RPDI
Janeiro > Abril 2014 / Vol. 10 > N.º 1

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Novos fármacos para a hepatite C na co-infecção por VIH

New drugs for hepatitis C in HIV co-infected patients

/ C. Valente[1] / J. Cortez[2] / J. Saraiva da Cunha[3]
Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
[1] Assistente Hospitalar Graduada de Infecciologia
[2] Interna do Internato Médico de Infecciologia
[3] Assistente Graduado Sénior e Director de Serviço

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Rua Miguel Torga 202-3ºI
3030-165-Coimbra
telef.: +351 914505011
e-mail: cristinaasvalente@gmail.com

Artigo recebido em
24/02/2014
Artigo aceite para publicação em
03/07/2014

/ Resumo

O vírus da hepatite C (VHC) constitui actualmente a causa mais frequente de morbilidade e mortalidade nos indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) na era da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz.
Até há pouco tempo a erradicação do VHC só era possível em menos de metade dos casos. Novos fármacos, antivirais de acção directa (DAAs) foram desenvolvidos, aumentando de forma significativa as taxas de resposta viral sustentada. O genótipo 1 foi, até recentemente, o alvo principal da investigação, mas novos fármacos surgiram, alguns com actividade pangenotípica, conseguindo-se actualmente a cura em mais de três quartos dos infectados pelo VHC.
Esta revisão descreve os estudos realizados com estes novos fármacos para a hepatite C, nos infectados por VIH, e a sua eficácia, efeitos adversos e interacções medicamentosas com os fármacos mais frequentemente utilizados por estes indivíduos.

Palavras-chave: VIH, VHC, Terapêutica antiviral

/ Abstract

Hepatitis C (HCV) coinfection is the leading cause of liver-related morbidity and is the major contributor of mortality in human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals in the antiretroviral therapy era.
Until now the eradication of HCV was possible only in less than half of the patients. New drugs, the direct-acting antivirals (DAAs), were developed in recent years, significantly improving sustained virological response in this population. Genotype 1 was, until recently, the major goal of investigation, but now new more drugs, some of them pangenotypic, are available, allowing rates of cure in more than three quarter of the HCV/HIV co-infected patients.
This review describes these new drugs for chronic Hepatitis C in HIV infection, and clinical efficacy, adverse events and drug interactions with the most common therapies used by HIV infected individuals are discussed.

Key-words: *HIV, HCV, Antiviral therapy*

/ Introdução

Estima-se que cerca de 15-30% dos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) estejam simultaneamente infectados pelo vírus da hepatite C (VHC)[1]. Com a terapêutica standard com pegInterferon (P) e ribavirina (R), as taxas de Resposta Viral Sustentada (RVS) não vão além de 50%, com piores resultados nos doentes mais difíceis de tratar, tais como os infectados pelo genótipo 1 (G1), onde as taxas mais elevadas de sucesso alcançaram 36%[2]. Estes doentes enfrentam o risco de maior e mais rápida progressão da fibrose e de complicações com elas relacionadas. Novos fármacos de acção directa (DAAs) surgiram no mercado, o boceprevir (BOC) e o telaprevir (TVR), com um grande potencial em termos de eficácia, actuando na região não estrutural da protease do VHC (NS3/4A), estando no entanto unicamente aprovados no tratamento do genótipo 1 (G1). Mais recentemente novos fármacos surgiram, tendo sido já aprovados na Europa o simeprevir (SMV), o sofosbuvir (SOF) e o daclatasvir (DVC), encontrando-se outros em fase adiantada de desenvolvimento, alguns deles em combinação.

/ Ensaios clínicos com os DAAs

Apesar de haver recomendações da European Aids Clinical Society (EACS) para o tratamento destes indivíduos com os novos DAAs[3], em Portugal estes novos medicamentos não estão aprovados no infectado por VIH. Os primeiros estudos publicados foram dois ensaios de fase II realizados em doentes co-infectados, naïves com genótipo 1, tratados com terapêutica tripla (PR+BOC/TVR)[4,5]. Estes novos agentes levantam grandes desafios por várias razões: os co-infectados VIH/VHC são doentes mais difíceis de tratar, em geral com valores de ARN-VHC superiores a 1 log comparativamente aos mono-infectados pelo VHC, logo com maior susceptibilidade de desenvolvimento de resistências; sob terapêutica anti-retroviral (TARV) têm um risco acrescido de diminuição da adesão pelo maior número de comprimidos e pelo potencial risco de interacções medicamentosas e eventuais toxicidades que podem comprometer o sucesso terapêutico.

No caso do estudo com boceprevir[5], este envolveu 98 doentes naïves distribuídos por 2 braços: um com 4 semanas de lead in com PR e 44 semanas de terapêutica tripla com PR/BOC e um braço de PR+placebo. Do total, 64 doentes iniciaram terapêutica tripla e 34 fizeram terapêutica dupla. Foram excluídos indivíduos com cirrose descompensada e sob anti-retrovíricos tais com a zidovudina (AZT), didanosina (DdI), estavudina (d4T), efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP). Todos os doentes tinham linfócitos T CD4> 200 cél/mm3 e ARN-VIH <50 cp/ml. Na análise às 12 semanas após final do tratamento, os resultados de RVS foram de 61% no caso da terapêutica tripla versus 27% no caso da terapêutica dupla. Foram permitidos Inibidores da Protease (IP), tais como o atazanavir (ATV/r), darunavir (DRV/r), lopinavir (LPV/r), fosamprenavir e saquinavir, inibidores nucleosídicos/nucleotídicos da transcriptase reversa (INTR) tais como tenofovir (TDF), abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), e ainda raltegravir (RAL) e maraviroc (MVC). Infelizmente verificou-se um insucesso virológico em sete casos, quatro no braço PR e três no braço PR/BOC. Estes três últimos doentes descontinuaram o tratamento. Apesar da RVS ter atingido 67% nos braços em que o ATV, LPV e DRV foram utilizados, esta ocorrência levou à emissão de um alerta por parte da empresa Merck Sharp & Dohme, não recomendando a terapêutica combinada de BOC e Inibidores da Protease, apesar da ressalva de que o ATV possa ser utilizado caso a caso, em indivíduos com virémia do VIH suprimida e sem resistências prévias a IP.

Com a utilização do BOC os efeitos adversos (EA) mais comuns são a anemia e a disgeusia, verificando-se também frequentemente febre, náuseas, cefaleias, perda de apetite e neutropenia. No estudo em coinfectados[5], nove doentes tratados com BOC descontinuaram o tratamento por algum EA.

No caso de doentes experimentados, o estudo BocepreVIH em doentes com genótipo 1, alcançou 53% de RVS, no entanto com taxas significativamente mais elevadas no caso dos recidivantes (90%).

No caso do telaprevir, o Estudo 110 realizado em co-infectados, naïves, com genótipo 1, envolveu 60 doentes[4], com um braço placebo/PR (48 semanas) e outro com terapêutica tripla PR/TVR durante 12 semanas seguindo-se a biterapia com PR até um total de 48 semanas. As características demográficas dos doentes eram semelhantes, incluindo o número de cirróticos, tendo sido excluídos indivíduos com cirrose descompensada. No caso da terapêutica tripla foram incluídos indivíduos com e sem TARV (19%). No caso dos indivíduos com TARV, os anti-retrovirais incluídos foram TDF+3TC/FTC e ATV/r ou EFV. Neste último caso a dose de TVR foi de 1125 mg de 8/8h. Na análise dos resultados às 24 semanas após final do tratamento, a taxa de RVS foi de 74,1% no caso da terapêutica tripla, claramente superior à da terapêutica dupla (45%).

Em termos de EA não houve diferenças estatisticamente significativas nos dois braços, nem diferentes taxas de descontinuação por EA. Os mais frequentemente referidos com este fármaco foram o prurido, exantema, náuseas, cansaço e cefaleias. O exantema é provavelmente o EA que acarreta maior preocupação, apesar de ser ligeiro ou moderado e raramente levando a descontinuação terapêutica. Enquanto com a R, este é habitualmente fugaz localizado ao pescoço e tronco, com o uso de TVR, este pode assumir vários graus de gravidade, com ou sem compromisso sistémico. Apesar de raros, foram descritos casos de Síndroma de Stevens Johnson e de Síndroma de DRESS. Foi recentemente demonstrado que o TVR pode aumentar as concentrações de R, por vários mecanismos, o que pode justificar a maior incidência de anemia nestes doentes[6].

No Estudo 110, três doentes pararam o tratamento com TVR devido a EA (um caso por icterícia, um caso por anemia e outro

por coledocolitíase, todos sob ATV/r). Este facto é justificado pelo facto do TVR aumentar as concentrações de ATV, que por sua vez, com a administração simultânea com R, leva a um aumento da bilirrubina indirecta nestes doentes.

Mais recentemente o ensaio clínico Unite, estudo de fase III, desenvolvido para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do TVR administrado duas vezes dia, em doentes sob TARV, naïves ou experimentados, revelou na análise à 12.ª semana uma RVS global de 62% (naïves-67%, recidivantes-68%, respondedores parciais-60% e previamente não respondedores-39%); note-se que os doentes recidivantes sob RAL obtiveram uma RVS de 100%[7]

Também a utilização de TPV em doentes experimentados mostrou, no estudo TelapreVIH, 80% de taxa de sucesso.

O simeprevir (SMV), um Inibidor da Protease de 1.ª geração, 2.ª vaga, com actividade contra os genótipos 1,2,4,5 e 6[8,9] foi testado em co-infectados VIH/VHC no Estudo C212, na dose de 150 mg em toma única diária. Este ensaio de fase III comparou um tempo de tratamento de 24 e 48 semanas de PR/SMV em 106 indivíduos, sendo as primeiras 12 semanas com terapêutica tripla[10]. Em naïves e recidivantes foi realizado um tratamento guiado pela resposta (TGR) e em respondedores parciais, respondedores nulos e cirróticos o desenho do estudo foi de 12 semanas de terapêutica tripla (PR/SMV), seguido de terapêutica dupla até perfazer as 48 semanas. A maioria dos doentes (93%) estava sob TARV, com ARN-VIH indetectável e bom estado imunológico, sobretudo com RAL e rilpivirina (RPV) como terceiro fármaco. Destes doentes 82% tinham genótipo 1a, apenas 26% eram IL28B CC, 12% tinham um grau de fibrose avançada e 9% eram cirróticos. Os resultados mostraram que às 4 semanas de tratamento 66% dos doentes tinham ARN-VHC indetectável. Oitenta e nove por cento dos doentes elegíveis para TGR, puderam encurtar o tratamento para 24 semanas e destes 78% obtiveram a indetectabilidade do ARN-VHC 12 semanas após final do tratamento (RVS12). Nos resultados preliminares às 12 semanas após final do tratamento, verificou-se uma RVS global de 74% (79% em naïves, 87% em recidivantes, 70% em respondedores parciais e de 57% em respondedores nulos). A pior resposta ocorreu em indivíduos com G1a (71% vs 89% no G1b), em indivíduos com G1a e com a mutação Q80K basal, em doentes com fibrose avançada ou cirrose (64%) e naqueles sem TARV (62% vs 75% com TARV).

Devido ao facto de terem sido demonstradas, em estudos de fase I, interacções com o EFV e DRV, respectivamente por diminuírem ou aumentarem as doses de SMV, os doentes sob aquelas terapêuticas foram retirados do ensaio. Este fármaco, pela sua comodidade posológica, bom perfil de segurança e possibilidade de redução do tempo de terapêutica em naïves e recidivantes, pode condicionar uma boa adesão ao esquema terapêutica, tornando-se no futuro uma boa opção para os co-infectados.

A mutação Q80K é um polimorfismo encontrado no gene NS3 dos indivíduos com G1a e com uma prevalência de 48% nos EUA[11], daí a provável necessidade da realização de um teste de resistência antes da utilização deste fármaco, o que à partida não tornaria o SMV a melhor opção[11].

Com a utilização deste inibidor, a hiperbilirrubinémia é o EA mais comum, podendo ocorrer exantema e fotossensibilidade. O primeiro ocorre por um efeito directo do fármaco no transporte hepático da bilirrubina.

O faldaprevir (FDV), tal como o SMV, é um Inibidor da Protease de 1.ª geração, 2.ª vaga, com uma administração favorável, com maior potência, menos interacções e com actividade vírica nos genótipos 1,2,4,5 e 6[12]. Na co-infecção o STARTVerso4, um ensaio clínico de fase III, comparou 12 e 24 semanas com 2 doses diferentes de FDV associado ao PR em 308 indivíduos com G1[13].

O objectivo foi utilizar 2 doses diferentes (120 e 240 mg/dia em toma única), em tempos diferentes de tratamento (TGR). Do total de doentes incluídos, 78% tinham G1a, 17% eram cirróticos e a maioria estava sob TARV, sendo o RAL, EFV, DRV/r ou ATV/r, o 3.º agente. O ARN-VHC estava indetectável 4 semanas após o final do tratamento (RVS4) em 74%, sendo a resposta de 74% no caso do G1a, 67% nos IL28B não-CC, 76% nos cirróticos e 87% nos recidivantes. A RVS12 foi de 88% quando o ARN estava abaixo do limite de quantificação e de 84% se abaixo do limite de detecção[13].

Também com este fármaco, a hiperbilirrubinémia é o EA mais frequentemente associado. O exantema ocorreu em 18% dos doentes co-infectados e a anemia com valor de hemoglobina ≤8,5gr/dl ocorreu em 6% dos doentes[13].

O sofosbuvir (SOF) é um Inibidor da Polimerase (NS5B), análogo nucleótido, com actividade pangenotípica, com elevada barreira genética, administrado numa dose única diária de 400 mg. Num estudo de fase I, 19 co-infectados sob TARV, controlados, com G1 e G3 receberam SOF 400 mg/dia durante uma semana, tendo-se assistido a uma descida de 4,7 log UI/ml no ARN-VHC[14]. Este fármaco foi muito bem tolerado, não tendo havido impacto no ARN-VIH nem na contagem de linfócitos T CD4+. Não ocorreu nenhum insucesso virológico e a mutação de resistência, S282T, foi raramente detectada, mesmo em indivíduos que recidivaram por descontinuação do fármaco[15].

No PHOTON I, ensaio clínico de fase III, o SOF foi administrado com R, sem Interferão, tendo havido excelentes resultados nos genótipos 1, 2 e 3[16]. Os indivíduos de genótipos 2 (n=41) e 3 (n=57) tinham tido ou não exposição a um tratamento anterior, enquanto os indivíduos com genótipo 1 (n=114) eram naïves. A duração do tratamento foi de 12 semanas em indivíduos naïves, com infecção pelo G2 ou G3, e de 24 semanas em indivíduos com G1 e previamente tratados com G3. O terceiro fármaco da TARV distribuiu-se da seguinte forma: EFV (34%), ATV/r (17%), DRV/r (32%) e RAL (16%).

As respostas à 12.ª semana de follow-up (RVS12) foram respectivamente nos naïves de 76%, 88% e 67% nos G1, G2 e G3;

no que respeita aos doentes experimentados a RVS12 foi de 93% (G2) e 92% (G3), não se tendo verificado nenhum insucesso virológico. Verificou-se que em dois doentes ocorreu reaparecimento do ARN-VIH devido a uma má adesão à terapêutica. Ocorreram EA de grau 3/4 em 9% e só 3% dos doentes descontinuaram a medicação.

Num estudo ERADICATE, o SOF combinado com o ledipasvir (LDV), um inibidor da região NS5A, permitiu obter taxas de RVS de 100% em 50 doentes naïves com genótipo 1. Está em curso a combinação SOF+LDV+R em indivíduos G1 e G4, quer naïves, quer experimentados (ION-4).

O daclatasvir é também um Inibidor da região NS5A, molécula que bloqueia a síntese do ARN e a integração do VHC, com actividade pangenotípica[17]. Este foi o primeiro fármaco desta classe a ser desenvolvido e é mais activo no G1b. Administra-se uma vez ao dia, com bom perfil de segurança e escassas interacções medicamentosas. Revelou-se eficaz na mono-infecção pelo VHC, com ou sem Interferão, estando actualmente a decorrer um estudo de fase III na co-infecção, associado ao SOF em naïves e experimentados[18].

Finalmente o estudo WORTHY-C, combinando as moléculas MK5172 (Inibidor da Protease de 2.ª geração) com MK874 (Inibidor da NS5A) com ou sem ribavirina conseguiu 93% de RVS em indivíduos naïves com G1 (97% com R e 90% sem R).

/ Interacções medicamentosas com a terapêutica anti-retroviral

O BOC e o TVR são ambos substratos e inibidores do citocromo P450[19-21], pelo que a possibilidade de interacções com outros fármacos é imensa. Estas interacções podem levar a um aumento das concentrações de outros fármacos ou por sua vez sofrerem diminuição nas suas áreas sob a curva de concentração (AUCs). O metabolismo do BOC é mais complexo, visto sofrer metabolização por três vias: é um inibidor da aldo-ceto reductase, é um substrato e inibidor do CYP3A/4 e também um substrato e inibidor da P-glicoproteína (P-gp)[21]. Os estudos de farmacocinética revelaram não haver interacções com o TDF e RAL. No caso do EFV, este diminui as concentrações do BOC em cerca de 40%[21], pelo que até que haja melhor conhecimento do impacto desta interacção, esta combinação não deve ser usada.

Relativamente às interacções entre BOC e os IPs do VIH potenciados, nos estudos de fase I (preliminares/voluntários saudáveis) não se verificou nenhum impacto nas concentrações de BOC quando usado com ritonavir[21], de onde seria expectável ocorrerem poucas interacções entre BOC e IP potenciados; no entanto o que se demonstrou foi que a administração de BOC, nomeadamente com o ATV/r, LPV/r e DRV/r reduz as concentrações destes fármacos em 35%, 34% e 44% respectivamente, daí que de momento não há qualquer recomendação para a utilização de BOC com IP do VIH, com excepção do mencionado anteriormente com o ATV.

Quanto ao TVR, também inibidor do CYP3A4, verificou-se não haver interacções com o RAL e estas serem pouco significativas com o ATV/r. Relativamente ao EFV este reduz as doses de TVR, daí estas terem de ser aumentadas quando se faz associação destes dois fármacos. Os últimos estudos com uso concomitante de TVR com etravirina e rilpivirina revelaram não haver necessidade de ajuste de doses.

O simeprevir é um substrato do CYP3A e inibe fracamente apenas as enzimas do CYP3A do intestino e não as hepáticas[22]. Estudos de fase I mostraram que este fármaco pode ser administrado com o TDF, RPV e RAL, sem necessidade de modificação da dose[23]. Por outro lado a combinação com EFV ou DRV/r não é recomendada, visto que o EFV diminui as concentrações do SMV em 71%, enquanto o DRV tem um efeito contrário. É expectável que a exposição do SMV a outros IPs do VIH tenha resultados semelhantes, pelo que não se recomenda a sua administração concomitante[22].

O faldaprevir é um fraco inibidor do CYP2CP e um inibidor da UGT1A1[24] e em três estudos realizados para avaliar as interacções entre este fármaco e o DRV/r, EFV e TDF em voluntários saudáveis[24], verificou-se um aumento da AUC do DRV/r (15%) e do TDF (22%) na presença do FDV, mas sem grande relevância clínica, devendo ser feito um ajuste de dose. Sempre que administrado com o EFV, a dose deve ser de 240 mg/dia e esta dose deve ser diminuída para 120 mg/dia quando co-administrado com um IP do VIH[13]. No estudo realizado em co-infectados (STARTverso4), foram permitidos o RAL, MVC, EFV, DRV/r e ATV/r, juntamente com os INRT mais comuns.

Este fármaco constitui uma boa opção, pela eficácia, perfil de segurança e pela boa compatibilidade com os vários esquemas anti-retrovíricos.

Em relação ao sofosbuvir (SOF), os estudos realizados com este fármaco e com o seu metabolito circulante, o GS331007, com o objectivo de avaliar as interacções medicamentosas em voluntários saudáveis, utilizando EFV, RPV, DRV/r, RAL, TDF e FTC não identificaram qualquer interacção clinicamente significativa[25]. Os únicos efeitos significativos foram o aumento de 25% na Cmax do TDF e diminuição de 27-43% na AUC e Cmax com o RAL, no entanto qualquer deles não tem relevância e parece que o efeito que ocorre com o RAL é semelhante ao que ocorre com outros anti-retrovíricos, pelo que não é necessário aumentar a dose de RAL[21], quando co-administrado com o SOF.

Ambos SOF e LAM (ou FTC) utilizam a Uridina Monofosfato (UMP)/ Citadina Monofosfato (CMP) quinase e a Nucleósido Difosfato (NDP) quinase na última fase da sua inactivação e teoricamente podem competir com estas enzimas. O fenómeno de inibição competitiva pode causar aumento nas concentrações dos seus metabolitos na forma activa de trifosfato, podendo prejudicar a actividade viral. Fármacos tais como, o ABC, DdI, AZT, d4T e TDF utilizam diferentes quinases e portanto o fenómeno de inibição

competitiva com SOF é menos provável[26,27], no entanto o AZT e o Ddl não são recomendados, se uso de R.

Este é um fármaco com óptimo perfil de segurança e sem interacções medicamentosas. Pelo facto de ser um substrato da P-gp, o SOF não deve ser usado concomitantemente com a rifampicina e os anti-epilépticos, visto estes serem indutores potentes do P-gp e diminuírem as concentrações plasmáticas daquele fármaco; o uso concomitante com Tipranavir nâo é recomendado (RCM do SOF).

O daclatasvir, substrato e inibidor do P-gp e substrato do CYP3A4 foi estudado em voluntários saudáveis[28] para conhecer as potenciais interacções com ATV/r, EFV e TDF. Verificou-se que o DCV pode ser administrado com TDF, EFV, NVP, RPV, ABC, LAM, FTC, RAL, MVC e ATV/r, no entanto há necessidade de ajuste de dose com alguns anti-retrovíricos. A dose standard é de 60 mg/dia, mas no caso da co-administração com ATV/r a dose de DCV deve ser de 30 mg e deve ser aumentada para 90 mg/dia no caso da administração simultânea com EFV. Por analogia a outros IP do VIH, o ajuste de dose deve ser semelhante ao do ATV/r. Na presença do TDF não se verificaram interacções[28](Quadros 1 e 2)

Em relação ao ledipasvir, não se conhecem interacções com TDF, FTC, EFV, RPV e RAL.

/ Interacções medicamentosas com a Metadona e Buprenorfina

A metadona é parcialmente metabolizada pelo CYP3A4. Apesar do uso concomitante de TVR e metadona reduzir a AUC desta última em quase 30%, o que se verifica é que a fracção livre deste fármaco não é afectada, pelo que não há necessidade de ajuste quando usada com TVR, sendo fundamental uma monitorização clínica[29]. Quando testada em indivíduos voluntários sem hepatite C, o TVR não demonstrou ter qualquer impacto nas concentrações de buprenorfina[30].

Em relação ao BOC, também se verificaram descidas da AUC da metadona, mas isso não traduz qualquer impacto clínico. O mesmo se verificou nas concentrações de buprenorfina e naloxona[31].

Nos estudos de farmacocinética realizados não se verificaram interacções entre o SMV e o SOF, e a metadona[32,33].

/ Interacções medicamentosas com Imunossupressores

Visto a ciclosporina e o tacrolimus serem ambos substratos quer do CYP3A quer da P-gp[34], as interacções com o TVR são expectáveis. De facto verificaram-se em estudos de farmacocinética, aumento da AUC de mais de 4x nas concentrações da ciclosporina e de mais de 70x nas concentrações de tacrolimus[35].

Devido à necessidade imperiosa do uso destes fármacos em indivíduos transplantados hepáticos, o ajuste das doses destes medicamentos após início do TVR parece permitir o seu uso (Estudo REPLACE)[36].

Estas mesmas interacções medicamentosas ocorrem com o BOC, verificando-se aumento das concentrações de 2,7x e de 17x com a ciclosporina e com o tacrolimus, respectivamente. Pelo contrário estes imunossupressores não têm qualquer efeito na farmacocinética do BOC[37].

Em relação ao sirolimus supõe-se ter um comportamento similar ao Tacrolimus, mas ainda não foi estudado. A ciclosporina parece ser preferida no contexto da terapêutica com os DAA's[37]. Uma opção nos doentes sob BOC ou TVR será iniciar ciclosporina numa dose 75% mais baixa e fazer monitorização[37].

Já há alguns dados que apontam para o uso de PR em combinação com TVR/BOC em indivíduos transplantados hepáticos[38]com taxas de sucesso de 50%[39].

Também nos casos da recidiva do VHC pós-transplante o SOF, por não ter interacções com os imunossupressores, parece ser o fármaco ideal a usar neste grupo particular de doentes, visto não haver necessidade de ajuste de dose com a ciclosporina e o tacrolimus (RCM).

/ Maneio dos inibidores da protease

Quer o BOC quer o TVR, são fármacos de baixa barreira genética, pelo que ficaram estabelecidas as chamadas regras de paragem (futilities rules), para o maneio destes fármacos. Durante o tratamento, foi definido no caso do BOC, que qualquer valor de ARN-VHC > 100 UI/ml à semana 12 ou 24 é indicativo de paragem do tratamento, devido ao risco de emergência de resistência. No caso do TVR, um valor > 1000 IU/ml à semana 4 e 12, torna mandatória a suspensão da terapêutica.

A dose de BOC ou TVR não deve ser reduzida de forma alguma e em caso de suspensão, os IPs não devem ser reintroduzidos.

Pelo facto do VHC não integrar o genoma humano, ao contrário do VIH ou do VHB, parece que as mutações que surgem durante o tratamento não são arquivadas e tendem a desaparecer (ao fim de 2 anos), provavelmente sem compromisso de tratamentos futuros.

/ Recomendações para usos dos DAAs

Todos os doentes com hepatite C crónica, naïves ou experimentados com doença hepática compensada devem ser tratados. O tratamento deve ser prioritário em doentes com fibrose significativa (F3 e F4) e em casos de F2 quando devidamente justificada.

Segundo as recomendações da EACS[3], em qualquer doente VIH, diagnosticado como sendo G1, deve proceder-se à avaliação da fibrose: no caso de F0/F1, o tratamento pode ser adiado ou considerar-se individualmente terapêutica dupla em indivíduos

QUADRO I – DAAS E POSSÍVEIS INTERACÇÕES COM FÁRMACOS ANTI-RETROVIRAIS DE 1.ª LINHA

	Telaprevir	Boceprevir	Simeprevir	Faldaprevir	Sofosbuvir	Daclatasvir
Atazanavir	Monitorizar hiper-bilirrubinémina	Considerar	NR	Dose de 120 mg/dia	R	Dose de 30 mg/dia
Darunavir	NR	NR	NR	Dose de 120 mg/dia	R	PI
Efavirenz	1125 mg 3x/dia	NR	NR	Dose de 240 mg/dia	R	Dose de 90 mg/dia-qd
Rilpivirina	Risco de aumento intervalo QT	R	R	Ausência de dados	R	PI
Etravirina	R	Considerar	NR	Ausência de dados	R	PI
Raltegravir	R	R	R	R	R	R

NR-não recomendado; R-recomendado; PI-potencial interacção

QUADRO II – DAAS E SUAS CARACTERÍSTICAS

	Mecanismo acção	Aprovação FDA/EMA	AG	BG	Dose	Tempo Tratamento DAA/PR	Considerações
Telaprevir	NS3/4A I Protease	Sim/Sim	1	+	750 mg 2+2+2/3+3	12/48 sem	Contra-indicado com IP e NNRTI (excepto ATV e EFV). Ajuste de dose com EFV
Boceprevir	NS3/4A I Protease	Sim/Sim	1	+	200 mg 4+4+4	22-44/48 sem	Contra-indicado com IP e EFV
Simeprevir	NS3/4A I Protease	Sim/Sim	1, 2, 4, 5, 6	++	150 mg id	12/24-48 sem	As suas concentrações diminuem com o EFV e aumentam com o DRV. Sem interacções com RAL, RPV, TDF e MVC
Faldaprevir	NS3/4A I Protease	Não/Não	1, 2, 4, 5, 6	++	120 mg ou 240 mg	12-24/48 sem	As suas concentrações diminuem com o EFV e aumentam com IPs. Sem interacções com RAL e MVC
Sofosbuvir	NS5B I Polimerase (análogo nucleótido)	Sim/Sim	1-6	+++	400 mg id	12-24 sem	Sem interacções com significado clínico. Não usar com AZT e DdI, em caso de uso concomitante com R
Daclatasvir	Inibidor NS5A	Não/Não	1-6	++	60 mg id	12-24 sem	As suas concentrações diminuem com o EFV e aumentam com IPs. Sem interacções com TDF e MVC

FDA-Food Drug Administration, EMA-European Medicines Agency

AG-actividade genotípica; BG-barreira genética

com baixo ARN-VHC, IL28B/CC, sem resistência à insulina e com boa imunidade; no caso de F2/F3 e F4, a terapêutica tripla (P/R/BOC ou TVR) deve ser proposta, exceptuando os indivíduos previamente tratados, não respondedores com F2/F3, em que a terapêutica poderá ser adiada, aguardando novos fármacos.

Com as recentes aprovações do SMV e do SOF, fármacos com actividade sobre outros genótipos, as recentes guidelines americanas propõem o SOF como 1.ª linha de tratamento no doente co-infectado pelo VIH conjuntamente com o P/R durante 12 semanas de tratamento e em conjunto com a ribavirina durante 24 semanas caso haja contra-indicação para o uso de peginterferão. No caso de não respondedores a terapêutica dupla, a recomendação é a de usar SOF+SMP±R durante 12 semanas[40].

As recomendações da EASL recentemente publicadas, não diferem no doente mono ou co-infectado pelo VIH[41]. Assim as propostas diferem consoante o genótipo e a elegibilidade ou não para o peginterferão. Em caso de utilização deste último, os esquemas incluem P/R associados ao SOF, SMV ou DCV. Em caso de regimes sem peginterferão, os esquemas podem ser SOF+R, SOF+SMV±R ou SOF+DCV±R. Estes esquemas constituem as alternativas para o G1 e G4. No caso do G2 o esquema SOF+P/R ou SOF+R são as opções e no caso do G3 as opções são as mesmas do G2, acrescentando-se a alternativa de SOF+DVC±R. Refira-se que com alguns fármacos, as terapêuticas são guiadas pela resposta e os tempos de tratamento diferem consoante o tipo de doente (cirrótico, naïve, recidivante, respondedor parcial ou respondedor nulo).

/ Conflito de interesses

Cristina Valente declara ter conflito de interesses com a Abbvie, BMS, Gilead, Janssen-Cilag e MSD.

Saraiva da Cunha declara ter conflito de interesses com a Gilead, Janssen-Cilag e MSD.

/ Bibliografia

1 - Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, *et al.* Hepatitis prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 831-7

2 - Nunez M, Miralles C, Berdún MA, *et al.* Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Human Retrovirus* 2007; 23: 972-82

3 - *European AIDS Clinical Society guidelines.* Version 6.2-October 2013

4 - Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, *et al.* Combination therapy with Telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159 (2): 86-96

5 - Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, *et al.* Boceprevir *versus* placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomized, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(7):597-605

6 - Hammond K, Jimmerson L, MacBrayne C, *et al.* Increased plasma and intracellular Ribavirin concentrations associated with Telaprevir use. CROI 2013, Atlanta, GA, March 3-6, 2013: #034

7 - Hare C, Sherman KE, Talal A, *et al.* Simplified dosing and response-guided therapy using Telaprevir combination treatment for G1 HCV naïve or experienced HIV co-infected patients: UNITE interim analysis. HEP DART, Hawaii, December 12-13, 2013: #64

8 - Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, *et al.* Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients. *Gastronterol* 2010; 138(3):913-21

9 - Moreno C, Berg T, Tanwandee T, *et al.* Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *J Hepatol* 2012; 56(6):1247-53

10 - Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, *et al.* Simeprevir (TMC435) plus pegylated interferon/ ribavirin in patients co-infected with HCV genotype-1 and HIV-1: primary analysis of the TMC435-C212 study. 14th European AIDS Conference, Brussels, Belgium, October 16-19, 2013: #APS9/5

11 - Naggie S, Chastain CA. Treatment of Genotype 1 HCV infection in the coinfected patient in 2014. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10:408-19

12 - White P, Llinas-Brunet M, Amad M, *et al.* Preclinical characterization of non covalent HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335. *J Hepatol*

2010; 52 (S1): S302

13 - Rockstroh J, Nelson M, Soriano V, *et al*. STARTVerso4 phase III trial of faldaprevir plus peginterferon alfa2-a and ribavirin (PR) in patients with HIV and HCV genotype 1 coinfection: end of treatment response. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, November 1-5, 2013: #1099

14 - Lam A, Espiritu C, Bansal S, *et al*. Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3359-68

15 - Gane E, Stedaman C, Hyland R, *et al*. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:34-44

16 - Sulkowsky M, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, *et al*. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1,2 and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, November 1-5, 2013: #66

17 - Guedi J, Dahari H, Rong L, *et al*. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the HCV half-life. *Proc Natl Academ Sci USA* 2013; 110: 3991-6

18 - Phase III HIV/HCV Co-infection Daclatasvir (DCV)+Sofosbuvir (SOF) (ALLY 2) (*ClinicalTrials.gov*: NCT02032888 Acesso em 20/02/2014)

19 - van Heewijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, *et al*. Pharmacockinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. CROI, Boston, MA, February 27-March 2, 2011: #A119

20 - van Heewijk R, Garg V, Boogaerts G, *et al*. The pharmacokinetic interaction between telaprevir and raltegravir in healthy volunteers. ICAAC, Chicago, IL, September 17-20, 2011: #A1-1738a

21 - Kasserra C, Hughes E, Treitel M, *et al*. Clinical pharmacology of boceprevir: metabolism, excretion and drug-drug interactions. CROI, Boston, MA, February 27-March 2, 2011: #A118

22-Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, *et al*. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:36-45

23 - Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V, Simion A, *et al*. The pharmacokinetic interactions of the HCV protease inhibitor Simeprevir (TMC435) with HIV antiretroviral agents in healthy volunteers. IDWeek, San Diego, CA, October 17-21, 2012: #36620

24 - Sabo J, Kort J, Haschke M, *et al*. Pharmacokinetic interaction of darunavir/ritonavir, efavirenz and tenofovir with the hepatitis C virus protease inhibitor faldaprevir in healthy volunteers. CROI, Atlanta, GA, March 3-6, 2013: #A35

25 - Kirby B, Mathias A, Rossi S, *et al*. No clinically significant pharmacokinetic drug interactions between sofosbubir and HIV antiretrovirals Atripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers. 63rd Annual Meeting of the American Association of the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 9-13, 2012: #1877

26 - Soriano V, Vispo E, Mendoza C, *et al*. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(9):1161-70

27 - Soriano V, Vispo E, Fernandez-Montero JV, *et al*. Update on HIV/HCV coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10:226-34

28 - Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, *et al*. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents:ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther* 2013, 18(7):931-40

29 - van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, *et al*. The pharmacokinetic interaction between Methadone and the investigational HCV Protease Inhibitor Telaprevir. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl. 1):S491

30 - Luo X, Trevejo J, van Heeswijk R, *et al*. No significant effect of the HCV Protease Inhibitor Telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of Buprenorphine in HCV negative volunteers. *Global Antivir J 2011*; 7(Suppl. 1):116

31 - PO8321 Study. An open-label, one-period, study in patients receiving Methadone or Buprenorphine/Naloxone maintenance therapy to evaluate the effect of SCH 503034 (Boceprevir) on either Methadone or Buprenorphine/Naloxone plasma concentrations. *Clinicaltrails.gov*: NCT01396005

32 - Beumont-Mauviel M, De Smedt G, Peeters M, *et al*. The pharmacokinetic interaction between the investigational NS3-4A HCV protease inhibitor TMC435 and methadone. *Hepatol* 2011; 54 (S1): 1000A

33 - Denning J, Cornpropst M, Clemons D, *et al*. Lack of effect of the nucleotide analog polymerase inhibitor PSI-7977 on methadone pharmacokinetics. *Hepatol* 2011; 54 (S1): 544A

34 - Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, *et al*. Human P-glycoprotein transporter cyclosporin A and FK 506. *J Biol Chem* 1993;268:6077–80

35 - Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, *et al*. Effect of telaprevir on the pharmokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatol* 2011; 54: 20-27

36 - Replace (telaprevir): Phase IIIb study in stable liver transplant patients with G1 HCV. *Clinicaltrails.gov*: NCT01571583

37 - Kiser J, Burton JR, Anderson PL, *et al*. Review and management of drug interactions with Boceprevir and Telaprevir. *Hepatol* 2012, 55(5): 1620-8

38 - Kiser JJ, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during anitiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:596-606

39 - Burton JR, Everson GT. Management of the transplant recipient with chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2013; 17:73-91

40 - AASLD/IDSA.Recommendations for Testing, Managing, an Treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org (Acesso em 20/02/2014)

41 - EASL Recomendations on Treatment of Hepatitis C. April 2014 (acesso *online* no site *http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline*)