

Desafios atuais e o futuro na co-infecção.

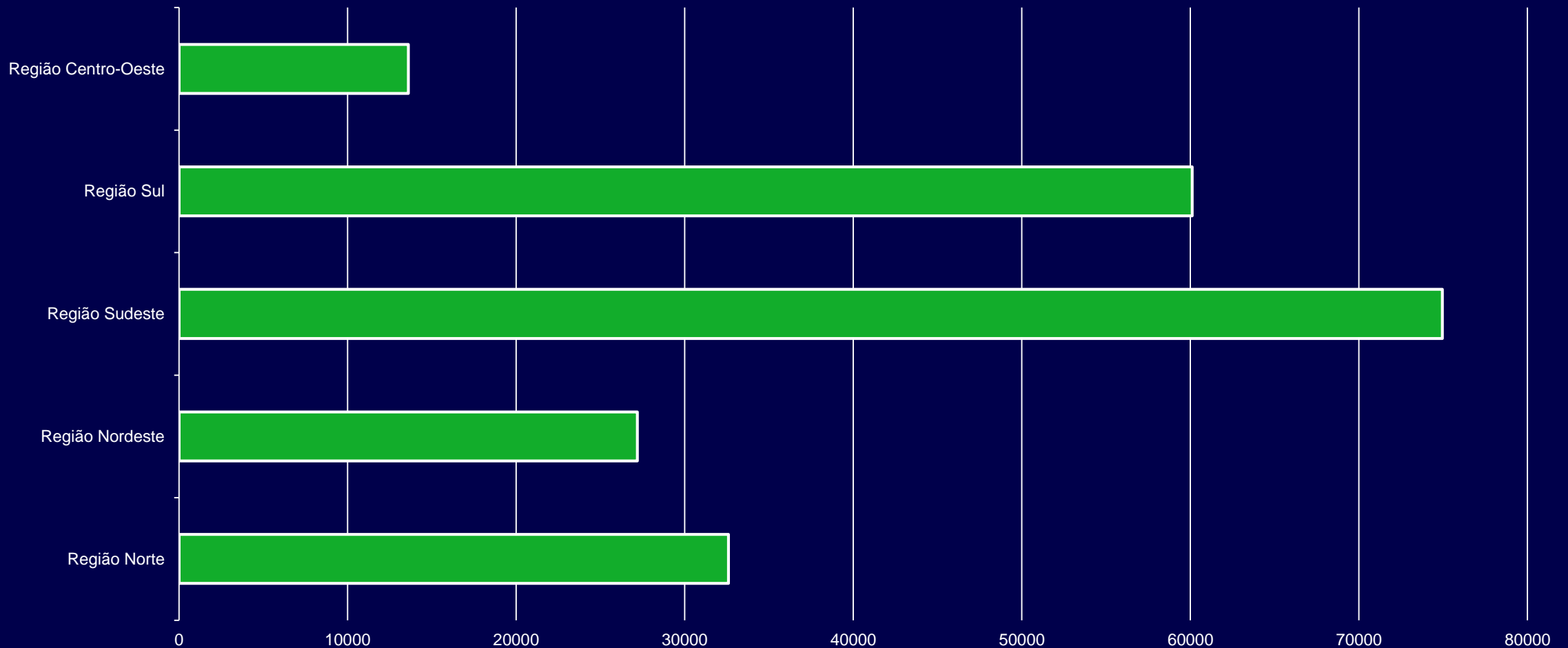


É possível eliminar a co-infecção no Brasil

Deborah Crespo

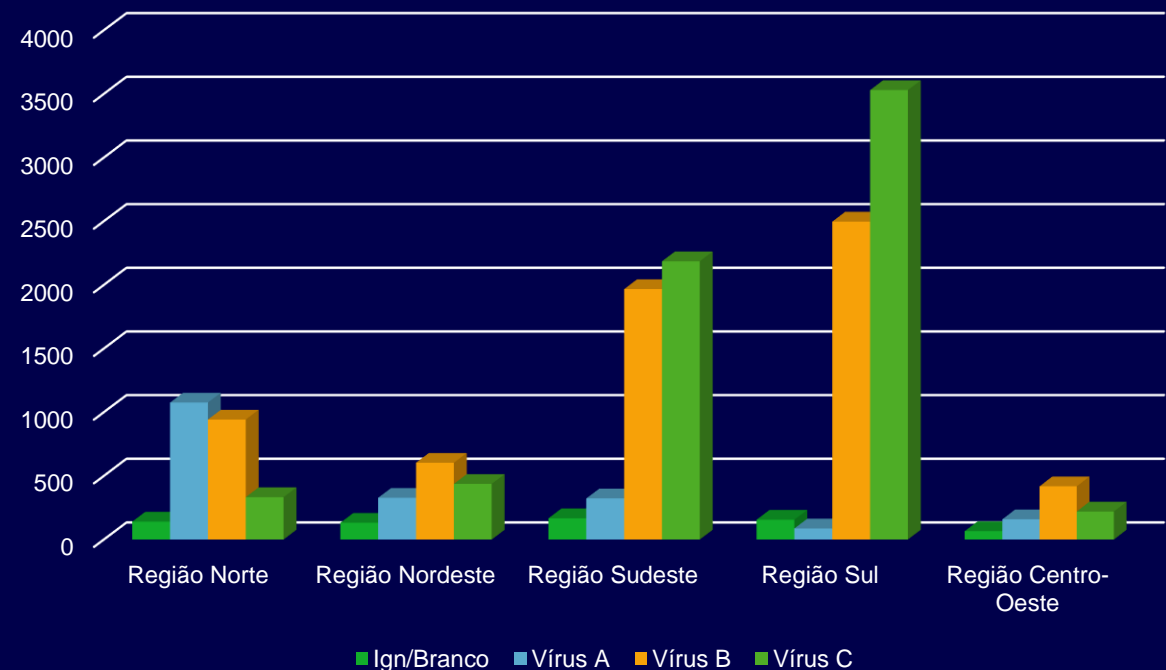
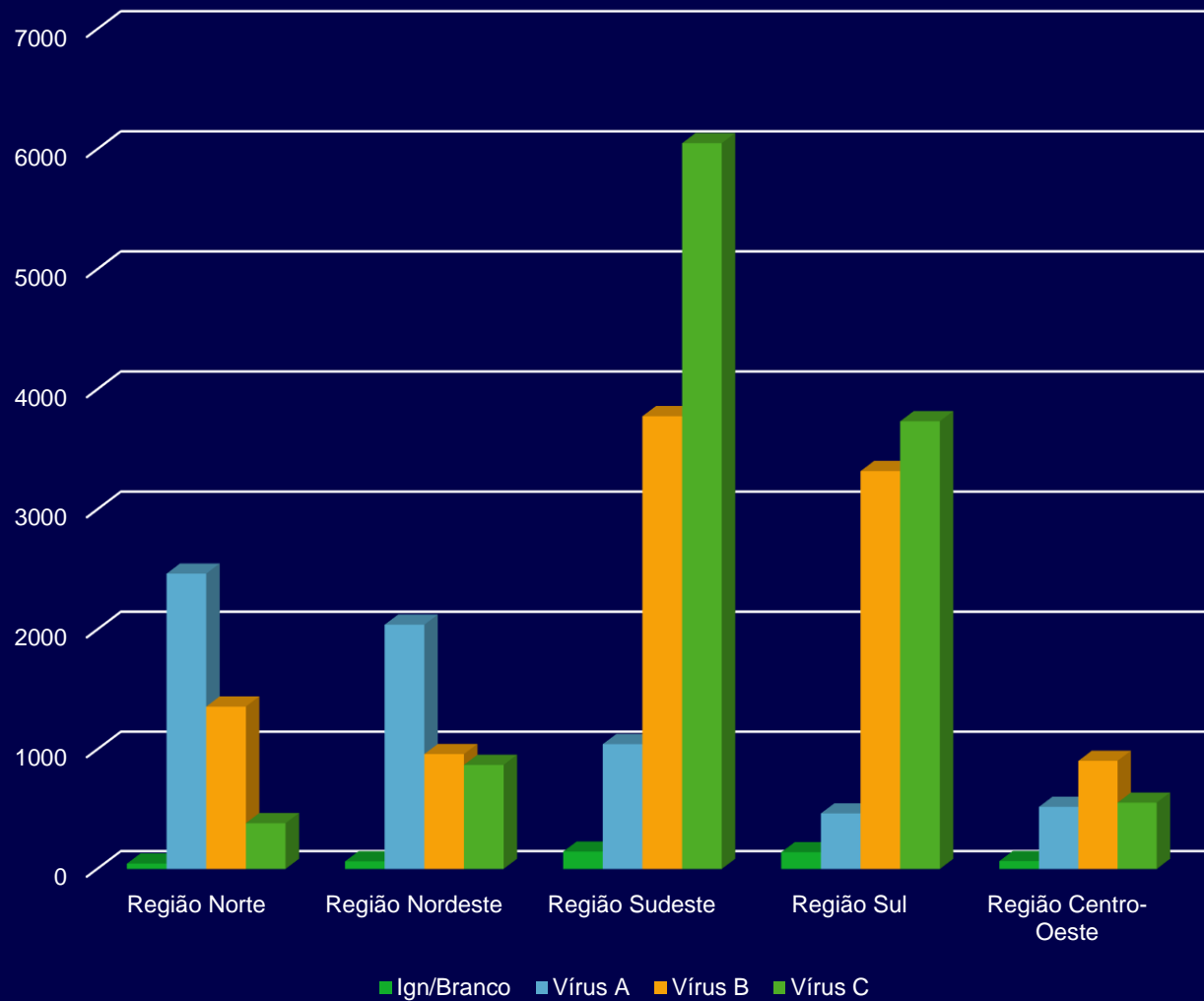
Coordenadora Estadual de IST-AIDS do Pará

HEPATITES VIRAIS - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil



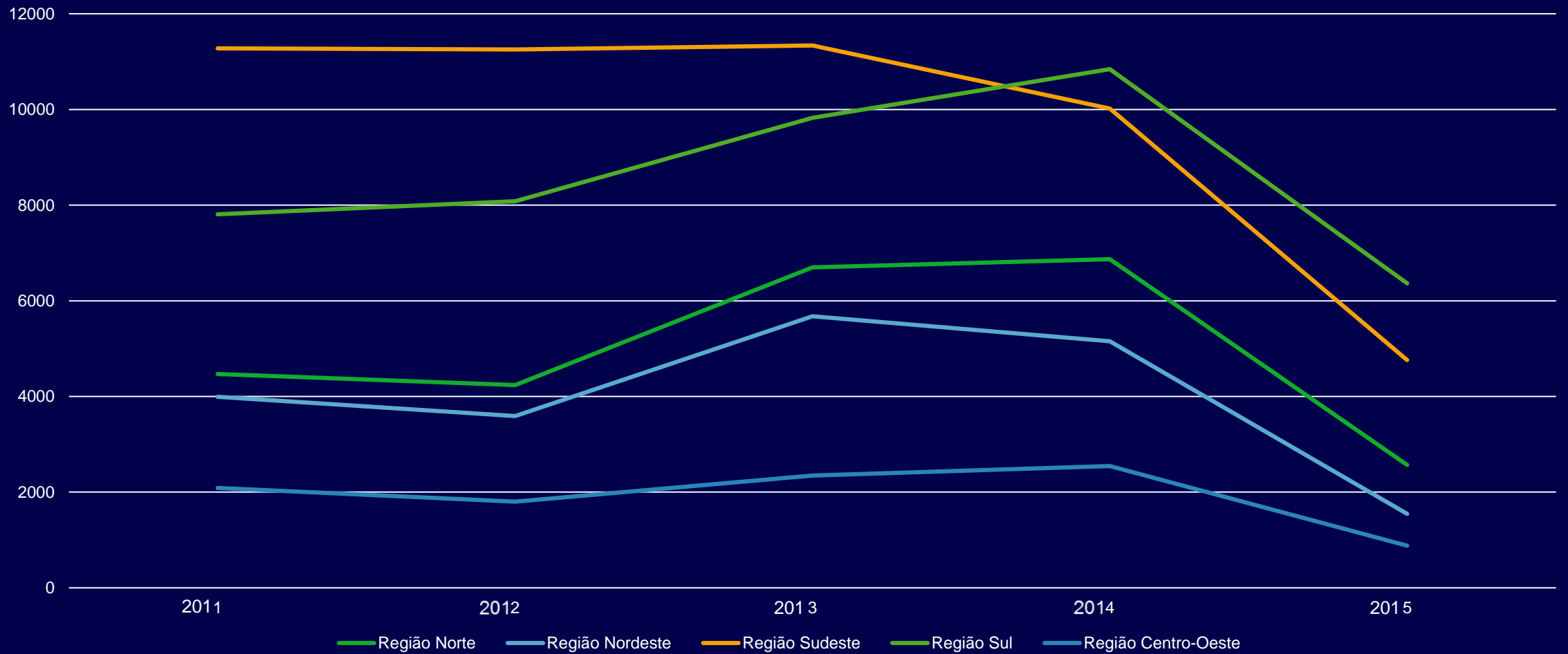
* Fonte: SINAN - Período:2010-2015

HEPATITES VIRAIS - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil

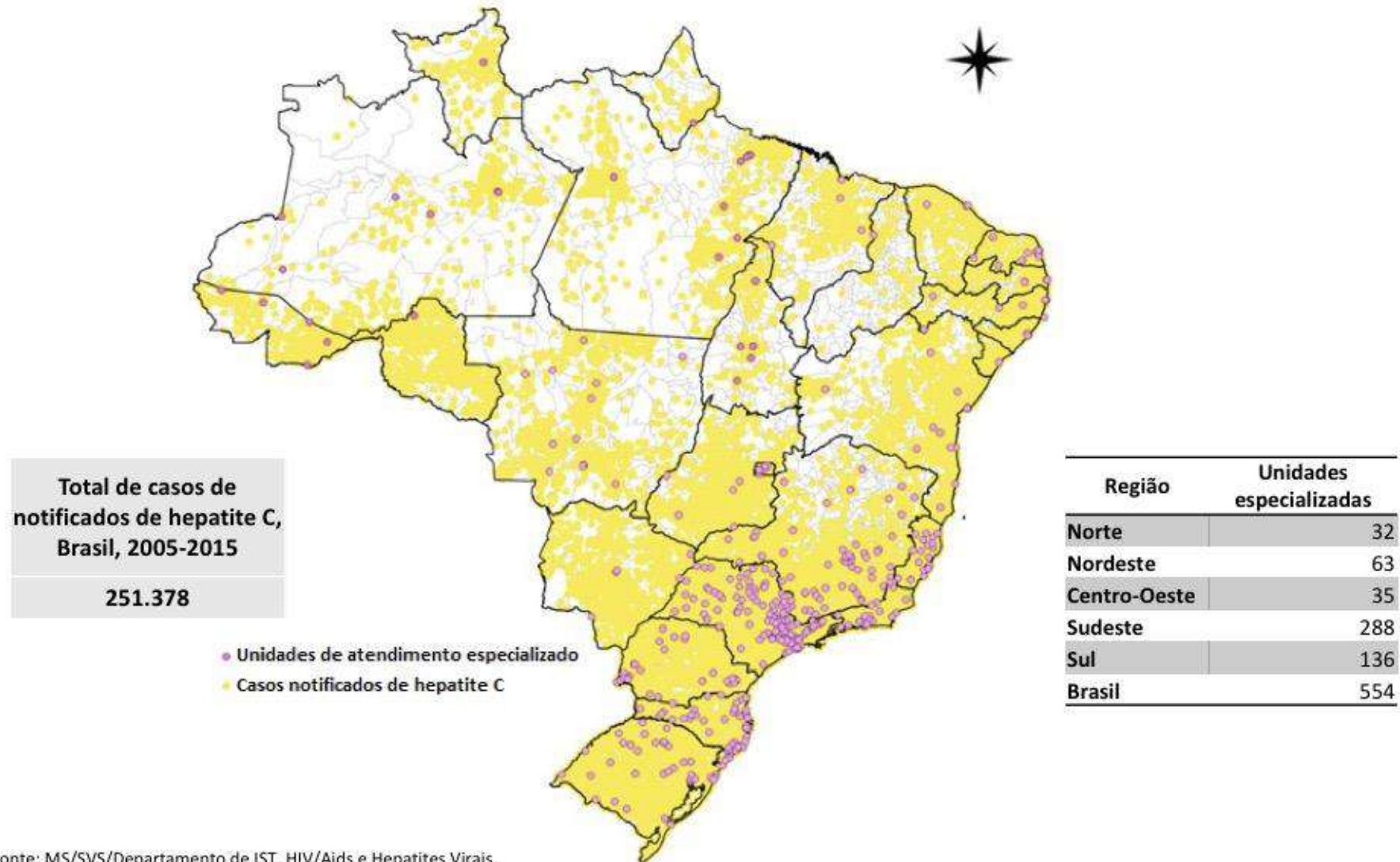


* Fonte: SINAN - Período: 2011 e 2015

Casos Notificados de Hepatites Virais - Sinan



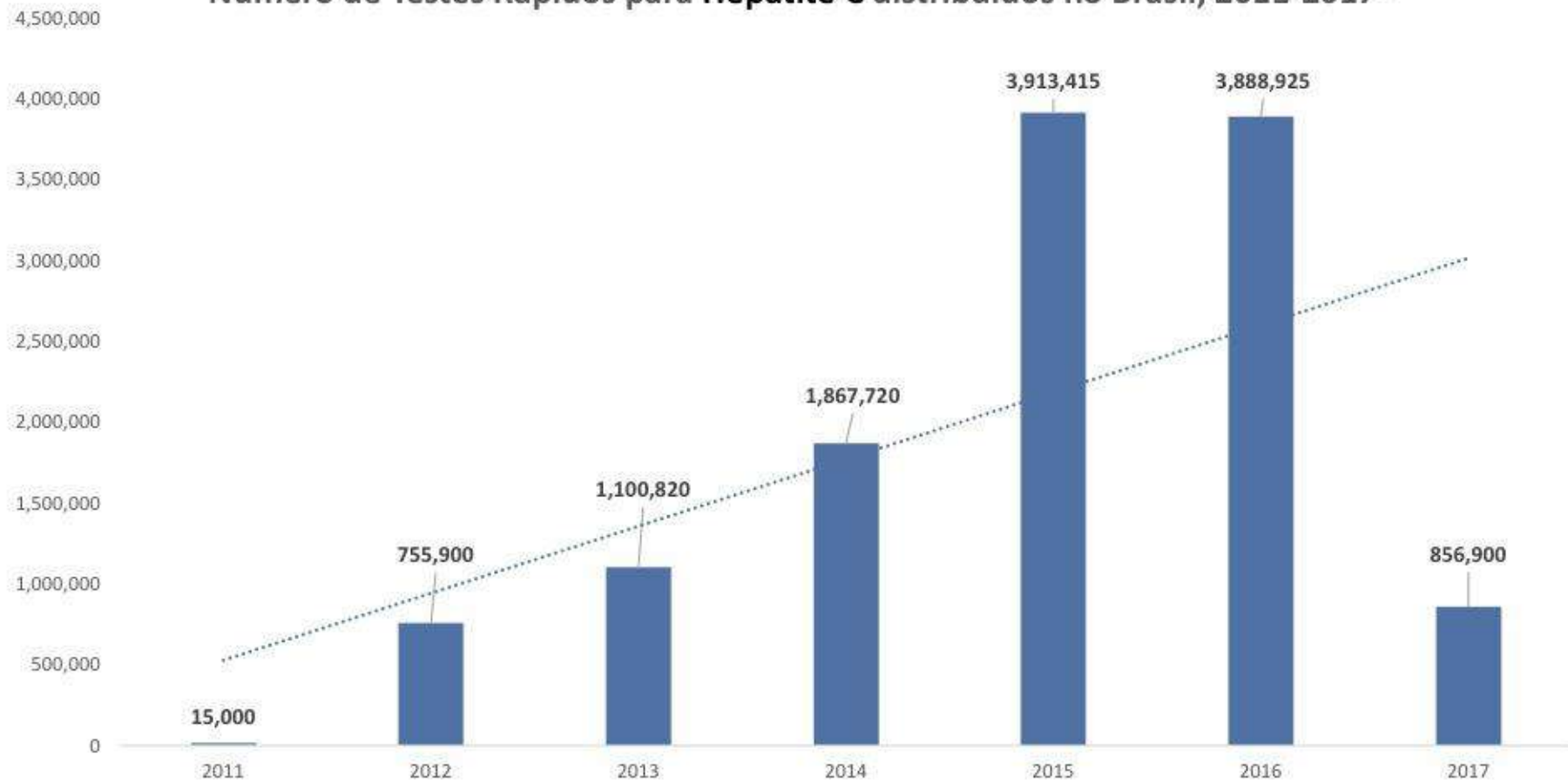
Distribuição dos casos de Hepatite C segundo município de residência e unidades de atendimento especializado de hepatites virais. Brasil, 2005-2015.



Fonte: MS/SVS/Departamento de IST, HIV/Aids e Hepatites Virais.

Acesso ao Diagnóstico Hepatite C

Número de Testes Rápidos para Hepatite C distribuídos no Brasil, 2011-2017*

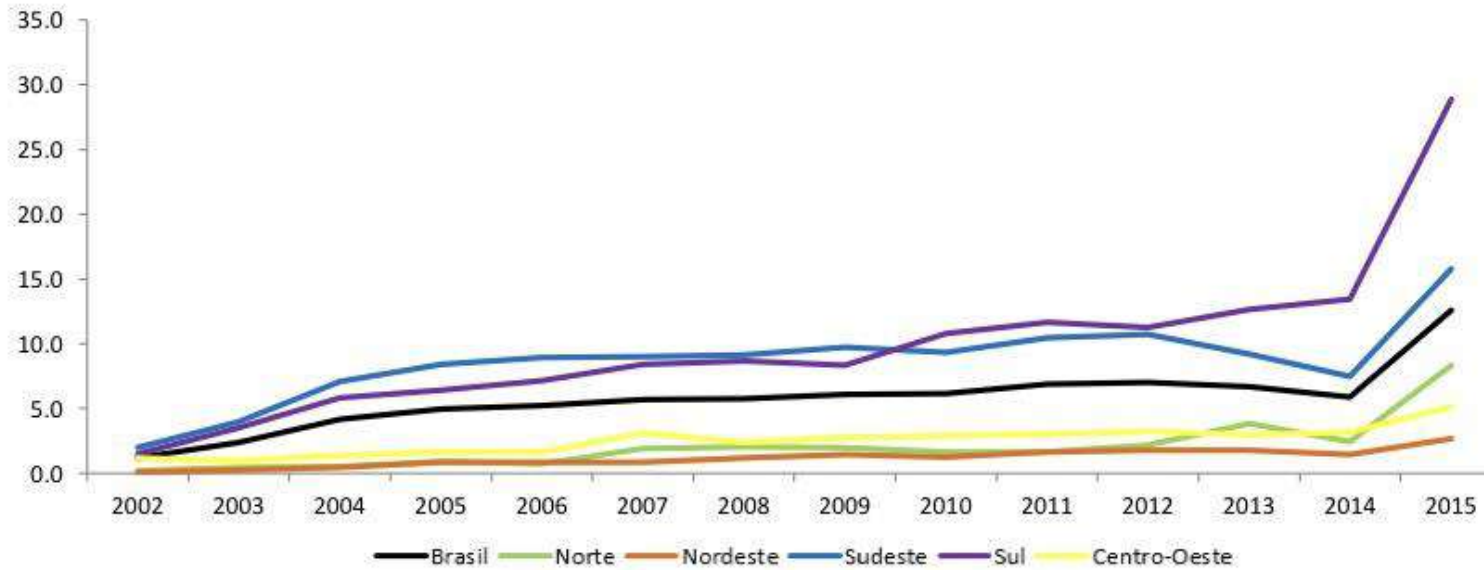


Fonte: MS/SVS/Departamento de IST, HIV/Aids e Hepatites Virais.

* Jan e Fev/2017

Hepatite C

Taxa de detecção de hepatite C segundo região de residência e ano de notificação. Brasil, 2002 a 2015.

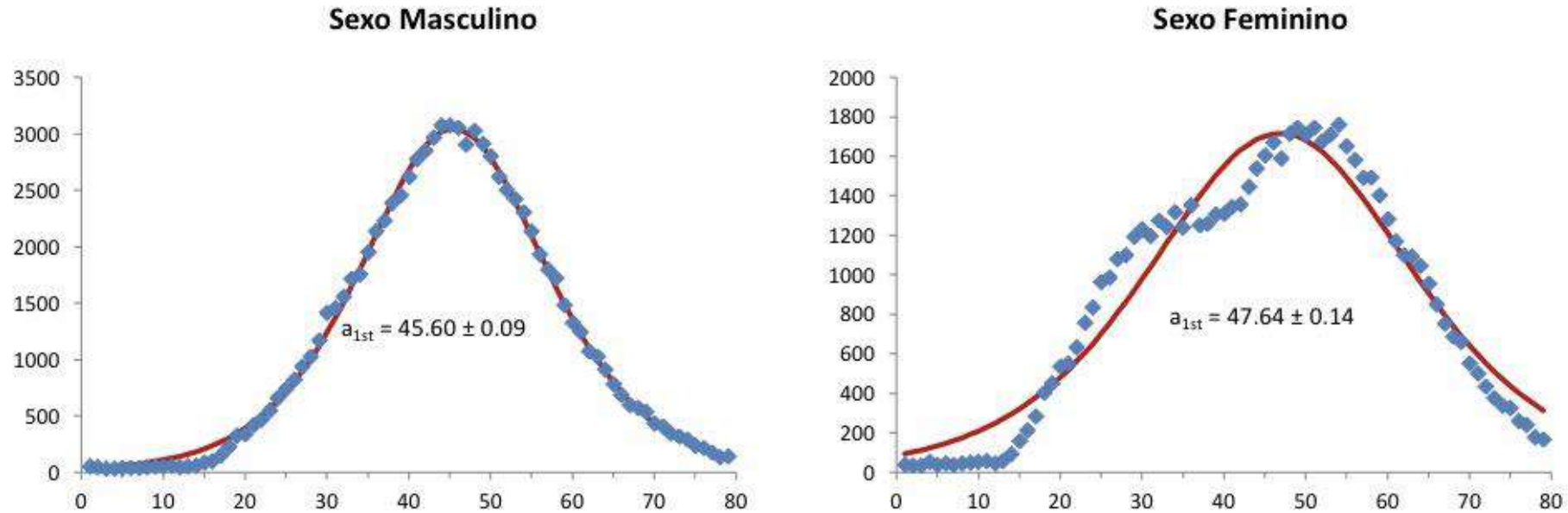


- 1,4 - 1,7 milhão de pessoas infectadas
- Concentração em população adulta
- **Maior acesso ao diagnóstico**
- **Atualizações PCDT Hepatite C (2015 e 2017)**

Fonte: MS/SVS/Departamento de IST, HIV/Aids e Hepatites Virais.

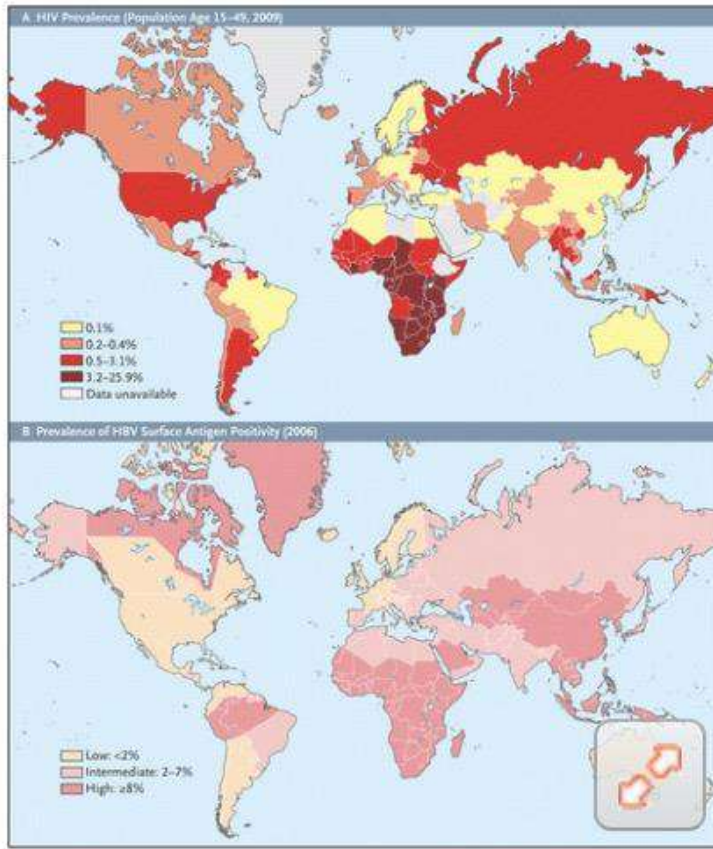
Hepatite C

Distribuição de hepatite C segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2004-2014.



- Masculino: 45 anos / Feminino: 47 anos
- **Campanha para população >40 anos**
- **Maior acesso ao diagnóstico**

Fonte: Amaku M et al, Bull Math Biol. Springer US, 2016.



Casos de aids identificados no Brasil

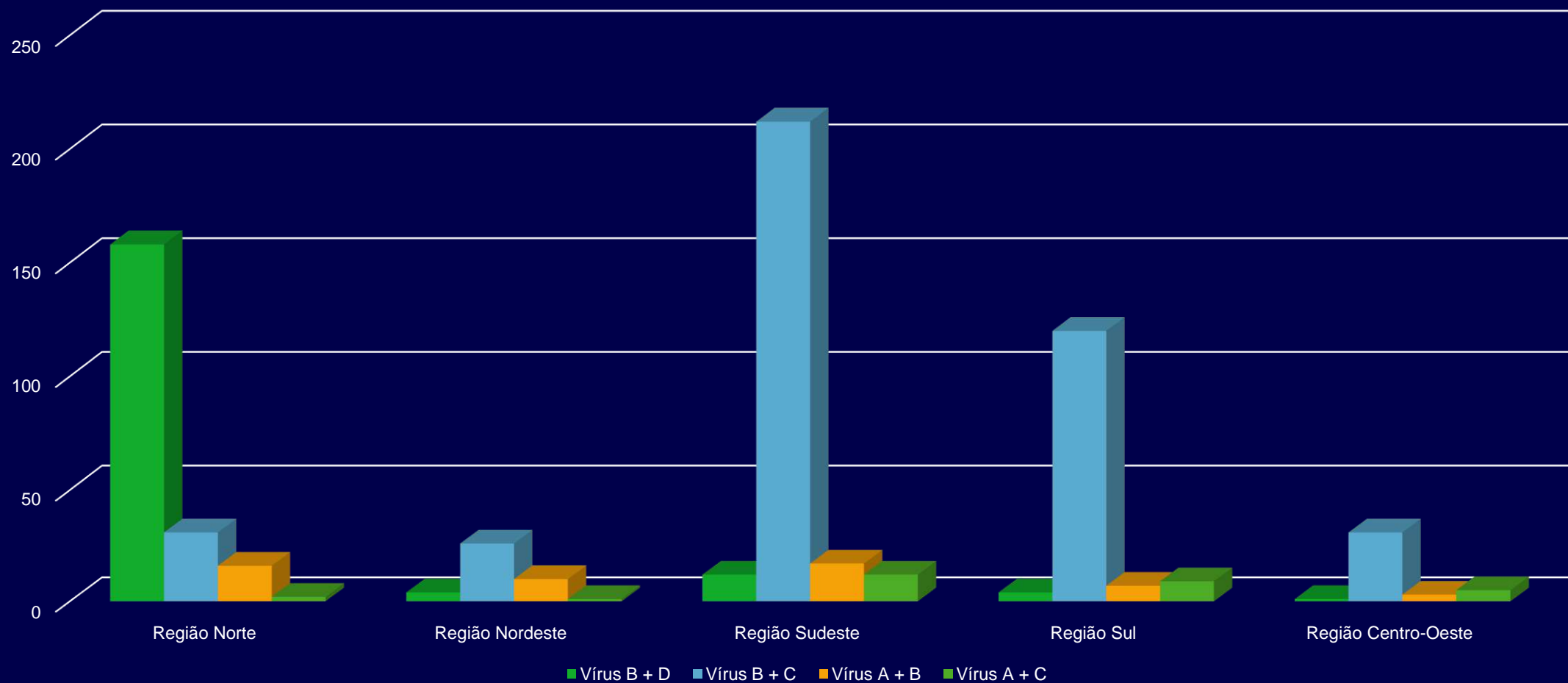
Frequência por Ano Diagnóstico segundo Região/UF Res.
Período: 2010-2016

Região/UF Res.	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
TOTAL	39.872	41.845	41.429	42.266	41.007	39.113	15.885	261.417
Região Norte	3.441	3.452	3.527	4.318	4.486	4.205	1.802	25.231
.. Rondônia	303	373	371	438	414	354	130	2.383
.. Acre	62	74	71	68	72	68	31	446
.. Amazonas	1.124	1.086	1.072	1.379	1.543	1.227	523	7.954
.. Roraima	164	136	137	155	146	142	76	956
.. Pará	1.520	1.449	1.509	1.824	1.904	2.057	862	11.125
.. Amapá	122	146	163	200	188	139	101	1.059
.. Tocantins	146	188	204	254	219	218	79	1.308
Região Nordeste	7.692	8.097	8.494	9.033	8.809	8.670	3.491	54.286
.. Maranhão	1.072	1.248	1.194	1.394	1.354	1.476	548	8.286
.. Piauí	379	375	482	480	482	404	194	2.796
.. Ceará	1.088	1.169	1.329	1.259	1.276	1.272	537	7.930
.. Rio Grande do Norte	359	414	432	527	544	483	235	2.994
.. Paraíba	437	440	476	450	484	557	185	3.029
.. Pernambuco	1.838	1.796	1.981	2.052	1.976	1.775	679	12.097
.. Alagoas	376	435	424	438	448	426	197	2.744
.. Sergipe	280	307	267	319	306	384	157	2.020
.. Bahia	1.863	1.913	1.909	2.114	1.939	1.893	759	12.390
Região Sudeste	17.578	18.295	17.429	16.933	16.310	15.402	6.292	108.239
.. Minas Gerais	2.785	2.995	2.946	2.886	2.861	2.790	1.111	18.374
.. Espírito Santo	846	796	890	813	856	762	263	5.226
.. Rio de Janeiro	5.286	5.412	5.095	5.148	4.925	4.597	1.829	32.292
.. São Paulo	8.661	9.092	8.498	8.086	7.668	7.253	3.089	52.347
Região Sul	8.620	9.210	9.022	8.935	8.476	8.157	3.213	55.633
.. Paraná	1.930	2.083	2.090	2.079	2.071	2.082	836	13.171
.. Santa Catarina	2.195	2.521	2.295	2.203	2.067	2.175	838	14.294
.. Rio Grande do Sul	4.495	4.606	4.637	4.653	4.338	3.900	1.539	28.168
Região Centro-Oeste	2.540	2.791	2.957	3.046	2.926	2.679	1.087	18.026
.. Mato Grosso do Sul	492	464	654	671	591	537	242	3.651
.. Mato Grosso	641	731	651	681	810	627	231	4.372
.. Goiás	916	970	1.051	1.053	973	1.004	406	6.373
.. Distrito Federal	491	626	601	641	552	511	208	3.630
Ignorado/Exterior	1	0	0	1	0	0	0	2

Prevalence of HIV-1 and HBV Infection, According to Country.

Data on HIV are from the United Nations Children's Fund, the World Health Organization, and (in the case of province-level data for China) the China Centers for Disease Control; data on hepatitis B virus (HBV) are from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

HEPATITES VIRAIS - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil



* Fonte: SINAN - Período:2010-2015

Formulário de Solicitação de Medicamentos - Tratamento

1 - Nome do usuário (se Recém-Nascido colocar o nome do RN. Caso não tenha registro, informe o nome da mãe) _____ 2 - Categoria do Usuário
 HIV/AIDS - Adulto
 HIV/AIDS - Criança
 Gestante HIV+

3 - Este formulário tem a validade de: 30 dias 60 dias 90 dias 120 dias 150 dias 180 dias 4 - CPF _____

5 - Último Exame de Carga Viral em cópias/ml Realizado na: Rede pública Rede privada 6 - Nº do Prontuário _____ 7 - Manter esquema ARV anterior:
 < 50 50 - 1000 > 1000 - Data do Exame ____/____/____ Sim Não

8 - Contraindicação do esquema de 1ª linha, justificativa: _____

9 - Contraindicação de dose fixa combinada 2 em 1 e 3 em 1 por necessidade de ajuste de dose do TDF devido à alteração na função renal? Sim Não
 Contraindicação ao ATZ? Nefropatia Interação Medicamentosa
 Última Taxa de Filtração Glomerular (TFG) mL/min, na data ____/____/____

10 - Início de Tratamento?
 Não sim Se SIM, é um usuário coinfecado com tuberculose? Não Sim

11 - Motivo para mudança no tratamento antiretroviral (TARV)
 Falha terapêutica Coinfecção com tuberculose Outro - especificar: _____
 Falta de medicamento Resistência ao Raltegravir Reação(ões) adversa(s) a(os) ARV: _____
 Gestação _____

12 - ARV de Uso Restrito
 Autorizado por câmara técnica Autorizado pelo MS

13 - Situação Especial
 Paciente em Protocolo de Pesquisa - Nº Protocolo _____

14 - Medicamentos ARV (Preencher no quadrículo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente)

Esquema inicial preferencial (Paciente adulto)		<input type="checkbox"/> Tenofovir ^{300mg (TDF)} / Lamivudina ^{300mg (3TC)} 2 em 1* + Dolutegravir ^{50mg (DTG)}	
ANTIRETROVIRAL			
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRNIT/ITRN)	DFC "3 em 1"	Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	comp. de 300mg + 300mg + 600mgtda
		Tenofovir + Lamivudina	comp. de 300mg + 300mgtda
		Zidovudina + Lamivudina	comp. de 300mg + 150mgtda
		Abacavir - ABC	comp. de 300mgtda
		Didanosina - ddI	ml. de sol. oral 20mg/mltda
		Ectavudina - ddT	ml. de pó p/ sol. oral 1mg/mltda
		Lamivudina - 3TC	comp. de 150mgtda
		Tenofovir - TDF	comp. de 300mgtda
		Zidovudina - AZT	caps. de 100mgtda
		Efavirenz - EFZ	caps. de 600mgtda
ITRNN		Nevirapina - NVP	comp. de 200mgtda
		Atazanavir - ATV	caps. de 300mgtda
		Darunavir - DRV	comp. de 600mgtda
Inibidores de Protease (IP)		Fosamprenavir - FPV	ml. de susp. oral 60mg/mltda
		Lopinavir + ritonavir - LPV	comp. de 200mg + 50mgtda
		Ritonavir - RTV	comp. de 100mgtda
		Dolutegravir - DTG	comp. de 50mgtda
Inibidores de Integrase		Raltegravir - RAL	comp. de 400mgtda
		Darunavir - DRV	comp. de 600mgtda
Medicamentos de Uso Restrito		Dolutegravir - DTG	comp. de 50mgtda
		Enfuvirtida - T-20	frasco-amp. de 80mg/mltda
		Etravirina - ETR	comp. de 100mgtda
		Maraviroque - MVR	comp. de 150mgtda
		Tipranavir - TPV	ml. de sol. oral 100mg/mltda

15 - Médico
 Data: ____/____/____ CRM: _____

16 - Reço (para preenchimento exclusivo de Unidade Dispensadora de Medicamento - UDM)

1ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)	4ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)
2ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do usuário)	5ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do usuário)
3ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)	6ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)
	(Assinatura do usuário)		(Assinatura do usuário)

Formulário de Solicitação de Medicamentos - Tratamento

1 - Nome Social do usuário _____ 2 - Categoria do Usuário
 HIV/AIDS - Adulto
 HIV/AIDS - Criança
 Gestante HIV+

3 - Este formulário tem a validade de: 30 dias 60 dias 90 dias 120 dias 150 dias 180 dias 4 - CPF _____

5 - Último Exame de Carga Viral em cópias/ml Realizado na: Rede pública Rede privada 6 - Nº do Prontuário _____ 7 - Manter esquema ARV anterior:
 < 50 50 - 1000 > 1000 - Data do Exame ____/____/____ Sim Não

8 - Contraindicação do esquema de 1ª linha, justificativa: _____

9 - Contraindicação de dose fixa combinada 2 em 1* e 3 em 1* por necessidade de ajuste de dose do TDF devido à alteração na função renal? Não Sim
 Contraindicação ao ATZ? Nefropatia Interação Med
 Última Taxa de Filtração Glomerular (TFG) mL/min, na data ____/____/____

10 - Início de Tratamento?
 Não Sim **11 - Paciente Coinfecado?**
 TB Hepatite B Hepatite C

12 - Motivo para mudança no tratamento antiretroviral (TARV)
 Falha terapêutica Coinfecção com tuberculose Outro - especificar: _____
 Falta de medicamento Resistência ao Raltegravir Reação(ões) adversa(s) a(os) ARV: _____
 Gestação _____

13 - ARV de Uso Restrito
 Autorizado por câmara técnica Autorizado pelo MS

14 - Situação Especial
 Paciente em Protocolo de Pesquisa - Nº Protocolo _____

15 - Medicamentos ARV (Preencher no quadrículo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente)

Esquema inicial preferencial (Paciente adulto)		<input type="checkbox"/> Tenofovir ^{300mg (TDF)} / Lamivudina ^{300mg (3TC)} 2 em 1* + Dolutegravir ^{50mg (DTG)}	
ANTIRETROVIRAL			
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRNIT/ITRN)	DFC "3 em 1"	Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	comp. de 300mg + 300mg + 600mgtda
		Tenofovir + Lamivudina	comp. de 300mg + 300mgtda
		Zidovudina + Lamivudina	comp. de 300mg + 150mgtda
		Abacavir - ABC	comp. de 300mgtda
		Didanosina - ddI	ml. de sol. oral 20mg/mltda
		Ectavudina - ddT	ml. de pó p/ sol. oral 1mg/mltda
		Lamivudina - 3TC	comp. de 150mgtda
		Tenofovir - TDF	comp. de 300mgtda
		Zidovudina - AZT	caps. de 100mgtda
		Efavirenz - EFZ	caps. de 600mgtda
ITRNN		Nevirapina - NVP	comp. de 200mgtda
		Atazanavir - ATV	caps. de 300mgtda
		Darunavir - DRV	comp. de 600mgtda
Inibidores de Protease (IP)		Fosamprenavir - FPV	ml. de susp. oral 60mg/mltda
		Lopinavir + ritonavir - LPV	comp. de 200mg + 50mgtda
		Ritonavir - RTV	comp. de 100mgtda
		Dolutegravir - DTG	comp. de 50mgtda
Inibidores de Integrase		Raltegravir - RAL	comp. de 400mgtda
		Darunavir - DRV	comp. de 600mgtda
Medicamentos de Uso Restrito		Dolutegravir - DTG	comp. de 50mgtda
		Enfuvirtida - T-20	frasco-amp. de 80mg/mltda
		Etravirina - ETR	comp. de 100mgtda
		Maraviroque - MVR	comp. de 150mgtda
		Tipranavir - TPV	ml. de sol. oral 100mg/mltda

16 - Médico
 Data: ____/____/____ CRM: _____

17 - Reço (para preenchimento exclusivo de Unidade Dispensadora de Medicamento - UDM)

1ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)	4ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)
2ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do usuário)	5ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do usuário)
3ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)	6ª dispensação Data: ____/____/____ Dispensação para ____ dias	(Assinatura do farmacêutico)
	(Assinatura do usuário)		(Assinatura do usuário)

Desafios

- Manejo da terapêutica antiretroviral na co-infecção HIV/HBV
- Iniciar DAA's para pacientes co-infectados HIV/HCV já em terapêutica antiretroviral
- Escolha de terapia de primeira linha para pacientes co-infectados HIV/HCV

Hepatite Viral em Co-infecção é comum em pacientes com HIV

- Vias de transmissão para HIV, HBV, HCV
- HBV
 - Mundial, 5% to 10% dos pacientes com infecção pelo HIV também apresentam infecção crônica para HBV (HBsAg positivo)^[1]
 - EM meta-análises os pacientes com HIV-AIDS, co-infecção com HBV estava associada com maior mortalidade em países ocidentais e em HSH.^[2]
- HCV
 - Em países desenvolvidos, 25% dos infectados com HIV também apresentam infecção crônica pelo VHC (anti-HCV)^[3]
 - Variação significativa de fatores de risco para o HIV: baixo entre pacientes com exposição sexual de maior risco e elevada em usuários de drogas injetáveis.

1. Spradling PR, et al. J Viral Hepat. 2010;17:879-86.

2. Nikolopoulos GK, et al. Clin Infect Dis. 2009;48:1763-1771.

3. Sherman KE, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:831-837.

Impacto da co-infecção HIV/HBV

- Aumenta o risco de infecção crônica pelo HBV [1]
 - Reduz o índice de soroconversão anti-HBe e anti-HBs [2]
- Níveis mais elevados de carga viral HBV DNA [1]
 - Progressão mais rápida da fibrose
- Eleva a mortalidade relacionada à doença hepática [3]
 - 18.7 RR vs HBV monoinfecção
 - 8.3 RR vs HIV monoinfecção
- Sem maior impacto HIV/AIDS [4]

1. Puoti M, et al. J Hepatol. 2006;44:S65-S70. 2. Peters MG. Top HIV Med. 2007;15:163-166.

3. Thio CL, et al. Lancet. 2002;360:1921-1926. 4. Tedaldi EM, et al. Clin Infect Dis. 2004;38:1478-1484.

Riscos de Flares de Hepatite em caso de interrupção do tratamento HBV-HART

- Swiss HIV Cohort: subanálise de pacientes com co-infecção HIV/HBV (HBsAg+) que interromperam 3TC (N = 109)^[1]
 - 29.0% apresentaram ALT/AST flare (elevação média de ALT em 90 IU/L)
 - 5.5% apresentaram hepatotoxicidade severa (grade 3/4)
 - 1 paciente morreu decorrente de insuficiência hepática aguda
- Estudo STACCATO da Tailândia com pacientes HIV/HBV
 - Interrupção TDF/FTC (TRUVADA*) associou-se com flare hepático em 5 de 6 pacientes, incluindo um paciente com flare severo ^[2]

1. Bellini C, et al. HIV Med. 2009;10:12-18.

2. Nuesch R, et al. AIDS. 2008;22:152-154.

Recomendações: co-infecção HIV/HBV

- Antes de iniciar terapia antiretroviral, testar todos pacientes com HBsAg positive para carga viral do VHB com HBV-DNA pelo PCR quantitativo
- Interrupção de medicamentos para HBV podem reativar o virus e causar sérios danos hepáticos
 - Continuar terapêutica para o HBV mesmo quando modificar terapia antiretroviral, advertir pacientes para evitar interrupção e monitorar cuidadosamente em caso de baixa adesão

Recomendações: Co-infecção HIV/HCV

- Todos pacientes devem ser tratar o VHC
 - Pacientes com cirrose tem maior prioridade
 - Co-infecção HIV/HCV considerado prioridade terapeutica
- Mesmo na era dos antiretrovirais potentes para o HIV, pacientes com co-infecção HIV/HCV apresentam maior risco de progressão rápida para fibrose e cirrose hepática
- “antiretrovirais para HIV não tem nenhuma eficácia contra o VHC”

Alvos do Ciclo Viral da Hepatite C com os DAAs

Classe de Inibidores	Sufixo	Exemplos
Targeting HCV Protein Processing		
NS3/4A protease	-PREVIR	▪ Grazoprevir, paritaprevir, simeprevir
Targeting HCV Replication		
NS5B polymerase	-BUVIR	▪ Nucleos(t)ide: sofosbuvir ▪ Nonnucleos(t)ide: dasabuvir
NS5A	-ASVIR	▪ Daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir

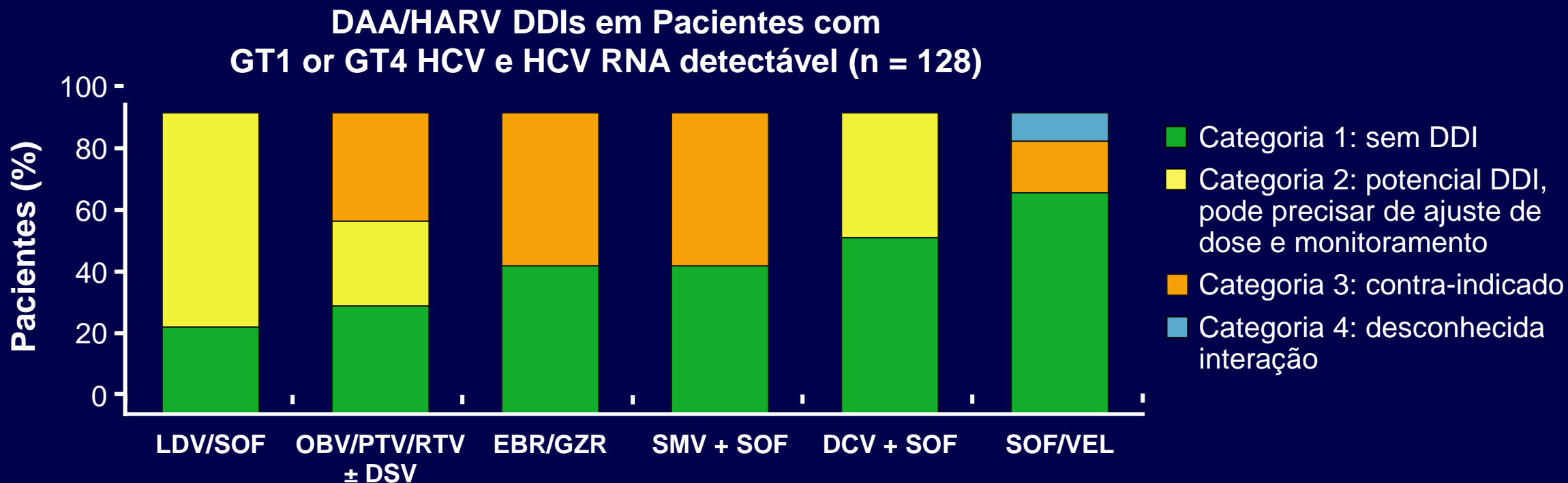
Opções em 2017: infecção pela Hepatite C

Esquema	Genótipos
Grazoprevir/elbasvir	1, 4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	1
Sofosbuvir + daclatasvir	1, 3
Sofosbuvir/ledipasvir	1, 4, 5, 6
Simeprevir + sofosbuvir	1, 4
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6

- Opções eficazes para qualquer genótipo
- Formulações em pílula única ou combinações com 2 comprimidos
- Maioria dos pacientes com esquemas de:
 - 12 semanas de tratamento
 - Livre de Ribavirina

Interação medicamentosa entre os DAA's da Hepatite C e os anti-retrovirais do HIV-AIDS?

- Estudo de cohort prospectivo CEASE-D
- N = 249 pacientes co-infectados HIV/HCV em HART Julho 2014 - Dezembro 2015
- Antiretrovirais mais comuns: RPV, 11%; EFV, 15%; RAL, 20%; DTG, 22%; PI, 29%



HIV/HCV Interação de Drogas

	SMV + SOF ^[1]	LDV/SOF ^[1]	DCV + SOF ^[1]	OBV/PTV/RTV + DSV ^[1]	EBR/GZR ^[1]	SOF/VEL ^[1]
ATV + RTV	X	≈	≈	√	X	≈
DRV + RTV	X	≈	√	≈ ^[5]	X	≈
Tipranavir + RTV	X	X	X	X	X	X
EFV	X	√	≈	X	X	X
RPV	√	√	√	X	√	√
DTG or RAL	√	√	√	√	√	√
EVG + COBI	X	≈	≈	X	X	≈
3TC/ABC	√	√	√ ^[4]	√	√	√
TAF	√ ^[2]	√ ^[3]	√ [*]	√ [*]	√ ^[2]	√
TDF	√	≈	√	√	√	≈

*Sem dados.

■ Sem interação clínica esperada

■ Potencial interação, podendo haver ajuste de dose, redução de tempo de uso e monitoramento

■ Não associar

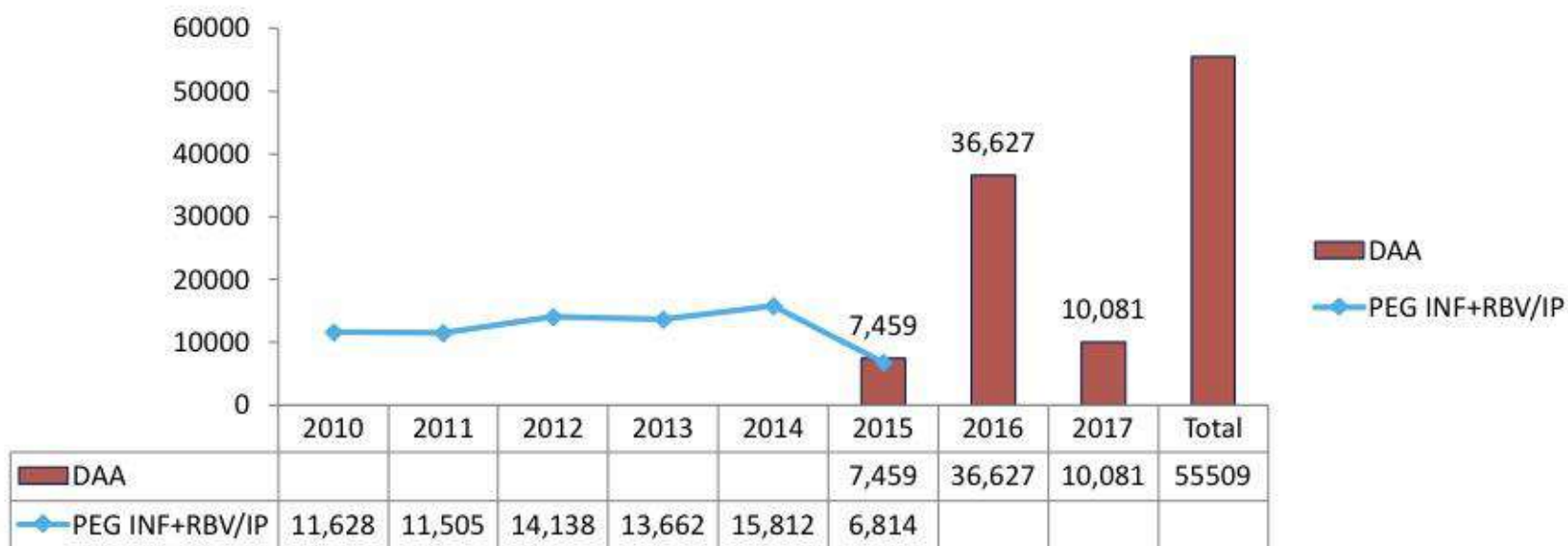
1. AASLD/IDSA HCV Guidance. July 2016. 2. NY/NJ AETC. 2016. 3. Custodio J, et al. IDWeek 2015. Abstract 727. 4. Liverpool Drug Interactions Group. 5. Wyles D, et al. CROI 2016. Abstract 574.

Pontos relevantes na Co-infecção HIV/HCV

- Tratar o mais breve possível o VHC e HIV
 - Pacientes com co-infecção pelo HIV/VHC estão em maior risco para progressão da fibrose e cirrose hepática
- Eficácia e o esquema de escolha de DAAs para VHC são equivalentes na monoinfecção ou na co-infecção HIV/VHC
- Alerta para interações medicamentosas
- Esquemas para p HIV são geralmente serem ajustados com segurança para terapia do VHC
 - Em casos raros onde o esquema do HIV não pode ser modificado, considerar DCV + SOF

Acesso ao Tratamento

Tratamentos para Hepatite C distribuídos no Brasil, 2010-2017*



*Até Abril/2017

Fonte: MS/SVS/Departamento de IST, HIV/Aids e Hepatites Virais.

Universalidade
Integralidade
Equidade



Obrigada !