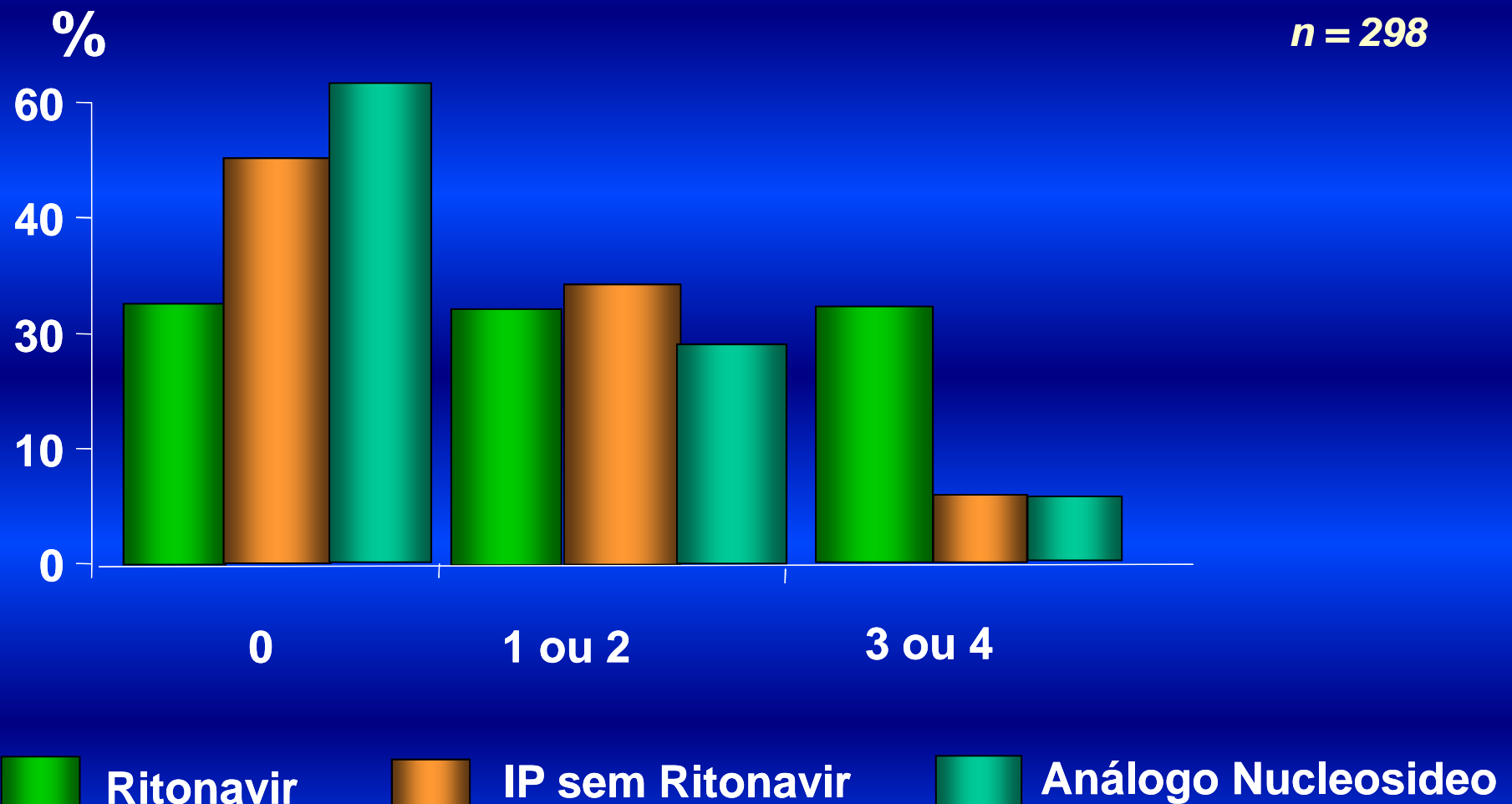


 Hepatite C ou B

 Sem Hepatite C ou B

Incidência de Hepatotoxicidade durante Terapia antiretroviral, de acordo com o Esquema de drogas (*Sulkowski, 2000*)

Grau de Hepatotoxicidade



Co-infecção HCV-HIV - Tratamento

Objetivos: Critérios e Definições

- **Bioquímico:** Normalização das transaminases
- **Virológico:** HCV-RNA indetectável (< 100 cópias/ml)
- **Histológico:** Melhora na atividade necro-inflamatória (> 2 pontos IAH-KNOELL)
- **Resposta ao término do tratamento (RTT)**
- **Resposta Sustentada (RS) - 6 meses após o término do tratamento**

Co-infecção HCV-HIV - Tratamento

(Quem Tratar ?)

- Todos os co-infectados são potenciais candidatos
- Infecção estável pelo HIV ($CD4 > 350$ céls./mm³)
- ALT persistentemente elevada ($> 1,5$ x o LSN)
- ALT normal* – Decisão deve ser baseada na Biópsia
- Atividade inflamatória moderada e fibrose (F1-F4)
- Fibrose F0 – Monitorar e repetir biópsia a cada 3 anos
- Doença hepática compensada

* 25 a 40% com fibrose significativa

C.E.Brandão, 2009

Co-infecção HCV-HIV - Tratamento

(Quem Tratar ?)

- **Cirróticos:** tratamento pode lentificar a progressão para insuficiência hepática.
- Quando existir hepatotoxicidade recorrente a TARV.
- Infecção estável pelo HIV ($CD_4 > 200 - < 350$ céls./mm³):
A decisão deve ser baseada na biópsia, genótipo, carga viral e tempo estimado de infecção
- Infecção pelo HIV ($CD_4 < 200$ céls./mm³) – tratar a infecção pelo HIV e postergar o tratamento da hepatite

Co-infecção HCV-HIV - Tratamento

(Quando Começar a Tratar ?)

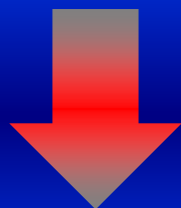
- **Tratar a Hepatite C antes do tratamento do HIV**
 - Hepatite C é considerada como infecção oportunista
 - Hepatotoxicidade maior no co-infectado HCV-HIV
 - Hepatite C pode afetar a reconstituição imune ao esquema HAART
 - Evita a combinação de esquemas anti-virais e anti-retrovirais
- **Tratar o HIV antes do tratamento da Hepatite C**
 - A maioria dos casos encontra-se nessa situação
 - Lentificar a progressão da doença hepática e reduzir a toxicidade ao HAART

Co-infecção HCV- HIV : Tratamento

Contra-indicações relativas e absolutas

- Cirrose descompensada
- Abuso de drogas ilícitas e álcool
- Doença psiquiátrica (depressão)
- Doença auto-imune
- Doença tireoidiana descompensada
- CD4 < 200 céls-mm³
- Vigência de doença oportunista e AIDS
- Citopenias

Maiores desafios no tratamento do co-infetado HIV-HCV

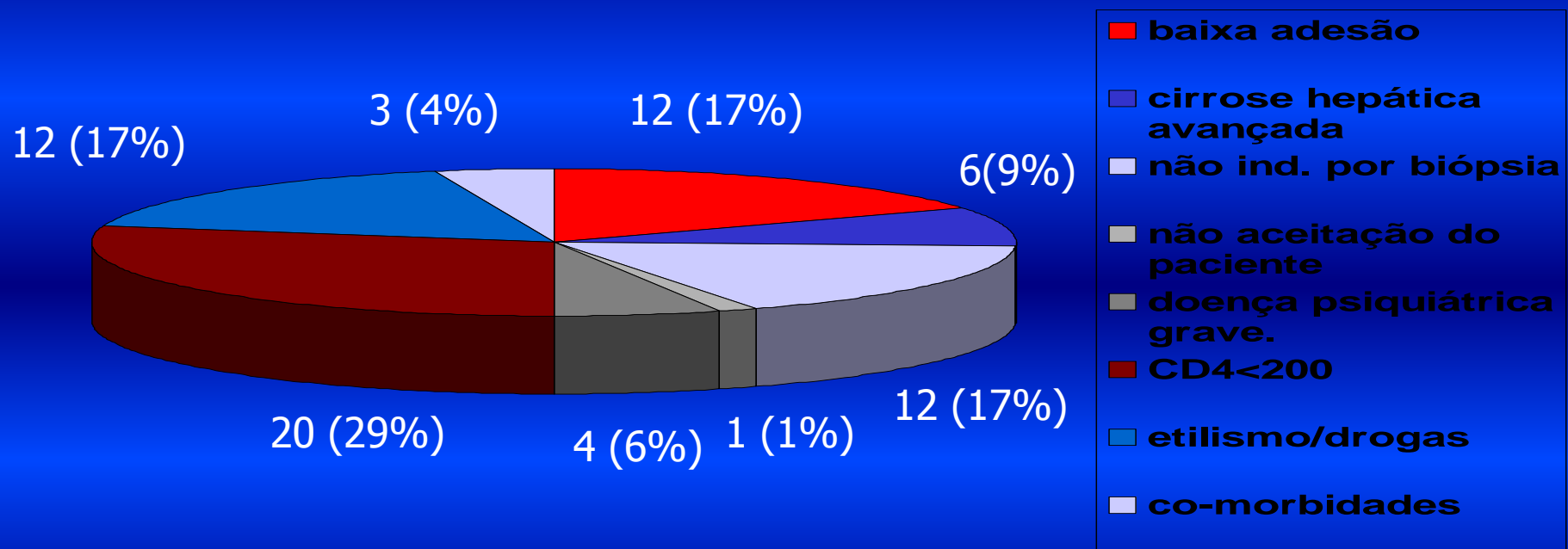


- **Identificação dos pacientes elegíveis**
- **Seleção adequada dos pacientes**
- **Manejo adequado dos eventos adversos**
- **Otimizar a resposta virológica rápida**
- **Otimizar o uso da Ribavirina**
- **Prolongar tempo tratamento???**

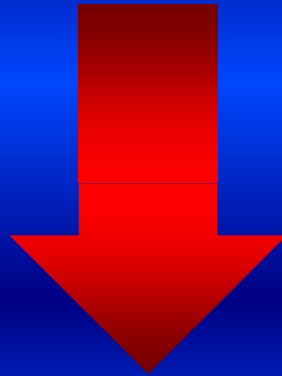
Identificação e Seleção Adequada dos pacientes

- Cerca de 10 a 30% dos co-infectados são elegíveis para tratamento
- Cerca de 3 a 5% recebem tratamento
- Quais as Principais Contra-indicações? :
 - Doença psiquiátrica;
 - Uso de álcool e outras drogas ilícitas
 - Não aderência
 - Doença Hepática descompensada
 - Co-morbidades
 - Interação Medicamentosa

Causas de inelegibilidade para o Tratamento do HCV em Co-infectados HCV/HIV



**Maior desafio no tratamento do paciente
co-infectado HIV-HCV**



**AUMENTAR AS CHANCES PARA OBTER
RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA**

Co-infecção HCV-HIV - Tratamento

- **Porque Tratar ?**
- **Quem tratar ?**
- **Quando tratar ?**
- **Como tratar ?**
 - Terapêutica passada
 - Terapêutica atual
 - Novas perspectivas
 - Não Respondedor

Co-infecção HCV - HIV

Tratamento

Interferon α - 3MU/3x semana/ 6-12 meses

Resposta Completa: 0 - 55%

Resposta Sustentada: 0 - 29% (Boyer,1992)

Interferon α - 5MU/3 meses + 3MU / 9 meses

Resposta Completa: 33%

Resposta Sustentada: 23% (Soriano,1996)

Interferon α + Ribavirina

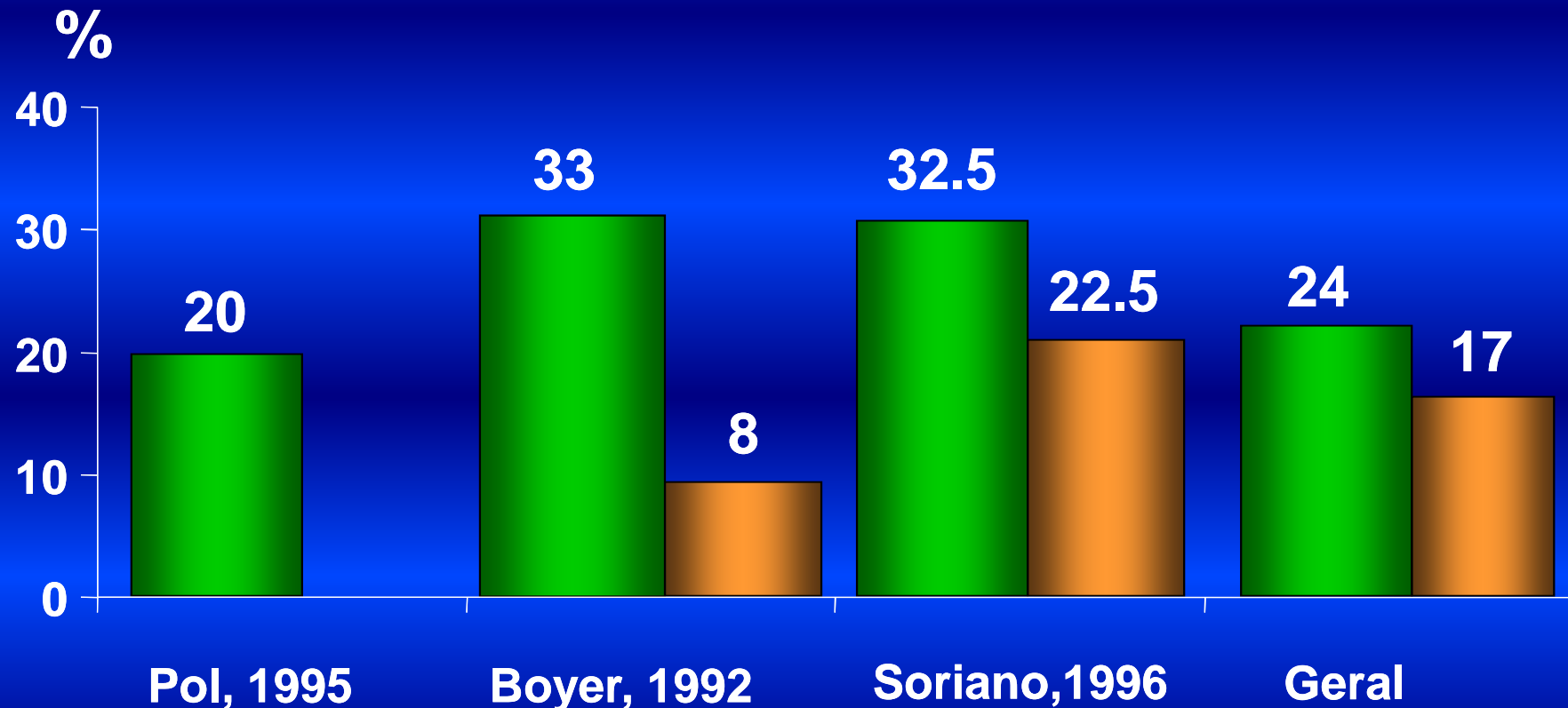
Resp.Sustentada: 29% (gen.1) x 60% (gen.2,3)

Interferon Peguilado: em investigação

Hepatite Crônica C/HIV

Tratamento com IFN α 3MU/3x sem./6-12m.

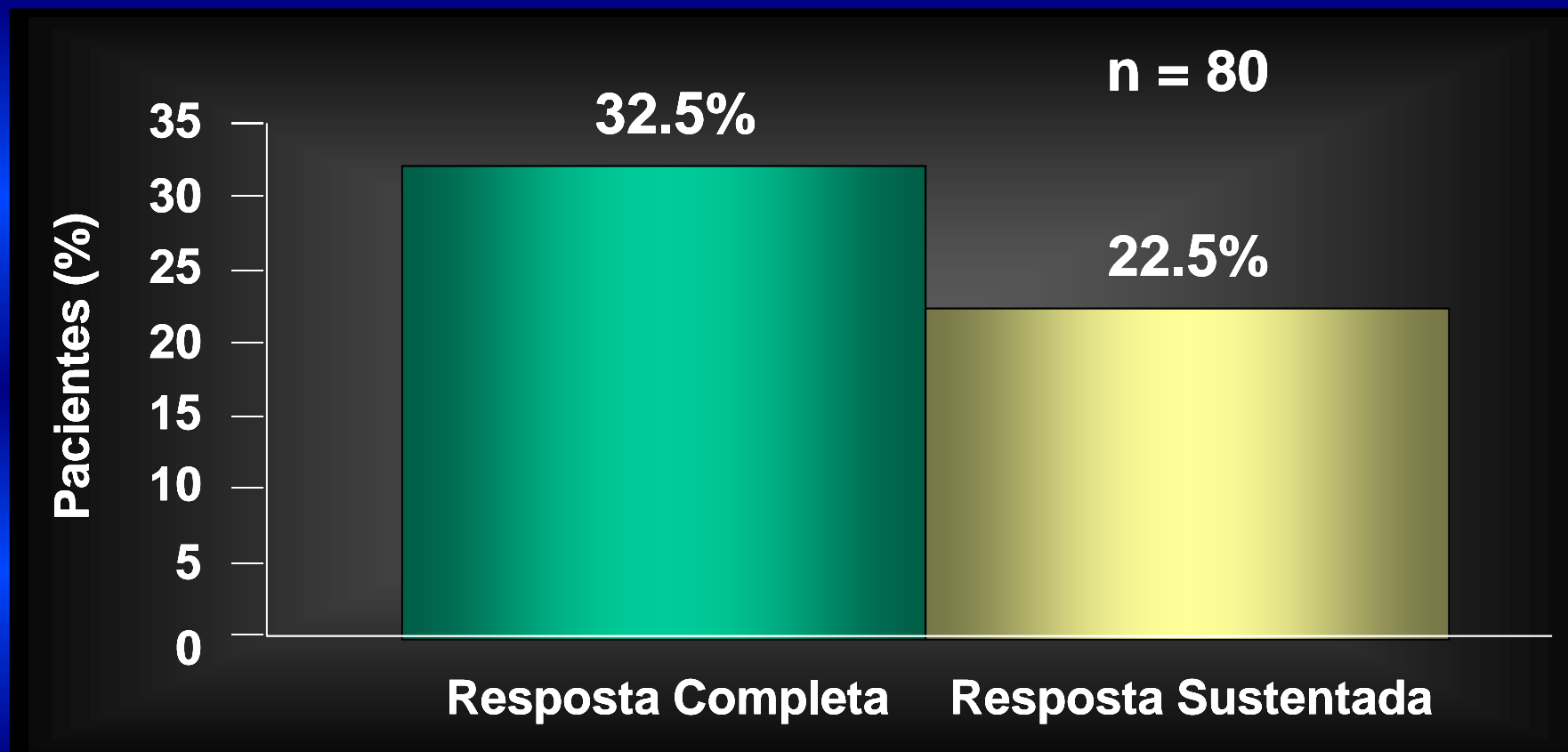
Resposta Viroológica Completa / Sustentada



 Resposta Completa  Resposta Sustentada

Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

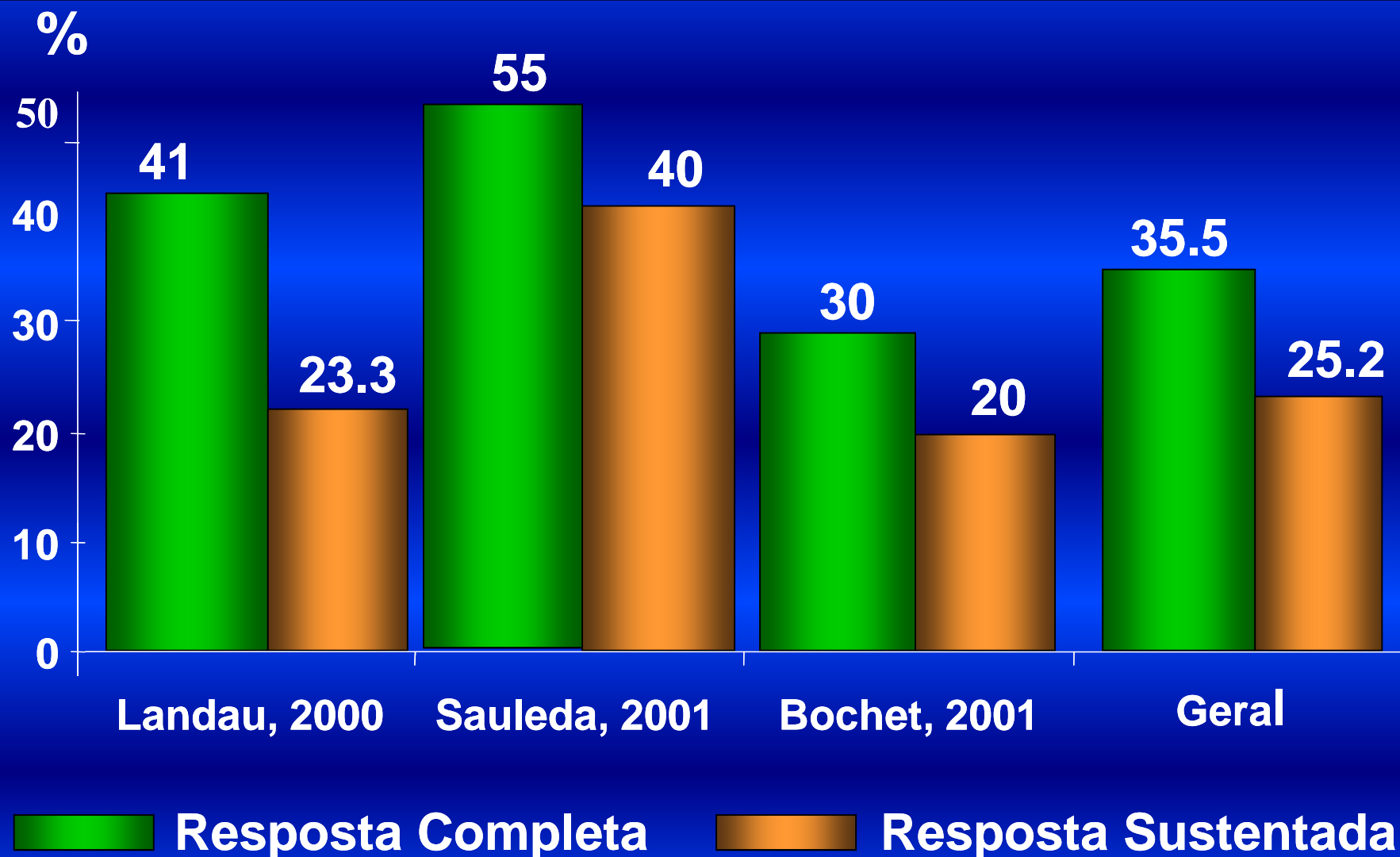
5 MU TIW 3 mês: Respondedor 3 MU 9 mes



Soriano et al. Clin Infect Dis 1996;23:585

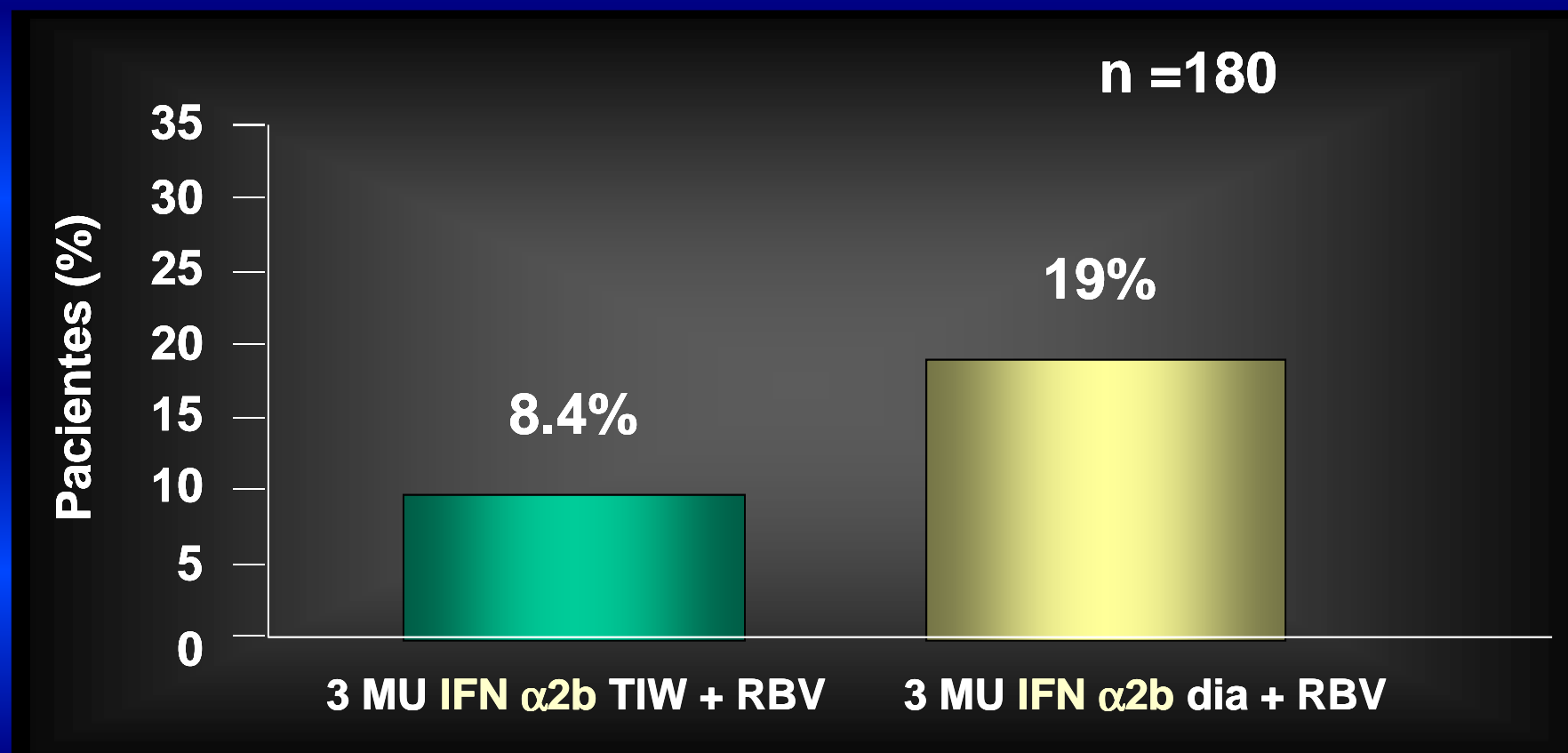
Hepatite Crônica C/HIV

Tratamento com IFN α + Ribavirina



Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

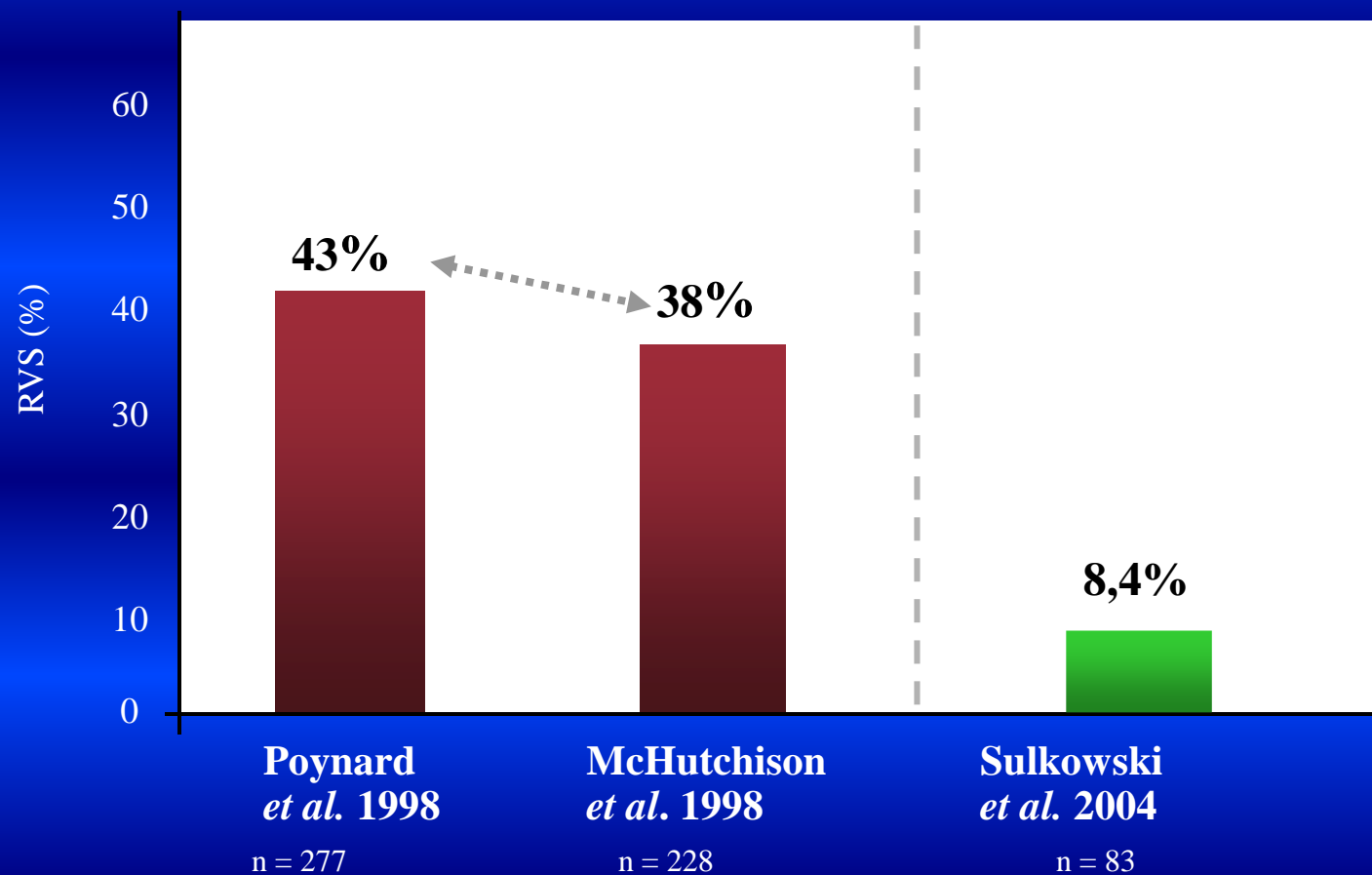
3 MU IFN α 2b TIW vs 3 MU dia + RBV (800 mg)



Sulkowsky et al. JAIDS 2004;35:464.

P = 0.05

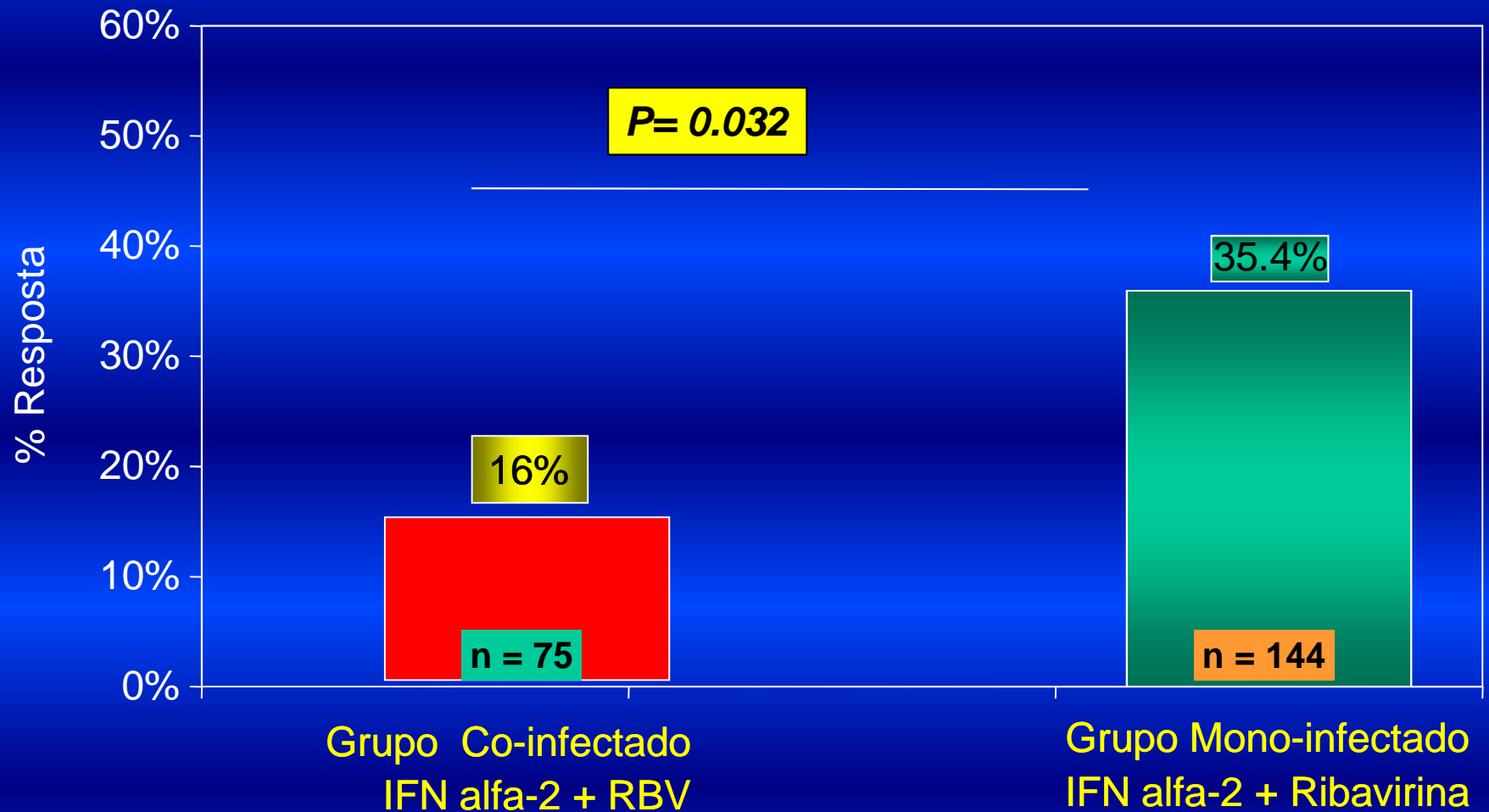
RVS (ITT) em estudos de interferon convencional + ribavirina por 48 semanas



Poynard et al. Lancet 1998;352:1426-1432;

McHutchison et al. N Engl J Med 1998;339:1485-1492; Sulkowski et al. JAIDS 2004;35:464-472

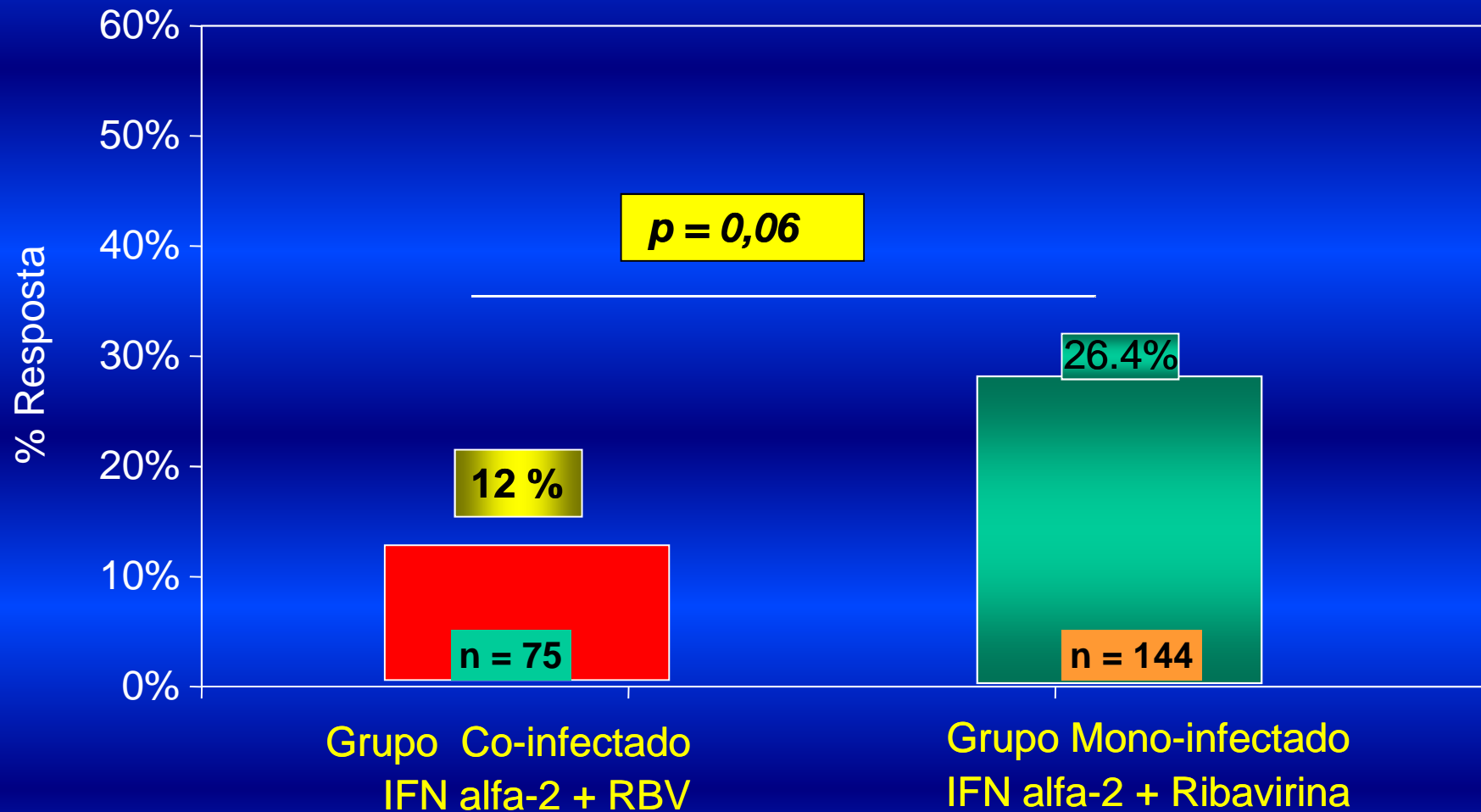
Co-infecção HCV - HIV: Resposta Viroológica Completa (Final do Tratamento)



* Definida como <50 IU/mL HCV-RNA na semana 48; ITT

Amendola-Pires, GED, 2005

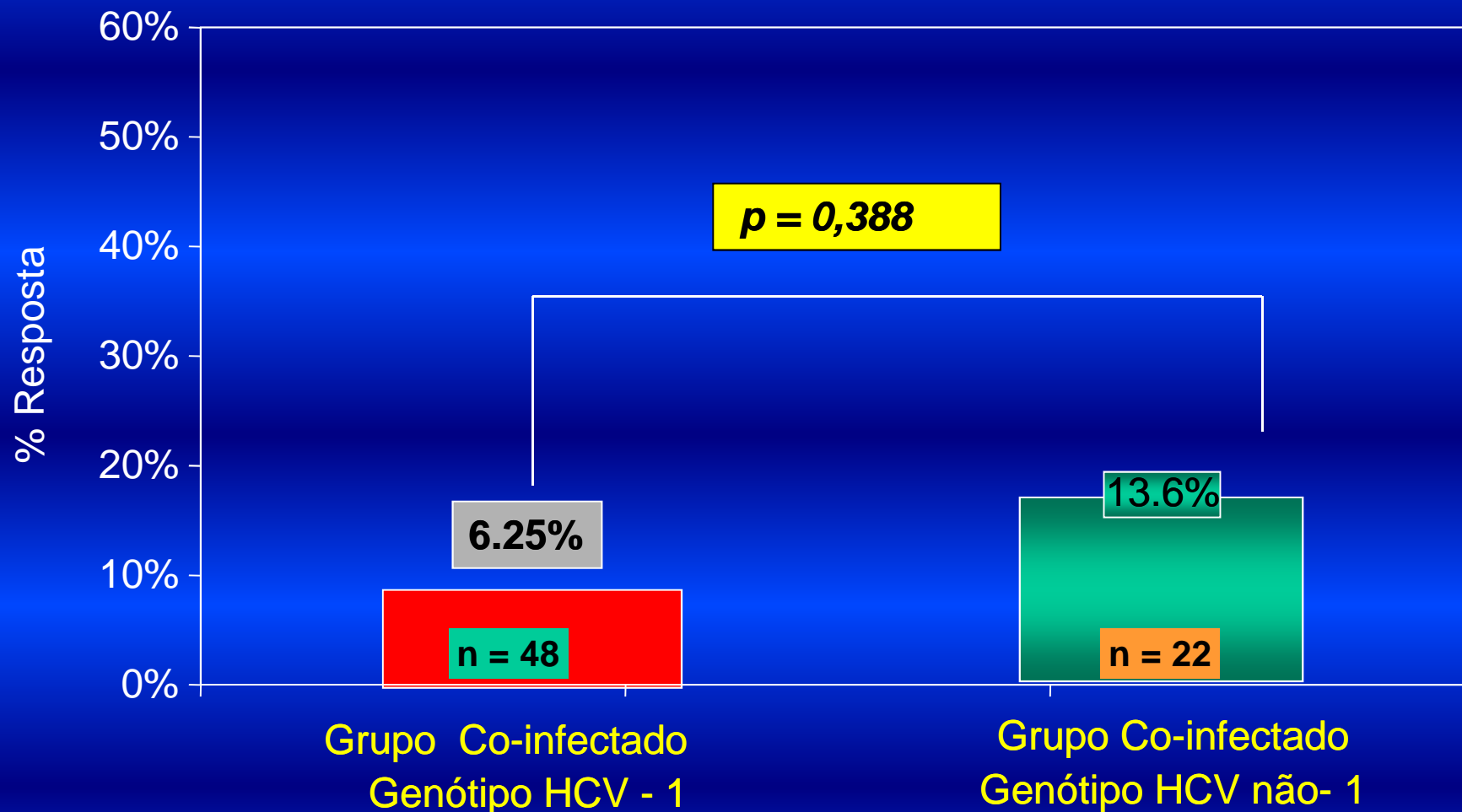
Co-infecção HCV - HIV: Resposta Viroológica Sustentada



* Definida como <50 IU/mL HCV-RNA na semana 72; ITT

Amendola-Pires, GED, 2005

Co-infecção HCV - HIV: Resposta Viroológica Sustentada de acordo com o Genótipo

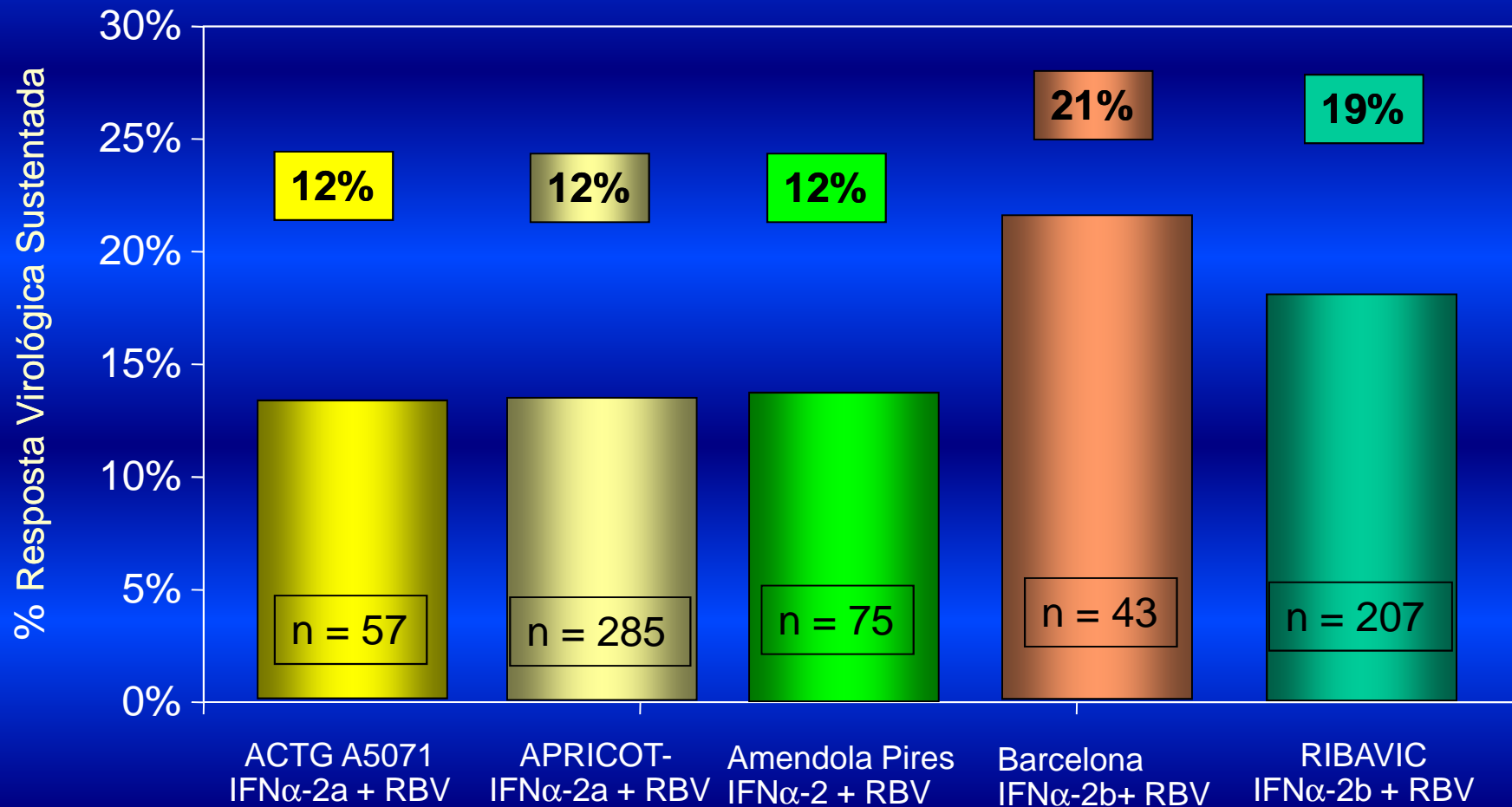


* Definida como <50 IU/mL HCV-RNA na semana 72; ITT

Amendola-Pires, GED, 2005

Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

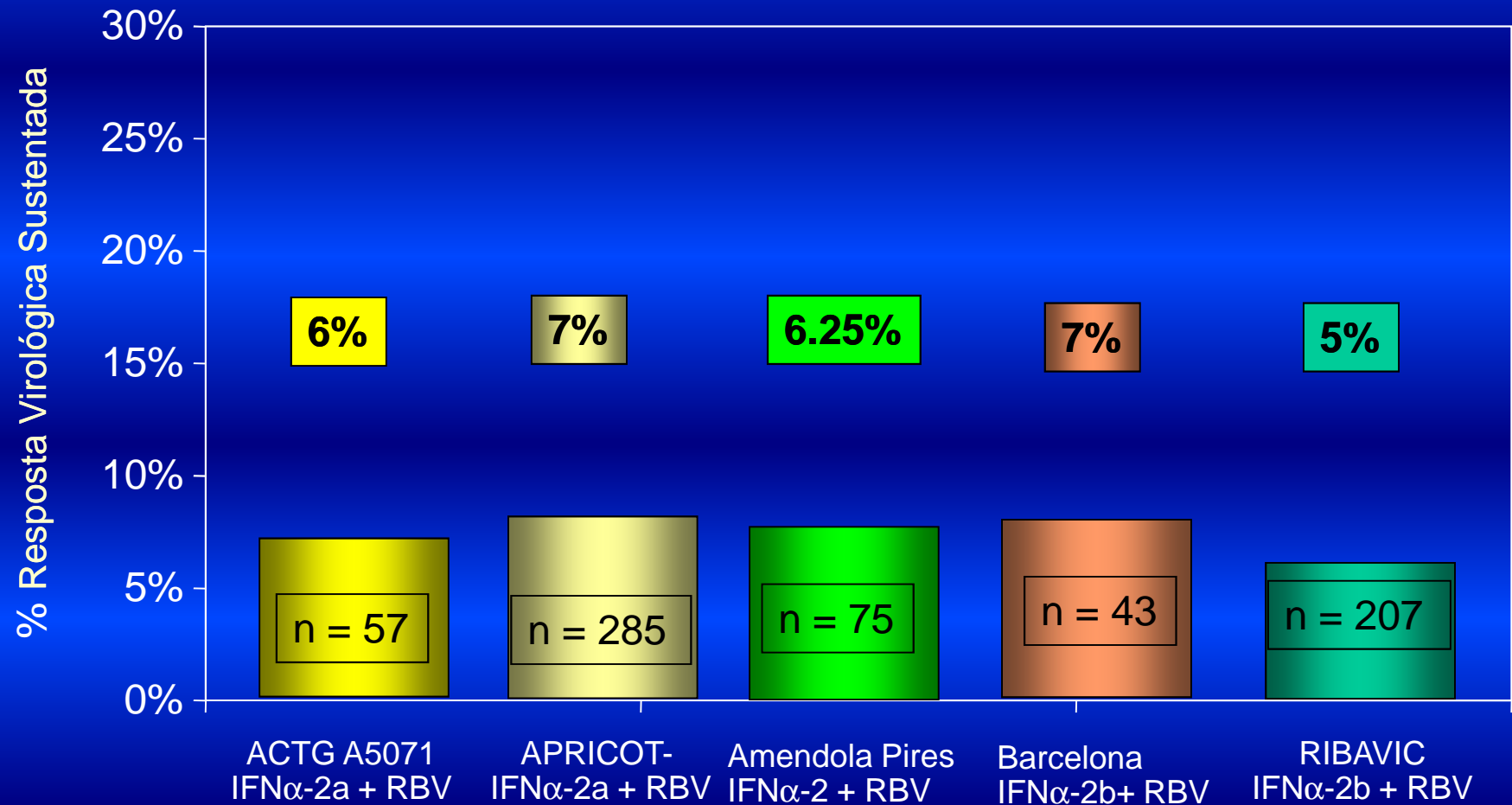
IFN Convencional + Ribavirina



* Definida como <50 IU/mL HCV-RNA na 72^a semana; Adaptado de Chung *et al. Cur. Hepatitis*, 2004

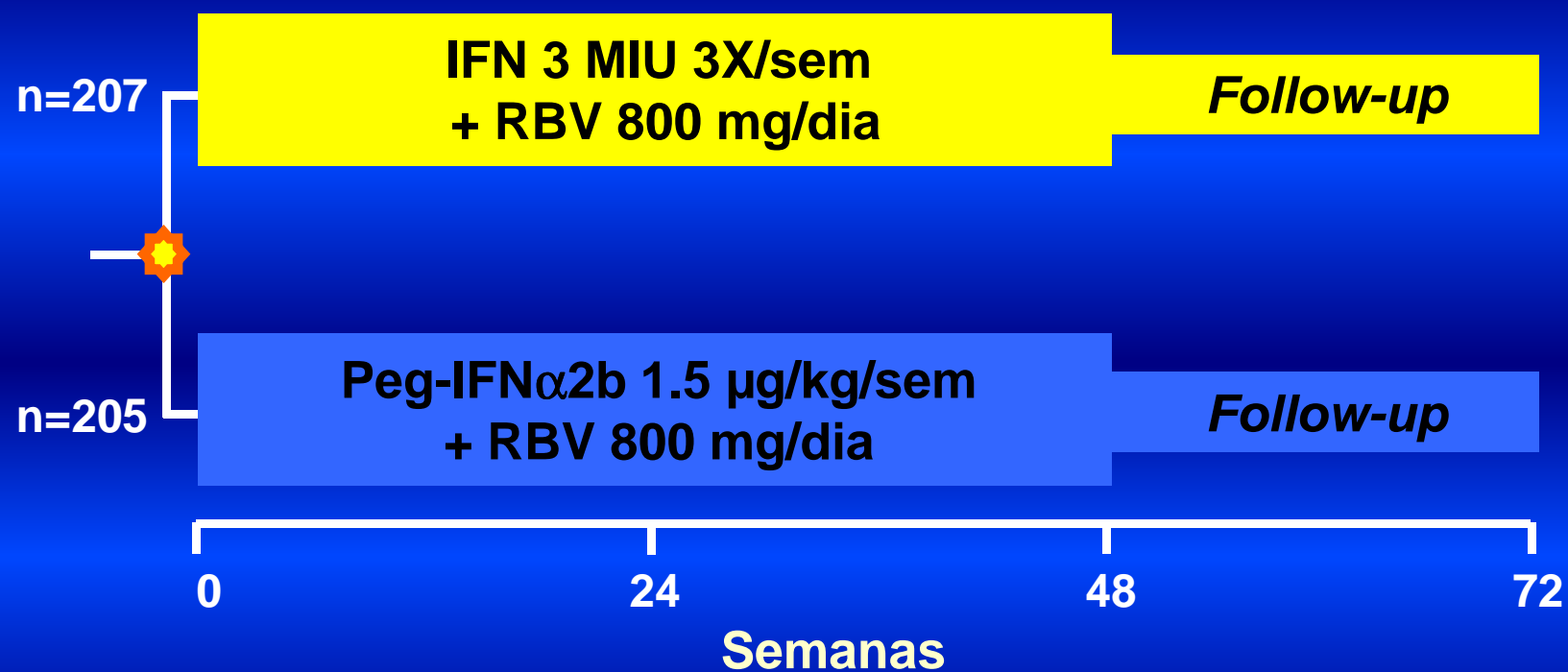
Tratamento da Co-infecção HCV-HIV – Genótipo 1

IFN Convencional + Ribavirina



* Definida como <50 IU/mL HCV-RNA na 72^a semana; Adaptado de Chung *et al. Cur. Hepatitis*, 2004

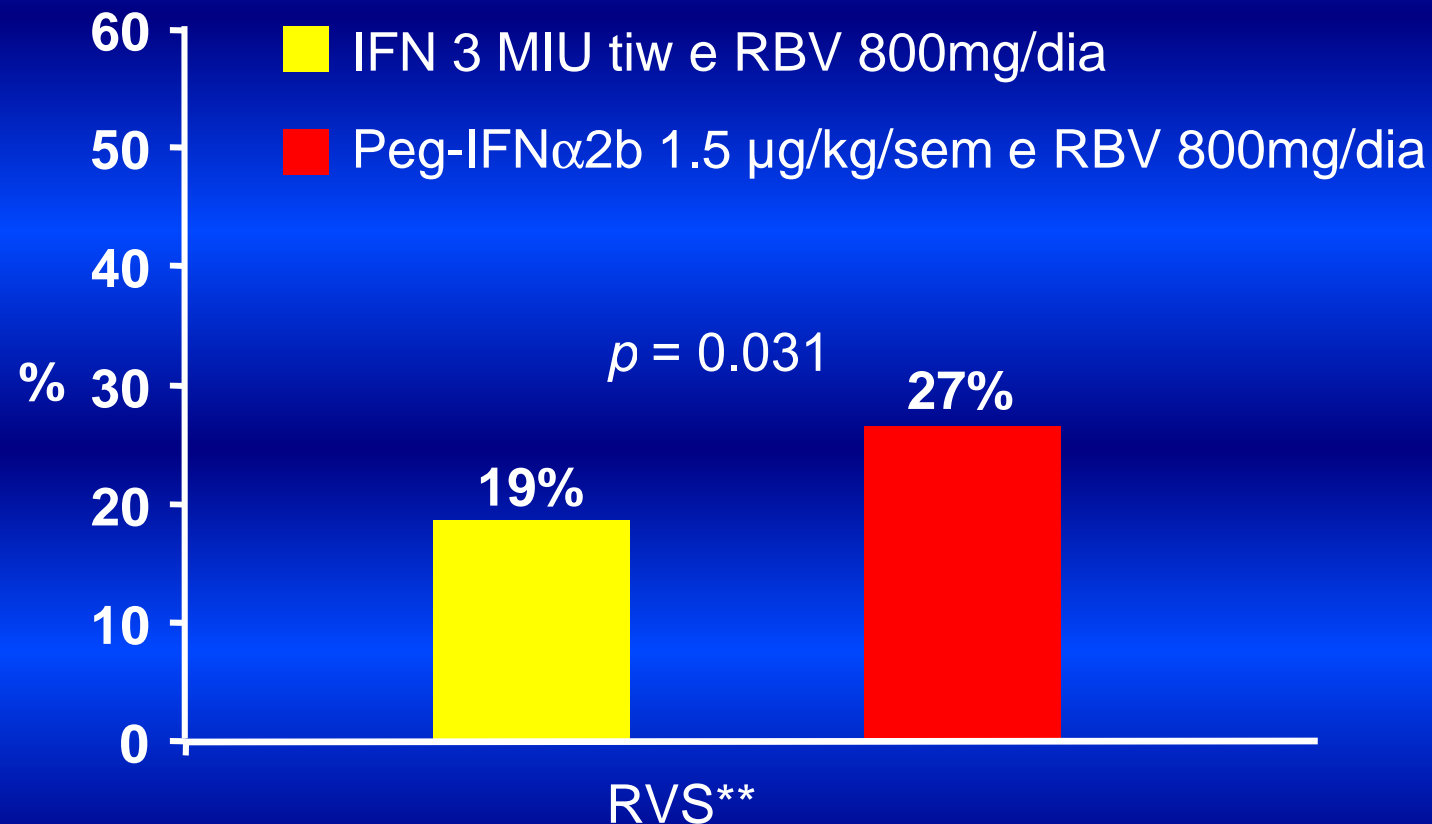
Peg-IFN α 2b/RBV vs IFN/RBV em co-infecção HCV-HIV (RIBAVIC – estudo ANRS HC02)



 Randomização

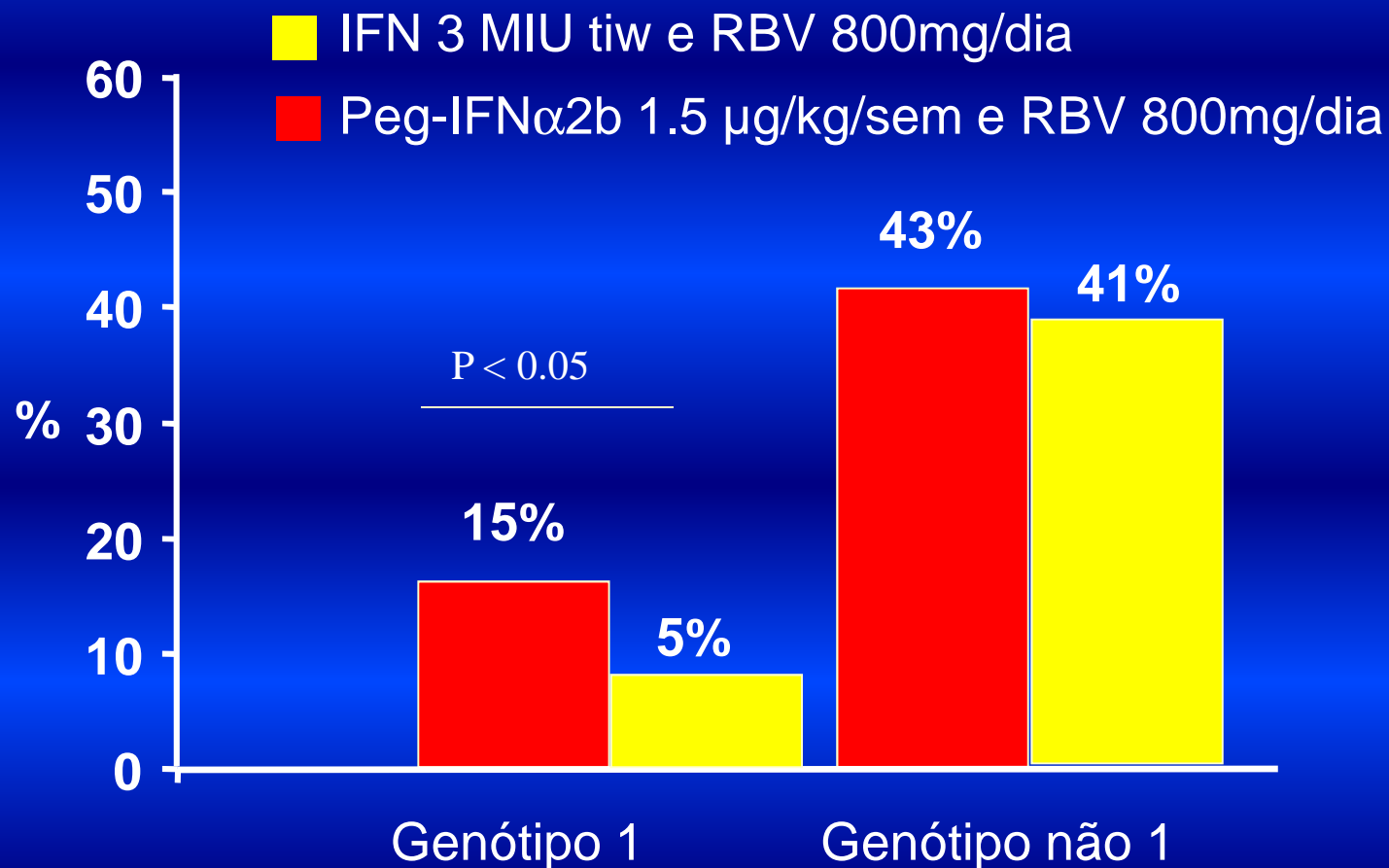
* * Perronne et al, *CROI 2004*, oral

Estudo RIBAVIC: resultados



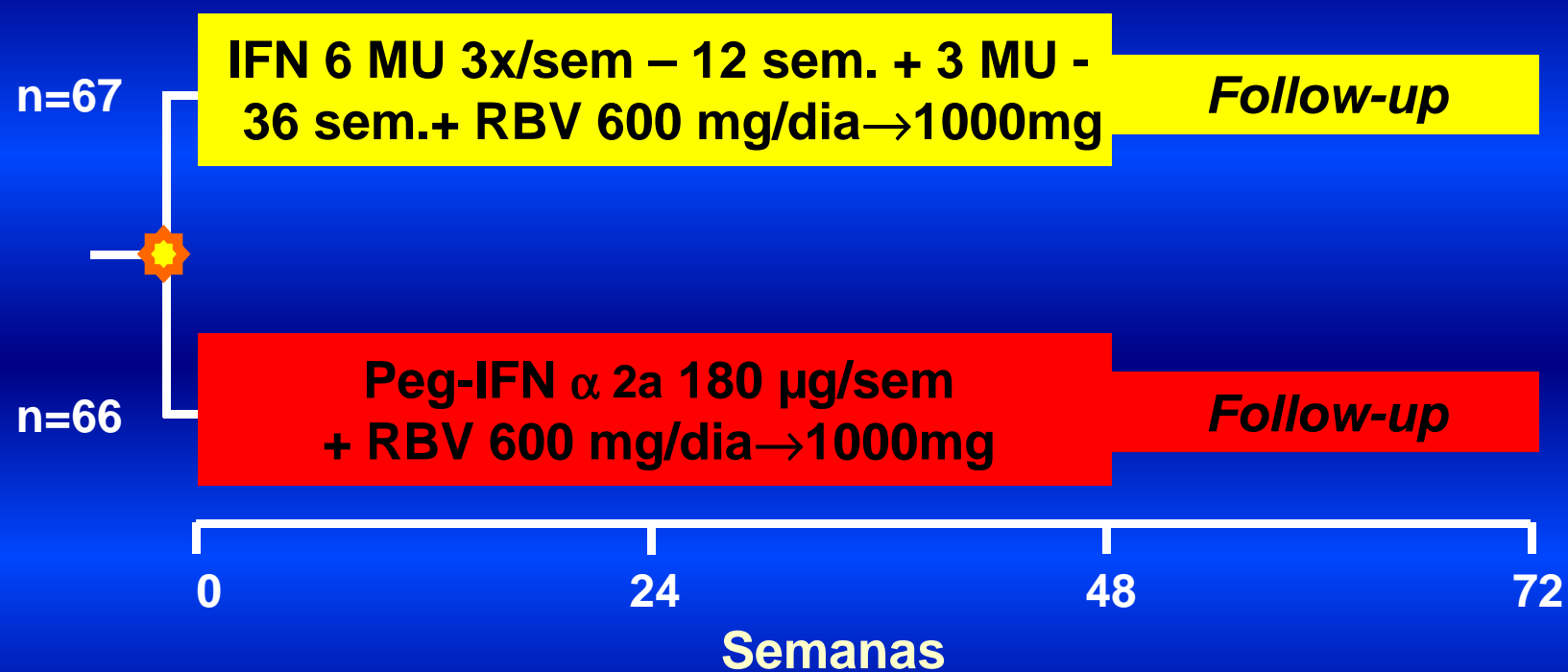
* * Perronne et al, CROI 2004, oral

Estudo RIBAVIC: resultados



* * Perronne et al, *CROI 2004*, oral

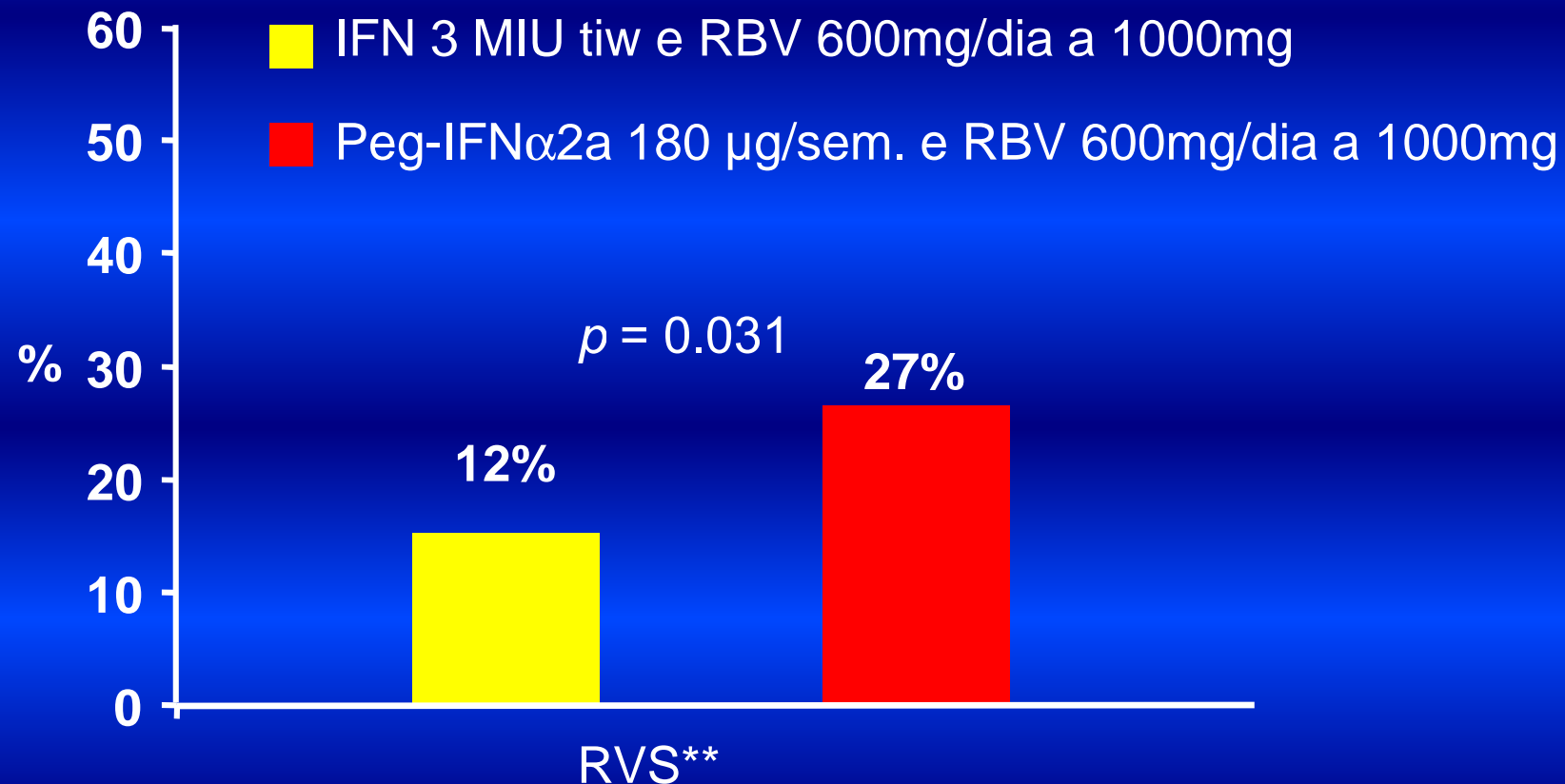
Peg-IFN α 2a/RBV vs IFN/RBV em co-infecção HCV-HIV (ACTG A5071 – NIH)



 Randomização

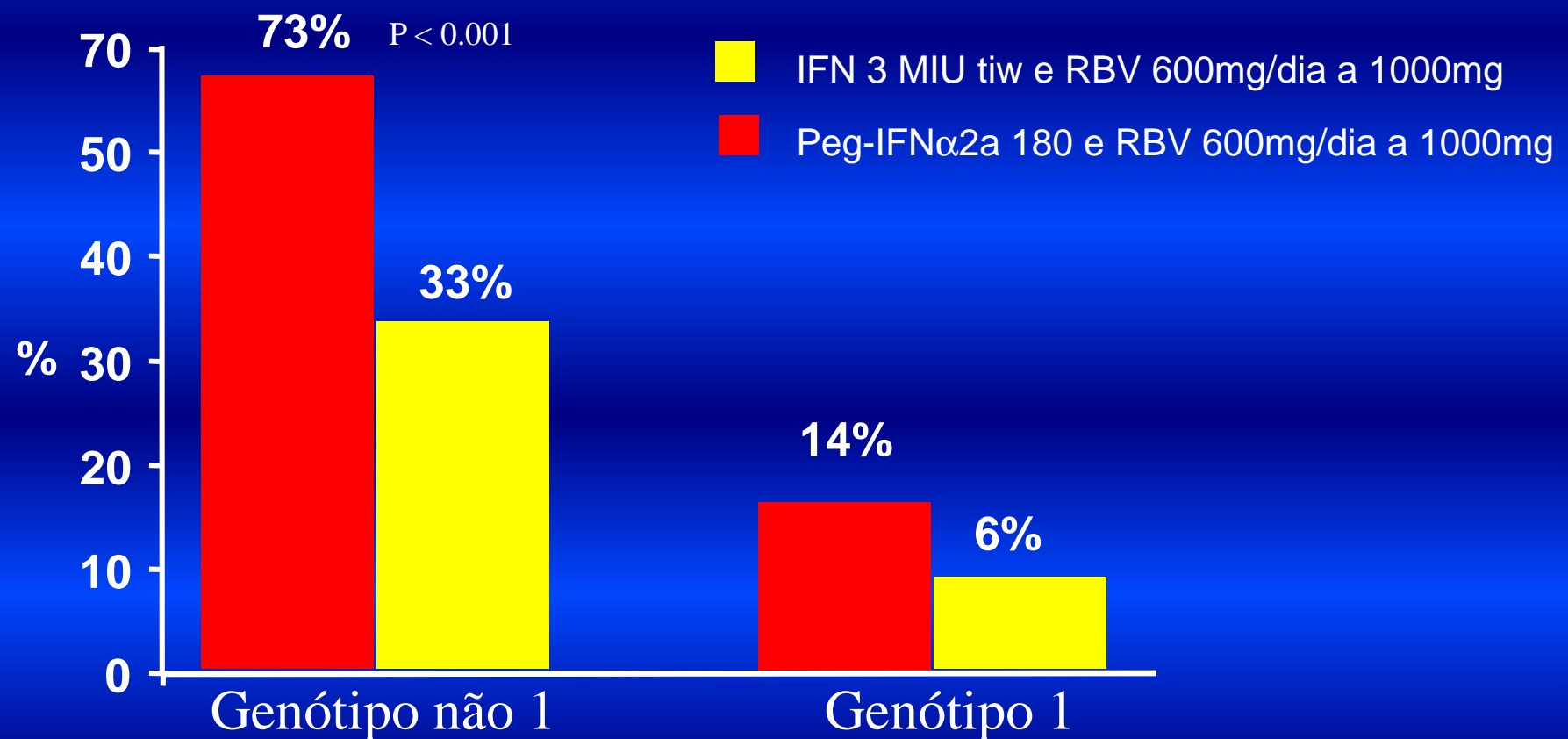
Chung et al., CROI 2004.

Estudo ACTG A5071: resultados



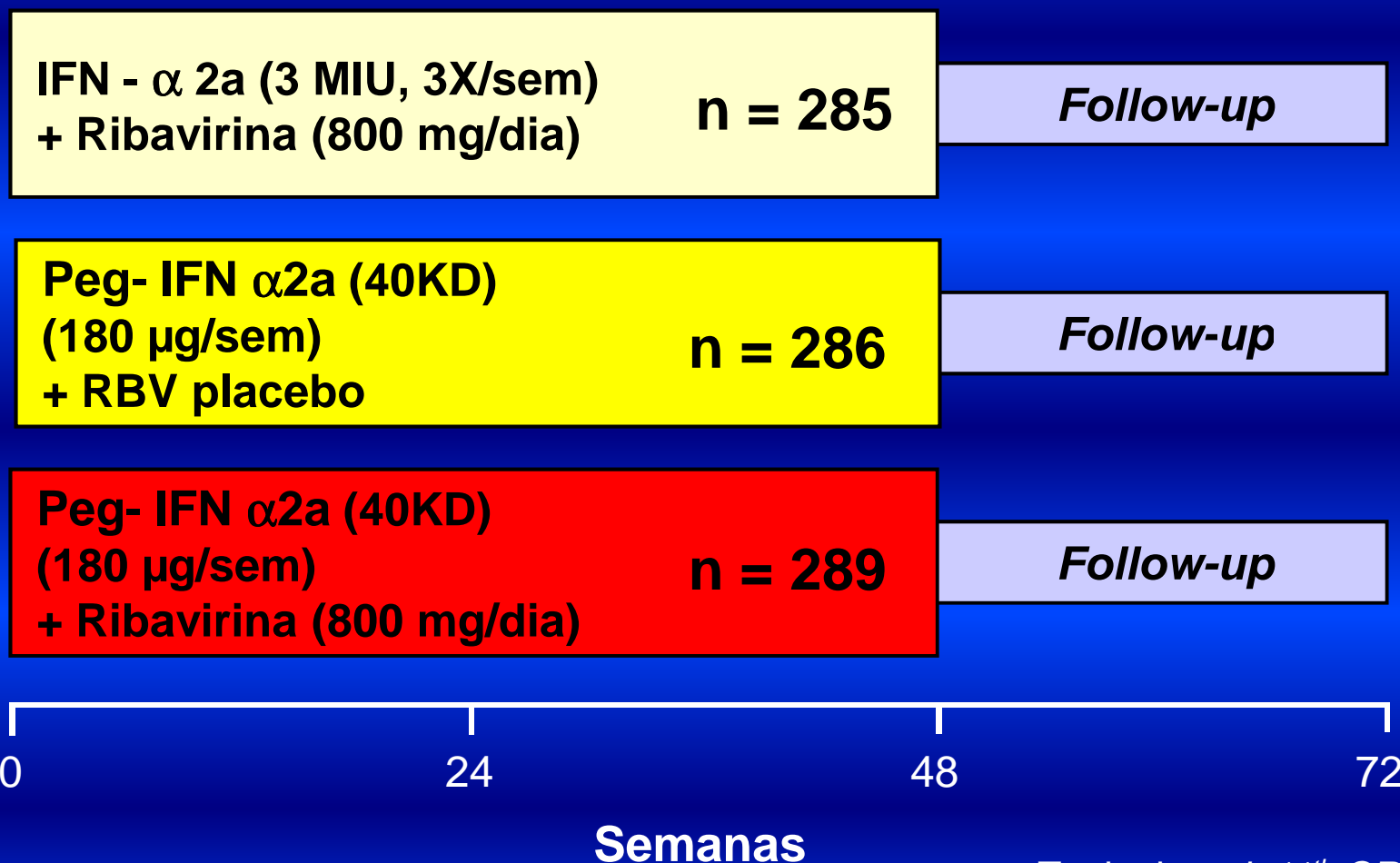
* * Chung et al, CROI 2004

Estudo ACTG A5071: resultados



* * Chung et al, *CROI* 2004

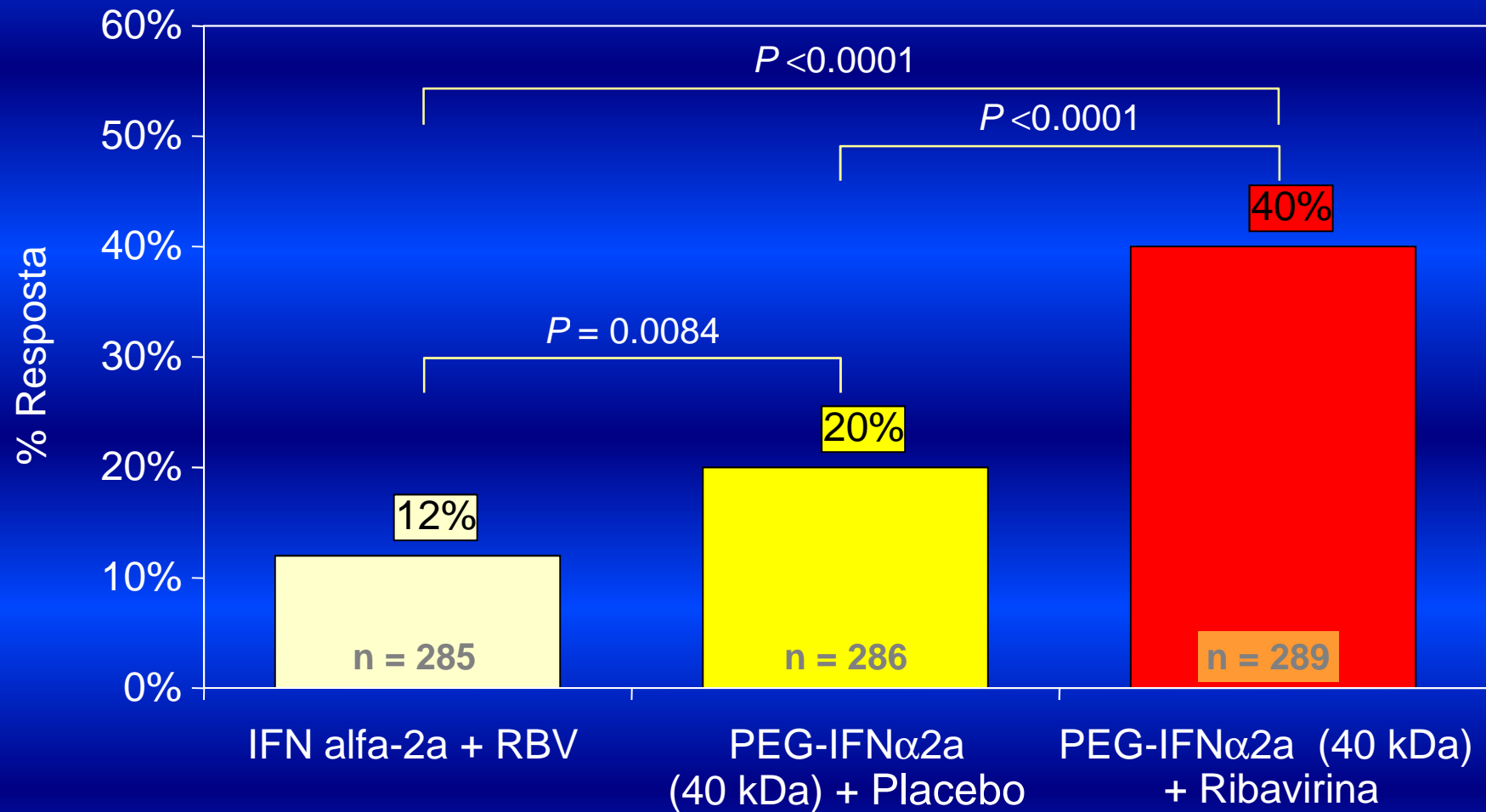
Peg- IFN α 2a /RBV vs IFN/RBV na co-infecção HCV-HIV (estudo Apricot)



860 receberam pelo menos uma dose

Torriani *et al.* 11th CROI, 2004;

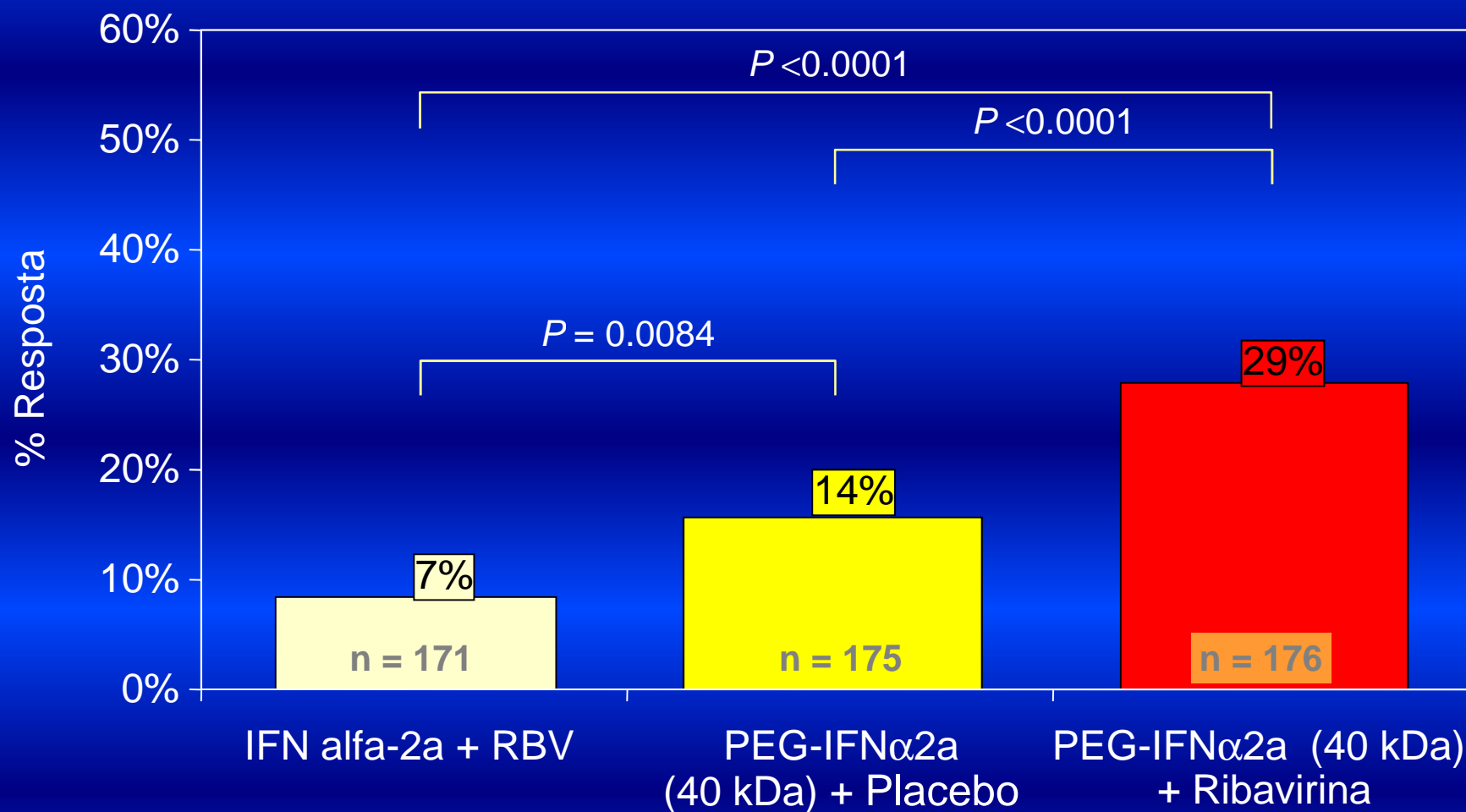
Estudo Apricot: resultados



Definida como <50 IU/mL ARN VHC na semana 72; ITT

Torriani et al. 11th CROI, 2004

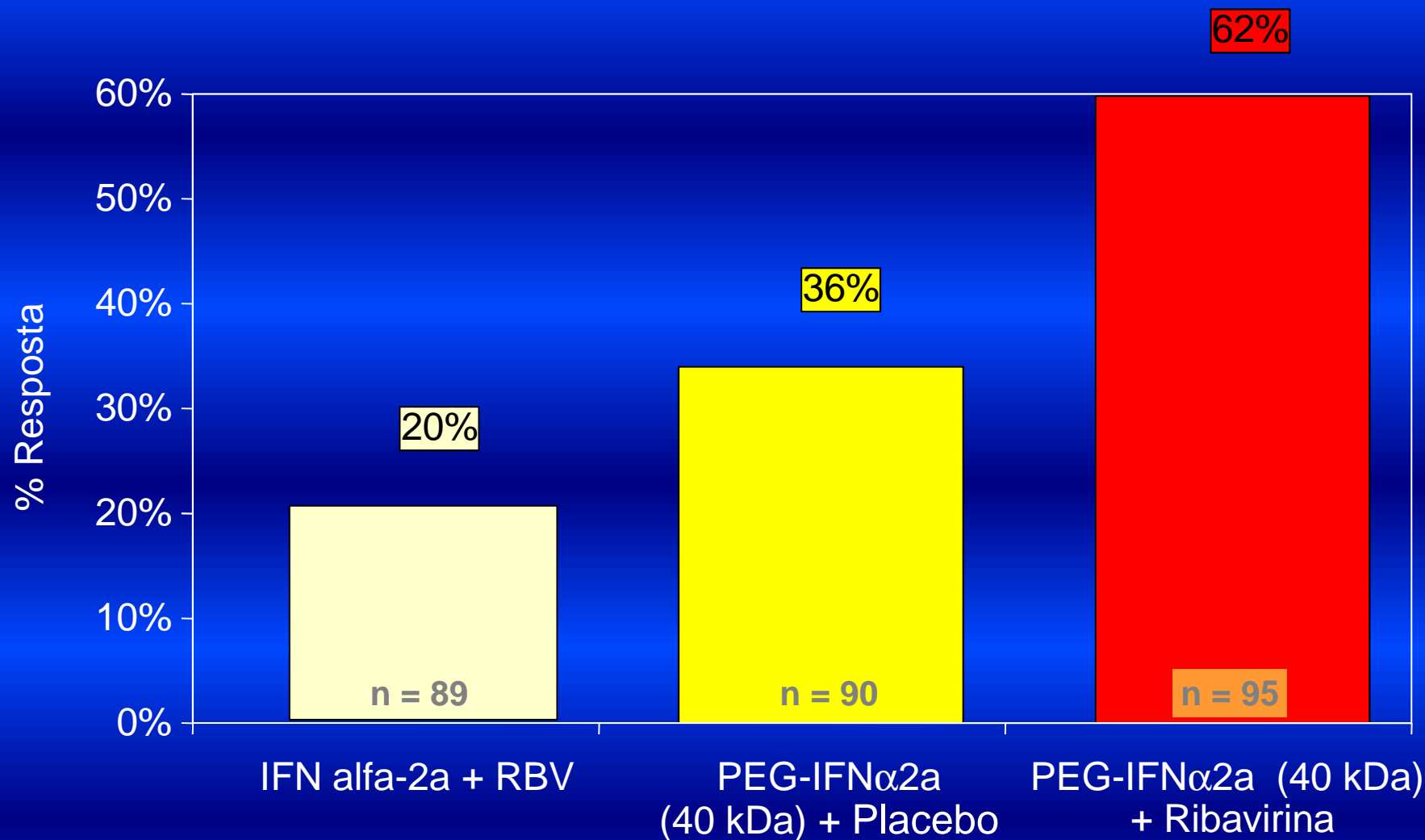
Estudo Apricot: resultados Genótipo 1



* Definida como <50 IU/mL ARN VHC na semana 72; ITT

Torriani *et al.* 11th CROI, 2004

Estudo Apricot: resultados Genótipo 2 e 3



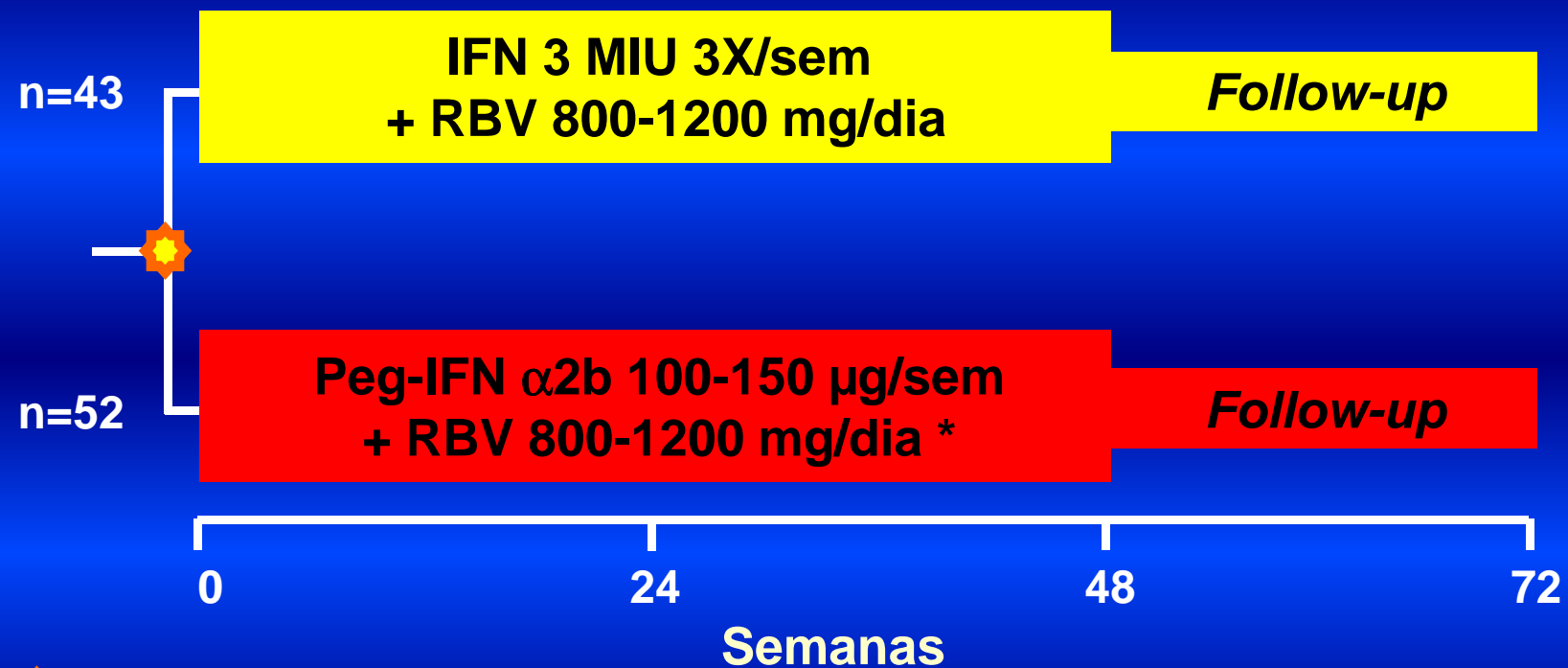
* Definida como <50 IU/mL ARN VHC na semana 72; ITT

Torriani *et al.* 11th CROI, 2004

**PEG-IFN alfa-2b + RBV x IFN alfa-2b +
ribavirina em Co-infectados HIV/HCV
Estudo de Barcelona**

Laguno M et al AIDS.18:27-36,2004

Peg-IFN α 2b /RBV vs IFN α 2b/RBV em co-infecção HCV-HIV (Barcelona)

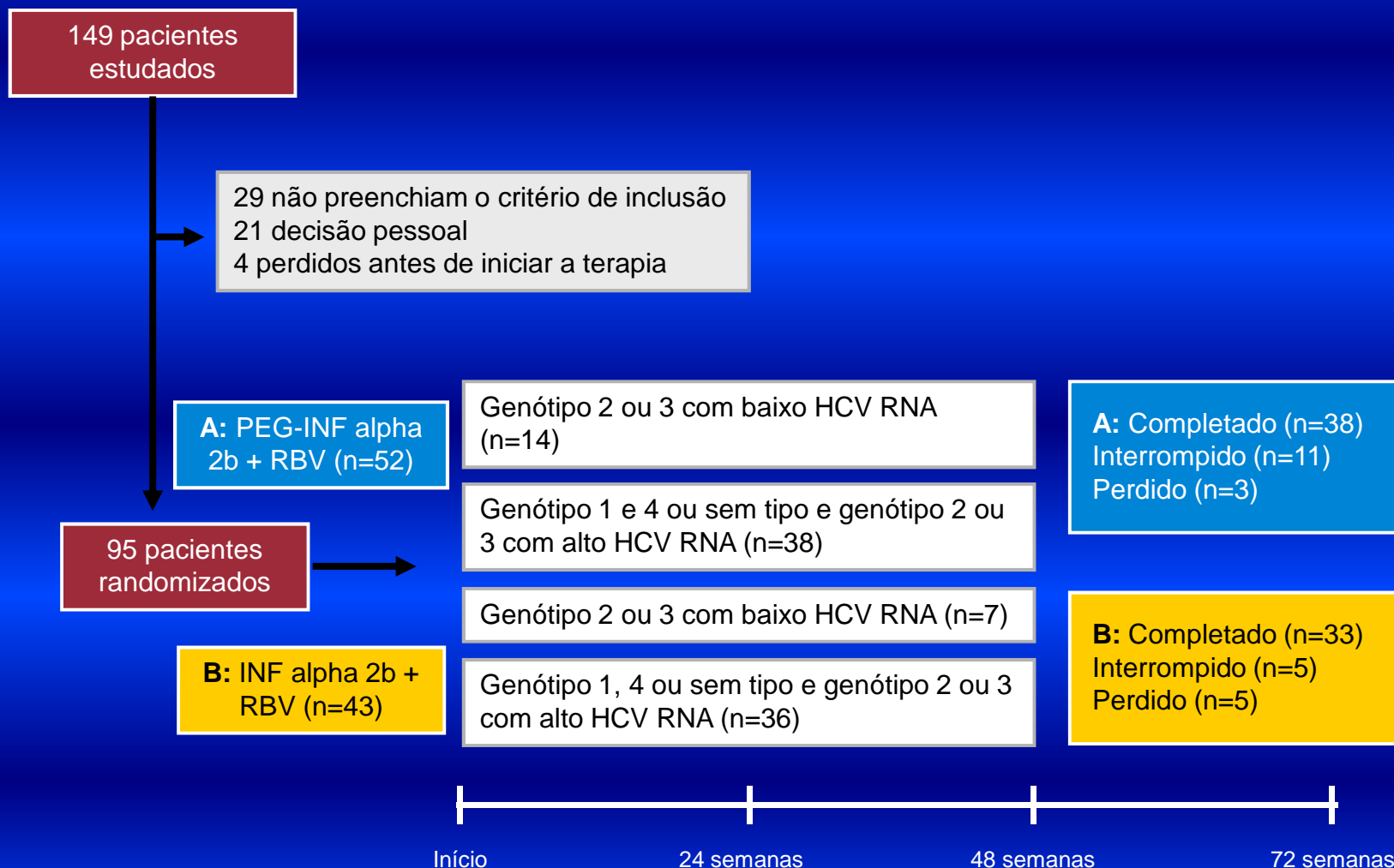


 **Randomização**

* Dose de Ribavirina ajustada de acordo com o peso
800 mg (< 60k); 1000 (> 60 < 75k) e 1200 (>75k)

Laguno et al, *AIDS* 2004.

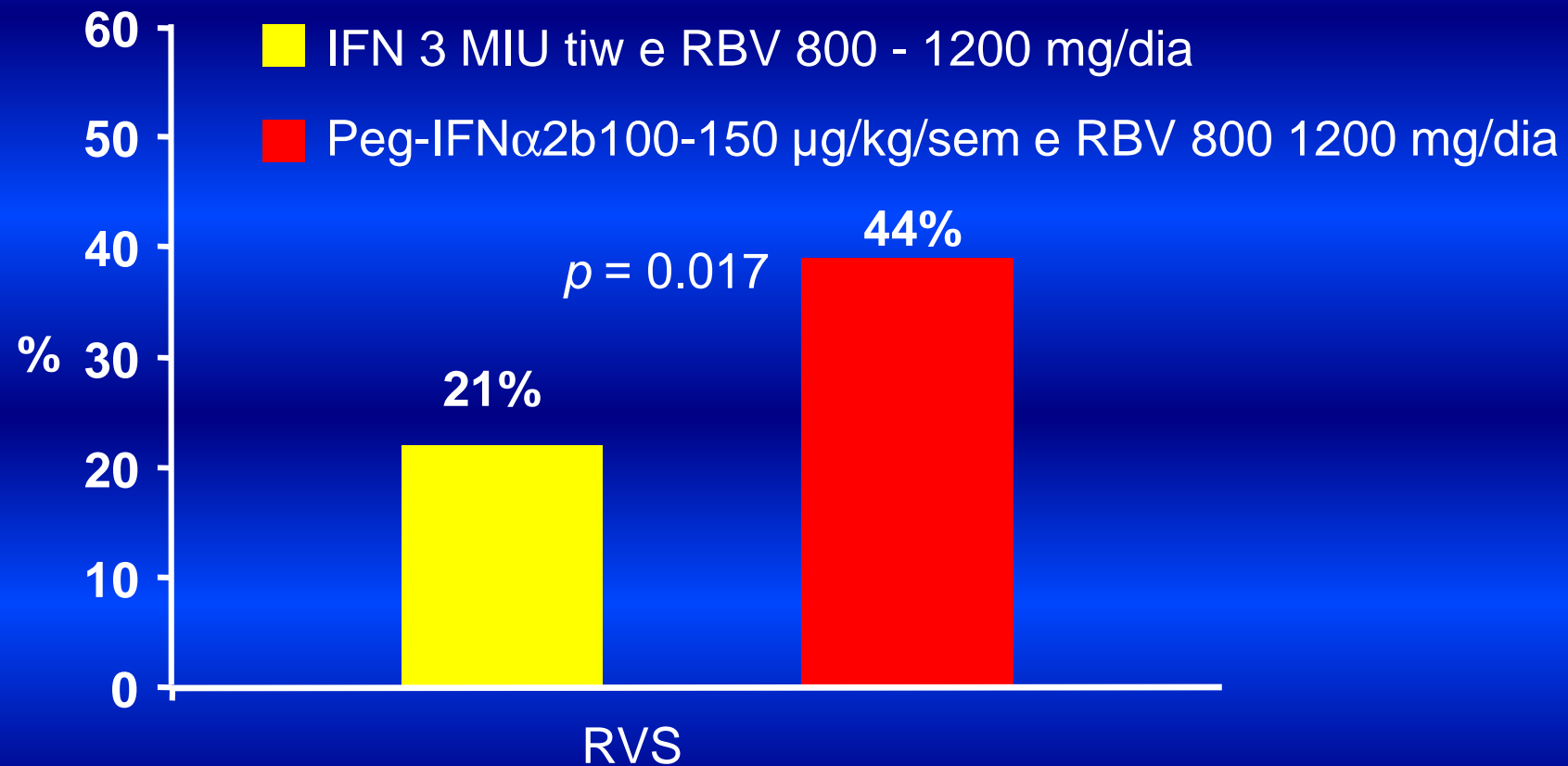
Perfil do estudo



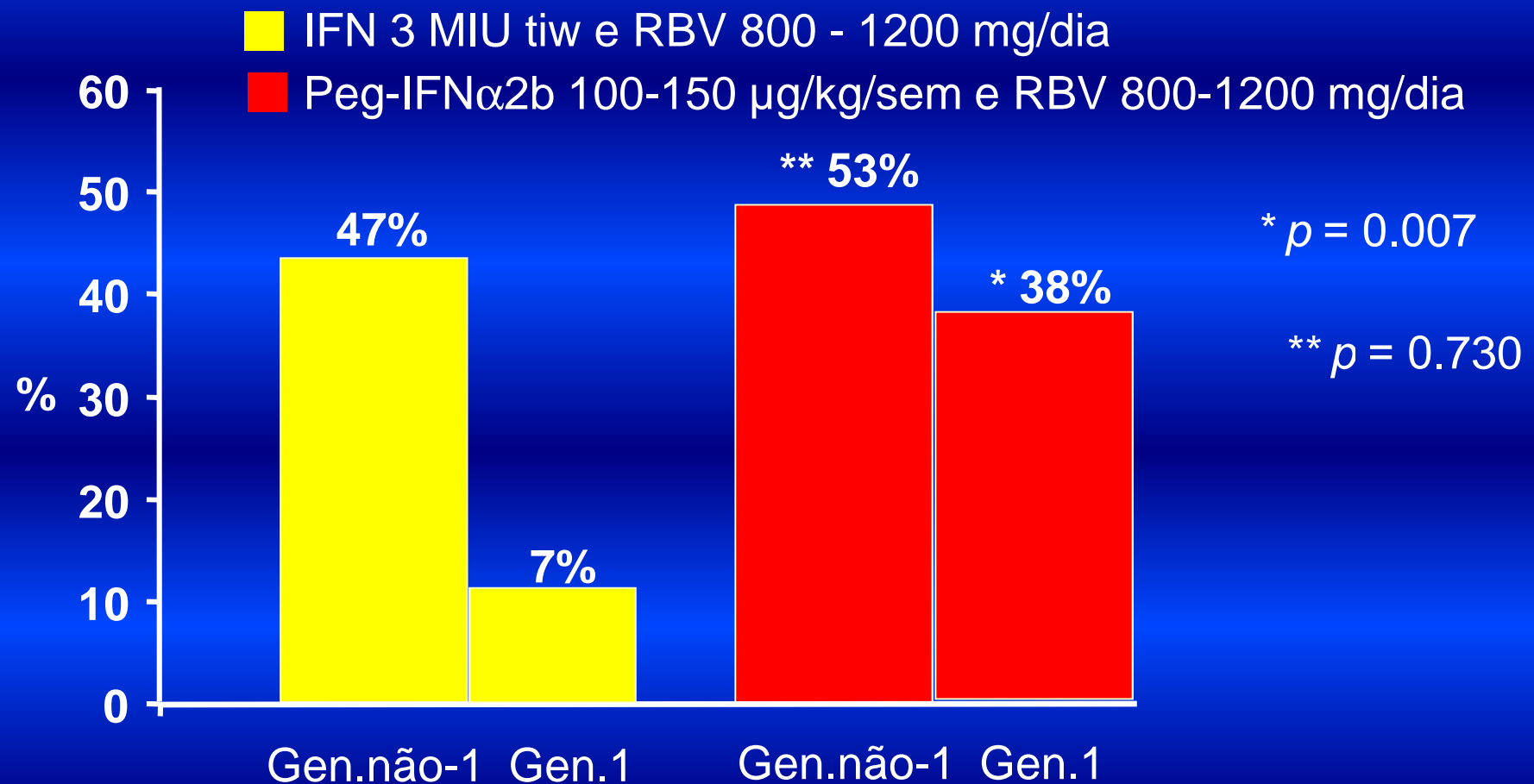
Critérios de inclusão

- Sem tratamento prévio com interferon alfa
- ALT >1.5 x normal
- Biópsia hepática > F1
- Não-cirróticos ou cirróticos com grau Child–Pugh A
- CD4 \geq 250 cels/mm³ e < 10.000 cps/ml
- HIV estável com ou sem TARV

Estudo Barcelona: resultados



Estudo Barcelona: Resposta Viroológica Sustentada de acordo com o Genótipo



Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

Resposta Viroológica Sustentada

	HIV-neg	HIV-pos
IFN Monoterapia	20%	<10%
IFN + ribavirina	45%	12-21%
Peg-IFN + ribavirina	55%	27-55%

Superioridade do Peg IFN-Ribavirina (Resposta Viroológica Sustentada)

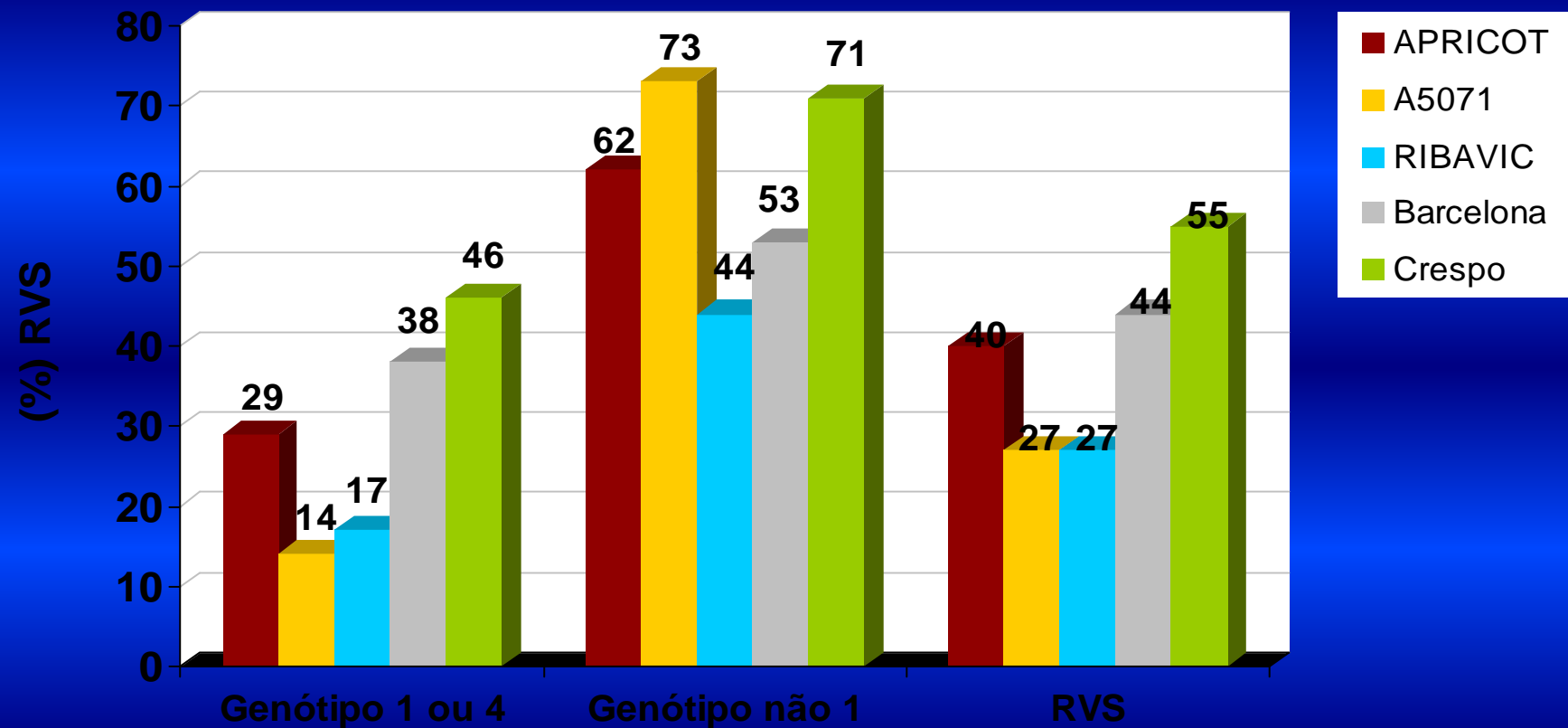
	Tipo IFN	n.	IFN α /RBV	PEG IFN α /RBV
ACTG	2a	133	12%	27%
APRICOT	2a	868	12%	40%
RIBAVIC	2b	400	19%	27%
Laguno	2b	95	21%	44%
Crespo	2b	121	26%	55%

Superioridade do Peg IFN-Ribavirina (RVS) em Pacientes Genótipo 1

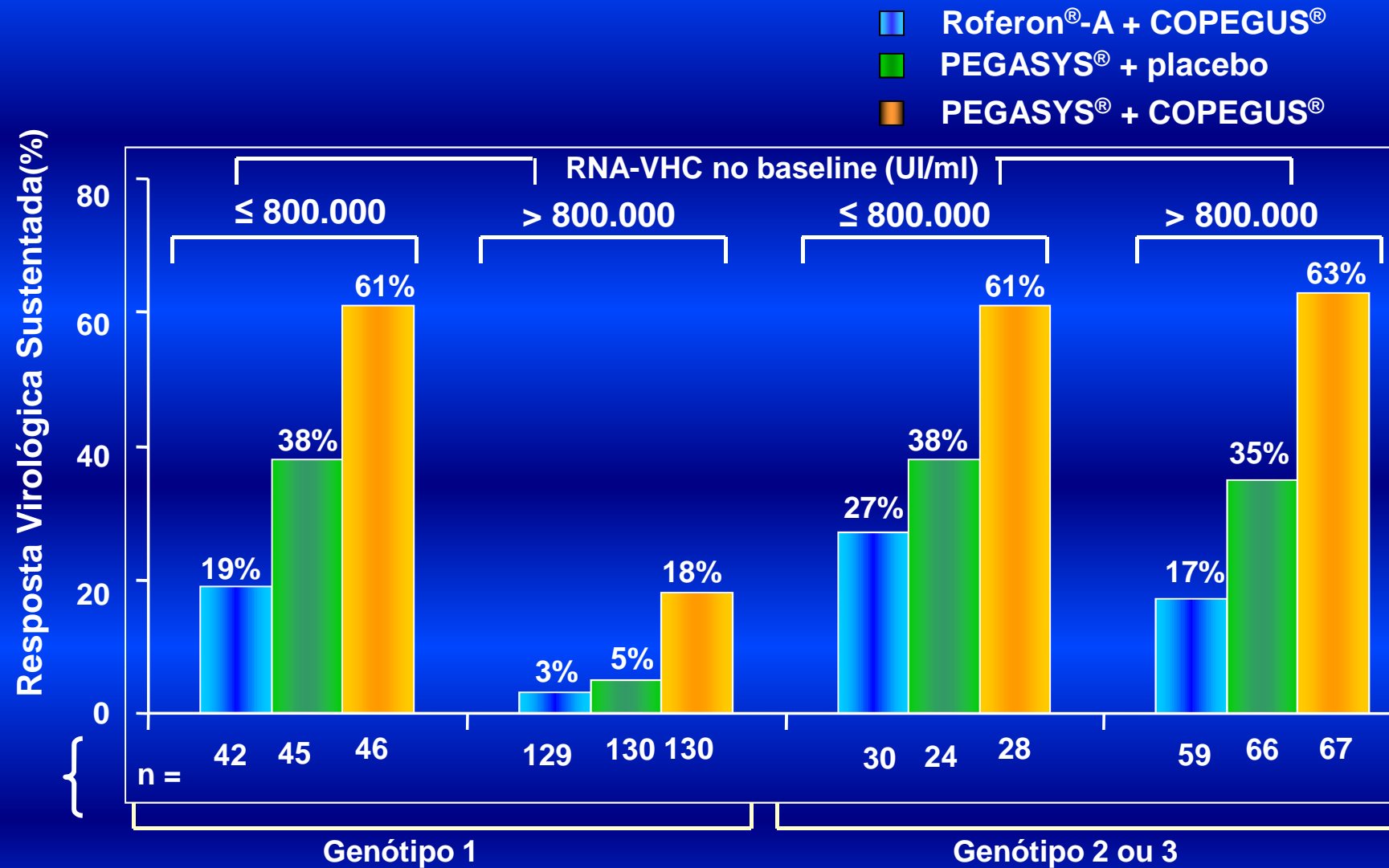
		IFN α /RBV	PEG IFN α /RBV
ACTG	G1 (78%)	6%	14%
APRICOT	G1 (60%)	7%	29%
RIBAVIC	G1 (65%)	6%	17%*
Laguno	G1 (63%)	7%	38%**
Crespo	G1 (48%)	18%	46%**

*p<0.01; **p<0.002

RVS com PEG-IFN na HCV/HIV



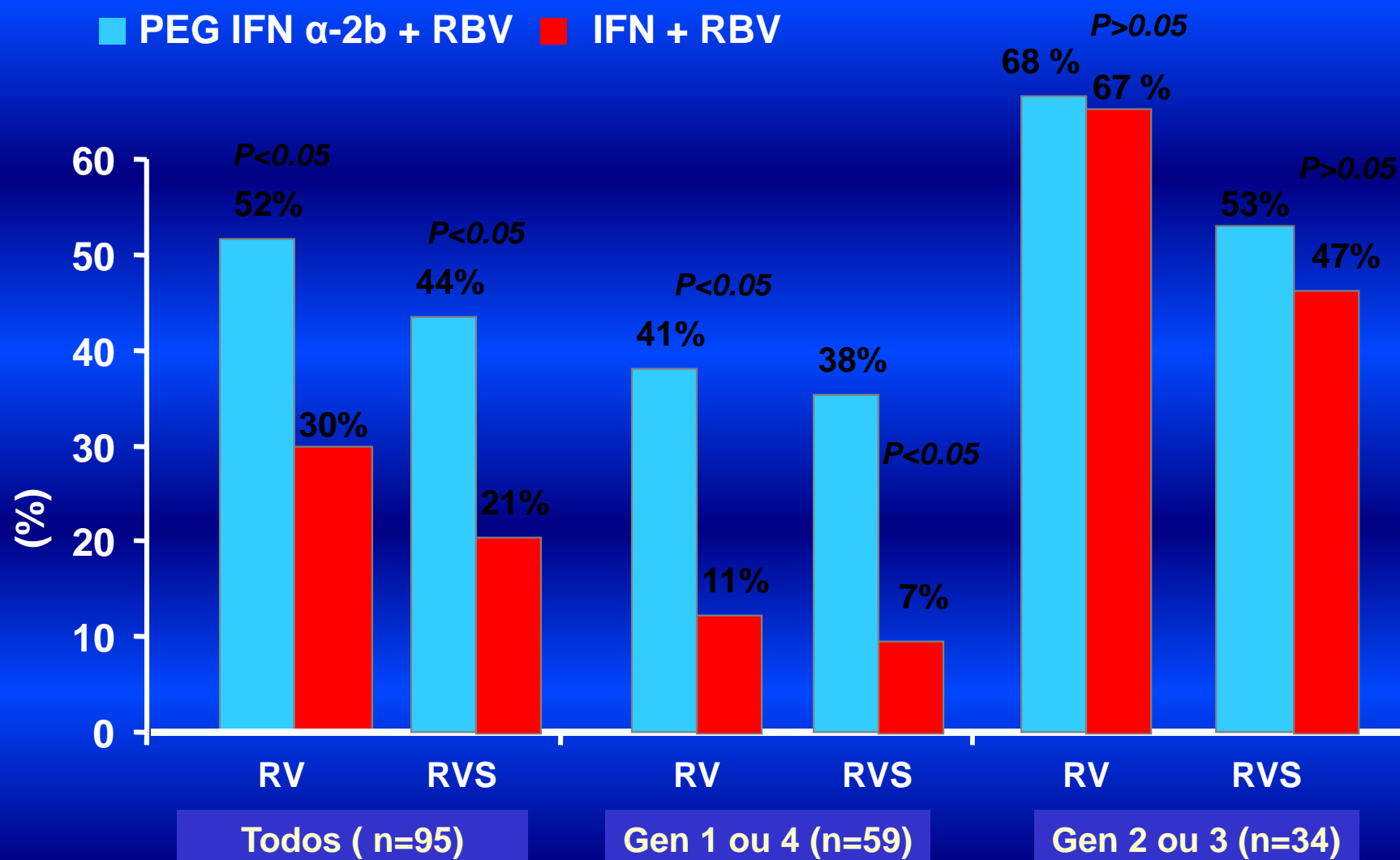
RVS de acordo com os níveis de RNA-VHC no baseline por genótipo



* Dados ausentes em 3 pacientes

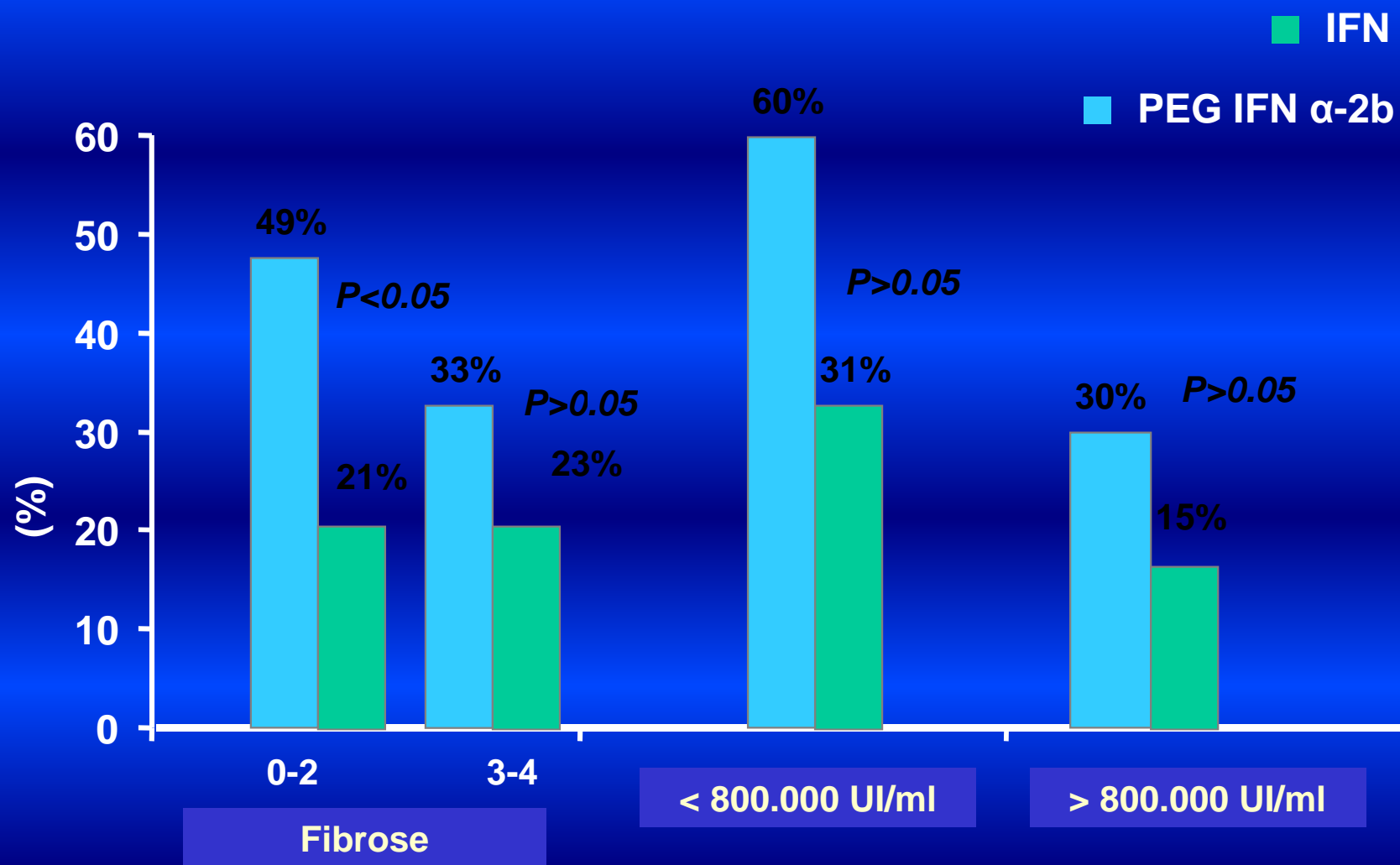
Torriani et al. N Engl J Med 2004; 351:438–450

Resposta ao tratamento



* 55% tinham HIV controlado

Resposta ao tratamento



Barreiras que impactam o sucesso de um tratamento



Paciente
Vírus
Doença
Tratamento

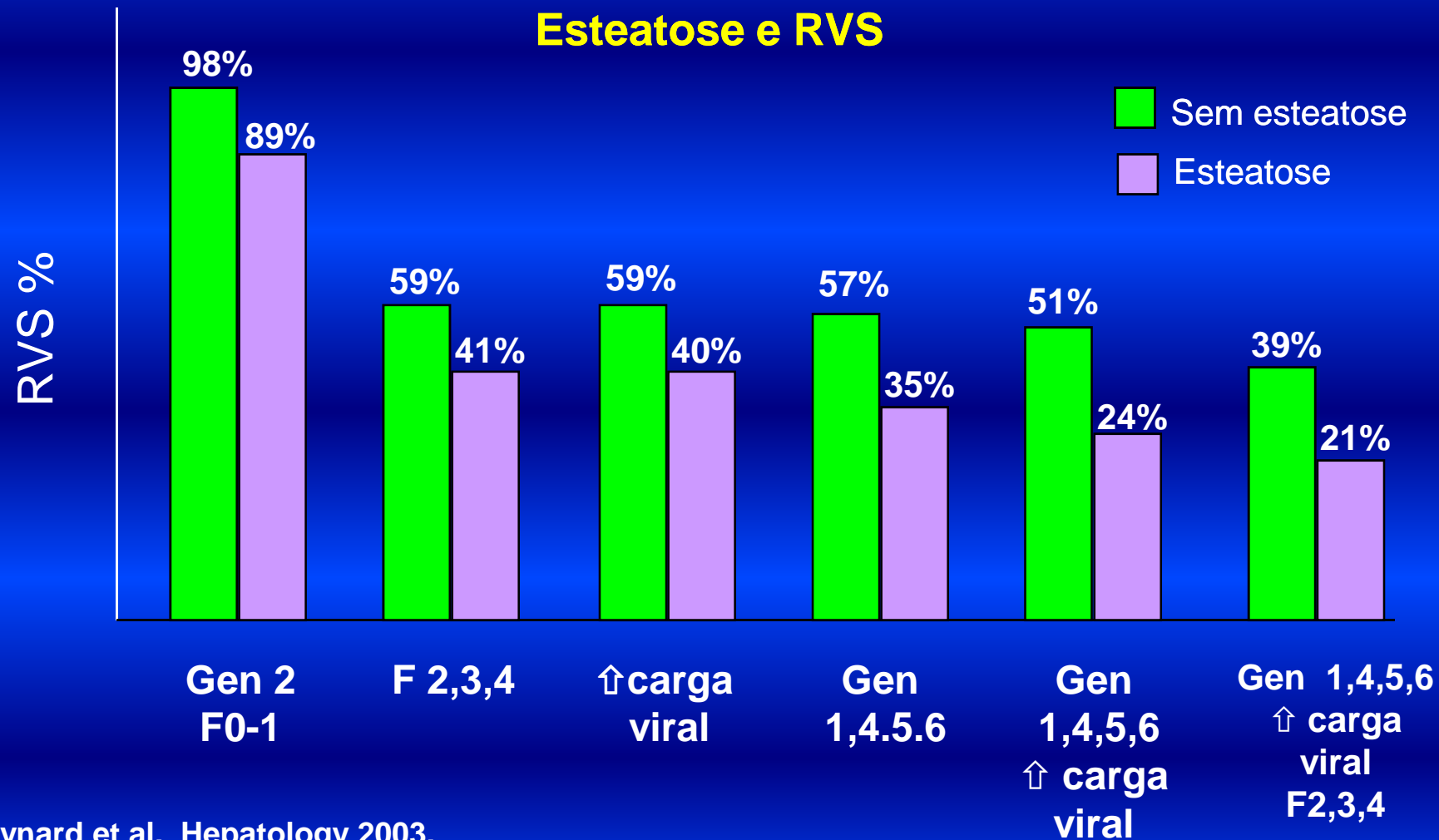


Modificáveis vs não
modificáveis



Chances de RVS

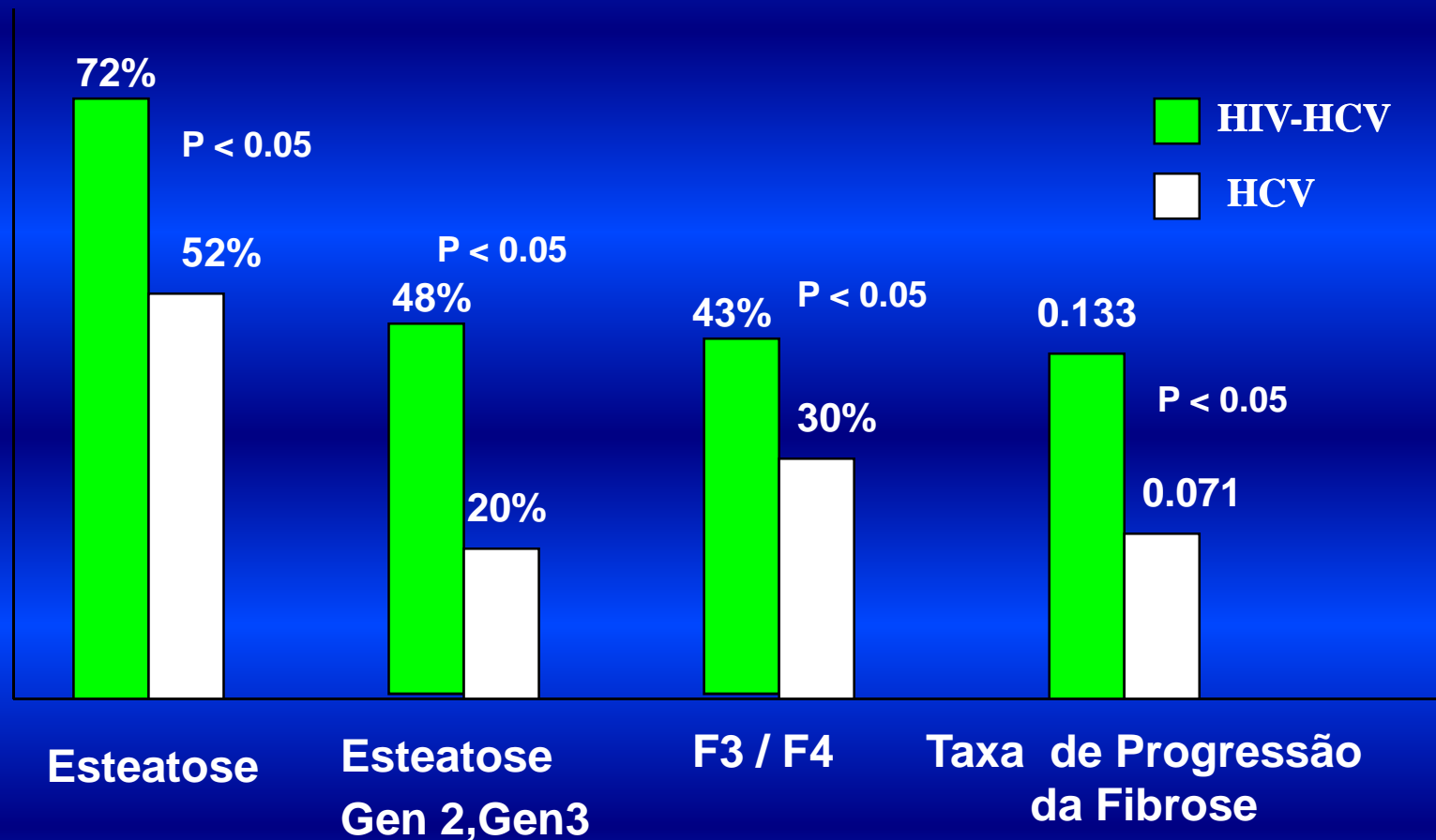
FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO



Poynard et al. Hepatology 2003.

A lesão hepática na Mono- e Co- infecção pelos Vírus HCV-HIV

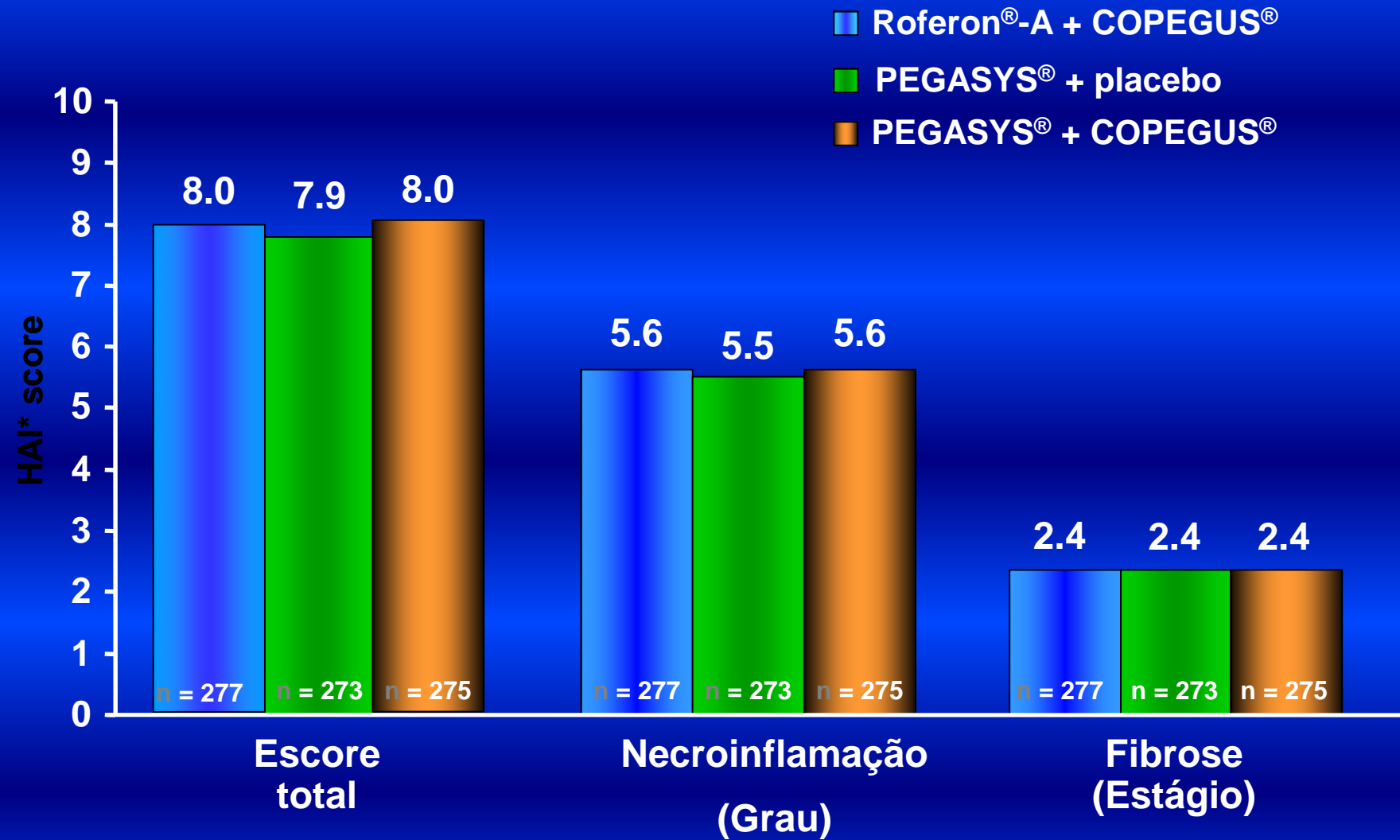
Prospectivo : 154 pacientes HIV-HCV (+) e 554 HCV(+)



Critérios de inclusão

- Sem tratamento prévio com interferon alfa
- HIV e HCV- RNA positivo
- ALT sérica elevada
- Biópsia hepática (≤ 15 meses) consistente com infecção crônica pelo HCV
- Não-cirróticos ou cirróticos com grau Child–Pugh A
- HIV estável com ou sem TARV
- $CD4 \geq 200$ cels/mm³ ou ≥ 100 - 200 cels/mm³, porém com RNA-HIV < 5.000 cópias/ml

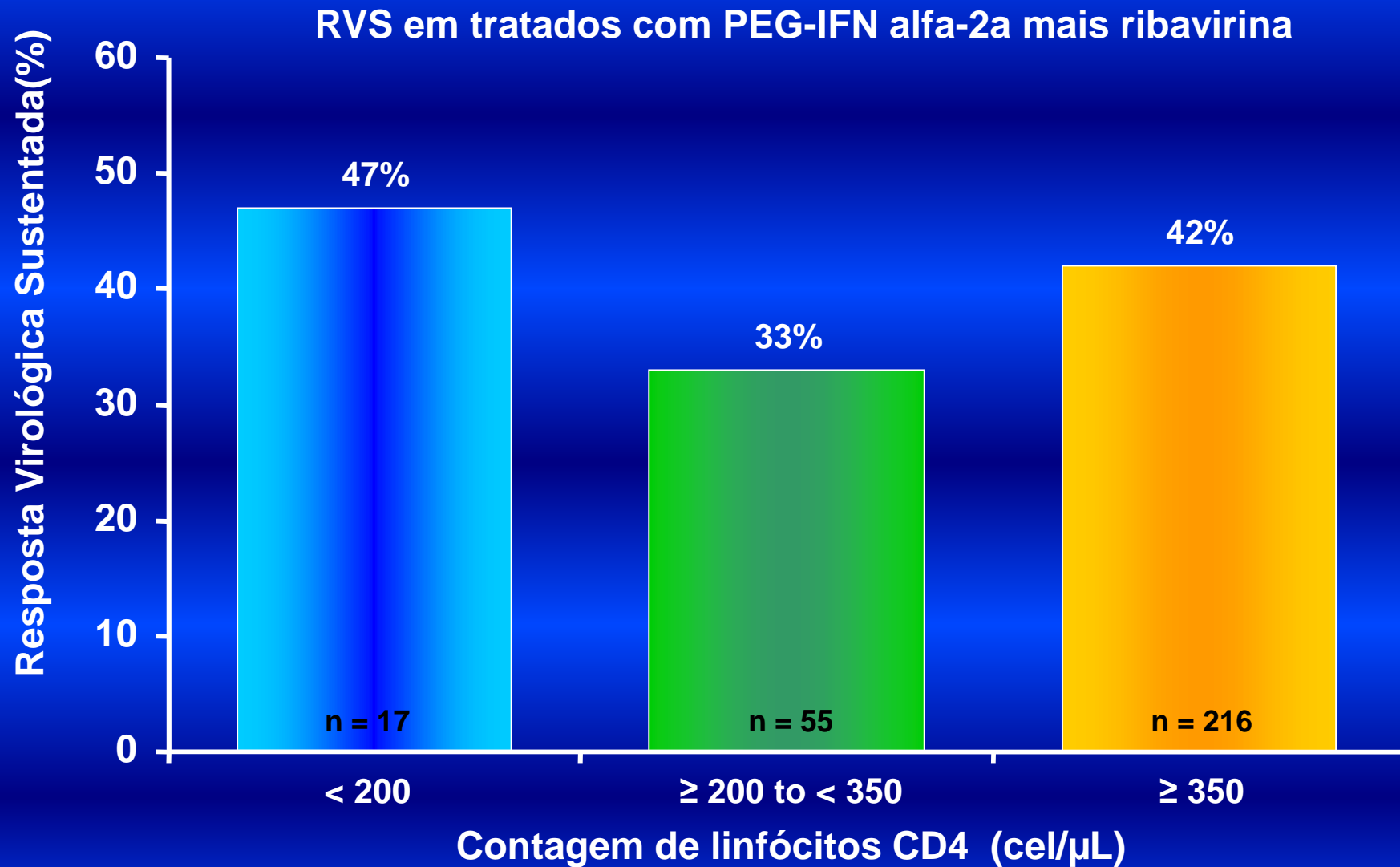
Atividade histológica no baseline



* HAI = Índice de Atividade Histológica

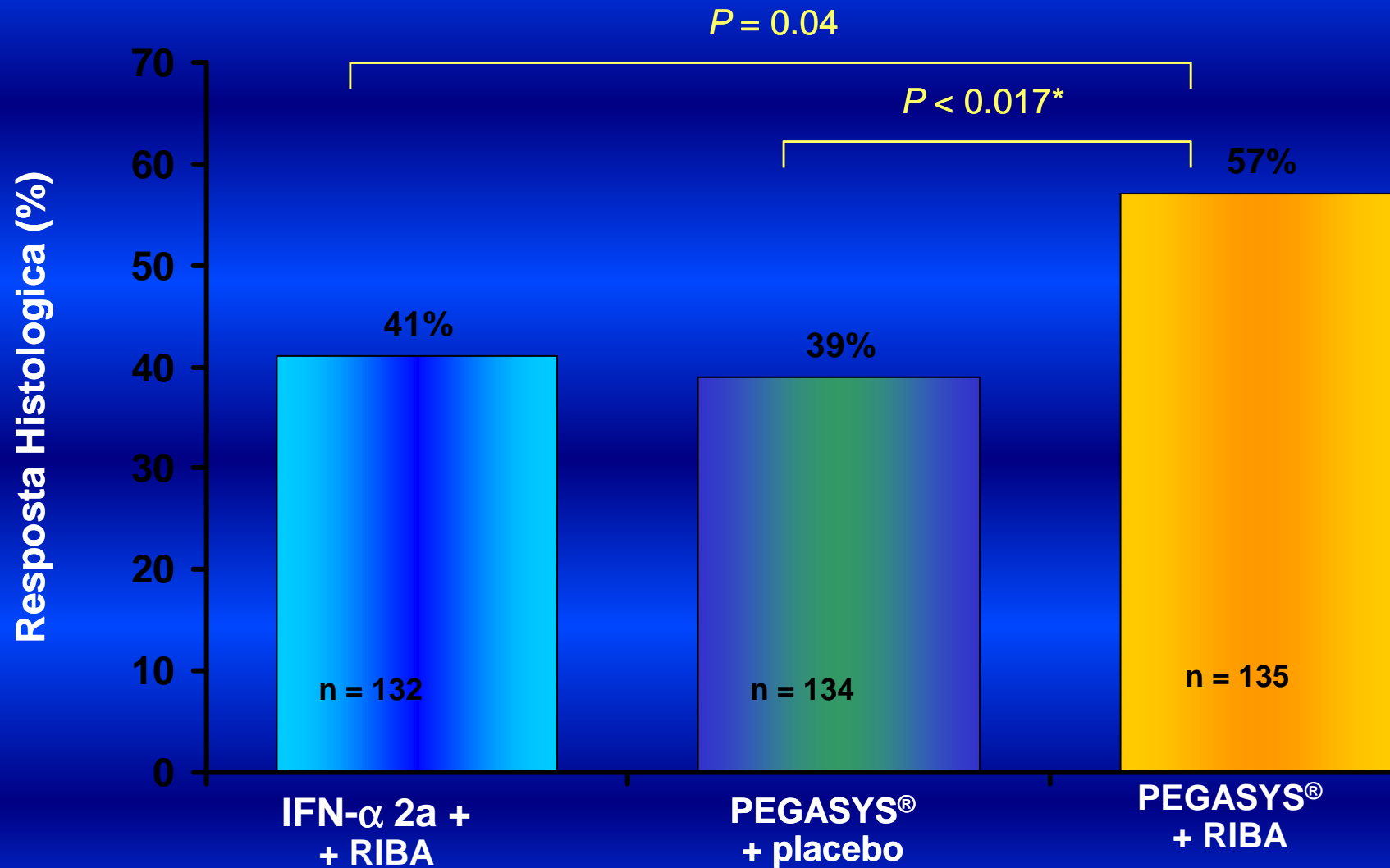
Lissen et al. 55th AASLD 2004; Poster 174

Resposta virológica sustentada de acordo com os níveis basais de CD4



Resposta histológica (APRICOT)

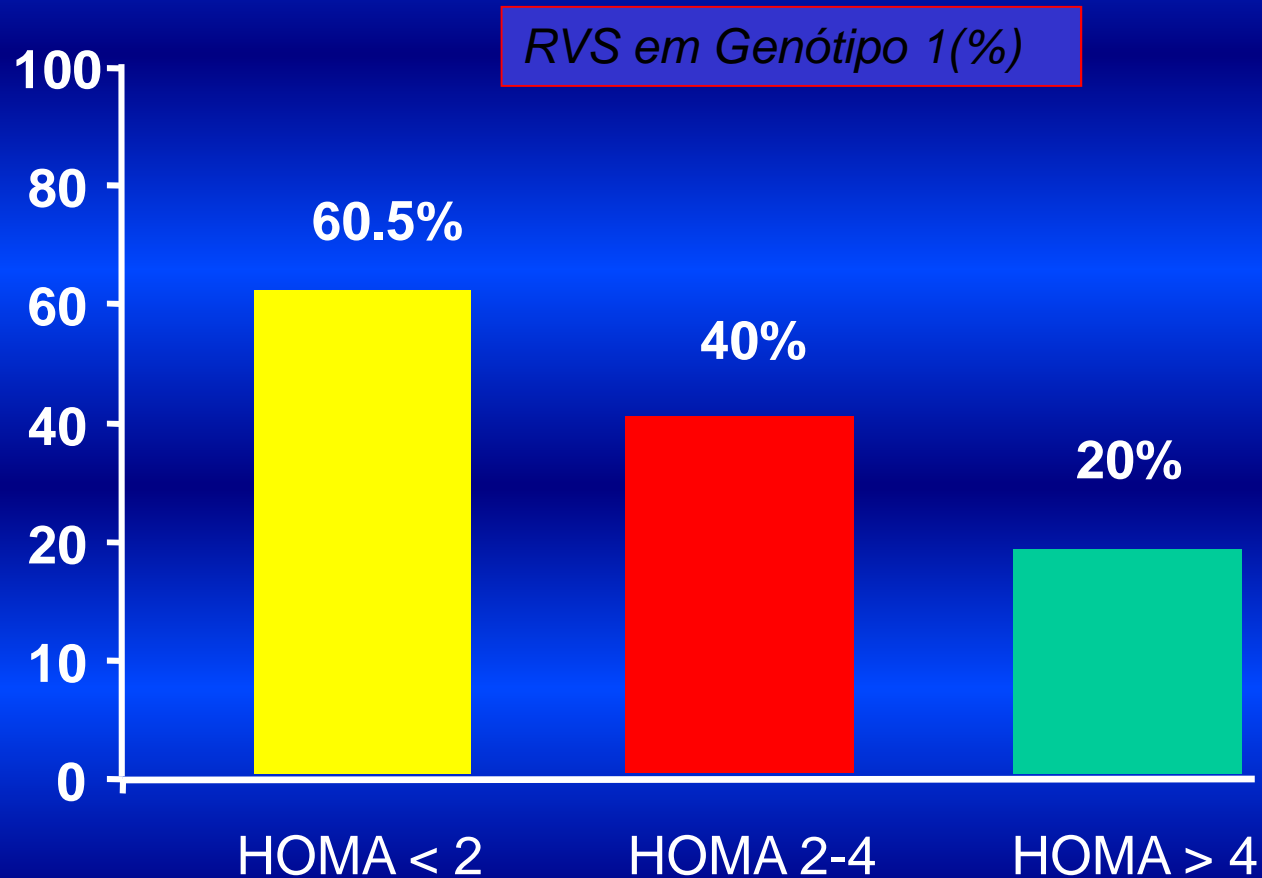
queda ≥ 2 pontos no score de Atividade Histológica Inflamatória



* Teste exploratório Mantel Haenszel

Lissen *et al.* 55th AASLD 2004; Abstract 241A

Resistência Insulínica e Resposta Viroológica Sustentada com Peg-IFN e RBV



Romero-Gomez et al., Gastroenterology, 2005

Marcos no tratamento da Coinfecção HIV/HCV



LINHA DO TEMPO DO TRATAMENTO

Hepatite C Crônica



Características basais do paciente determinam as chances de RVS.

Características Basais

Pacientes difíceis de tratar

Características Relacionadas à Doença – Baixa RVS

- **Genótipo 1**
- **Carga Viral Basal Alta**
- **Biópsia Hepática:
Fibrose Avançada e
Cirrose**
- **Esteatose**

Características Relacionadas ao Paciente – Baixa RVS

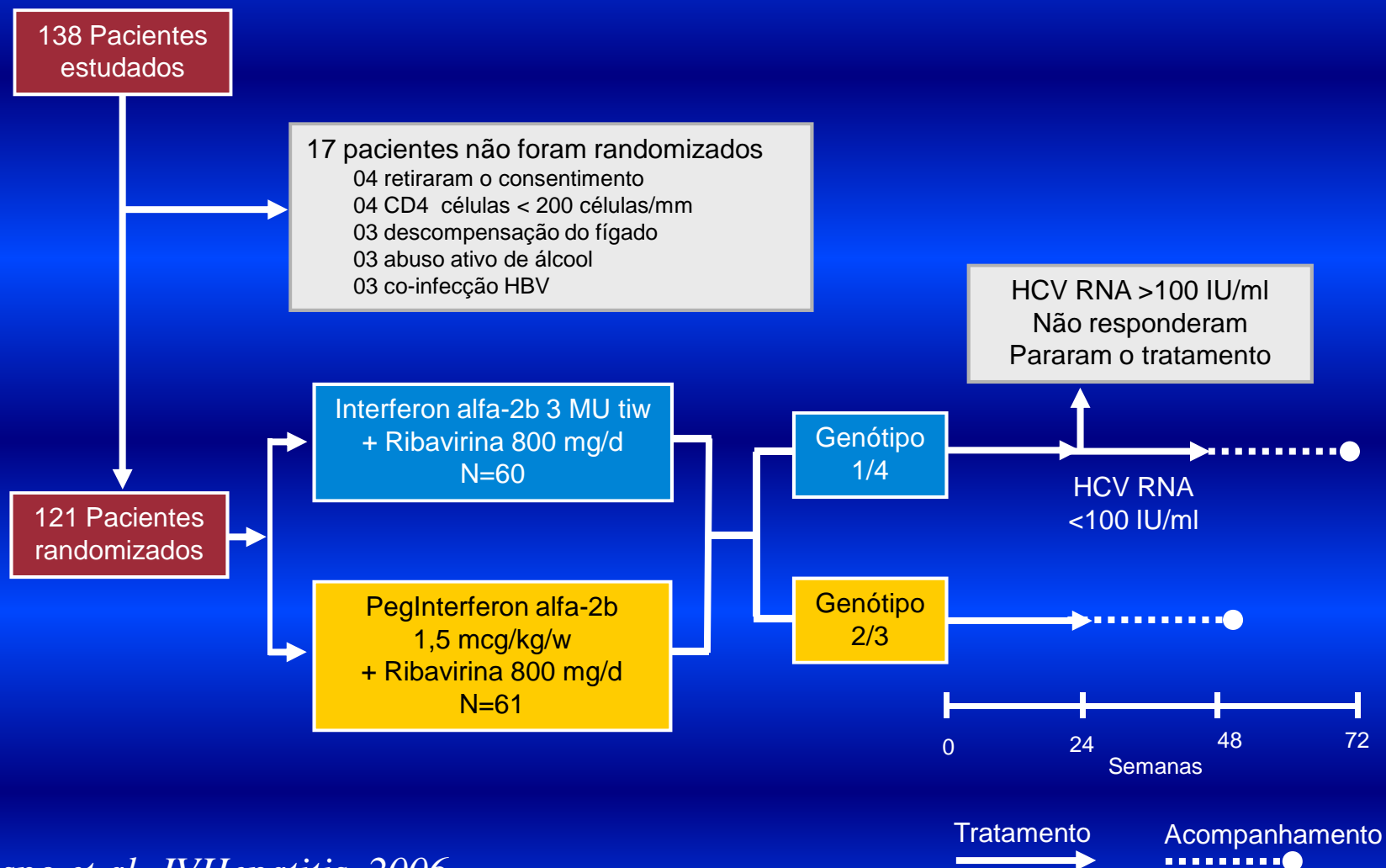
- **Idade : >40**
- **Raça: Negra**
- **Sexo: Masculino**
- **Peso corporal elevado**
- **Adesão: Dose incompleta**

Hepatite C Crônica



**Resposta
Viroológica
Rápida
(RVR)**

PegIFN e RBV em pacientes HIV/HCV



Características Basais

Características	IFN alpha-2b + RBV (N=61)	Peg-IFN alpha-2b + RBV (n= 60)	P
Idade (Anos)	39 + - 4	37 + - 6	0.12
Sexo (masculino/feminino) (%)	50/11 (82)	43/17 (72)	0.20
Índice de massa corporal	25+ -3	23 + - 3	0.004
Droga intra venosa <i>n</i> (%)	51 (84)	45 (75)	0.09
Duração da infecção HCV (anos)	20+ -4	20 + - 6	0.8
> 800 000 IU/ml. no (%)	43 (70)	46 (77)	0.44
Genótipo HCV <i>n</i> (%)			
1	29 (48)	29 (48)	0.78
2	0	1 (2)	
3	21 (34)	20 (33)	
4	11 (18)	10 (17)	
Contagem média CD4+ (cel/ul)	608 + - 315	575 + - 254	0.53
HIV RNA < 50copies/mL <i>n</i> (%)	54 (89)	56 (93)	0.95
Tratamento antiretroviral <i>n</i> (%)	55 (90)	55 (92)	0.97

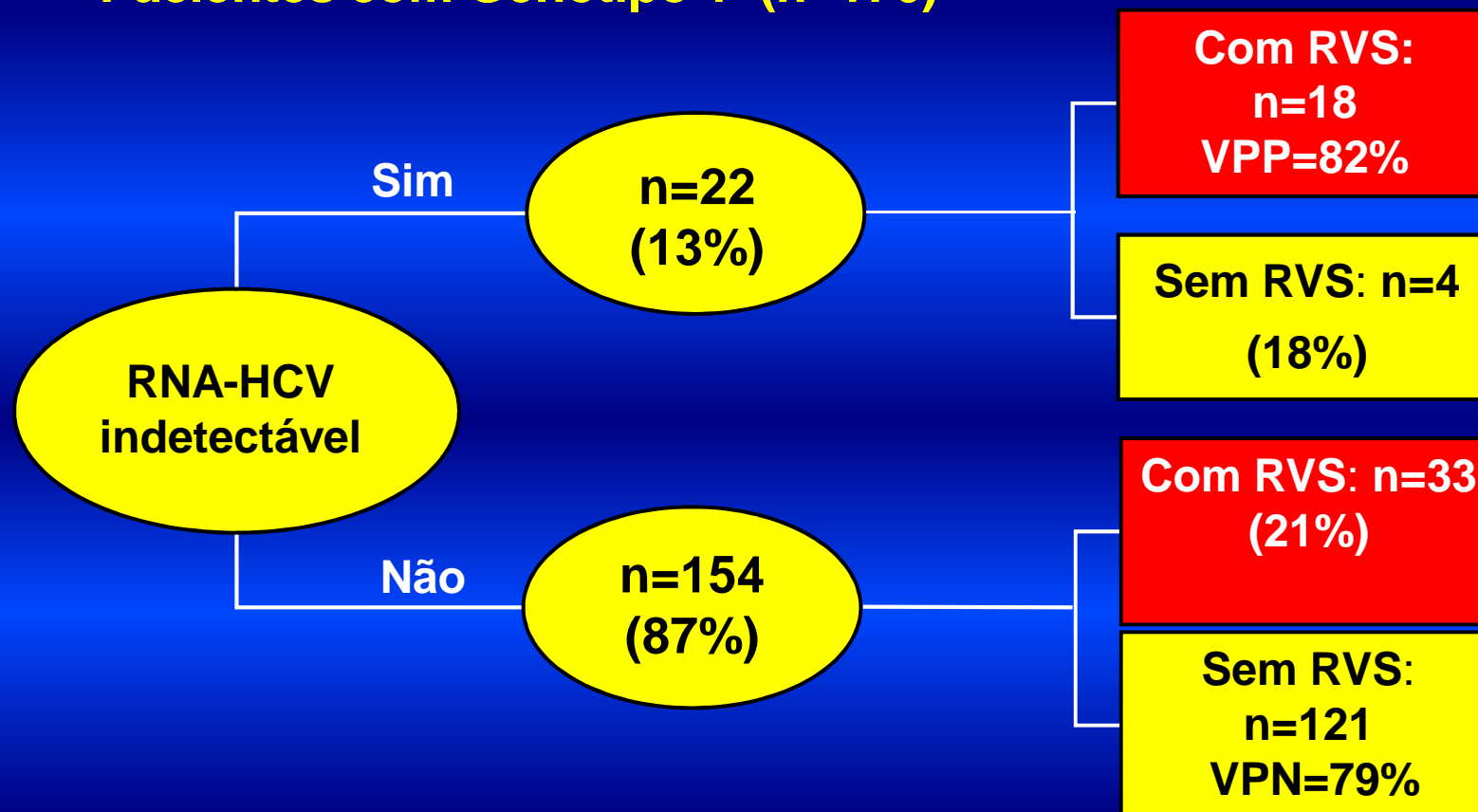
Término do tratamento (ETR), resposta viral sustentada (SVR) e taxas de recaídas (RR) de acordo com o status de HCV RNA na semana 4

Genótipo HCV	Semana 4 HCV RNA	N (%)	Valor de P	ETR (%)	Valor de P	SVR (%)	Valor de P	RR(%)
1 ou 4 N=66	<100 IU/mL	16 (24)	<0,001	13 (81)	<0,001	13 (81)	<0,001	0
	>100 IU/mL	50 (76)		13 (26)		8 (16)		38
2 ou 3 N=36	<100 IU/mL	20 (56)	0,48	18 (90)	0,069	17 (85)	<0,001	6
	>100 IU/mL	16(44)		11 (69)		6 (38)		46

APRICOT: semana 4 – genótipo 1

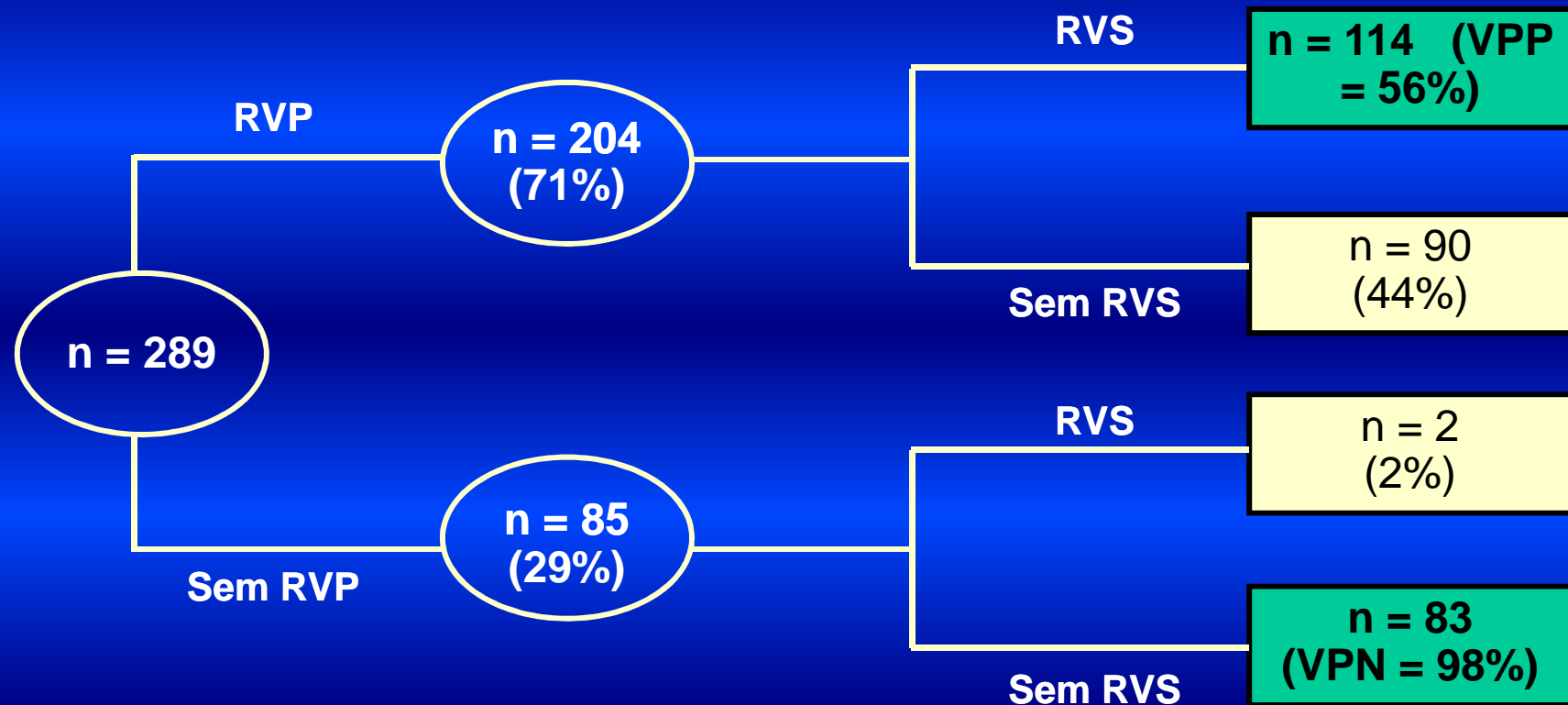
RNA-HCV indetectável

- Pacientes com Genótipo 1 (n=176)

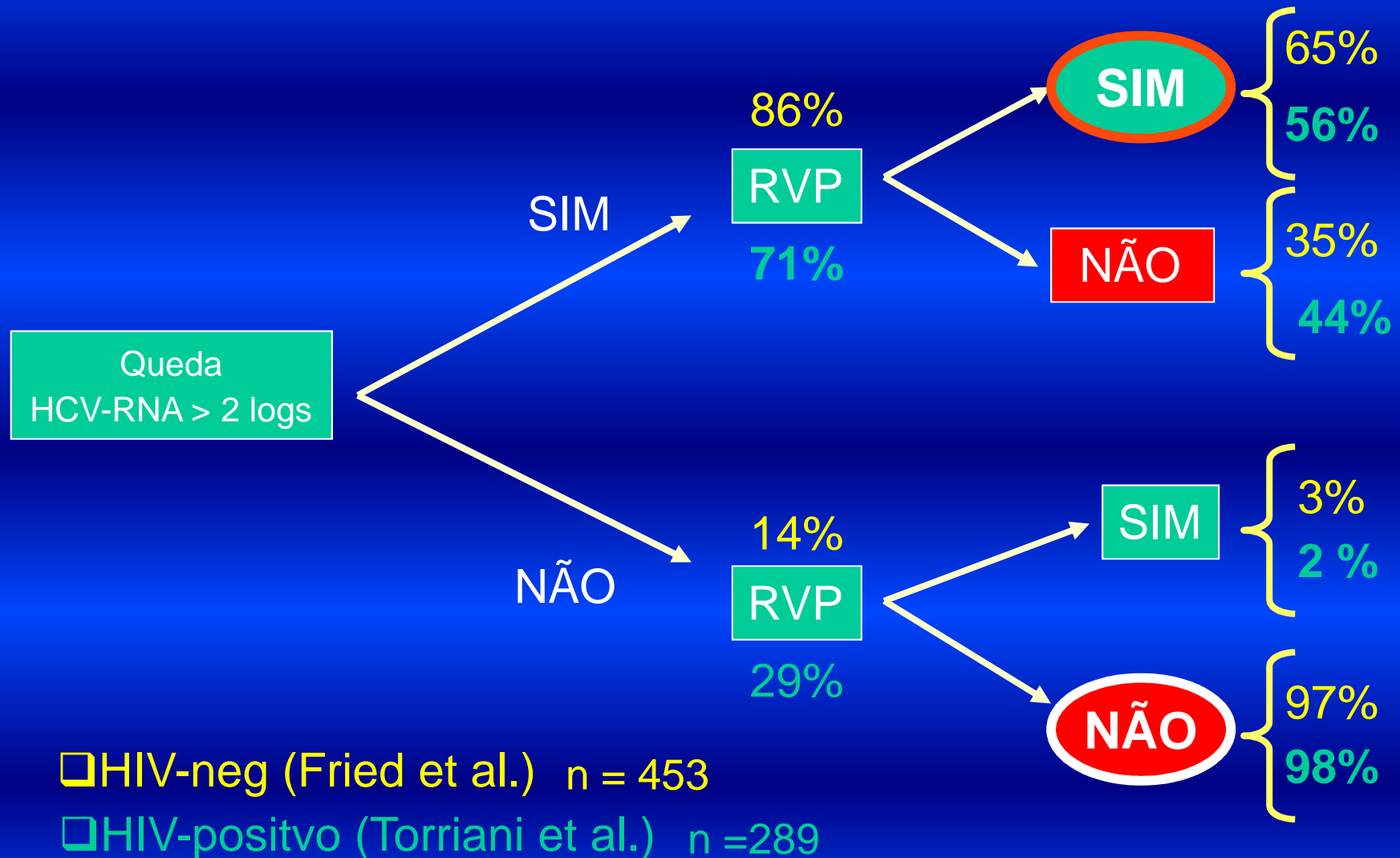


Predictibilidade da Resposta Viroológica Sustentada: A Importância da Resposta Viroológica Precoce

Resposta Viroológica Precoce (Semana 12) e Resposta Viroológica Sustentada para os pacientes recebendo Peg-IFN alfa 2a e Ribavirina



Valor preditivo da RVP na semana 12



Coinfecção HCV/HIV

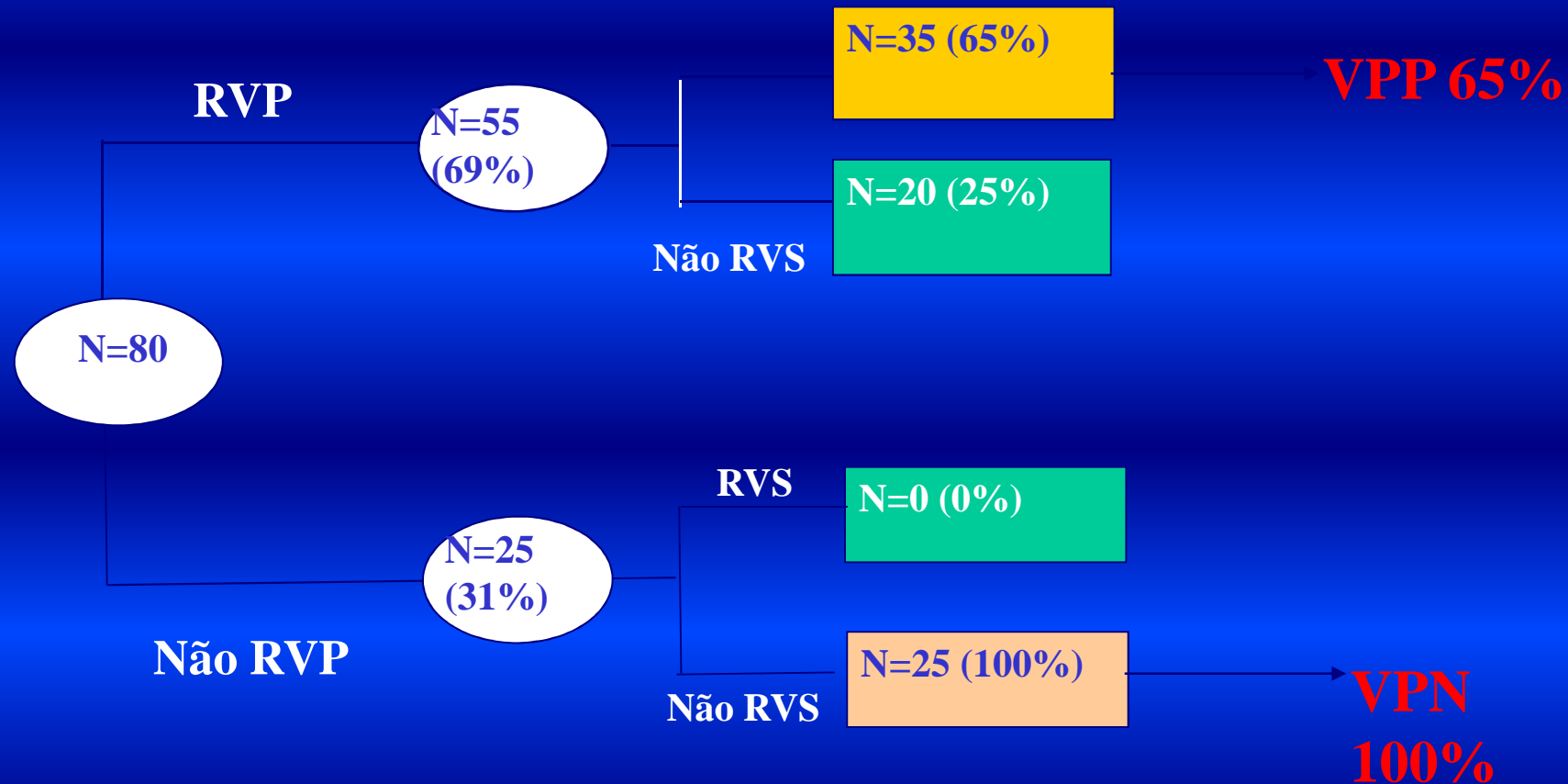


**Resposta
Viroológica
Rápida
(RVR)**

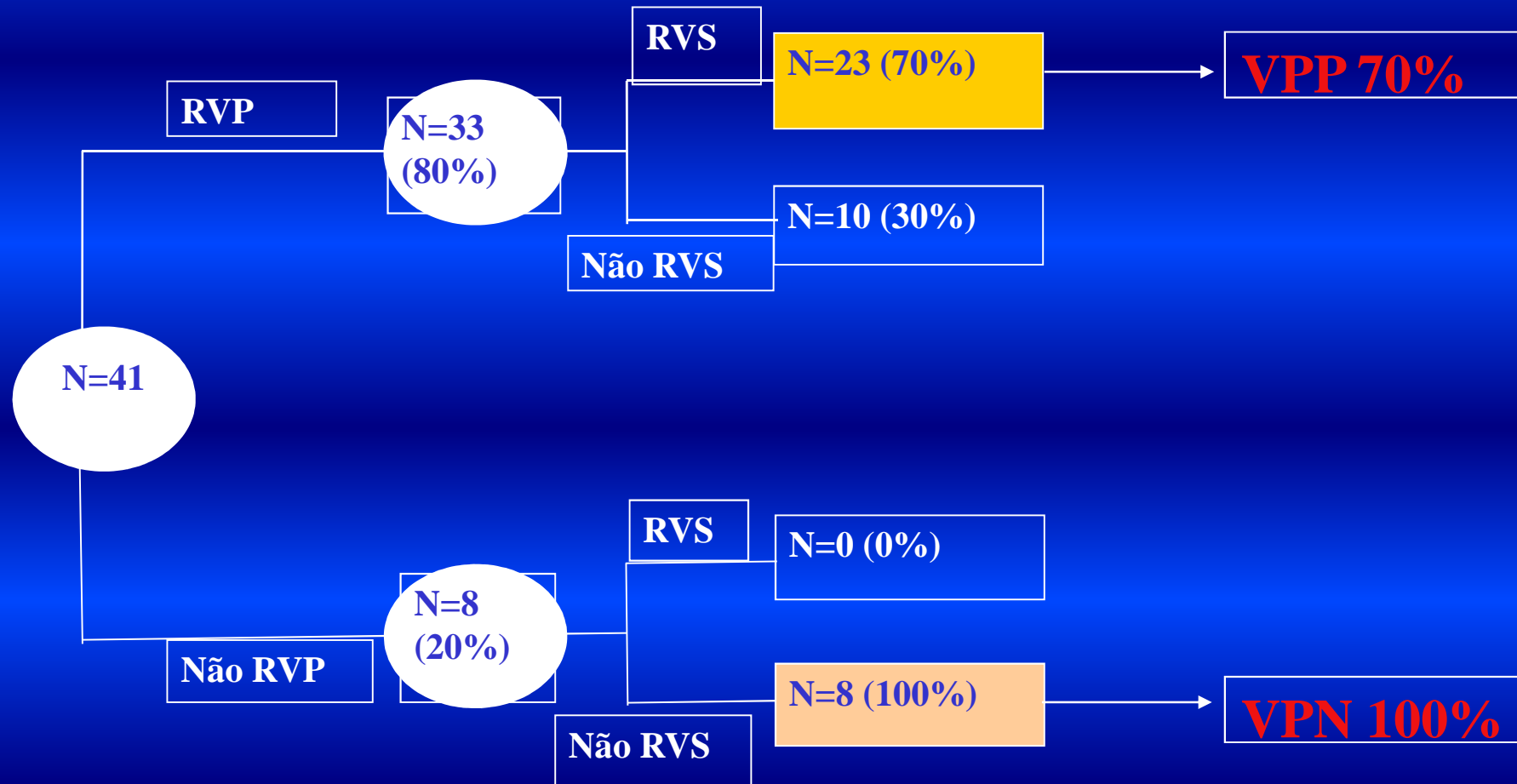
**Resposta
Viroológica
Precoce
(RVP)**

**Qual a importância
destas 2 semanas
na co-infecção ?**

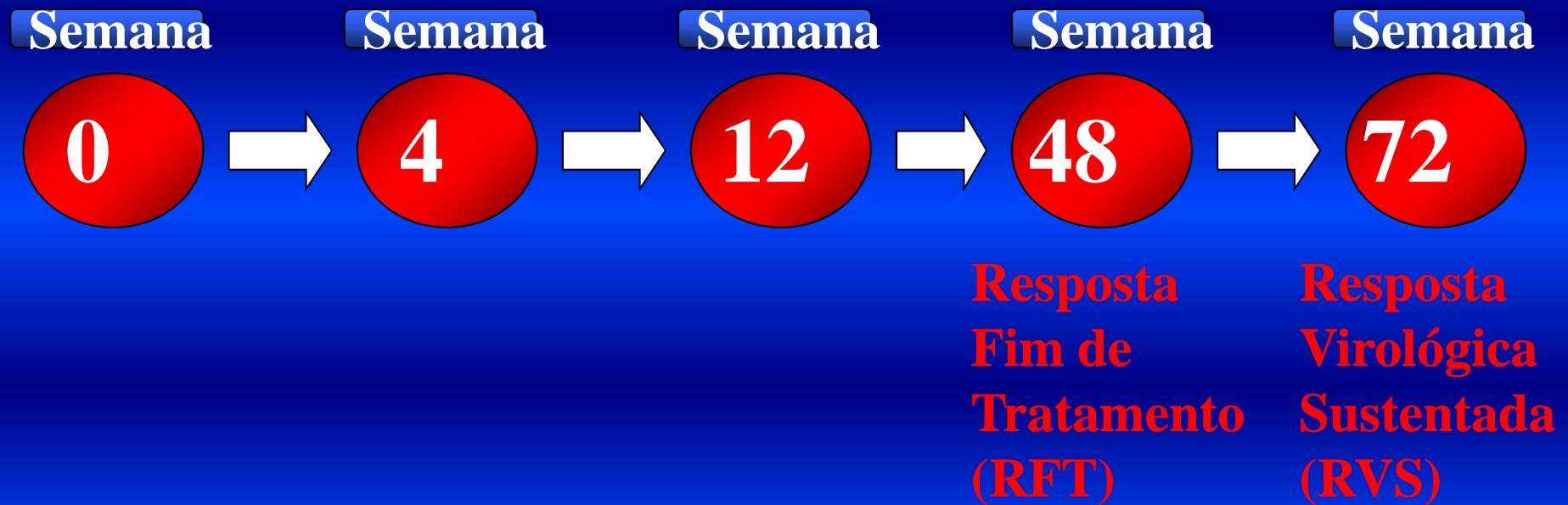
Análise de dados dos pacientes coinfetados e a associação de RVP com RVS – Global (IFN convencional e Peg-IFN α 2b)



Análise dados grupo PegIFN- α 2b + Ribavirina



Coinfecção HCV/HIV



Recaidas em pacientes HIV/HVC (+)

Estudo	PEG IFN	Dose RBV	Tempo	Recaidas G1	Recaidas G2,3
Torriani	Alfa 2a	800 mg	48 semanas	24%	3%
Chung	Alfa 2a	600-800-1200	48 semanas	53%	8%**
Laguno	Alfa 2b	800-1200	G2/3= 24 sem G 1= 48 sem	8%*	22%

Berenguer	Alfa 2a/2b	13-14.0 mg/Kg	48 semanas	21%¥	37%€
------------------	-------------------	----------------------	-------------------	-------------	-------------

*Gen 1 e 4

** Gen não-1

¥ Peg-IFN α 2b

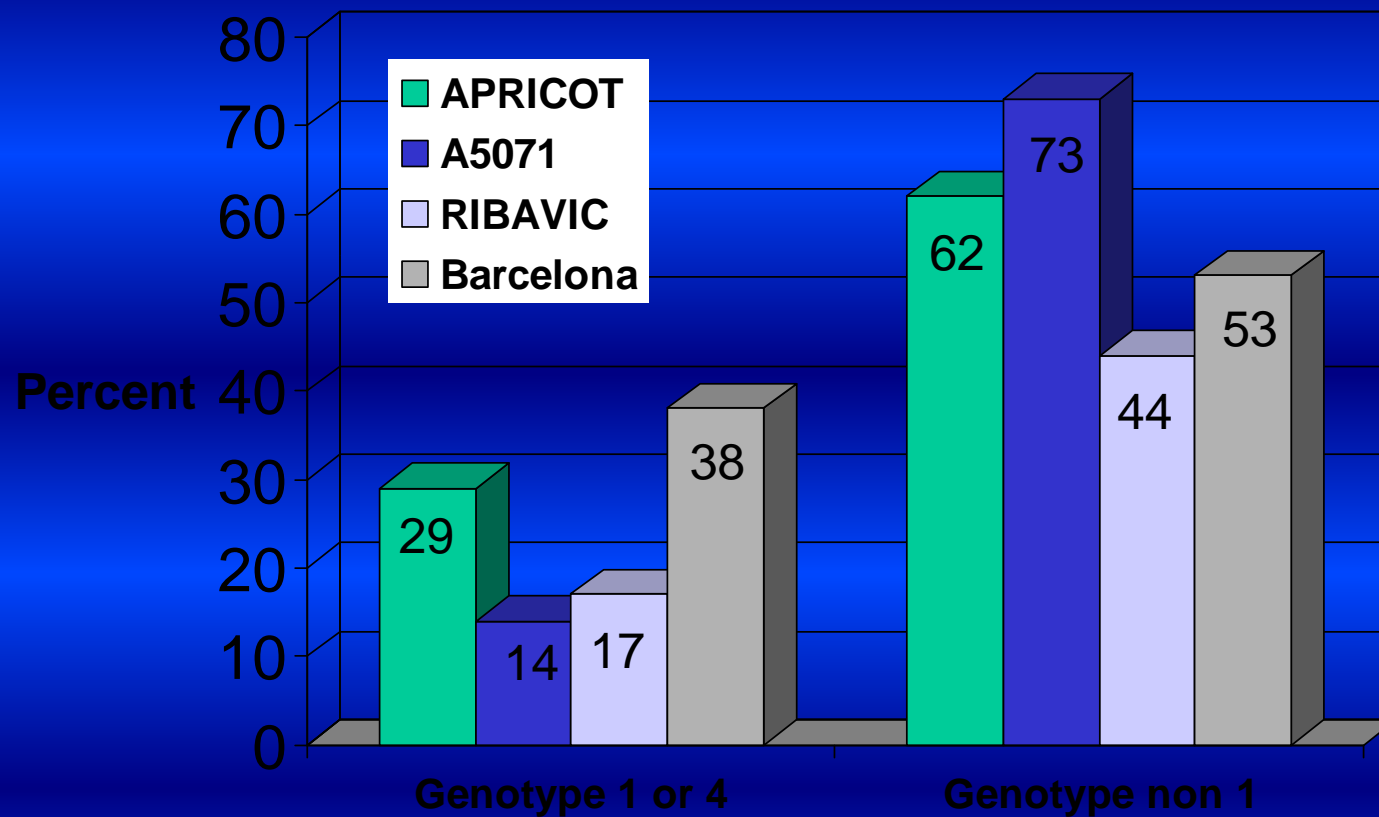
€ Peg-IFN α 2a

1.Chung RT, et al. N Engl J Med. 2004;351:451-459. 2.Torriani FJ, et al. N Engl J Med. 2004;351:438-450.

3.Crespo et al Journal of Hepatol 2006. 4.Laguno M et al AIDS. 18 – 27 – 36, 2004, Nunes M JAIDS 2007

Berenguer et al., JAC, 2009

Taxas de RVS com PEG IFN + RBV em co-infectados HIV/HCV

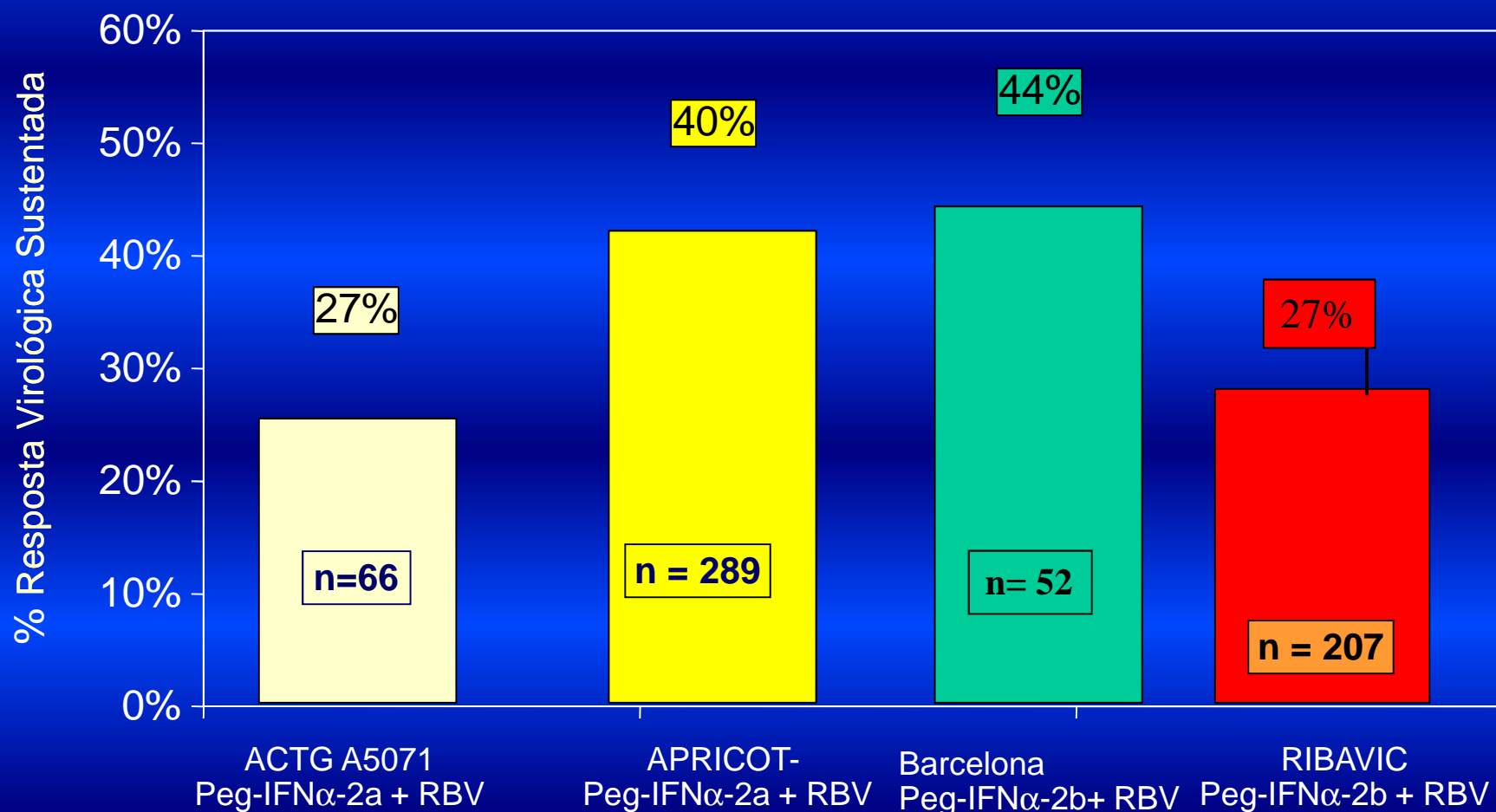


Estudos de Tratamento – Co-infecção HCV -HIV

	ACTG A5071 (A) n=133	APRICOT (B) n=868	RIBAVIC (C) n=412	Barcelona (D) n=95
Peg-IFNα + Ribavirina (mg/dia)	2a: 180μ/sem. 600 – 1000	2a: 180μ/sem 800	2b 800	2b: 800-1200
Genótipo 1	78%	60%	58%	49%
CD4 média	492	520	525	560
RVC (Geral) (%)	41	47	37	52
Genótipo 1 (%)	29	38	NR	41
Genótipo não-1 (%)	80	64	NR	68
RVS (Geral) (%)	27	40	27	44
Genótipo 1 (%)	14	29	15	38
Genótipo não –1 (%)	73	62	43	53
Fibrose (5 e 6)	>40%	15%	~ 40%	30%
Patrocinador	NIH	Roche	Schering Plough	Schering

Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

Peg-IFN + Ribavirina

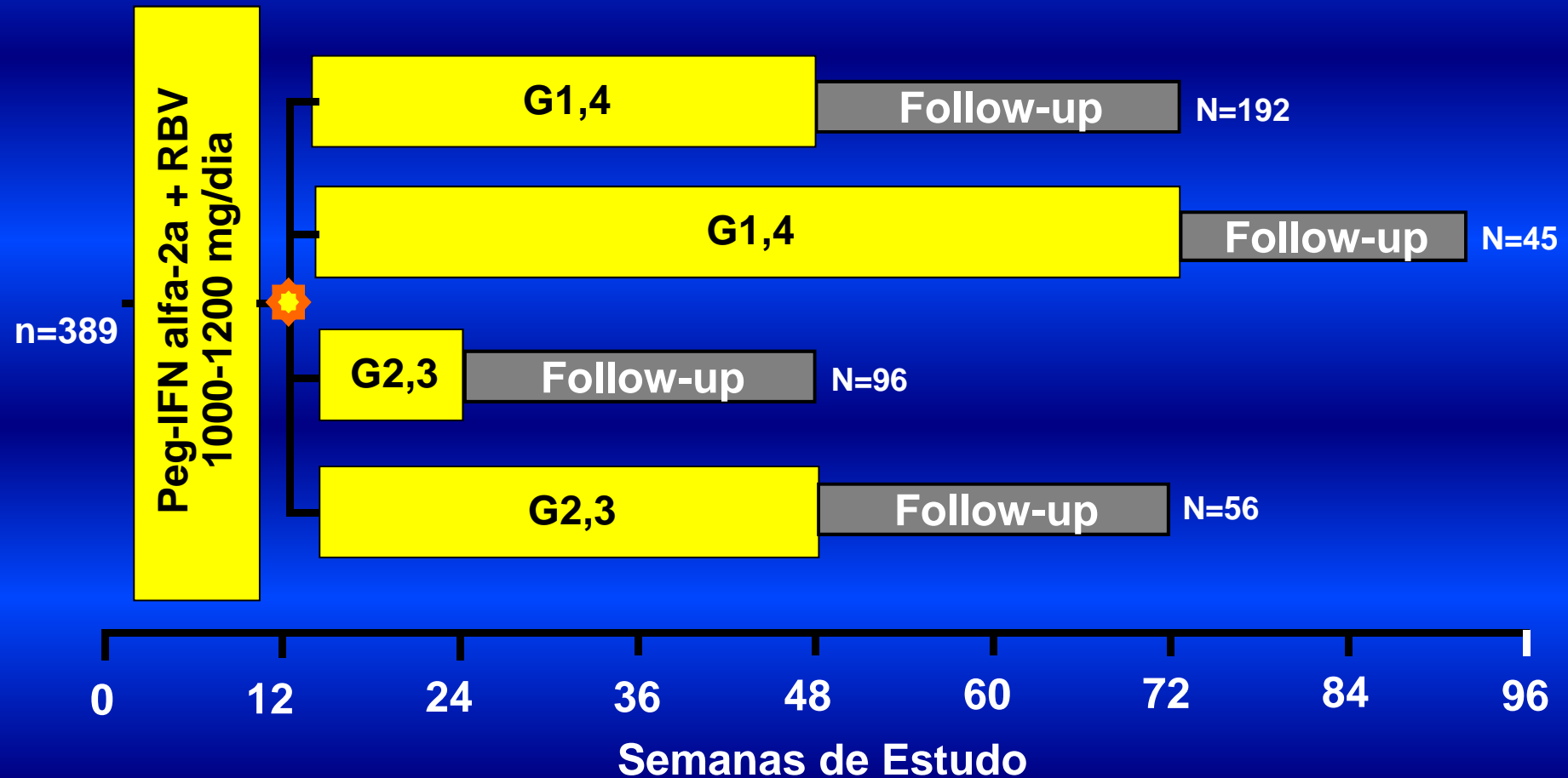


* Definida como <50 IU/mL HCV-RNA na 72^a semana;

Chung *et al. Cur. Hepatitis*, 2004

PRESCO

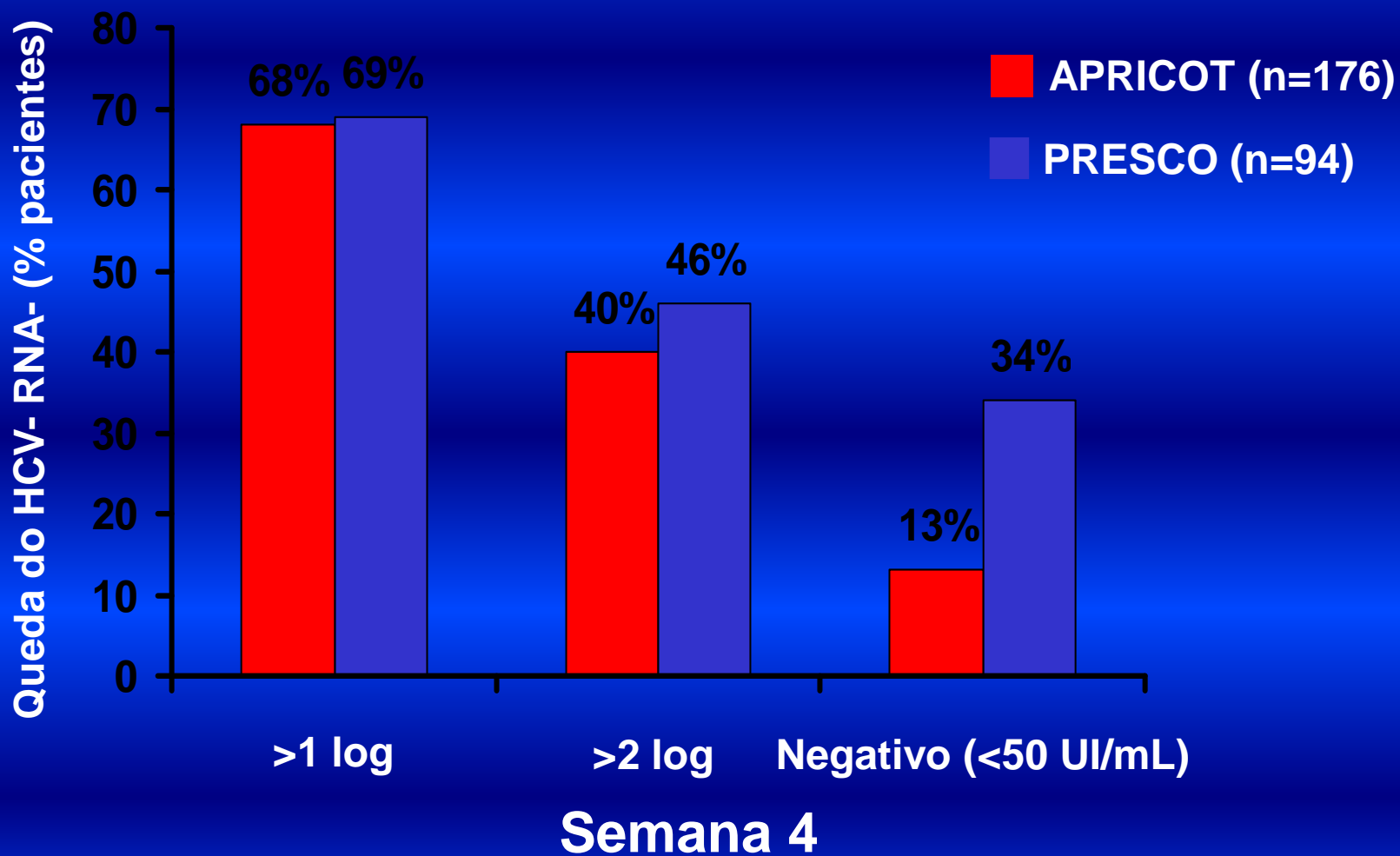
Desenho do Estudo e Randomização dos Pacientes



Somente pacientes que obtiveram RVP ($\downarrow >2$ log no HCV-RNA na sem. 12) continuaram tratamento

APRICOT (800 mg/dia) vs PRESCO (1000–1200 mg/dia)

Resposta na semana 4 (Genótipo 1)

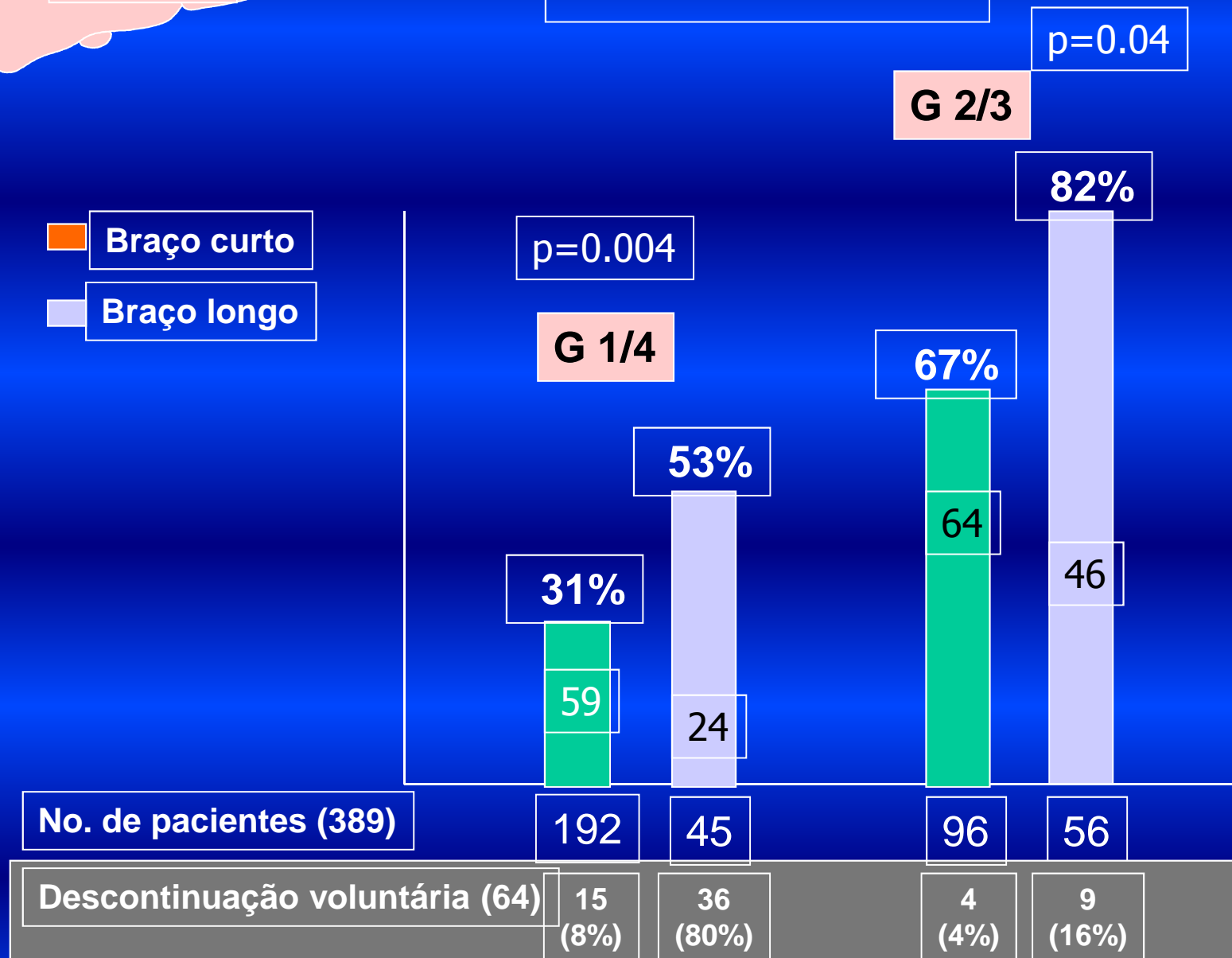


Análise durante o tratamento

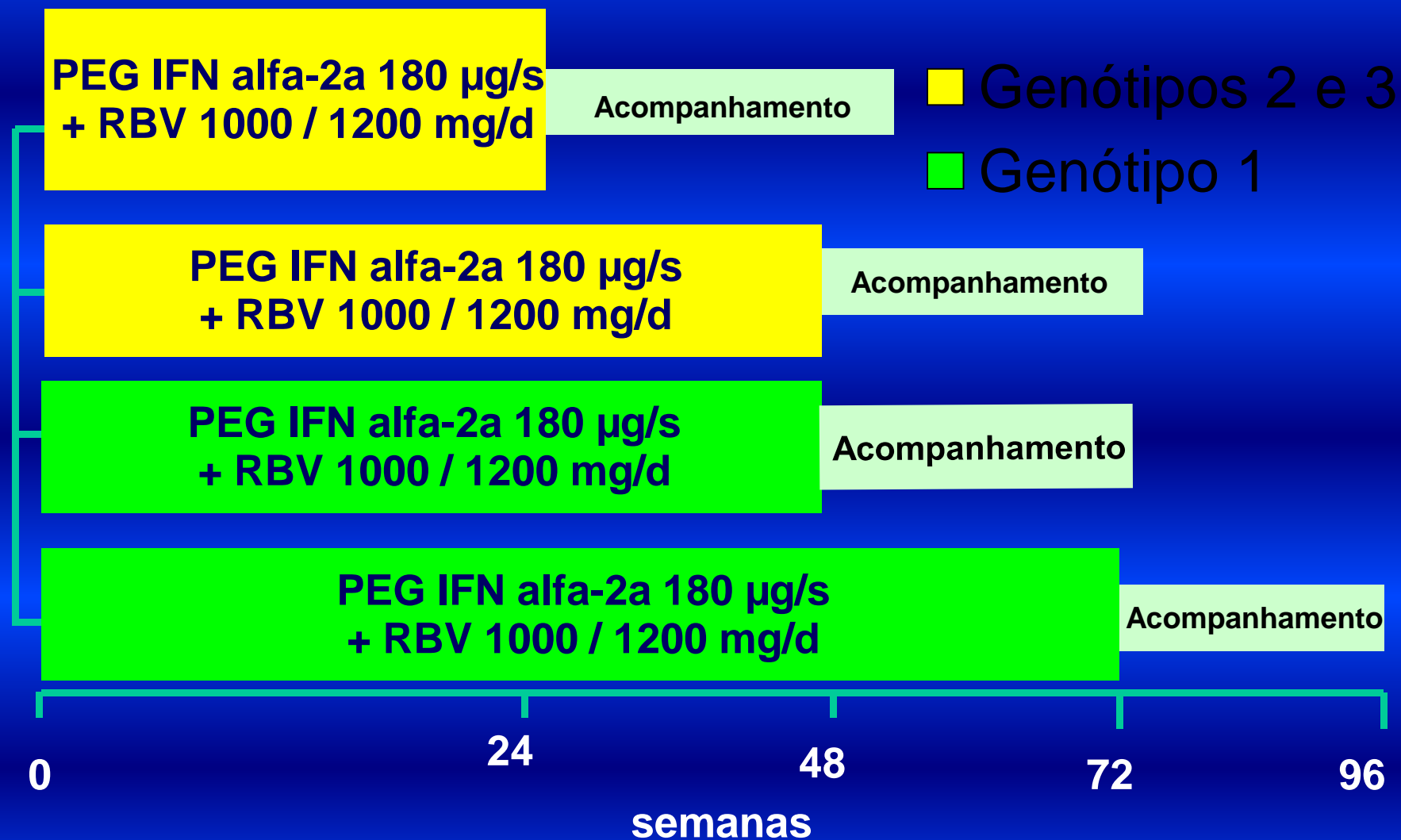
Ramos B, et al. (Submetido)

PRESCO

Resultados



Co-infectados - estudo PRESCO



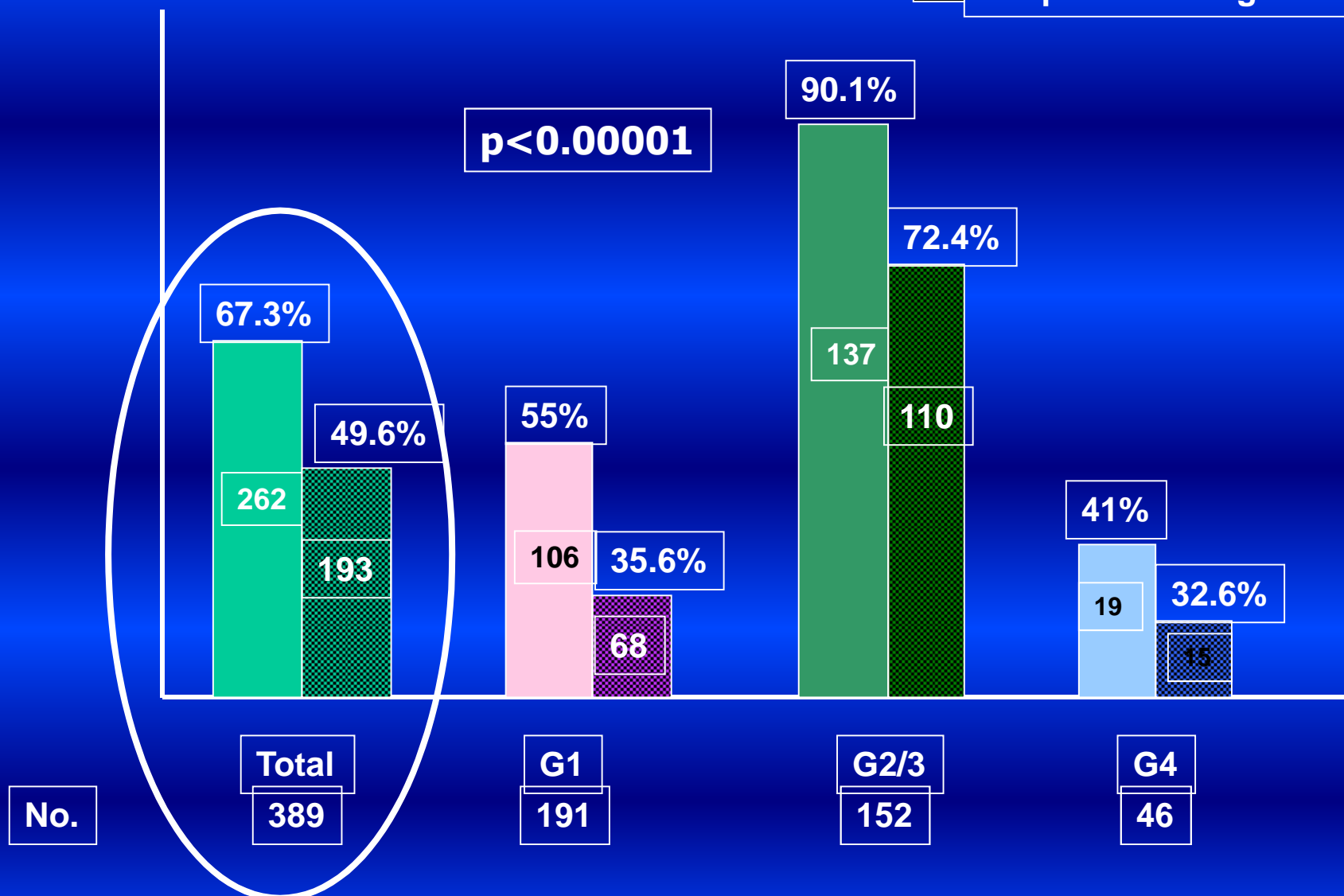
PRESCO

Resultados

Final de terapia

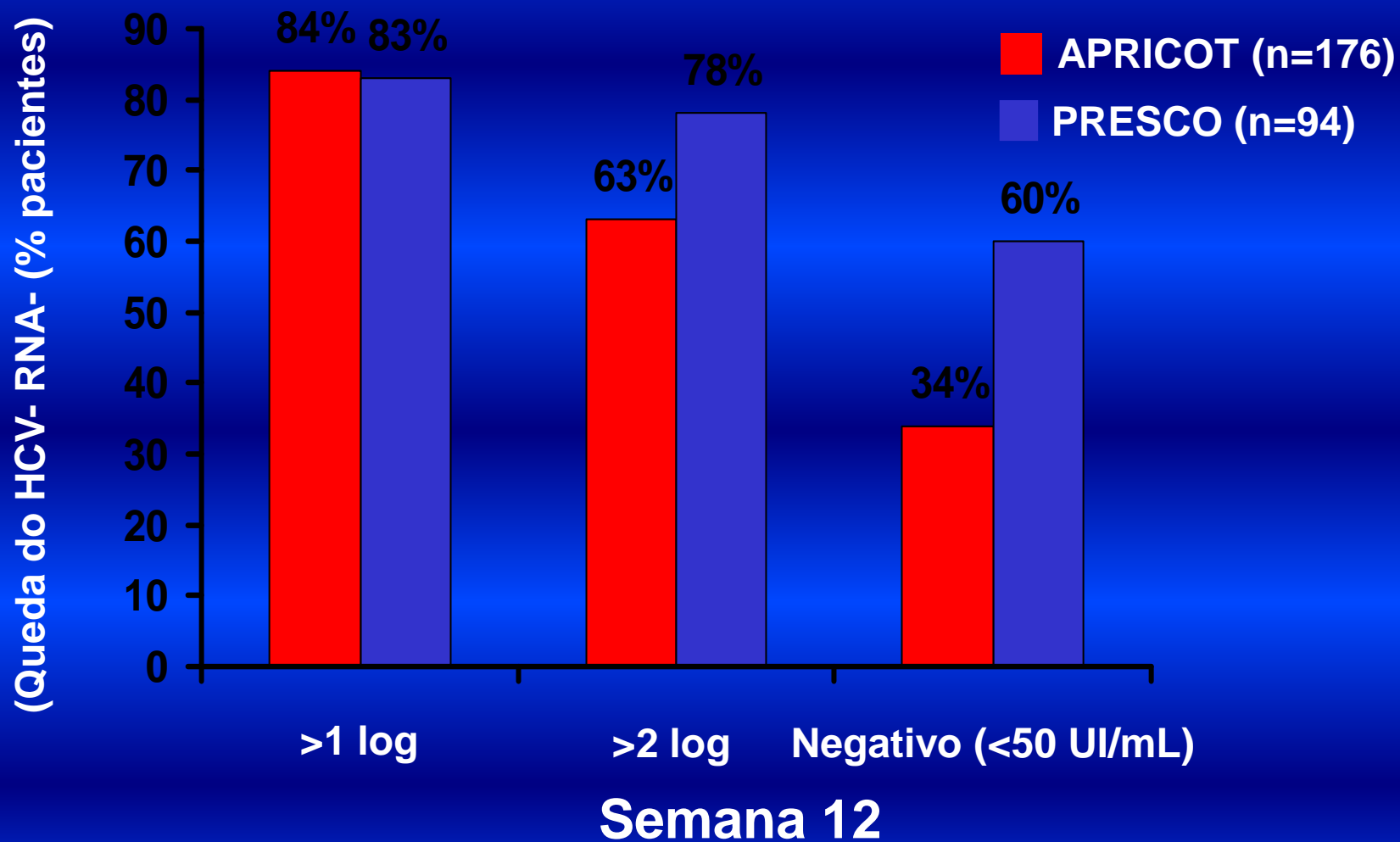
Resposta Viroológica Sustentada

$p < 0.00001$



APRICOT (800 mg/dia) vs PRESCO (1000–1200 mg/dia)

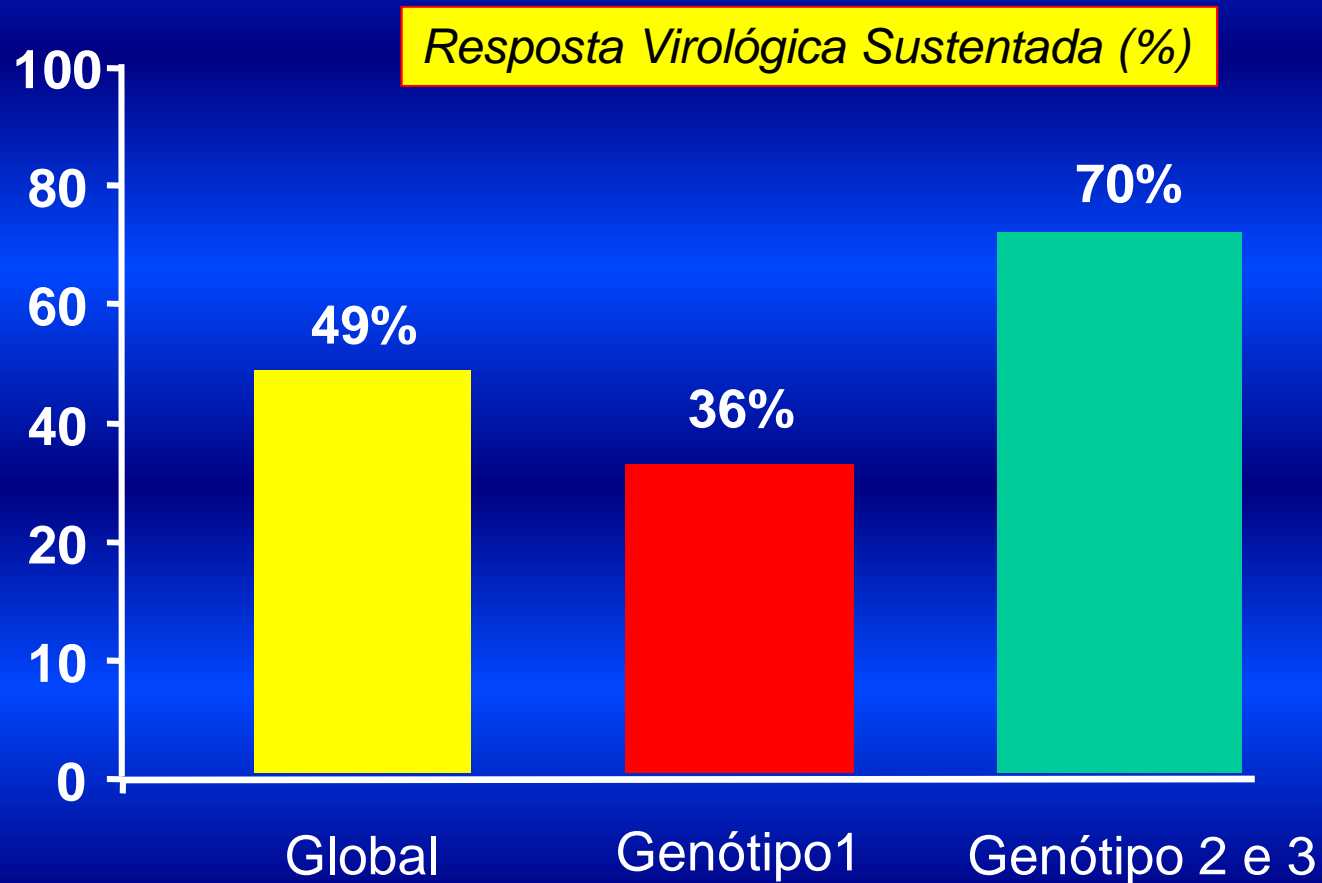
Resposta na semana 12 (Genótipo 1)



Análise durante o tratamento

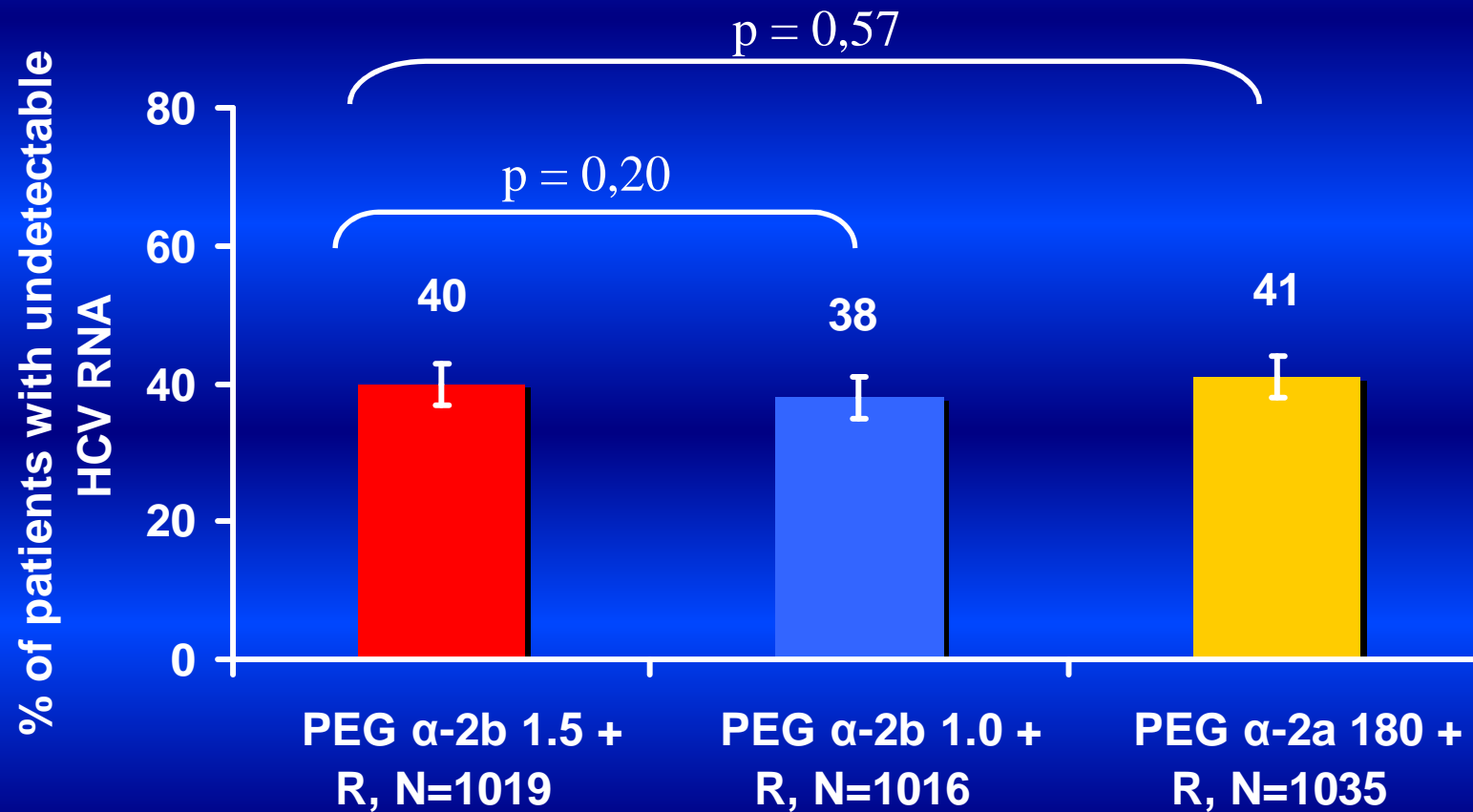
Ramos B, et al. (Submetido)

Estudo Presco (Peg-IFN α 2a + RBV 1000 – 1200 mg) e Resposta Viroológica Sustentada



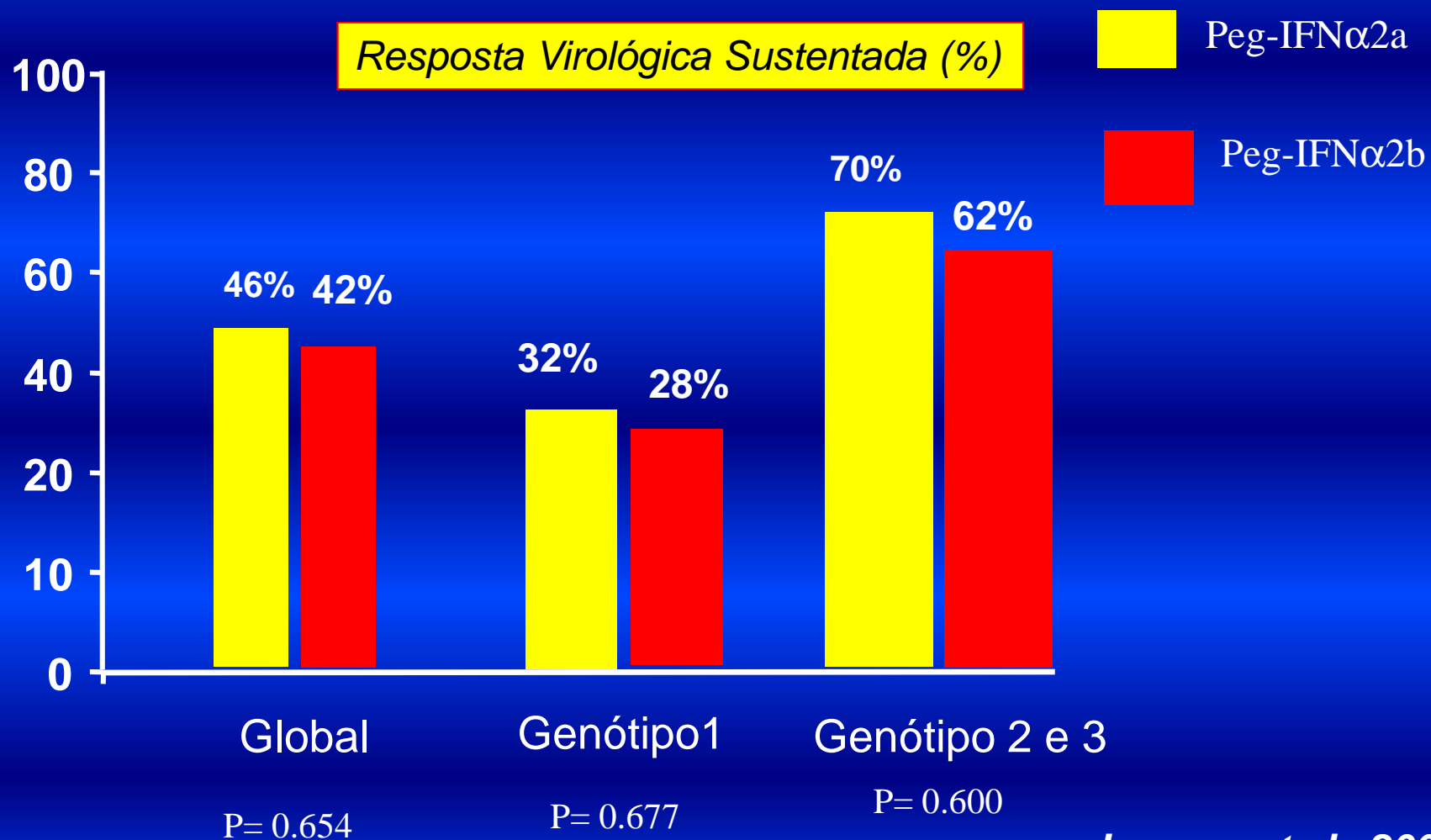
Nunez et al., 2006

RVS em Pacientes G1 americanos (ITT)



Estudo Laguno (Peg-IFN α 2a vs Peg-IFN α 2b)

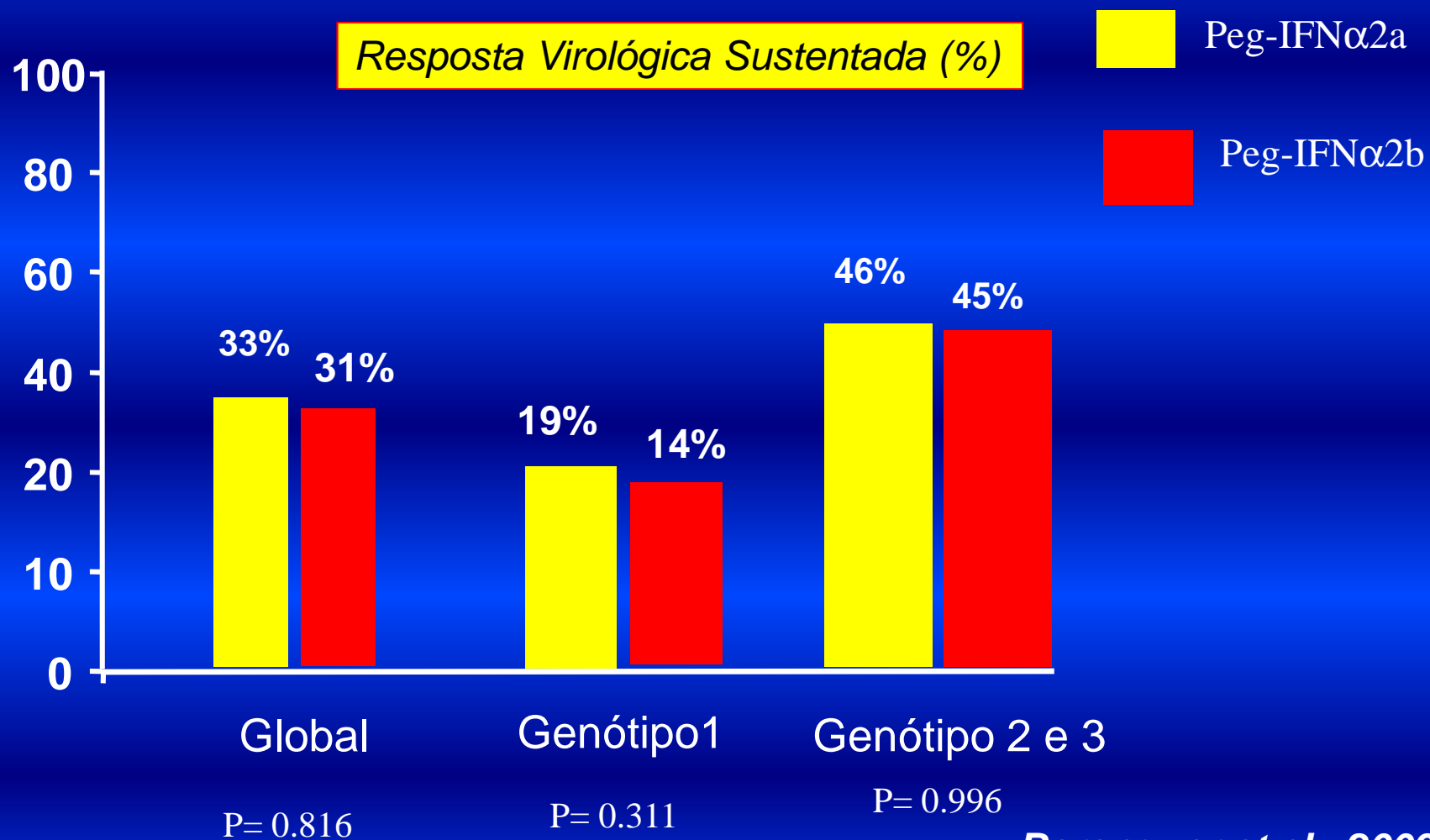
Resposta Viroológica Sustentada



Laguno et al., 2009

Estudo Berenguer (Peg-IFN α 2a vs Peg-IFN α 2b)

Resposta Viroológica Sustentada



Berenguer et al., 2009

PRESCO

Recidivas

Recidivas

G 1/4

48 semanas
terapia

20%

147

72 semanas
terapia

16%

47

G 2/3

24 semanas
terapia

15%

75

48 semanas
terapia

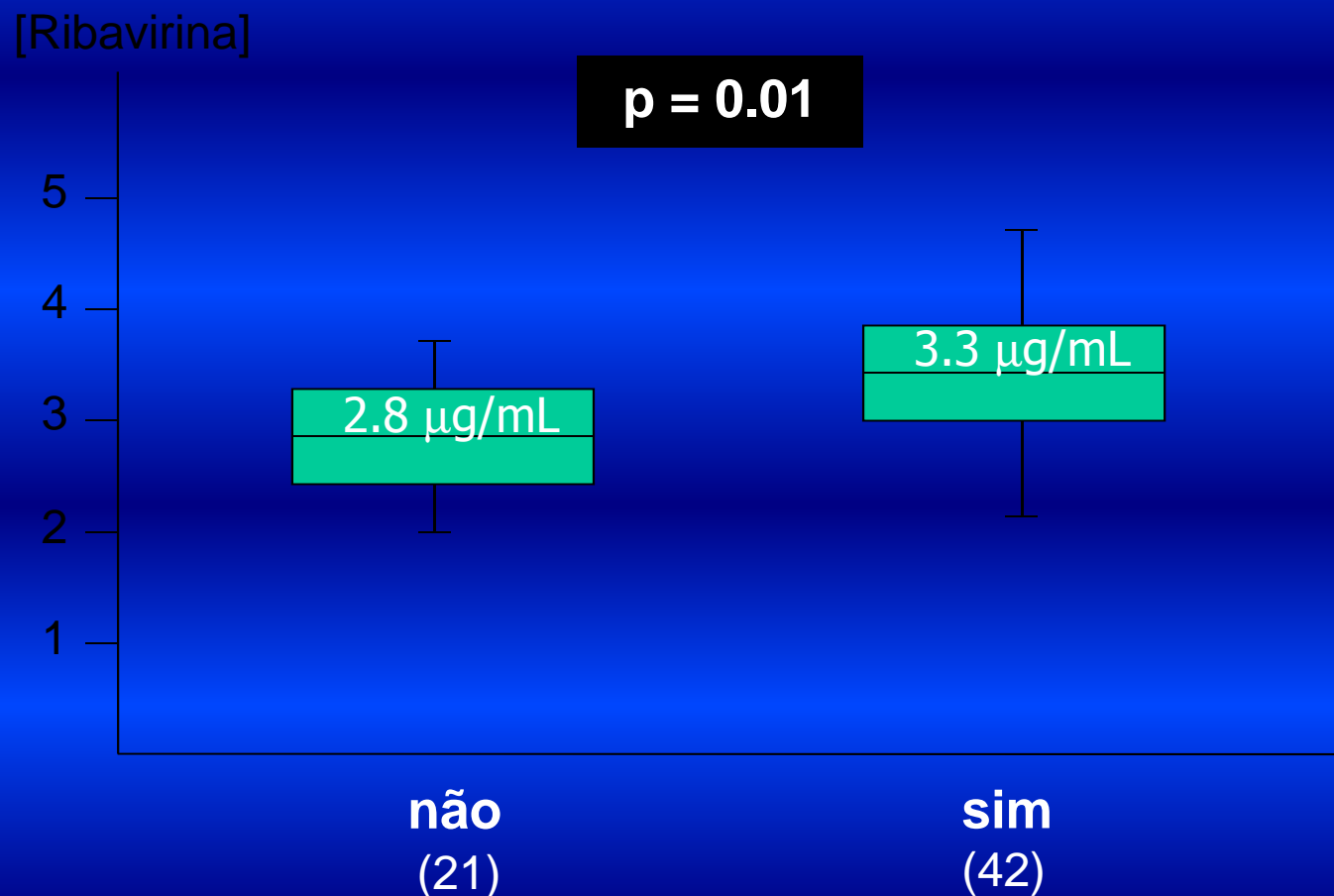
12%

67

**Número de pacientes com
Resposta ao Final de Tratamento**

PRESCO

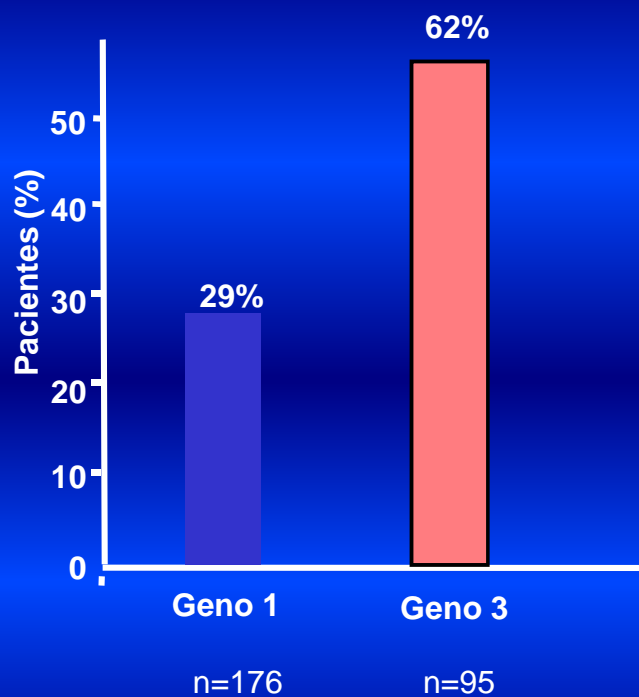
Impacto da Exposição a Ribavirina na RVS



Resposta virológica sustentada em HCV-1

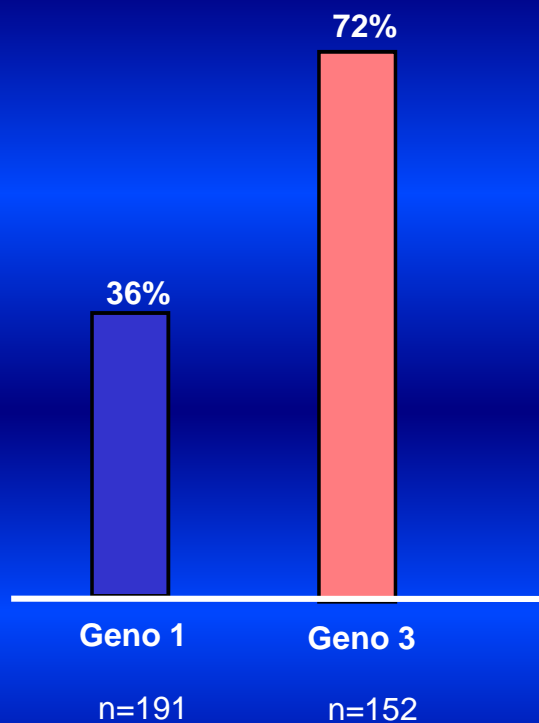
PRESCO

APRICOT
(RVS Global 40%)



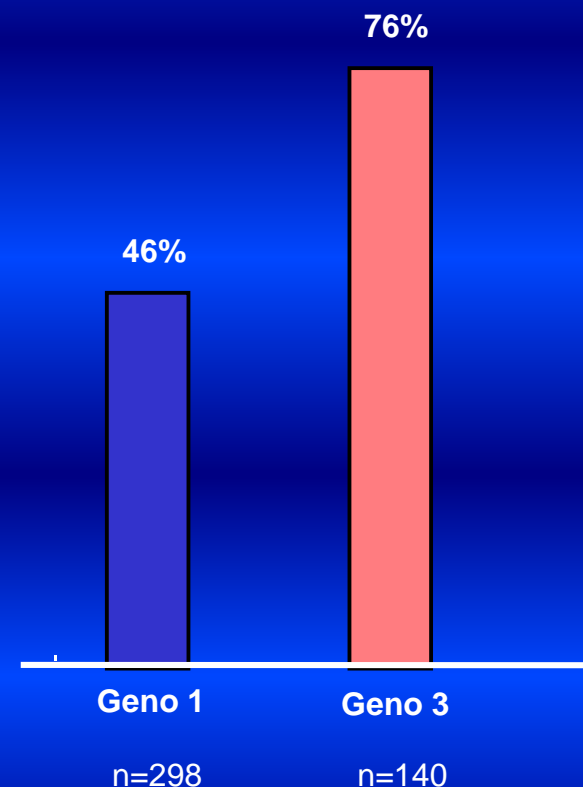
48 semanas de terapia
HIV + ↓ dose RBV

PRESCO
(RVS Global 50%)



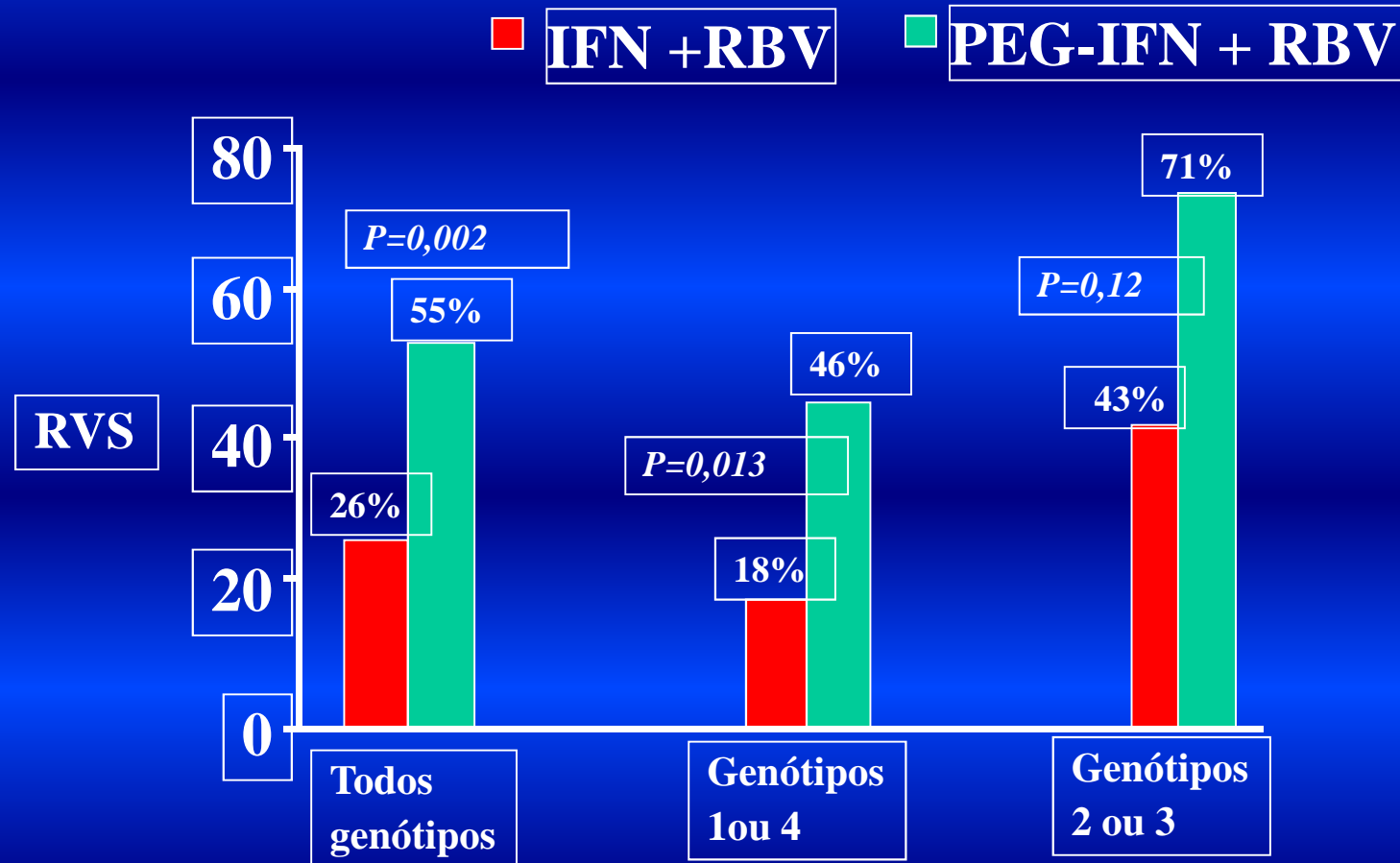
24, 48 ou 72 semanas terapia
HIV + dose RBV baseada PC

FRIED
(RVS Global 56%)

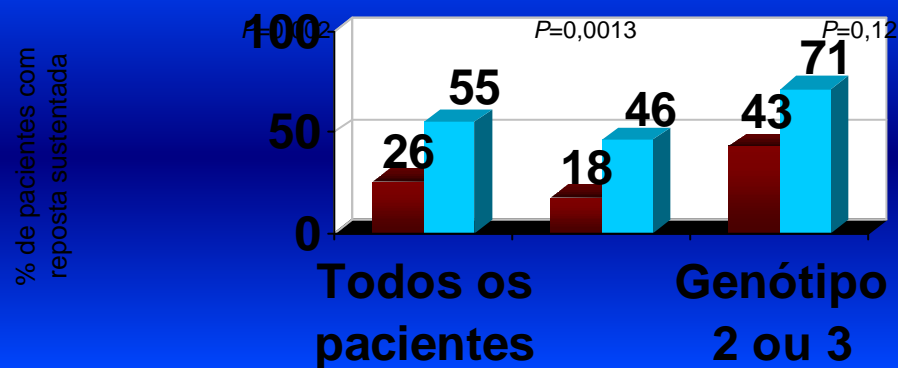


48 semanas terapia
HIV - dose RBV baseada PC

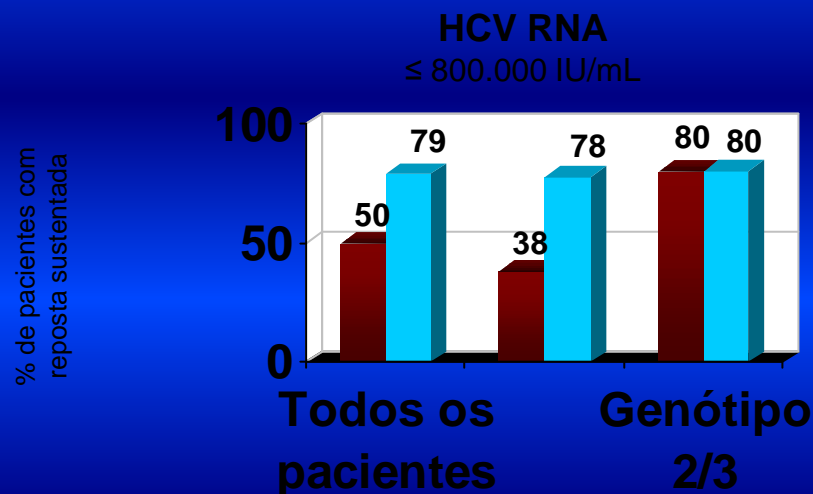
PEG-IFN α 2b + RBV em co-infectados Taxas de RVS



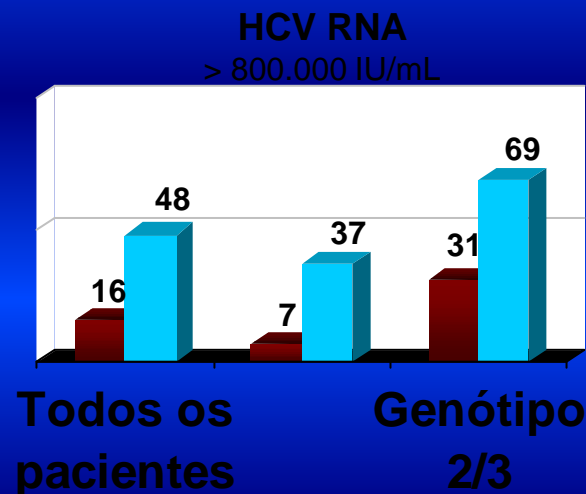
Resposta Viroológica



Nº total	16	33	7	18	9	15
	61	60	40	39	21	21

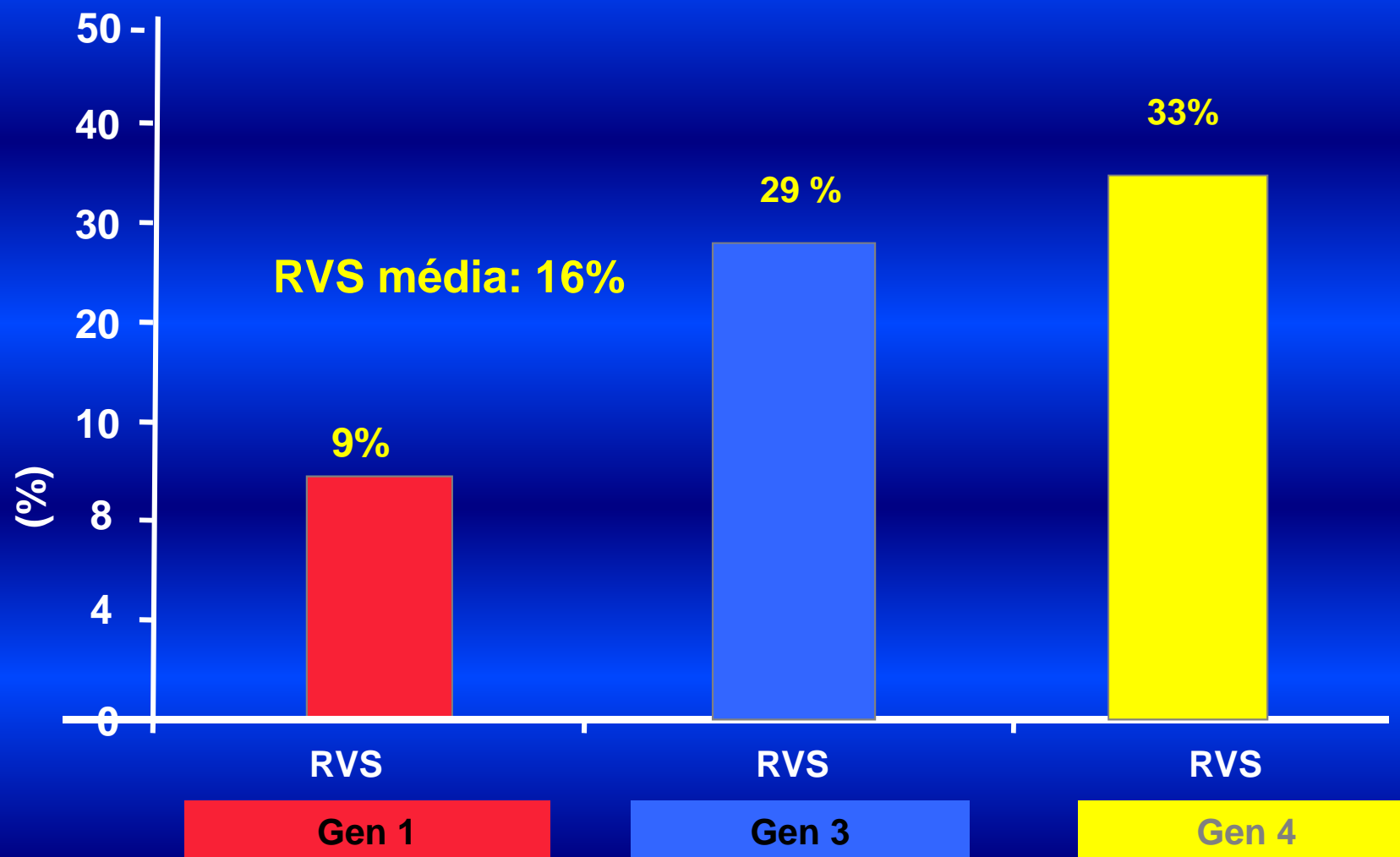


Nº total	9	11	5	7	4	4
	18	14	13	9	5	5



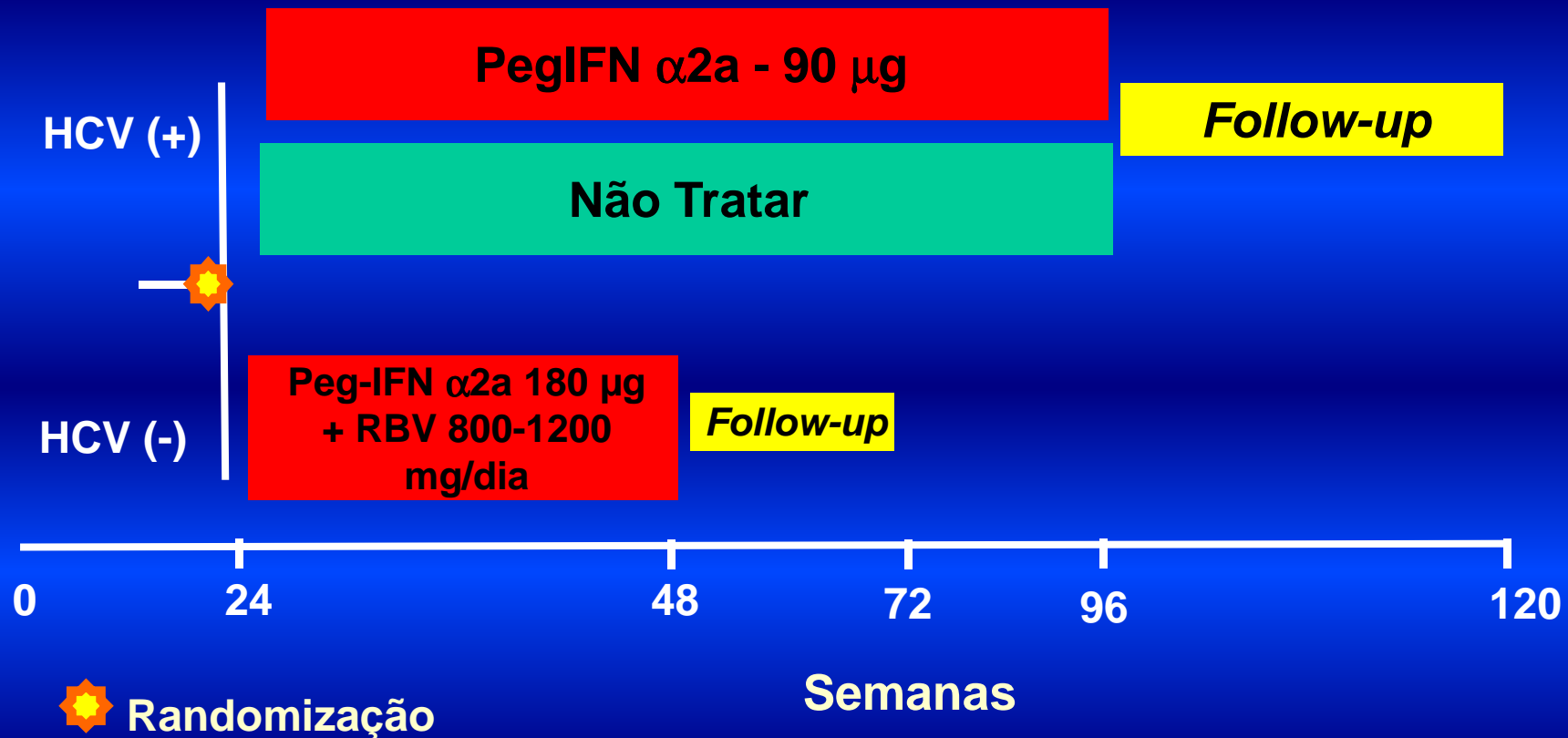
Nº total	7	22	2	11	5	11
	43	46	27	30	16	16

Retratamento de Co-infectados HCV/HIV NR ao IFN + RBV com PEG-IFN alfa-2b + RBV



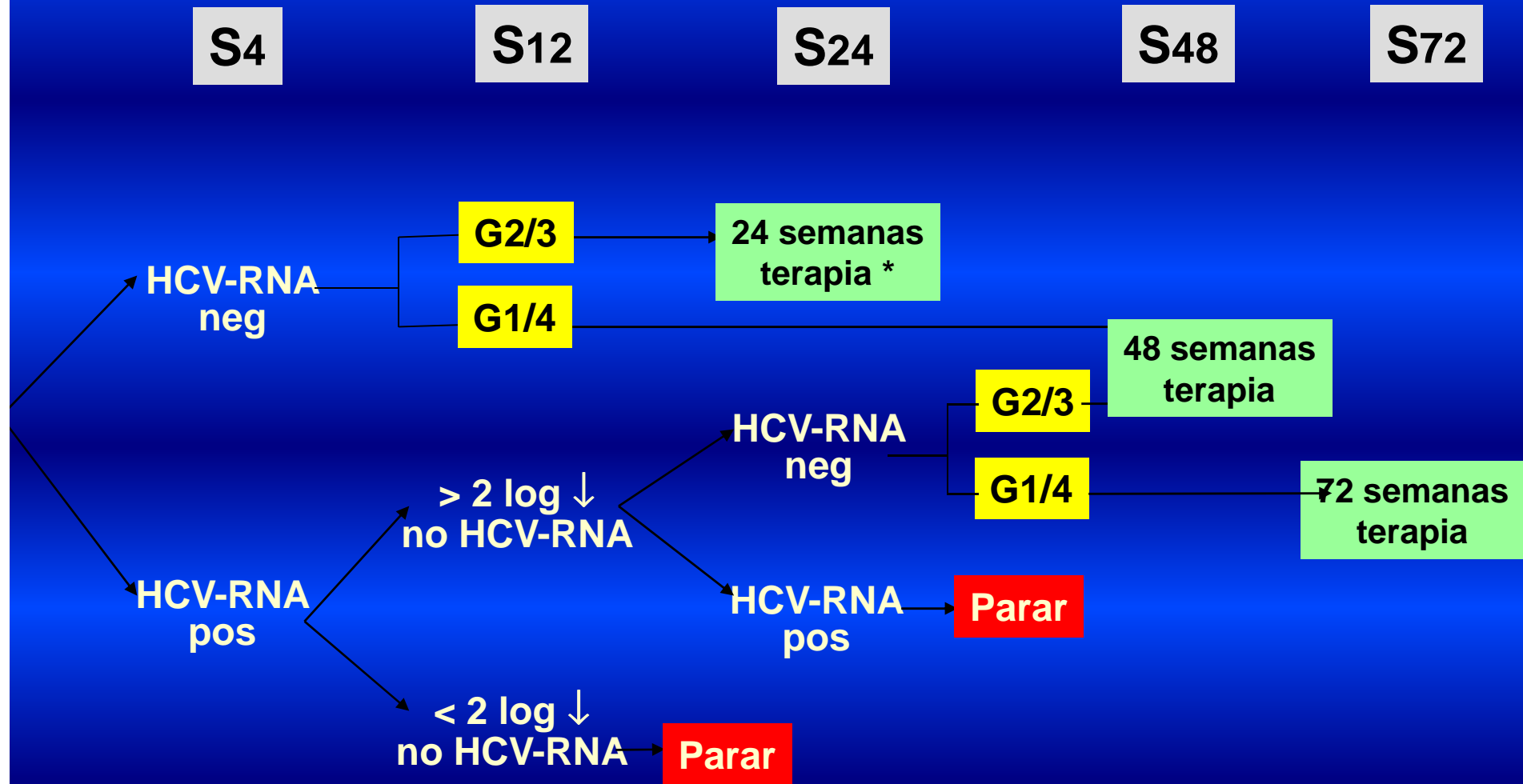
Peg-IFN α 2a /RBV em co-infecção HCV-HIV

NR IFN + RBV (US, Dieterich & Sulkowski)



Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

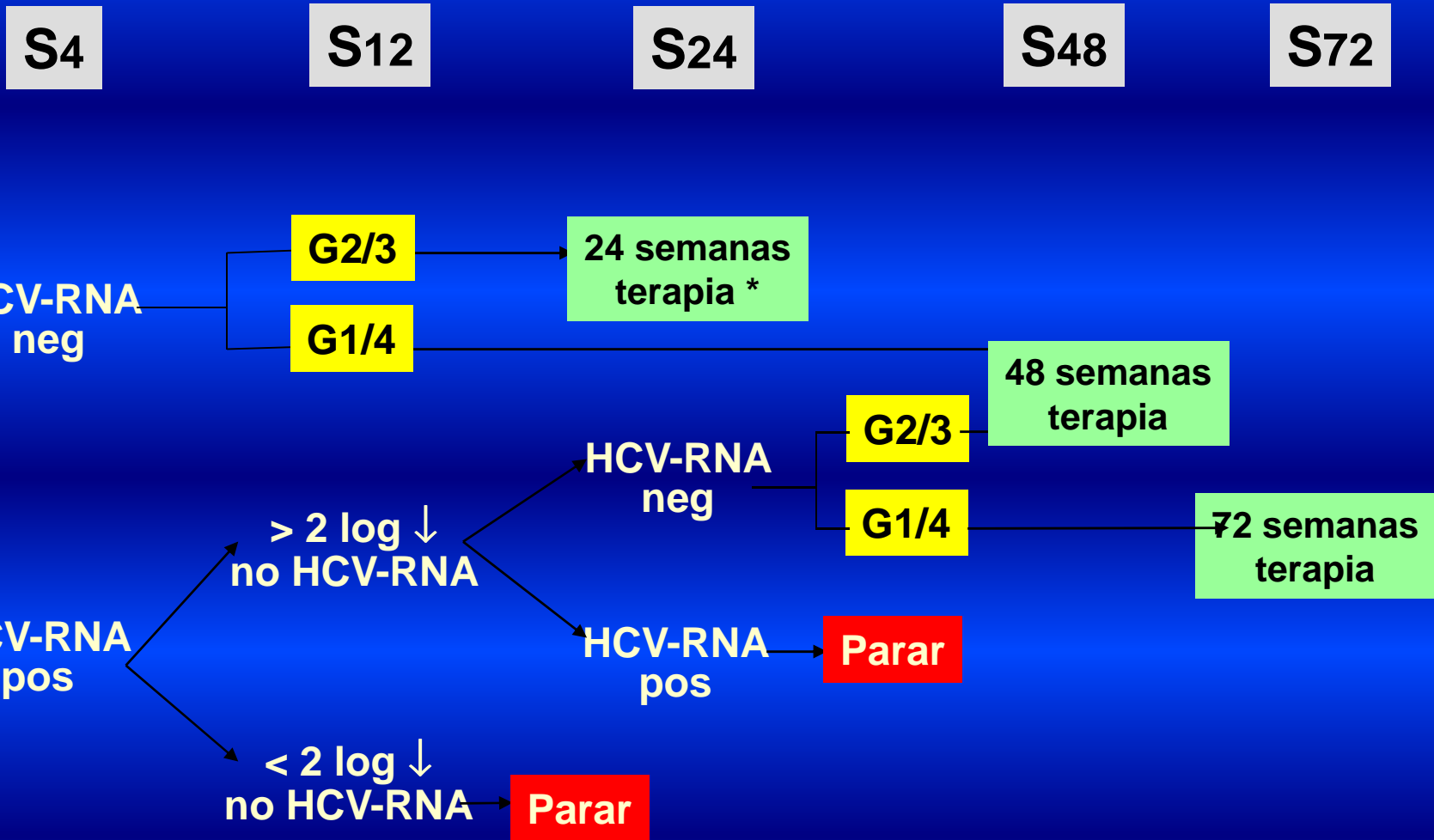
Novo algoritmo



* Pacientes com baixa carga viral basal e fibrose hepática mínima.

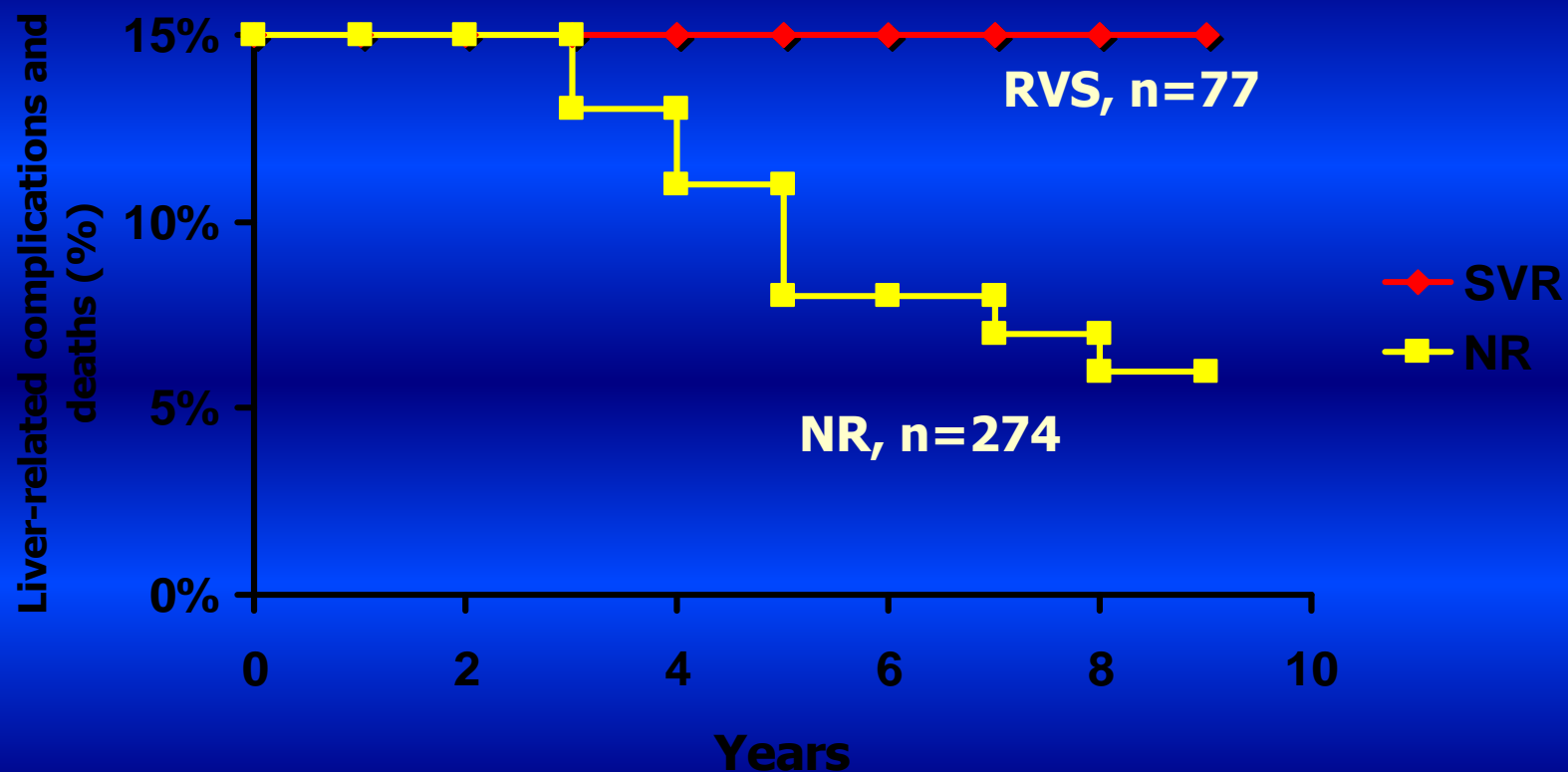
Tratamento da Co-infecção HCV-HIV

Novo algoritmo



* Pacientes com baixa carga viral basal e fibrose hepática mínima.

Long-term Follow-up of HIV-Infected Patients with HCV Treated with Interferon-Based Therapies



Soriano et al. Antivir Ther 2004; 9: 987-92.

Risco de Toxicidade Mitocôndrial : NRTI + Ribavirina em Co-infectados HIV/HCV

US FDA Adverse Event Reporting System (2002)

31 casos (58 eventos adversos) sugestivos de toxicidade mitocôndrial

Pancreatite e/ou lipase ↑ (n=21)

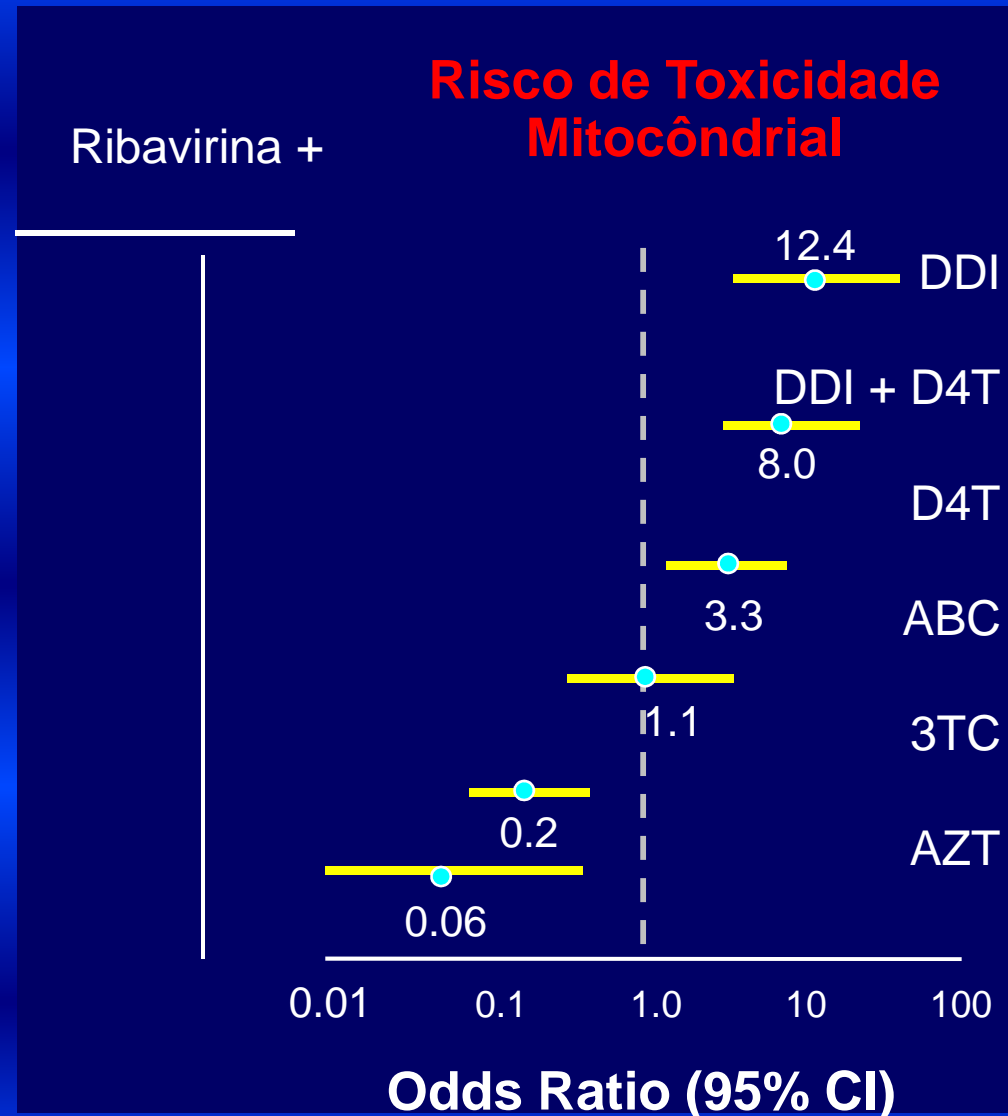
Acidose Lactica (n=20)

ALT elevadas (n=8)

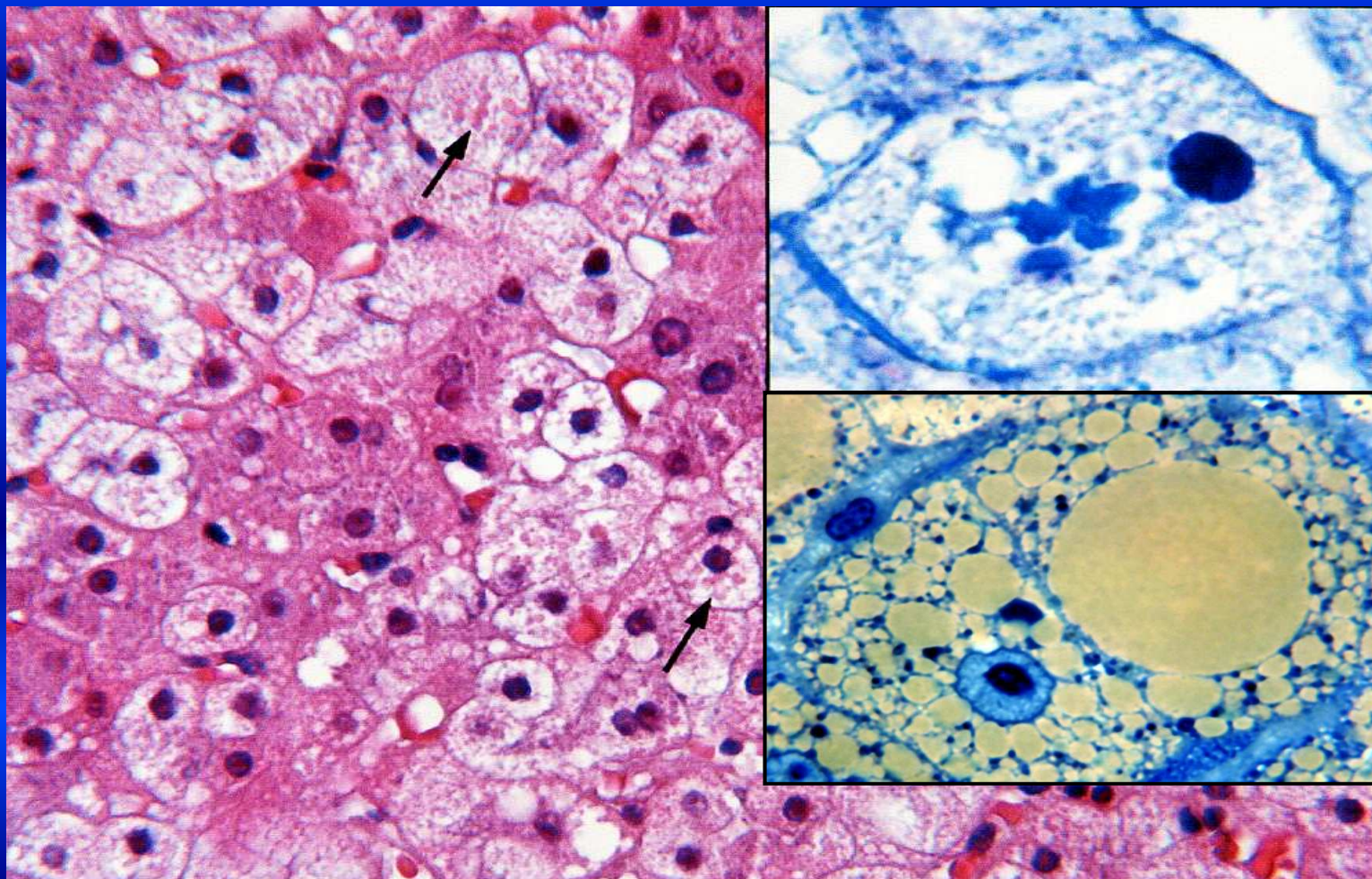
Esteatose Hepatica (n=6)

Creatinina elevada, neuropatia, falência multiorgânica (n:1 cada)

Fleischer R, et al. Clin Infect Dis. 2004.



Toxicidade Mitochondrial

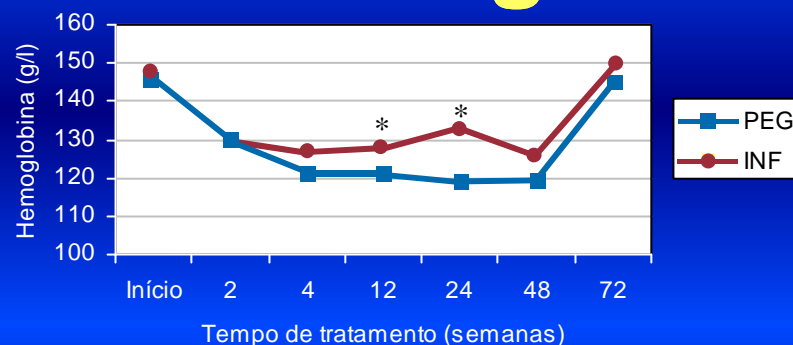


1. Lichterfeld M, Haasen S, Fischer HP, Voigt E, Rockstroh JK, Spengler U: Liver histopathology in human immune deficiency virus/hepatitis C coinfecting patients with fatal liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 739-745, 2005

Evolução dos padrões hematológicos

Anemia

IFN=23%
PEG-IFN=31%

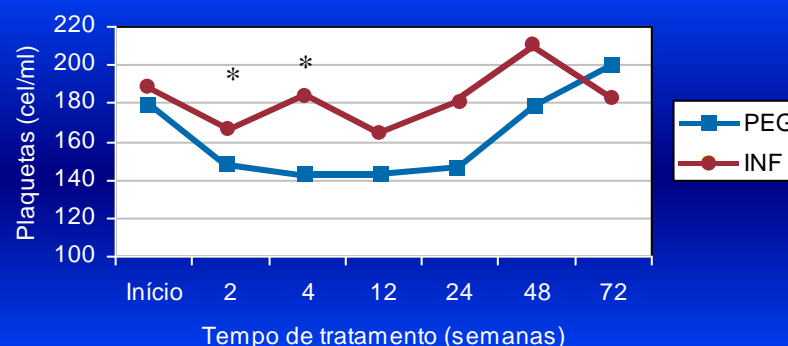


Redução da dose

IFN=16%
PEG-IFN=12%

Plaquetopenia

IFN=14%
PEG-IFN=25%

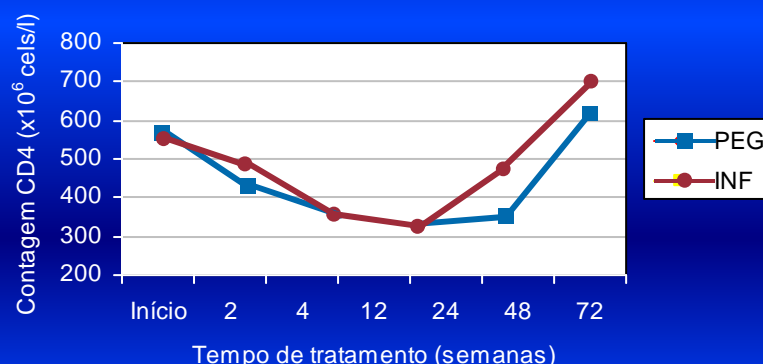


Redução da dose

IFN=5%
PEG-IFN=6%

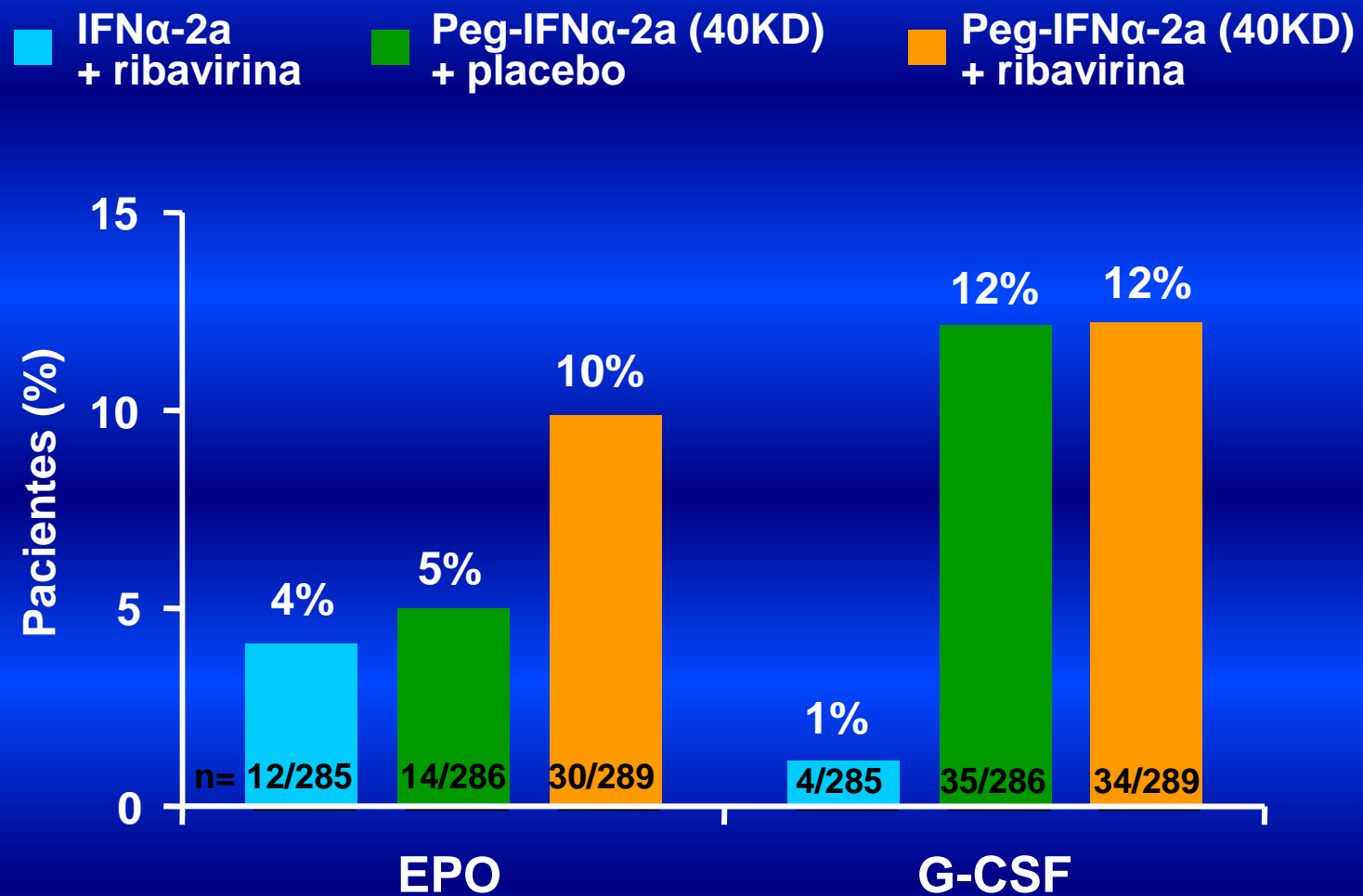
Queda CD4

Média durante a
terapia=331 cels/mm

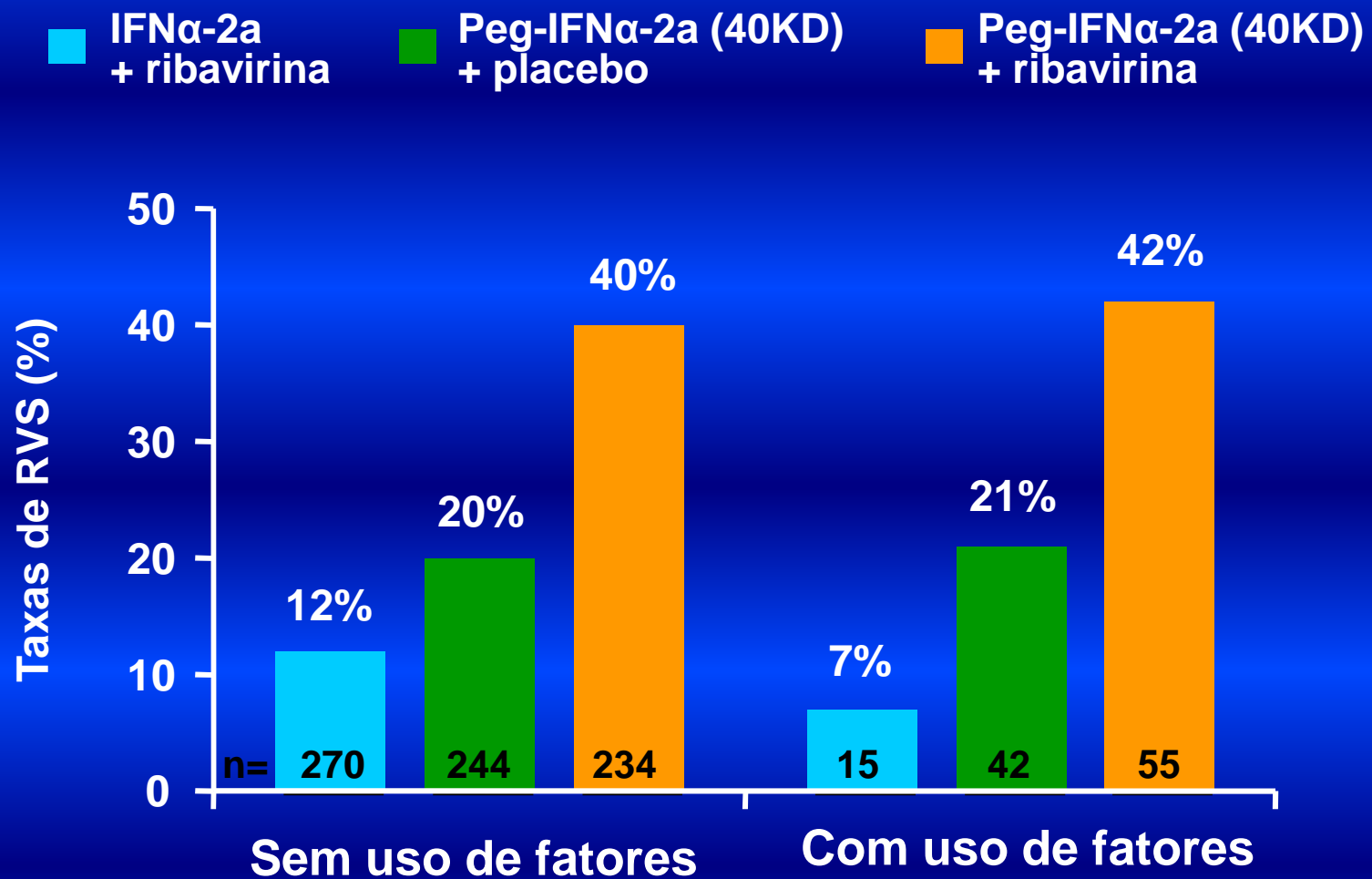


CD4 < 200 cels/mm³
19 casos
Todos sem infecções

APRICOT: uso de fatores de crescimento



APRICOT: RVS e uso de fatores de crescimento



p = não significante para associação entre RVS e uso de fatores

Sulkowski M, *et al.* 45th ICAAC 2005; Abstract 780

Futuro I:

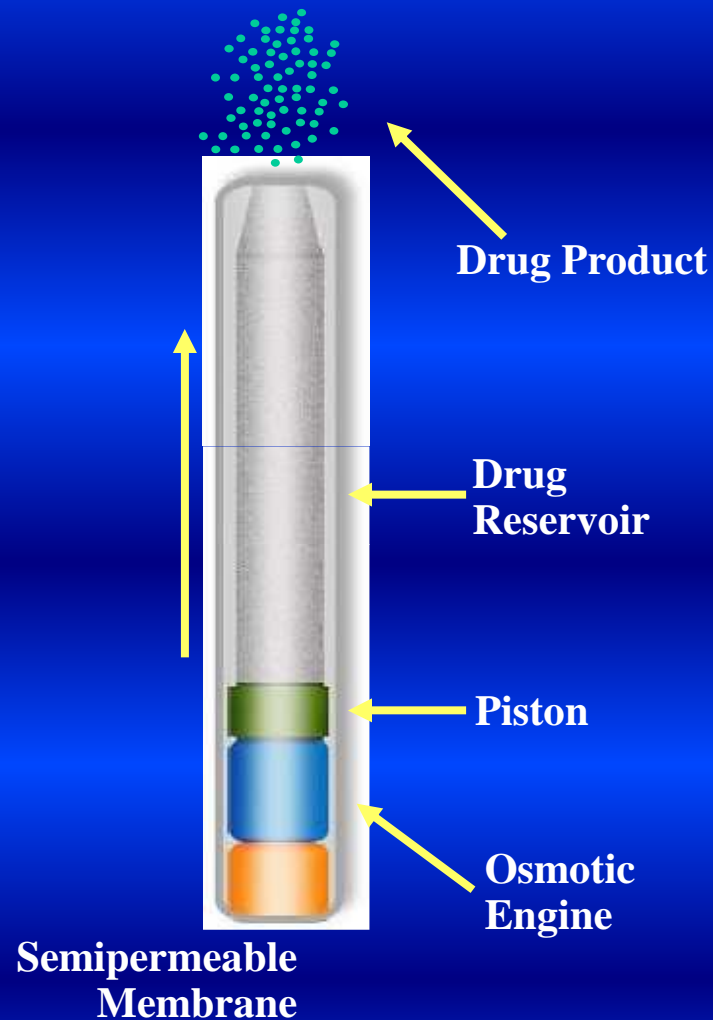
Interferons em Desenvolvimento



Interferons em Desenvolvimento

- **Albinterferon (HGS, Novartis) Fase 3**
 - Meia vida mais longa
- **BLX883/Locteron (Biolex, Octoplus) Fase 2**
 - Novo sistema de liberação
- **Omega IFN (Biomedicines) Fase 2**
 - Bomba de Infusão Implantável
- **Belerofon (Nautilus Biotech) Fase 1**
 - Administração Oral e administração subcutânea
- IFN-ALPHA-2BXL, etc

Omega IFN + DUROS[®] Device

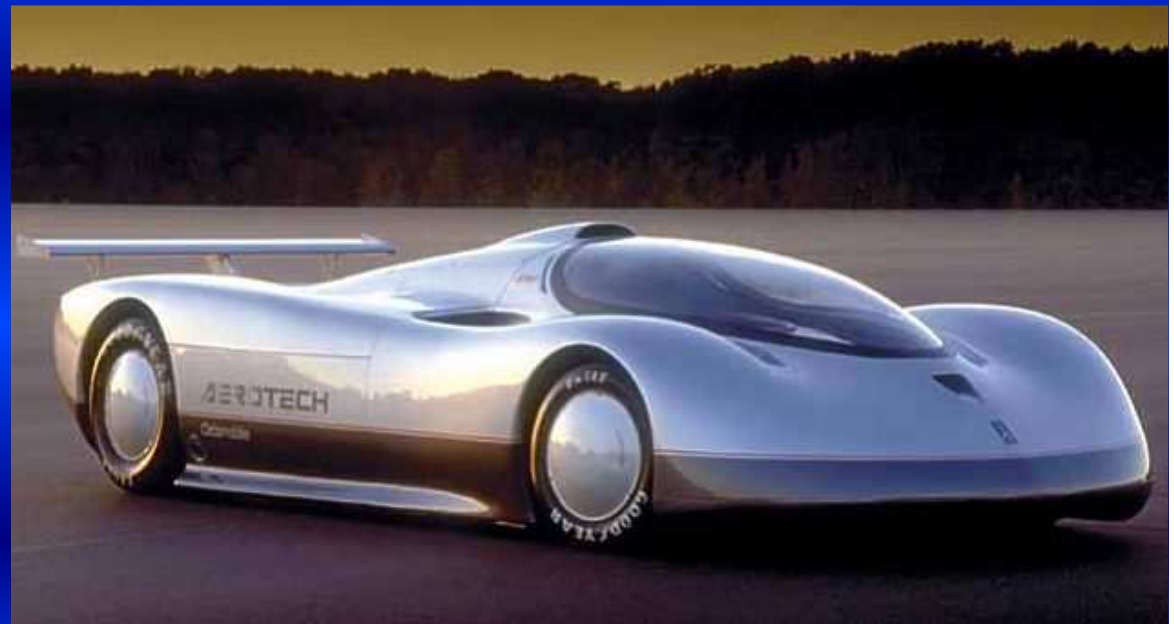


- Implantable osmotic mini-pump
- Steady-state delivery of biologics for up to 12 months
- Quarterly dosing (4 implants/year)
- Insertion/removal in a 10- to 15-minute in-office procedure



Actual Size: 4 mm x 45 mm

Futuro II: Novas Drogas anti-HCV



O Futuro - Novas drogas: **ANTIVIRAIS**



Potenciais alvos das novas moléculas

Inibidores de Protease



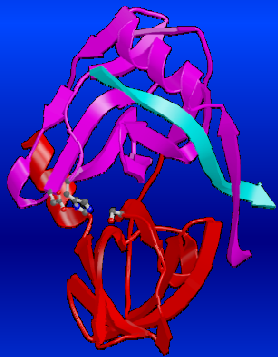
Inibidores da Polimerase

Futuro: novos antivirais contra o HCV

Poliproteína do HCV



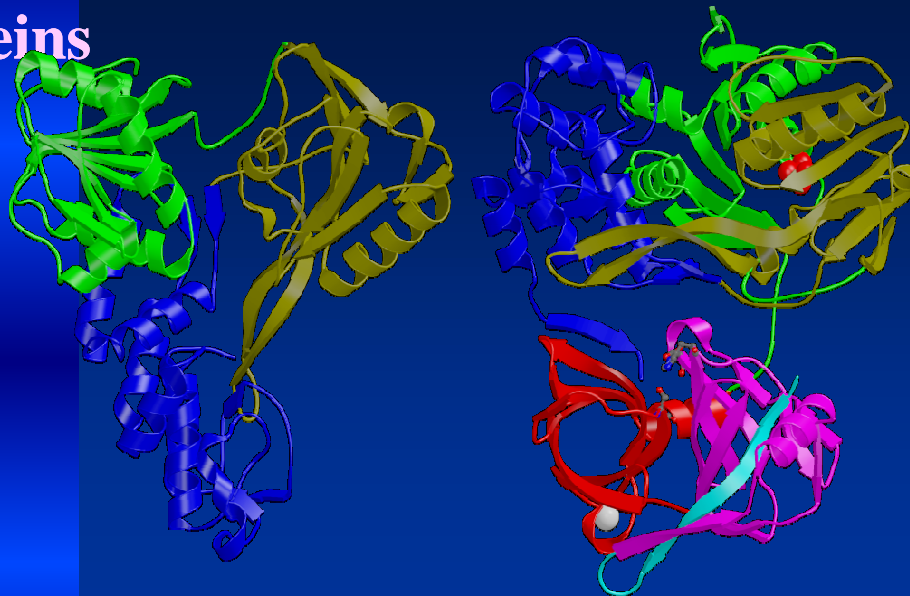
Structural Proteins



NS3 protease

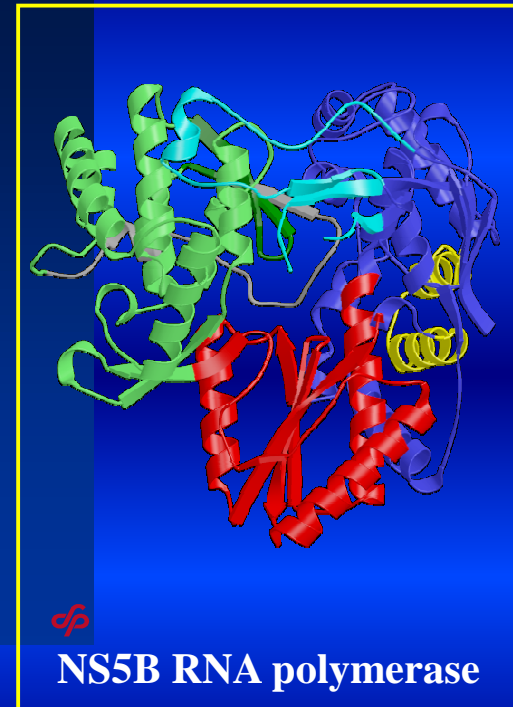
Telaprevir
Boceprevir
ITMN191

Nonstructural Proteins



NS3 helicase

Full-length NS3



NS5B RNA polymerase

Valopicitabina
R1626
R7128

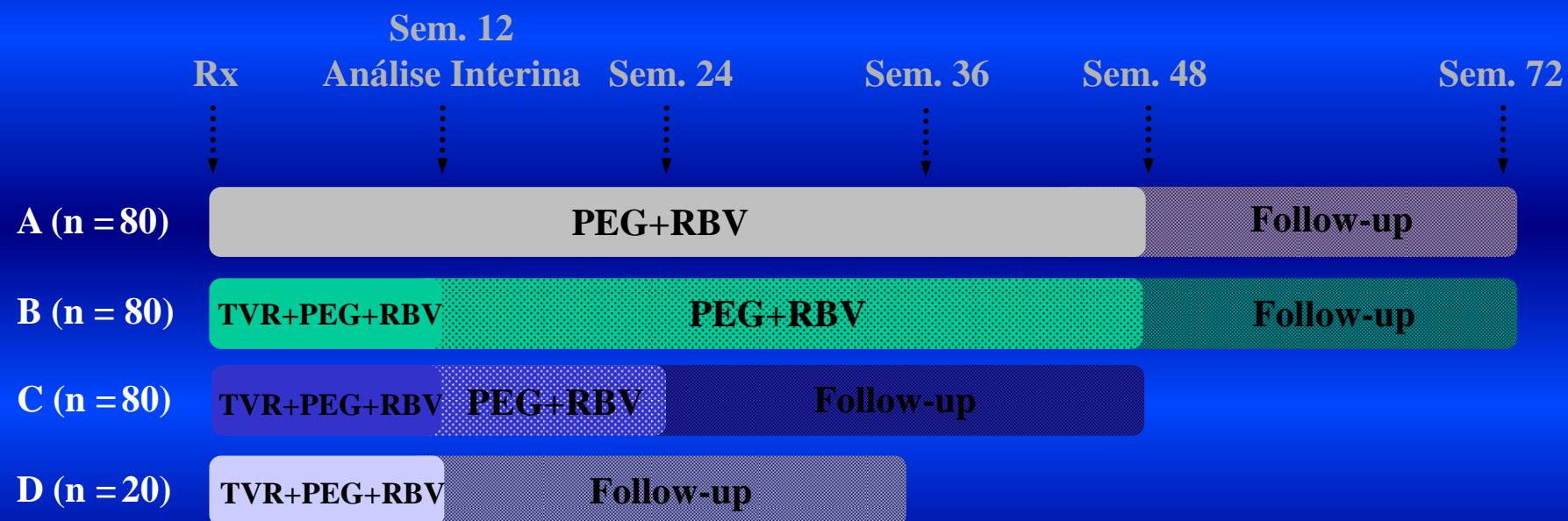
STAT-C
Specifically Targeted Antiviral
Therapies for Hepatitis C

Telaprevir: PROVE 1

Dose: Oral, 750 mg 8/8h

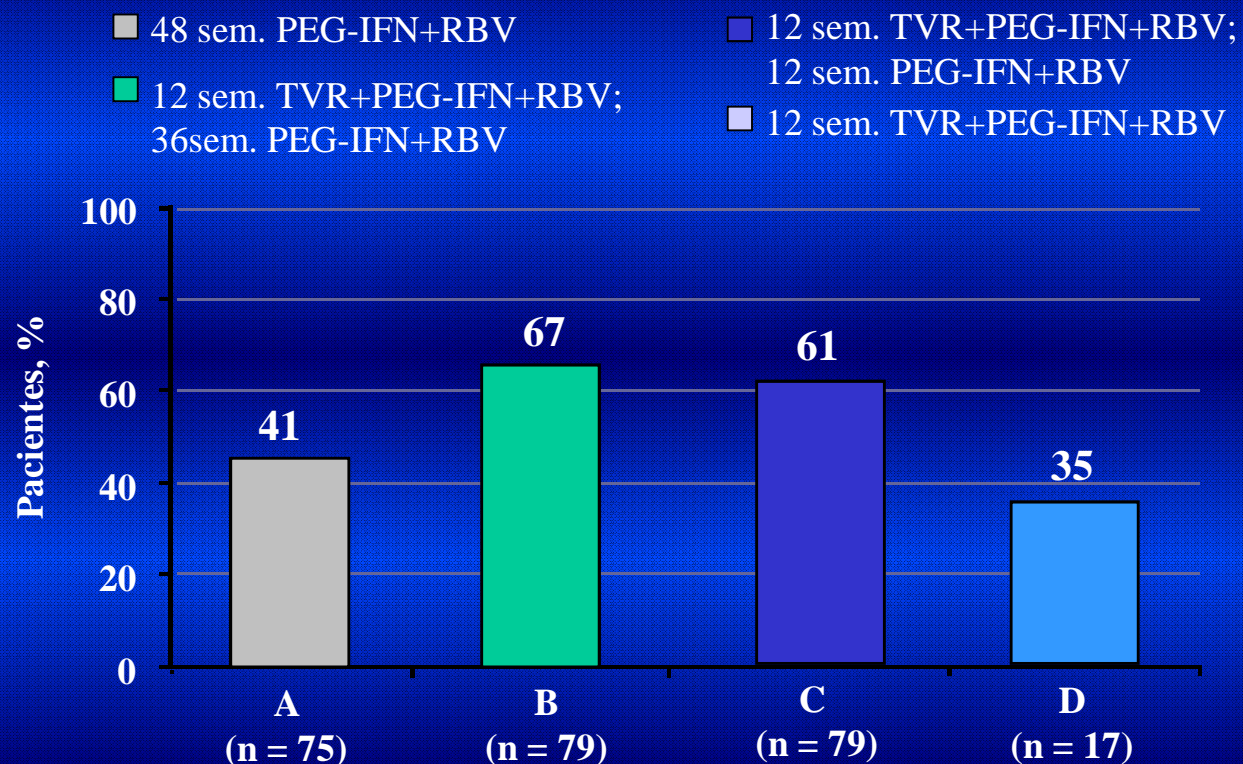
Principais EAs: Rash, Queixas GI

Resumo: PROVE 1 (US; Fase 2; Genótipo 1, naïve)



Telaprevir: PROVE 1

Taxas de RVS: Análise por ITT (Intent-to-Treat)



Jacobson I, et al. AASLD 2007. Abstr 177.

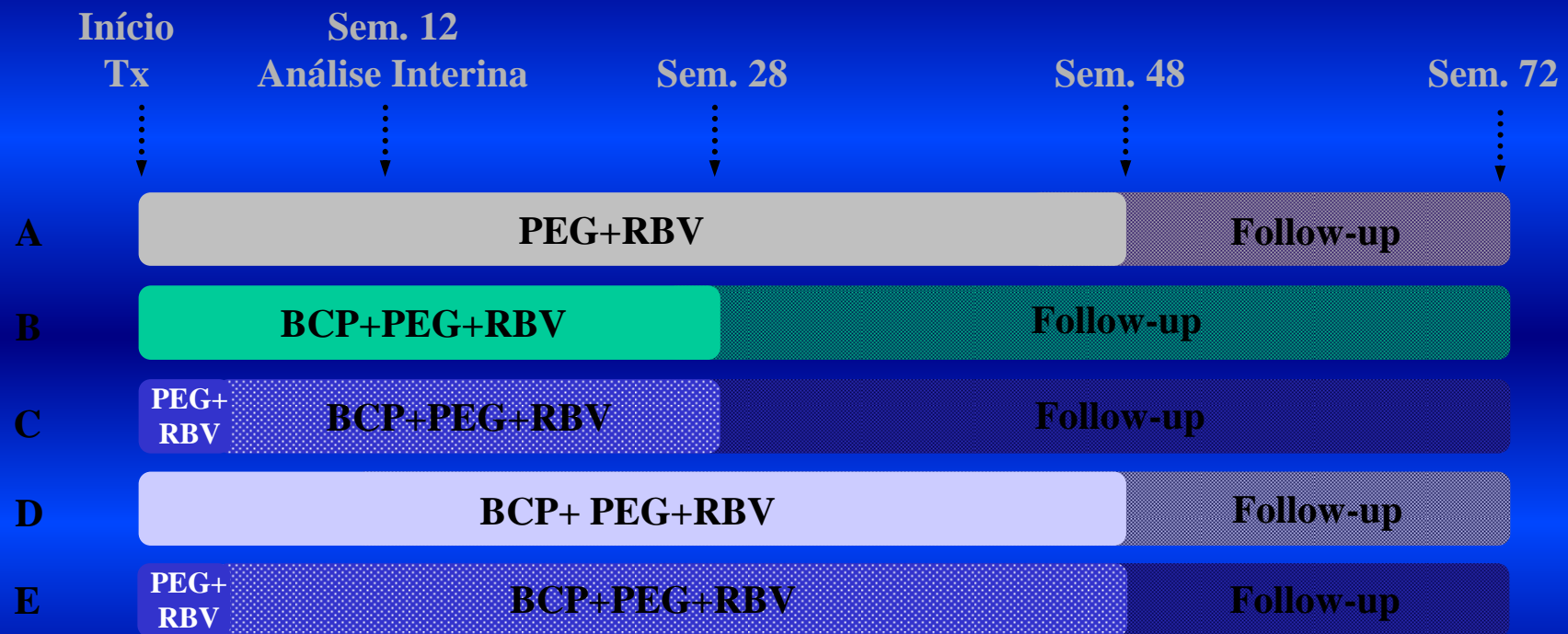
McHutchison J, et al. EASL 2008.

Boceprevir: SPRINT-1

Dose: Oral, 800mg tds

Principais EAs: Fadiga, cefaléia, náusea e anemia

Resumo: HCV SPRINT-1 (Fase 2, Genótipo 1, naïve)*



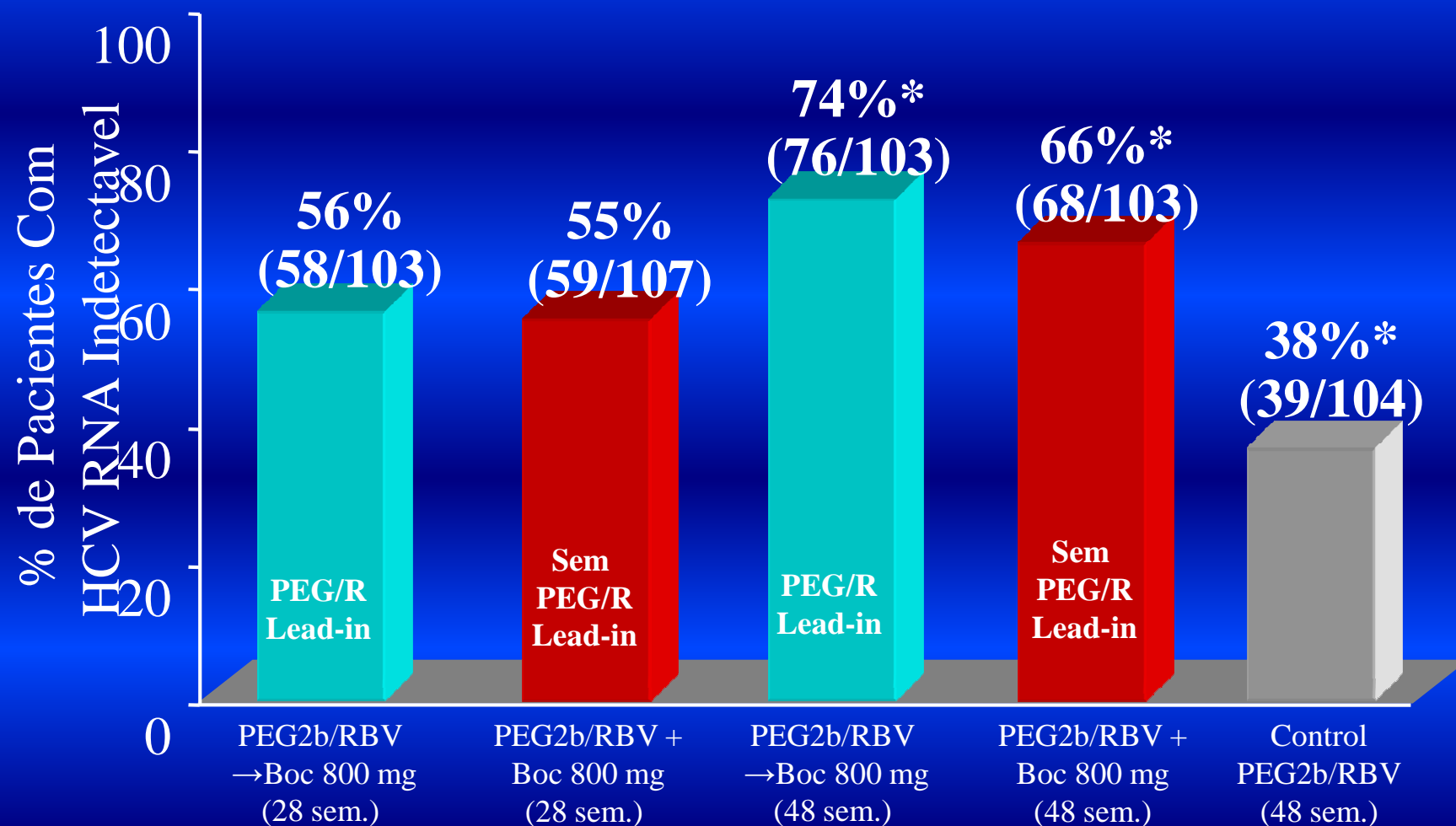
*N = ~400.

BCP, boceprevir 800 mg tds; PEG, PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg sem.; RBV, 800-1400 mg/d.

Schering Plough Press Release. Oct 18, 2007; Kenilworth, NJ. Disponível em:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423670?term=boceprevir&rank=1..>

HCV SPRINT-1: RVS (Genótipo 1: ITT)

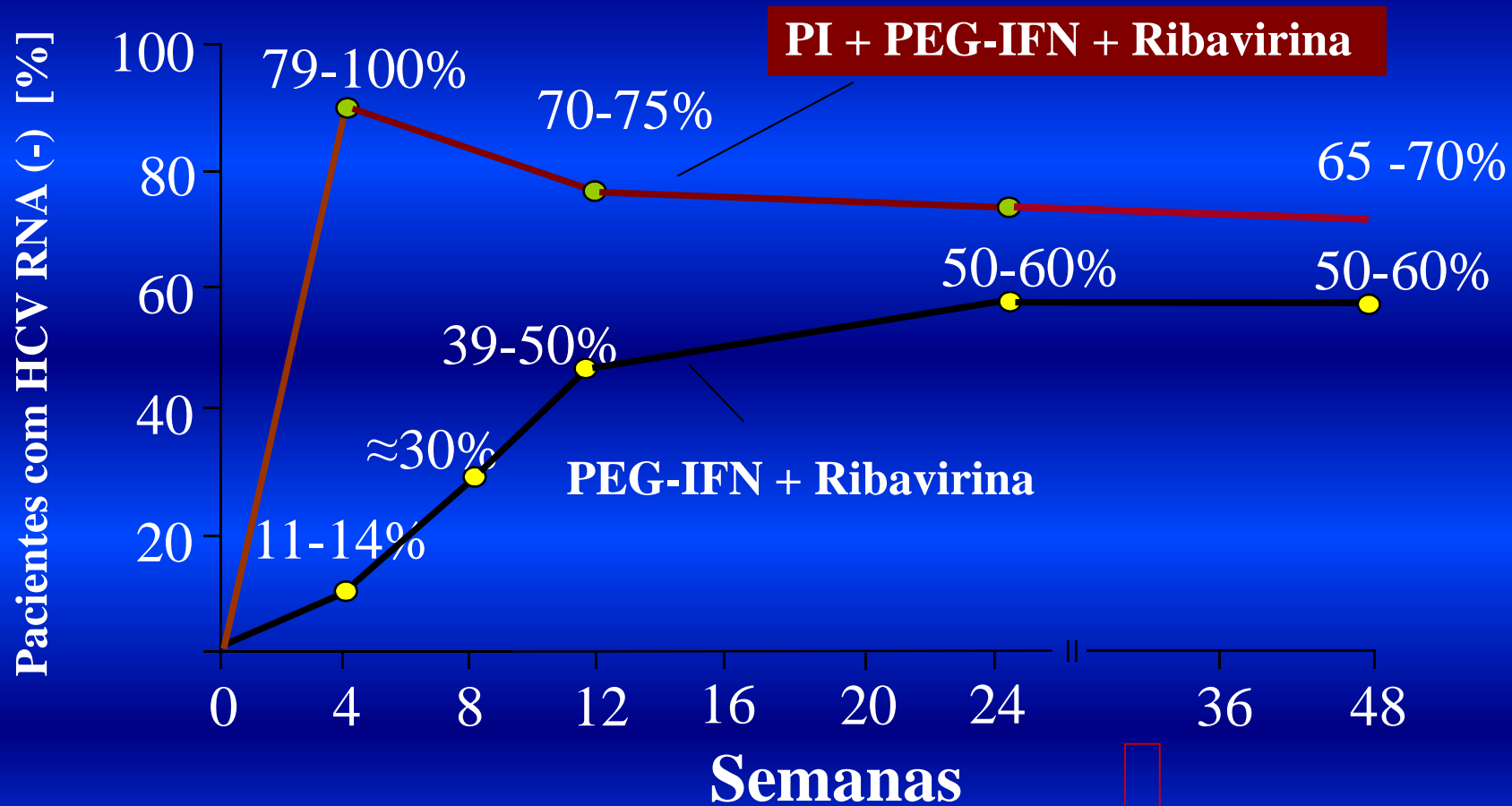


Lead-in phase: Boceprevir adicionada ao tratamento após 4-semanas lead-in com PEG-IFN α -2b + ribavirina.

*Percentual de pacientes com HCV-RNA indetectavel no final de 12 semanas de follow-up.

Futuro do Tratamento da Hepatite C

Resultados e Eficácia



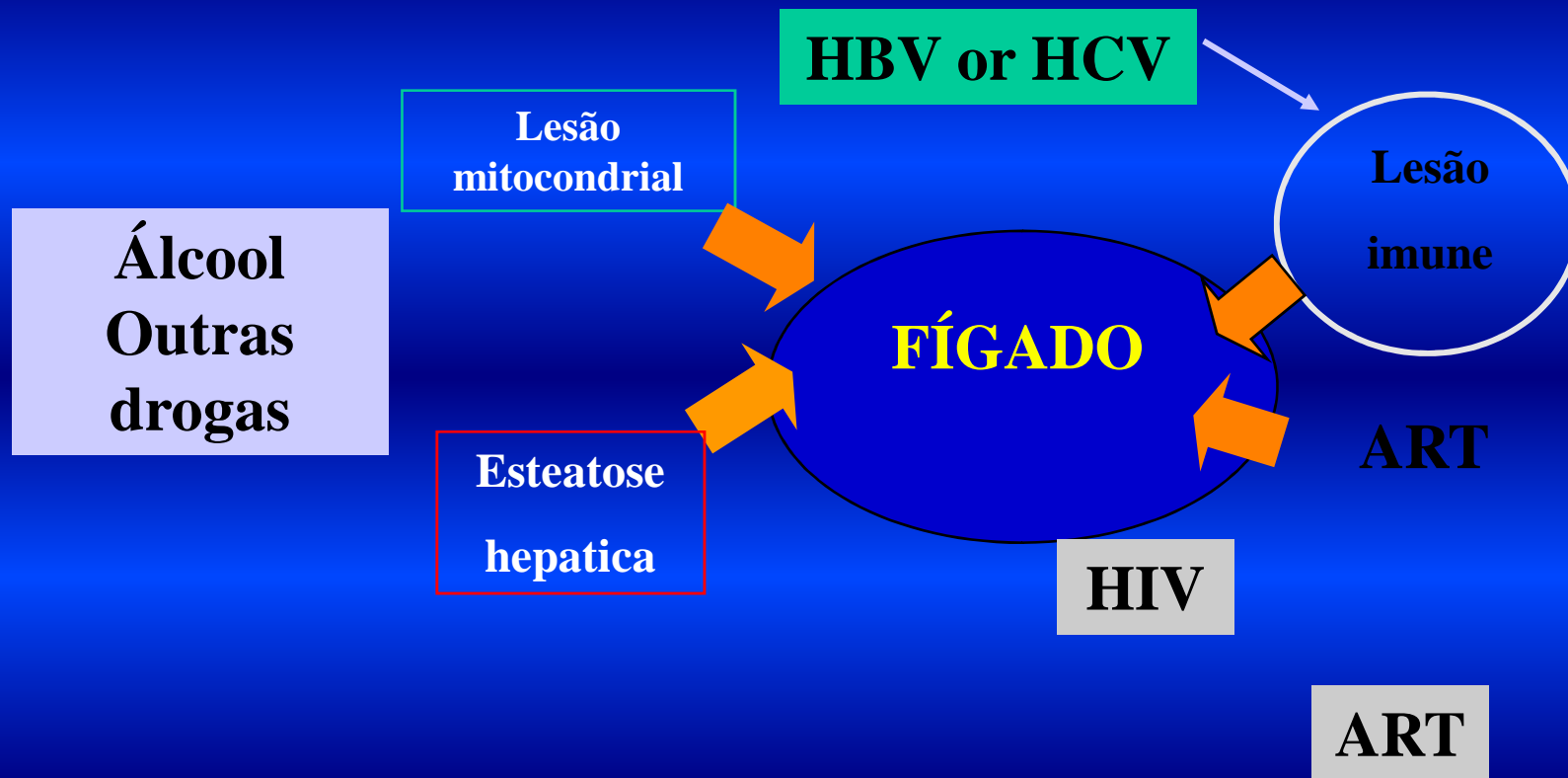
McHutchison et al., EASL 2007, Rodriguez-Torres et al., AASLD 2006, Berg et al., INDIV-1 Studie AASLD 2006

O QUE QUEREMOS ALCANÇAR COM AS NOVAS DROGAS ANTI-HCV (STAT-C) ?

- **Terapia Tripla (PEG-IFN + RIBA + IP)**
- **Duração mais curta do tratamento: 24 semanas**
- **Toxicidade Adicional !**
- **Custos Adicionais !**
- **Não Antes que 2011 !!!**

Manns, 2008

Fígado na infecção pelo HIV



Alterações Metabólicas-HIV

HIV-ARVs



Resistência insulínica

HCV



esteatose

álcool

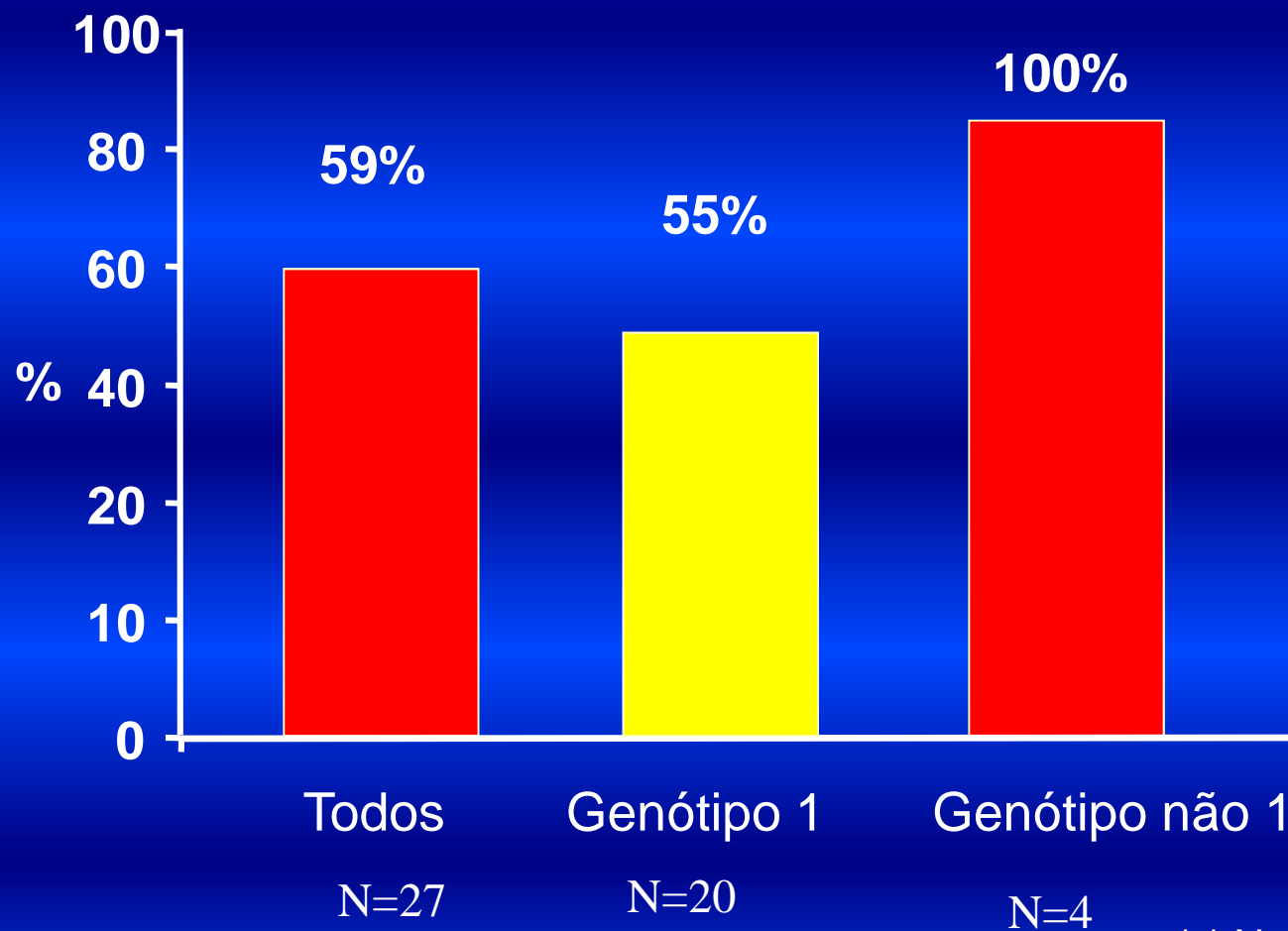


hepatite



Tratamento da Hepatite Aguda C: resultados Hep Net

Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/sem e RBV 1000-1200mg/dia

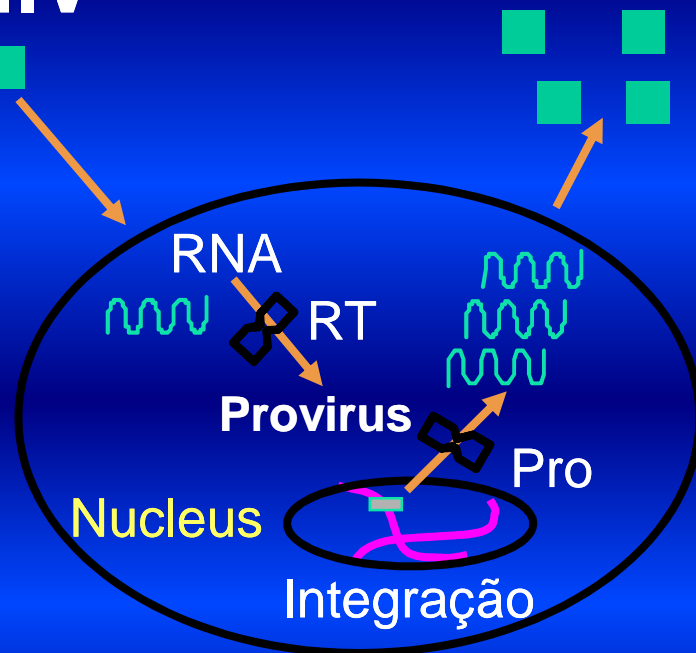


* * Nelson et al, *CROI 2005*, oral

Estratégia Terapêutica

Supressão

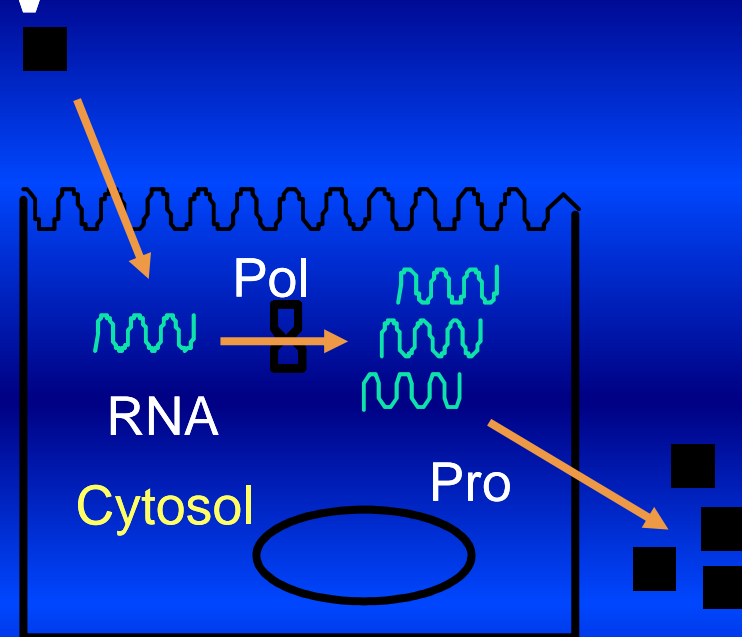
HIV



Linfócito
TCD4+

Erradicação

HCV

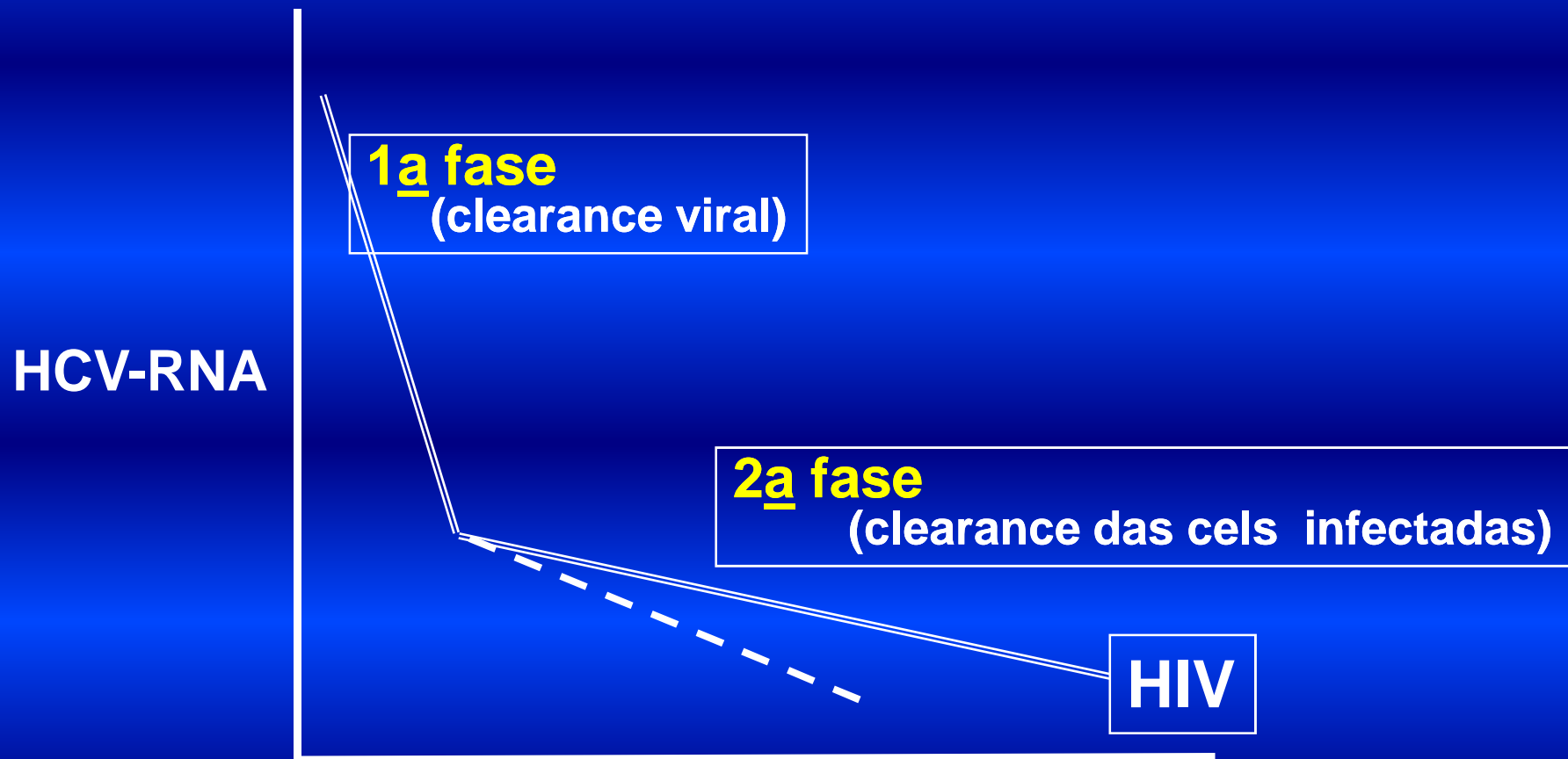


Hepatócito

Justificativas

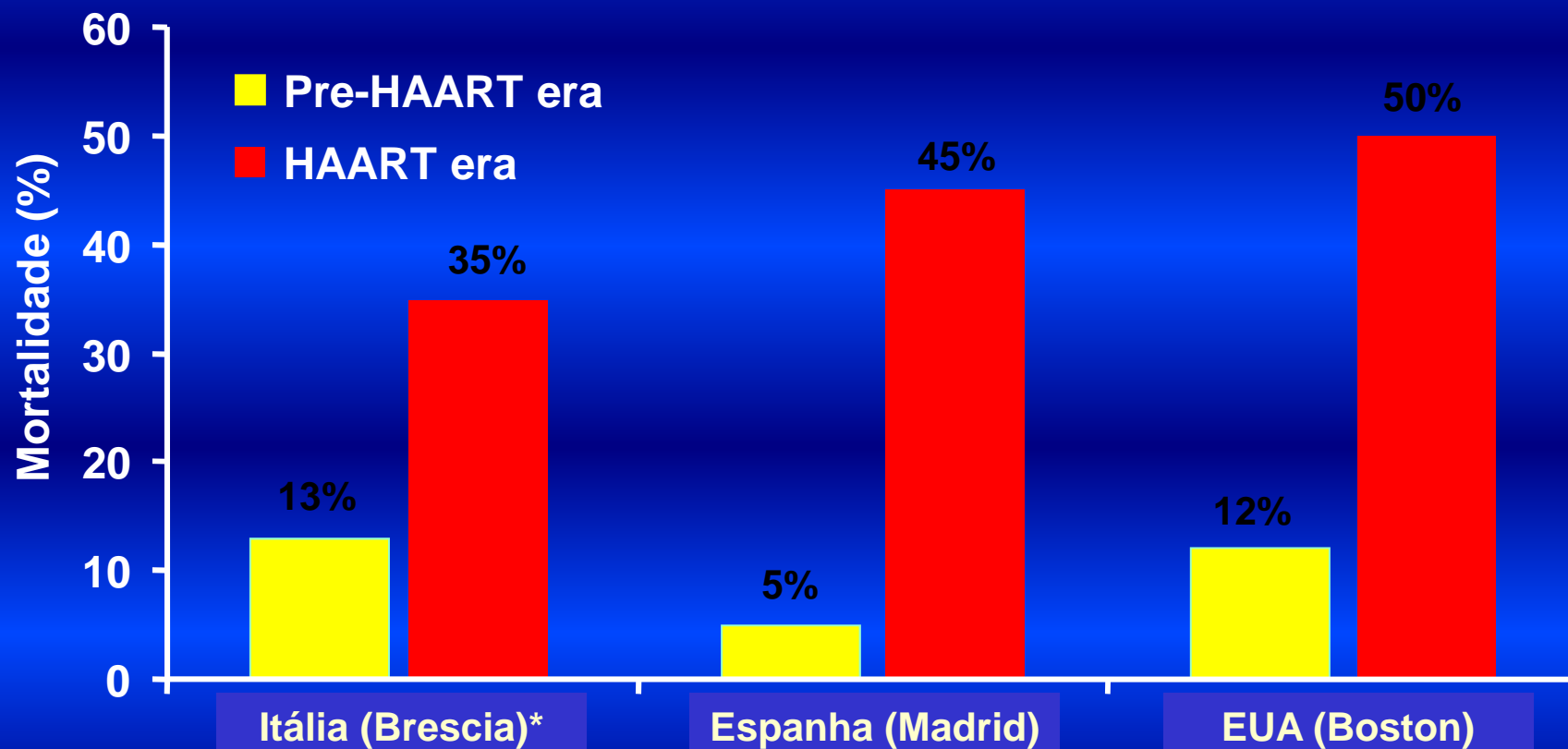
- Doses menores de ribavirina
- Estágios mais avançados de fibrose hepática
- Esteatose hepática (álcool, análogos nucleosídeos)
- Altos títulos de carga viral do HCV-RNA
- Menor eficácia terapêutica contra o HCV na co-infecção
- Recidivas freqüentes após o término do tratamento
- Clearance inicial do HCV-RNA menos efetivo
- Descontinuação mais comum devido a efeitos adversos

Ocorrem mais recaídas na co-infecção HIV-HCV?



Neumann et al. *Science* 1998

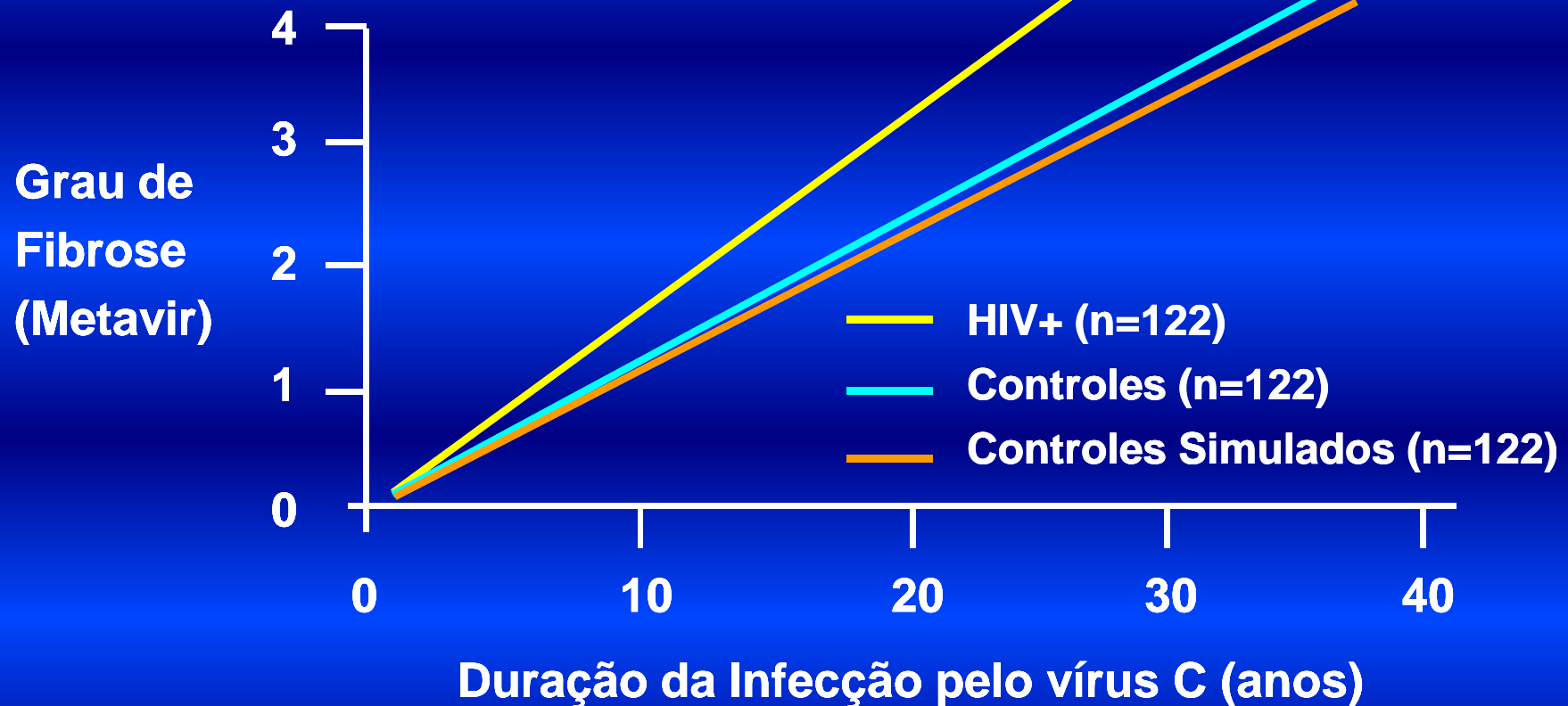
Mortalidade por hepatopatia em HCV/HIV



* 55% tinham HIV controlado

Bica et al. Clin Infect Dis 2001. Puoti et al. JAIDS 2000. Soriano et al. Eur J Epidemiol 1999. Martín-Carbonero et al. AIDS Res Human Retrovirus 2001.

Efeito da co-infecção HCV-HIV na Progressão da Fibrose



↑ Com $CD_4 < 200/mm^3$, Álcool, Idade, IP

Recomendações

- Tratamento de Escolha é Peg-Interferon + Ribavirina com doses otimizadas de 1000-1200 mg.
- Independente do genótipo a duração deve ser de 48 semanas.
- Avaliar resposta virológica rápida (na 4ª) e precoce (12ª) semana.
Valor preditivo positivo (>80%) e negativo altos (98%)
- Para os recidivantes e não respondedores a decisão de retratar deve ser individualizada.
- Terapias de manutenção com Peg-interferon devem ser objeto de ensaios e protocolos clínicos.

Hepatite C - HIV - Resumo

- Ocorre em 25-30% dos pacientes com infecção pelo HIV.
- Mais freqüente em usuários de drogas ilícitas e hemofílicos.
- Hepatite C é importante causa de morbi-mortalidade em doentes HIV.
- Monoterapia com interferon com eficácia de 0 – 15%.
- Terapia combinada com IFN e Ribavirina com eficácia de 12 – 21%.
- Terapia com Peg-interferon e Ribavirina com eficácia de 27 – 55% (Geral), de 14 – 46% nos pacientes com Gen. 1 e 43 – 73% Gen. 2-3.
- Taxa de descontinuação do tratamento de 15 - 25%.
- RVS Geral similares às obtidas em infectados pelo HCV (54-57%)