

## Co-Infecção HIV/HBV

### HIV/HBV Co-Infection

Adilson Machado<sup>1</sup>, Thor Dantas<sup>2</sup>, Diógenes Dantas<sup>3</sup> e Raymundo Paraná<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ambulatório de Hepatites da FBDC, Salvador, BA; <sup>2</sup>Universidade Federal do Acre; <sup>3</sup>Secretaria de Saúde do Acre; Rio Branco, AC; <sup>4</sup>Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br

**Tanto a hepatite B quanto a infecção pelo HIV são sérios problemas de saúde pública. A co-infecção destes dois vírus afeta a história clínica da hepatite B, havendo maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doença crônica, e menor soroconversão do antígeno “e”. As indicações de tratamento do HBV nessa parcela especial da população são as mesmas dos indivíduos mono-infectados, porém com particularidades em relação ao tipo de droga a ser usada, o tempo de tratamento e a indicação de uso de anti-retrovirais.**

**Palavras-chave:** hepatite B, HIV, antivirais.

*Virus B hepatitis and HIV are serious public health problem. These two virus co-infection affects the natural clinical history of hepatitis B, leading to a greater susceptibility to development of chronic disease, and less e antigen seroconversion. Indications for treating HBV/ HIV co-infected patients are the same for mono-infected, but treatment differs in relation to type of medication, duration of treatment and antiretroviral use.*

**Key words:** hepatitis B, HIV, antiviral treatment.

A infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) é uma das mais prevalentes do mundo, com aproximadamente 350 milhões de portadores crônicos. Cerca de 2/3 de todos os casos de hepatocarcinoma no mundo são causados pelo HBV. A estimativa de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo é de 40,3 milhões de pessoas, das quais 10% estima-se co-infectadas pelo HBV, contribuindo para esta associação, as formas semelhantes de transmissão de ambos os vírus.

A co-infecção afeta adversamente a evolução natural da hepatite B crônica, estando a população de co-infectados mais susceptível ao desenvolvimento de doença crônica depois da exposição ao HBV, bem como a menor soroconversão do antígeno “e” e maiores níveis de HBV-DNA. Além do mais, pacientes co-infectados com HBV/HIV apresentam perfil sorológico atípico com mais frequência e, talvez o mais importante, uma maior progressão da fibrogênese hepática e maior mortalidade por doença hepática atribuída ao HBV.

### Virologia

O HBV pertence à família dos vírus de DNA que infectam preferencialmente os hepatócitos e são referidos como pertencentes a família Hepadnaviridae.

O HBV não é citopático, cabendo a resposta imunológica do hospedeiro a responsabilidade pela agressão hepato-celular.

O HIV pertence a uma família de vírus RNA envelopados, denominada Retroviridae. O HIV é esférico, aproximadamente 100nm de diâmetro, com um core constituído de duas fitas de RNA em íntima associação com uma proteína p7, além das enzimas transcriptase reversa e integrase, envoltas pela proteína estrutural do capsídeo viral (P24).

### Epidemiologia

Em todo o mundo é estimado que mais do que um milhão de pessoas infectadas com o HBV morrerão todo ano e aproximadamente 25% de todos os

pacientes com infecção crônica pelo HBV morrerão de doença hepática. A África sub-Saara, Bacia Amazônica, Pólo Ártico e Sudeste asiático são áreas de alta endemicidade, ou seja, mais da metade da população já foi infectada e a prevalência de portadores crônicos do HBV varia de 5-20%. A transmissão do HBV é predominantemente por via parenteral, vertical e, principalmente sexual. Esta última forma de transmissão predomina no ocidente.

Em 25 anos de pandemia do HIV, acumulam-se 25 milhões de mortes. São algo em torno de 5 milhões de novas infecções por ano no mundo, mais de 90% delas ocorrendo em países em desenvolvimento. O coeficiente de prevalência mundial é estimado em 1,2%, sendo de 2,4% no Caribe e 8,8% na África subsaariana. A curva de mortalidade vem caindo significativamente a partir de meados da década de 1990 como consequência da disponibilidade da chamada terapia anti-retroviral potente, embora o faça de forma bastante desigual entre a população mundial de infectados, reflexo do acesso ainda muito limitado e heterogêneo às drogas.

### **História Natural/Características Clínicas**

Infecção crônica pelo HBV: Três fases da infecção crônica pelo HBV são conhecidas. Crianças e adolescentes podem ter um longo período da fase de imunotolerância, na qual a histologia hepática encontra-se normal e há alta concentração de HBV DNA e a positividade do AgHBe. Inicia-se então a fase de soroconversão de AgHBe em Anti-HBe em que há agressão histológica pelos linfócitos CD4 e flutuação dos níveis de ALT com diminuição do HBV DNA. A infecção persiste mesmo após a negatificação do AgHBe, pois o genoma viral já está integrado ao hepatócito (fase de integração). A partir de então, é preciso estar atento para possíveis exacerbações do quadro hepático e com a presença ou ausência do AgHBe. Importante lembrar que a ausência do AgHBe pode ser devido a uma mutação na região promotora do core em que há agressão hepática mesmo com Anti-HBe positivo.

Após contato com o HIV uma síndrome retroviral aguda, ocorre em torno de 50 a 70% dos casos, geralmente entre 2-4 semanas, e se caracteriza por

um quadro autolimitado de mononucleose-símile com febre, adenopatia, faringite, exantema e mialgia/artralgia como sintomatologia mais freqüente acompanhada de leucopenia, linfocitose atípica, plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas.

Após a infecção primária, segue-se a fase de infecção assintomática, quando o único achado pode ser uma sorologia reagente. A fase assintomática se caracteriza por latência apenas clínica, não virológica nem imunológica, pois a replicação viral persiste nos tecidos linfóides, se incumbindo a resposta imune de manter o equilíbrio dinâmico. Após período de tempo extremamente variável o equilíbrio se rompe com conseqüente elevação da carga viral e diminuição progressiva da contagem de linfócitos T CD4+, levando a um estado de comprometimento da imunidade celular com predisposição a diversas infecções e neoplasias oportunistas, denominado Aids.

### **Diagnóstico**

A pacientes portadores de hepatite B deve-se oferecer a solicitação do anti-HIV, assim como em pacientes portadores de HIV está indicada a solicitação do AgHBs/Anti-HBc total.

De todas as hepatites virais, o HBV é a infecção que apresenta maior complexidade na interpretação dos testes sorológicos. Os co-infectados com o HIV apresentam perfis sorológicos ainda mais atípicos. Muitos destes pacientes apresentam somente o Anti-HBc isolado. Alguns estudos evidenciam que em pacientes HIV positivo há mais atividade inflamatória causada pelo HBV do que os não portadores de HIV. O método do PCR DNA quantitativo é o melhor exame a ser solicitado tanto como critério diagnóstico quanto para avaliação do tratamento. A biópsia hepática é indicada para avaliar a severidade da doença hepática, mas não é essencial para a decisão do tratamento, bem como não há diferença na indicação pelo fato do paciente ser co-infectado com o HIV.

### **Tratamento**

À semelhança da infecção pelo HIV, e ao contrário da infecção pelo VHC, o HBV não é, até o presente,

erradicável, devido ao processo de integração ao DNA celular comum a ambos. Mesmo a soroconversão do antígeno “s” ocorre em proporção pequena dos pacientes restando como objetivo principal da terapia na maioria das vezes a supressão máxima e prolongada da replicação viral que se traduz por benefício histológico e clínico.

As indicações de tratamento do HBV em indivíduos monoinfectados não têm diferido dos co-infectados com HIV, porém existem particularidades em relação ao tipo de droga a ser usada, o tempo de tratamento e a indicação de uso de TARV. Há até o presente momento duas modalidades de tratamento, imunomoduladores ou antivirais, e quatro drogas disponíveis para uso clínico contra o HBV. O imunomodulador é o interferon alfa, convencional ou peguilado, e os antivirais, da classe dos análogos de nucleotídeos/nucleosídeos, são lamivudina, adefovir e entecavir. Na impossibilidade de se obter soroconversão do AgHBs (melhor resposta, porém mais rara), tem-se utilizado a soroconversão do antígeno “e”, para os AgHBe positivos, a normalização dos níveis de ALT e, de importância crescente, o clareamento do HBV-DNA sérico.

O momento mais apropriado para se iniciar a terapia anti-HBV num paciente HIV positivo é sempre difícil de determinar. Orienta-se que, quando a terapia para infecção do HIV é iniciada, deve-se também tratar o HBV. Para aqueles pacientes que não se enquadram no perfil de pacientes que receberão terapia anti-retroviral (HIV) a terapia para o HBV deve ser considerada caso haja indicação (que é a mesma do mono-infectado), ou seja, doença hepática ativa ALT elevada, altos níveis de HBV DNA (100.000 cópias no AgHBe + e 10.000 cópias no AgHBe-). Pacientes com apresentação laboratorial atípica (p.ex: ALT normal, HBV DNA elevado ou vice-versa; AgHBs indefinido – HBV oculta) devem ser submetidos à biópsia hepática, pré-tratamento, na ausência de contra-indicações. O objetivo do tratamento deve ser a supressão do HBV se possível e a interrupção da progressão da fibrose hepática. Por este motivo, a maioria dos pacientes co-infectados requer uma terapia por período indefinido.

Interferons: IFN- $\alpha$  usado na dose de 5 milhões de unidades/ dia ou 10 milhões de unidades 3 x/semana está associado a soroconversão AgHBe/Anti HBe em 30% dos casos e do AgHBs em até 8% nos indivíduos imunocompetentes. Em relação ao paciente co-infectado HBV/HIV esta efetividade só é demonstrada quando a contagem do CD4 é maior que 350cels/ $\mu$ l. Recentes estudos com interferon peguilado vêm mostrando resultados promissores. Em suma, a terapia com interferon é aceitável para pacientes HIV+, desde que haja uma contagem alta de CD4, função sintética do fígado e perfil hematológico normais, além de não haver evidências de descompensação hepática.

Lamivudina: a lamivudina, um ITRAN, foi das primeiras drogas utilizadas para o tratamento da infecção pelo HIV e foi aprovada em 1998 para tratamento do HBV. O tratamento da infecção pelo HBV é de 100 mg diários, enquanto para o HIV é de 300 mg/d. Pacientes co-infectados que necessitam do esquema HAART devem ser tratados com esta dose mais alta. A soroconversão do AgHBe ocorre em 16-18%. Melhora histológica foi vista em 49-56% dos pacientes tratados. Indivíduos co-infectados que possuíam AgHBe negativo e elevação das transaminases obtiveram boa resposta virológica e bioquímica (63%) com o tratamento por 24 semanas. Dos pacientes que completaram um ano de tratamento, 39 % não tinham mais o HBV-DNA PCR detectável e 60% tinham obtido melhora histológica. O grande problema da lamivudina é a questão da resistência ligada principalmente à cepa mutante YMDD, que chega a 90% em pacientes co-infectados tratados por um período de quatro anos.

Adefovir: esta droga foi recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HBV na dose de 10mg/dia. Pacientes em que não há indicação de tratamento antiretroviral, o adefovir é a droga de escolha para o tratamento anti-HVB nos casos de resistência à lamivudina. Em um estudo realizado com 35 pacientes co-infectados que tiveram resistência à lamivudina, a adição do adefovir à lamivudina promoveu uma redução do HBV DNA que foi mantida por uma média de 192 semanas, além da normalização das aminotransferases na maioria dos casos. Até 144 semanas não foram observados mutantes resistentes ao adefovir, contudo, em monoinfectados a taxa de resistência alcança 29% em 5 anos.

Tenofovir: é um análogo de nucleotídeo recentemente aprovado como tratamento da infecção do HIV e que tem também potente atividade contra o HBV. Porém, ainda não existem grandes estudos controlados que destaquem a eficácia do tenofovir para o HBV. Em um estudo envolvendo terapia experimental em pacientes co-infectados, a média de decréscimo do HBV-DNA foi de 4.9 log cópias/ml com o uso do tenofovir por 24 semanas, comparado com a média de aumento da carga viral de 1.2 log cópias/ml no grupo placebo. Em um outro estudo envolvendo pacientes infectados pelo HIV e virgens de tratamento antiretroviral, a média de queda da carga viral do HBV DNA foi de 3 log cópias/ml após 48 semanas de tratamento com lamivudina, em comparação com a queda de 4.7 log cópias/ml quando o paciente recebeu lamivudina e tenofovir no mesmo período. Este estudo mostra que a terapia combinada (lamivudina e tenofovir) tem uma melhor resposta sustentada anti-HBV em relação à lamivudina isolada. Não há, entretanto uma dose estabelecida ou uma análise de segurança que autorize o uso do tenofovir com o fito de tratar o HBV em pacientes co-infectados. A terapia combinada precisa ser testada em grandes trials clínicos para o seu uso ser validado no contexto da co-infecção HIV/HVB.

Emtricitabine: é um análogo de nucleosídeo semelhante à lamivudina que foi aprovado recentemente pelos centros de regulação dos Estados Unidos e da Europa para o tratamento do HIV. Induz uma rápida redução nos níveis de HBV DNA (média de -3.4 log em 2 meses) com uma dose de 25-300 mg/dia. A supressão da replicação do HBV é mantida por um período de 48 semanas em mais da metade dos pacientes. A droga é bem tolerada sem efeitos adversos dose-limitantes. Em um estudo multicentrico 248 indivíduos HBV mono-infectados foram tratados com emtricitabine por 48 semanas. Níveis indetectáveis de HBV DNA e níveis de aminotransferases normais foram conseguidos em 43% dos pacientes. 12% de pacientes AgHBe-positivo soroconverteram para anti-HBe. Melhora histológica foi observada em 62% dos pacientes. Não há dados disponíveis para o uso do emtricitabine em pacientes co-infectados HBV/HIV. Assim com a lamivudina, o emtricitabine não deve ser usado como monoterapia em indivíduos co-infectados

devido ao alto risco de seleção para mutantes HIV resistentes. Emtricitabine e lamivudina mostram resistência cruzada e, portanto a primeira não deve ser indicada em caso de falha da segunda.

Entecavir: é um outro análogo nucleosídeo que foi aprovado pelas autoridades regulatórias dos Estados Unidos para o tratamento do HBV. A droga é específica para o HBV e não tem atividade contra o HIV. Entecavir é um dos agentes mais potentes contra o HBV e seu uso mostra uma boa segurança. Dados de um estudo duplo-cego, randomizado, em co-infectados resistentes a Lamivudina, mostram 84 % de resposta do grupo que usou o entecavir com uma redução de 2 log na carga viral inicial ou mesmo HBV DNA indetectável (<400 cópias) no período de 24 semanas. Já no grupo placebo, tal situação ocorreu em 0% (p<0.0001). A dose recomendada para iniciar o tratamento em co-infectados resistentes a lamivudina é de 1,0 mg/dia, ou seja, a mesma usada em mono-infectados resistentes a lamivudina.

### **Anti-retrovirais e Hepatotoxicidade**

Todos os agentes usados para o tratamento da infecção do HIV podem desenvolver hepatotoxicidade, entretanto, a nevirapina e o ritonavir são os que mais causam hepatotoxicidade severa: Esteatose hepática e Esteato-Hepatite, mais comumente associada aos análogos de nucleosídeos (didanosina, estavudina e zalcitabina) também podem levar a hepatotoxicidade severa em pacientes co-infectados.

### **Referências Bibliográficas**

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Soriano V, Barreiro P and Nunêz M Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;57:815-818.
3. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003; 23:125-36.
4. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2005. [http://www.unaids.org/epi2005/doc/report\\_pdf.html](http://www.unaids.org/epi2005/doc/report_pdf.html) (access 11 Abr, 2006).
5. WHO Report: 1996: fighting disease, fostering development. Geneva: World Health Organization; 1996.