



Afonso Sousa Machado de Pereira Monteiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Hepatite C - Novas Opções Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Maria Emília Simões e da Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Afonso Sousa Machado de Pereira Monteiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Hepatite C – Novas Opções Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Maria Emília Simões, e da Dr.^a Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Afonso Sousa Machado de Pereira Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011153063, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Hepatite C – Novas Opções Terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2017.



(Afonso Sousa Machado de Pereira Monteiro)

Agradecimentos

Os meus agradecimentos

À Farmácia Rocha, e à sua equipa técnica por tudo o que me ensinaram e pelos valores que me inculcaram.

À Professora Doutora Maria Eugénia Pina pela disponibilidade, apoio e orientação.

Aos meus pais e família pelo apoio incondicional e formação que me proporcionaram.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio	5
Lista de Abreviaturas.....	6
1. Introdução.....	7
2. Farmácia Rocha.....	7
3. Análise SWOT.....	8
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	9
3.2 Fraquezas (<i>Weaknesses</i>)	12
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	14
3.4 Ameaças(<i>Threats</i>).....	15
4. Considerações Finais.....	17
5. Bibliografia.....	18
Parte 2 - Monografia.....	19
Abreviaturas.....	20
Resumo.....	21
Abstract.....	22
1. Introdução.....	23
2. Epidemiologia.....	24
3. Hepatite C.....	25
3.1 Hepatite aguda e crónica.....	25
3.2 Vírus da Hepatite C.....	28
3.3 Ciclo de Vida.....	29
3.4 Tradução e Replicação de ARN no VHC.....	30
3.5 Genótipos.....	31
4. Diagnóstico.....	31
4.1. Serologia.....	32
4.1.1. Detecção de anticorpos.....	32
4.1.2 Detecção de antigénios.....	32
4.2 Detecção de ARN no VHC.....	33
5. Tratamento.....	34
5.1 Tratamento Clássico.....	34
5.2 Tratamento Inovador.....	37
5.2.1 Grazeprevir-Elbasvir.....	38
5.2.2 Glecaprevir-Pibrentasvir.....	40
5.2.3 Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir.....	44
6. Conclusão.....	48
7. Bibliografia.....	49

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária
Farmácia Rocha

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

Dr.^a – Doutora

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

Na sequência do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra está contemplado como etapa final a realização de um estágio em Farmácia Comunitária.

Esta última etapa representa o culminar de um percurso académico onde nos é dada a oportunidade de pôr em prática todo o conhecimento adquirido ao longo destes cinco anos.

Dotada de uma incontestável importância para a sociedade e saúde pública a farmácia comunitária representa muitas vezes o primeiro contacto entre o doente e um profissional de saúde. Daqui advém a relevância deste estágio uma vez que, para mim, estudante de farmácia, simbolizou a primeira experiência que tive com o mercado de trabalho e outros profissionais de saúde.

Ao longo dos últimos anos o farmacêutico comunitário tem evoluído bastante, sendo hoje em dia um pilar fulcral do nosso Sistema Nacional de Saúde. Fazendo uso das suas competências técnico-científicas, o farmacêutico tem a responsabilidade de promover um uso racional do medicamento e um estilo de vida mais saudável ao mesmo tempo que presta serviços farmacêuticos de elevada qualidade, zelando sempre pela segurança e bem-estar dos utentes.

Serve o presente relatório para expor uma análise SWOT de todo o trabalho realizado ao longo do Estágio Curricular. O objetivo desta análise é evidenciar os pontos fortes (*Strengths*), fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) encontradas no decorrer do estágio que teve início no dia 9 de janeiro de 2017 e terminou no dia 27 de junho de 2017, sob a notável orientação da Dr.^a Maria Emília Simões.

2. Farmácia Rocha

A Farmácia Rocha está situada na Rua do Brasil, em Coimbra. O horário de funcionamento é contínuo de 2^a a 6^a feira das 9h às 20h, e ao sábado das 9h às 13h. Fora desse horário, a Farmácia Rocha segue o regime estabelecido pelo decreto-Lei n^o53/2007¹ de 8 de Março, estando de serviço permanente de 20 em 20 dias.

A equipa da farmácia é composta por 4 elementos, todas farmacêuticas:

- Doutora Maria Emília Simões – Diretora Técnica;
- Doutora Esperança Silva - Farmacêutica substituta;
- Doutora Liliana Caldeira;

- Doutora Susana Lindeza;

Fruto da sua localização, os utentes da Farmácia Rocha representam uma população muito heterogénea, servindo pessoas de todas as faixas etárias onde predominam essencialmente pessoas idosas. Também o facto de se localizar nas imediações de dois Colégios e de um Centro de Acolhimento e Inserção Social contribuiu para que experienciasse as mais diversas situações que necessitavam de abordagens e cuidados distintos.

3. Análise SWOT

Como foi supramencionado este relatório segue a estrutura de uma análise SWOT. Esta é uma ferramenta bastante útil, que permite de uma forma sucinta e organizada fazer uma avaliação geral das competências, conhecimentos e experiências adquiridas ao longo do estágio.

Pontos fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> - Planeamento do estágio - Organização e gestão de <i>stock</i> - Equipa técnica - Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas - Sifarma2000[®] - Serviços disponíveis no gabinete do utente 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatologia e Cosmética e Produtos de uso Veterinário - Nomes comerciais vs DCIs - Aconselhamento Farmacêutico
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Formações complementares - Projeto Kaizen - Serviço Permanente 	<ul style="list-style-type: none"> - Confiança variável do utente - Pontos de venda de MNSRM - Contexto Socioeconómico

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

Planeamento do estágio

No cômputo geral o meu estágio na Farmácia Rocha seguiu um plano adequado e bem preconizado no sentido em que me permitiu, ir assumindo gradualmente mais responsabilidades desempenhando-as com mais segurança e facilidade.

Numa fase inicial, comecei por aprender toda a logística da farmácia, desde a receção de encomendas, armazenamento e organização de stock, culminando com a dispensa de medicamentos. Simultaneamente, ajudei também na elaboração de material promocional que a farmácia disponibiliza diariamente no seu *Facebook*, assim como na realização de folhetos e cartazes promocionais para afixação nos lineares. É de salientar que a realização de todas estas atividades me ajudou a construir uma perceção mais realista do que é o quotidiano numa farmácia.

Ao longo deste período ia paralelamente observando e sendo instruído de como se realizava o processo de atendimento ao público que mais tarde vim a desempenhar de forma autónoma. Posso dizer que entrei na Farmácia Rocha sem nunca ter dispensado um único medicamento e que saí fazendo-o não só com facilidade, mas de uma forma segura e racional, sempre em prol do utente.

Equipa técnica

Reconhecido por mim e pelos utentes a equipa técnica da Farmácia Rocha é claramente um ponto forte a destacar no meu estágio. Com uma equipa tão qualificada, dinâmica e experiente foi sem dúvida extremamente gratificante e enriquecedor poder estagiar aqui. Os 4 elementos dividem entre si as mais variadas funções: a Dr.^a Maria Emília é responsável pela gestão de encomendas, gestão financeira, sistemas de segurança e administração de vacinas e medicamentos injetáveis. A Dr.^a Esperança tem a seu cargo a gestão do espaço e organização física da farmácia, toda a matéria promocional e gestão das formações. A Dr.^a Susana é responsável pela verificação de faturas das respetivas encomendas e devoluções. Por último, a verificação das validades e receituário cabe à Dr.^a Liliana.

Dentro de toda a equipa perdura um enorme sentido de responsabilidade e rigor e uma vontade de fazer mais e melhor a cada dia. Estes valores foram-me sempre incutidos e penso que em muito contribuiriam para a minha formação enquanto profissional.

Organização e gestão de stock

A organização e gestão de stocks é um fator fundamental para o bom funcionamento de qualquer farmácia. Na Farmácia Rocha este aspeto é tido muito em conta, sendo que todos os dias se trabalha para que a farmácia esteja bem organizada e com os stocks corretos. Nesta farmácia, os produtos desde a sua chegada até ao momento da sua dispensa, seguem uma ordem lógica e inteligente que não só facilita o seu escoamento como permite a qualquer elemento da equipa técnica saber onde se encontra cada produto, de uma maneira rápida e simples.

Tudo começa com a receção das encomendas, que é feita numa divisão própria fora do alcance e campo de visão do público. Todas as encomendas recebidas são verificadas pormenorizadamente, avalia-se a integridade física das embalagens, confere-se os prazos de validade e retificam-se os preços. Posto isto, os produtos são arrumados nos respetivos lugares, de maneira a que os produtos com um prazo de validade mais curto sejam os primeiros a ser vendidos.

Na Farmácia Rocha todos os produtos existentes em stock têm, na sua ficha de produto do Sifarma2000[®], a respetiva localização alocada. Ao longo do estágio, uma das tarefas que me foi incumbida era precisamente a de contribuir para uma organização correta do *stock*, verificando se os produtos estavam bem arrumados e se a informação presente na ficha do produto estava correta, uma vez que este processo implica uma atualização constante. A Farmácia Rocha trabalha essencialmente com 3 fornecedores distintos que repõem o *stock* da farmácia, são eles: a Plural, Empifarma e Alliance Healthcare. Para além destes, podem ser ainda feitas encomendas diretamente aos próprios laboratórios caso as condições o justifiquem.

A Dr.^a Maria Emília e a Dr.^a Esperança realizam encomendas diárias aos fornecedores conforme os produtos que são vendidos ao longo do dia ou tendo por base as necessidades dos utentes.

Confesso que só após ter começado o estágio, é que me apercebi da tamanha importância que uma gestão rigorosa do *stock* representa para a farmácia. Não julgava de maneira alguma, que fosse um desafio tão exigente conseguir equilibrar a quantidade e diversidade de produtos, de maneira a prevenir uma rutura de *stock* ao mesmo tempo que se evita a acumulação de excedentes.

Produção de Produtos Manipulados e Preparações Extemporâneas

O facto de ter podido colaborar na produção de medicamentos Manipulados representa, para mim, um ponto forte no meu estágio. A Farmácia Rocha dispõe de um espaço devidamente equipado onde tem lugar toda a produção de Medicamentos Manipulados. É considerado Medicamento Manipulado, pelo INFARMED, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”².

Para além da preparação do Manipulado em si, aprendi também a calcular o PVP dos medicamentos manipulados produzidos na farmácia, mediante o estipulado no Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de Abril³.

Tive também a possibilidade de proceder à preparação de preparações extemporâneas. As preparações extemporâneas são medicamentos comercializados sob a forma de suspensões orais em que é necessário proceder à sua reconstituição aquando da dispensa. São na sua maioria antibióticos de uso pediátrico, de que é exemplo, o Augmentin Duo[®] uma associação de Amoxicilina e Ácido Clavulânico. De salientar, que ao dispensar estas preparações é necessário instruir o doente à cerca da necessidade de se agitar antes de usar e das condições de conservação.

Sifarma2000[®]

À semelhança da maior parte das farmácias do país, na farmácia rocha está implementado o sistema informático, Sifarma2000[®]. Esta ferramenta de gestão e atendimento da Farmácia Comunitária foi disponibilizada pela *Glintt* e encontra-se instalado em todos os computadores da Farmácia.

Antes da realização do estágio curricular, já tinha contactado com esta ferramenta graças a um *workshop* proporcionado pela FFUC no âmbito do programa do *Pharmacareer*. No entanto só com o decorrer do estágio é que pude de facto inteirar-me da dimensão desta extraordinária ferramenta. O Sifarma2000[®] veio a revelar-se um instrumento indispensável no quotidiano da farmácia que disponibiliza um vasto leque de opções: permite a comunicação direta com alguns distribuidores, nomeadamente a Plural, facilitando assim todo o processo de realização, e verificação de encomendas, possibilita a realização de vendas, processamento de receitas (sejam estas receitas manuais, eletrónicas ou

desmaterializadas), controlo de prazos de validade e ainda uma gestão aprimorada de stocks.

Este *software* permite ainda a criação de fichas de utentes, perfis coletivos de utentes e a consulta do histórico de vendas individualizadas. As fichas de utentes dão-nos acesso a informações extremamente úteis como dados biográficos, planos de participação, histórico de medicamentos comprados e parâmetros biológicos e fisiológicos registados nas últimas análises. Na Farmácia Rocha este aspeto é tido em elevada consideração e sempre que possível a informação das fichas era atualizada com o intuito de facilitar e aperfeiçoar o nosso trabalho enquanto farmacêuticos.

Para além de todas estas funcionalidades, este programa oferece também informação técnico-científica detalhada à cerca dos medicamentos. Com o Sifarma2000[®] temos acesso à posologia, indicações terapêuticas, efeitos adversos, interações e à própria classificação ATC dos medicamentos, tudo isto para que se pratique um atendimento de maior qualidade, com menos erros e uma comunicação mais precisa.

Serviços disponíveis no gabinete do utente

A Farmácia Rocha possui um espaço reservado, única e exclusivamente ao doente. Neste gabinete a farmácia dispõe de vários serviços farmacêuticos, a maior parte prestados de forma gratuita, que incluem a determinação de vários parâmetros fisiológicos e bioquímicos, de que são exemplo: a medição da tensão arterial, peso corporal, Índice de Massa Corporal (IMC), determinação da glicémia, triglicéridos e colesterol total no sangue. A Farmácia Rocha disponibiliza ainda um serviço de acompanhamento nutricional, realizado por uma nutricionista profissional, disponível todas as sextas-feiras de quinze em quinze dias.

3.2 Fraquezas (*Weaknesses*)

Dermatologia e Cosmética e Produtos de Uso Veterinário

Apesar do MICEF nos proporcionar uma formação muito abrangente incidindo sobre as mais diversas áreas das ciências da saúde, nem sempre é possível abordar todos os temas

com a mesma profundidade. Houveram duas áreas distintas onde senti particular dificuldade, em responder de forma autónoma às necessidades dos utentes, são elas a Dermatologia e Cosmética e a área veterinária.

Por ser uma área com abundante procura na farmácia comunitária a Dermatologia e Cosmética representaram um grande obstáculo ao longo do estágio. Numa tentativa de contrariar esta tendência, e com o apoio da Dr.^a Esperança frequentei várias formações complementares nesta área, promovidas pelas maiores marcas de cosmética a atuar em Portugal (Lierac[®], Uriage[®], ISDIN[®], AVENE[®], LaRoche-Posay[®]). Contudo penso que a melhor solução passaria por uma abordagem mais prática e mais próxima da realidade da farmácia, na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética.

Nomes Comercial versus Denominação Comum Internacional

Conseguir associar os nomes comerciais dos medicamentos às respetivas Denominações Comuns Internacionais, e vice-versa, constituiu para mim um verdadeiro desafio. Penso que esta dificuldade seja transversal à maior parte dos estudantes do MICF que iniciam o Estágio Curricular. Frequentemente os utentes referem-se aos medicamentos pelos seus nomes comerciais e dada a panóplia de opções disponíveis no mercado farmacêutico, por vezes tornava-se difícil identificar a qual se referiam.

Contudo graças à ajuda das minhas colegas e fruto de um contato mais frequente com os medicamentos, esta dificuldade foi sendo colmatada ao longo do estágio.

Aconselhamento Farmacêutico

Ao longo do meu estágio, nomeadamente na parte de dispensa de medicamento ao público, foi-me várias vezes solicitado aconselhamento. Penso que na maior parte das situações, consegui utilizar o conhecimento adquirido ao longo do MICF e realizar um aconselhamento adequado às questões do utente. No entanto, reconheço que houve alguns casos em que senti algumas lacunas na minha formação, o que condicionou a autonomia e a qualidade do meu atendimento. Aqui, evidenciou-se todo o apoio da equipa técnica da Farmácia Rocha, que me ajudou a colmatar estas falhas e inseguranças. Ainda assim, considero que só o tempo e a experiência me possibilitaram ultrapassar este obstáculo.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

Formações Complementares

Uma das mais valias do meu estágio foram as inúmeras formações a que tive a oportunidade de atender. A formação continua é um aspeto intrínseco à profissão de farmacêutico e como tal estou muito grato à Dr. Esperança por sempre ter incentivado e proporcionado este tipo de ações. Fui a formações dentro e fora de Coimbra, nas mais variadas áreas:

- Rinite alérgica
- Asma e DPOC
- Probióticos
- Suplementos alimentares
- Dor e técnicas de venda
- Cosmética

Projeto Kaizen

Quando comecei o estágio na Farmácia Rocha, estava a ser implementado uma metodologia denominada Kaizen. O Kaizen é um método de gestão que teve origem no Japão e representa a prática de melhoria continua. Hoje o Kaizen é reconhecido em todo o mundo como um importante pilar da estratégia competitiva de longo prazo para as organizações⁴.

Foi para mim, uma excelente oportunidade ter podido contactar e contribuir para a implementação do Kaizen na Farmácia Rocha. Este método visa o aumento da produtividade e rentabilidade da farmácia ao fomentar uma otimização de recursos e espaço, ao mesmo tempo que tenta eliminar o desperdício. De acordo com o estabelecido neste programa, a farmácia realizava reuniões semanais onde toda a equipa debatia à cerca dos principais problemas a resolver, objetivos a atingir e se inteirava de informações recentes relativas a determinados produtos (avisos de retiradas de mercado, novas promoções). Paralelamente, eram efetuadas pela própria equipa responsável pela implementação do Kaizen na farmácia, sessões de consultoria periódicas onde se avaliava a evolução e desempenho da farmácia.

Serviço Permanente

Como já foi referido, a Farmácia Rocha está de serviço permanente de vinte em vinte dias. Nestes dias a Farmácia está aberta durante mais de 24 horas, abrindo no próprio dia no horário normal, as 9 horas, e só encerra na hora de encerramento do dia seguinte. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar em vários dias de serviço permanente, atividade esta que se revelou muito satisfatória. Por norma a farmácia recebe três encomendas diárias, contudo nestes dias há um acréscimo de uma quarta encomenda diária que chega da parte da noite. A farmácia mantém-se aberta ao público sensivelmente até às 23 horas, sendo que a essa hora, porta fecha-se e o atendimento passa a realizar-se através de um postigo. Normalmente, se o atendimento for realizado após as 22h30 a um utente sem receita, é acrescido uma taxa de 2,50€ ao valor que iria pagar, de acordo com o estipulado pela portaria 277/2012, de 12 de Setembro⁵.

3.4 Ameaças (*Threats*)

Confiança Variável do utente

A confiança do utente é algo imprescindível para a atividade farmacêutica. Não sendo algo que se construa de uma forma rápida, mas sim um exercício gradual que vai crescendo com o tempo e acima de tudo pela qualidade dos serviços prestados. Ao referir-me aqui à confiança variável do utente faço-o em duas perspetivas.

Em primeiro lugar, à resiliência que alguns utentes têm em ser atendidos por um novo estagiário, preferindo ser atendidos pelas colegas habituais, naturalmente mais experientes. Em segundo lugar, à mistificação que se gerou à volta dos medicamentos genéricos e que por vezes se tornava bastante difícil desmistificar. Muitos utentes revelam ainda alguma desconfiança face aos medicamentos genéricos, duvidando da sua eficácia e segurança. Nestas situações compete-nos, a nós farmacêuticos, explicar da melhor maneira possível que os medicamentos genéricos têm a sua bioequivalência demonstrada, e elucidar à cerca da importância de o utente optar por um medicamento que lhe oferecesse a melhor relação custo/benefício.

Contexto Socioeconómico

A atual conjuntura socioeconómica que assombra já há alguns anos o país tem consequências na área saúde, que se refletem na farmácia. Como estagiário, pude presenciar e aperceber-me disso na medida em que por vezes o atendimento era condicionado. Também as constantes alterações nos preços dos medicamentos, que consequentemente afetam os seus regimes de comparticipação representam uma ameaça ao estágio. Esta situação, gera ocasionalmente, um clima de desconfiança e incerteza entre alguns utentes que acham que é a farmácia a responsável por esta alteração.

Para além disso, a diminuição dos preços de medicamentos promovida pelo governo, estreita as margens e diminui receitas, o que coloca a farmácia numa posição extremamente delicada.

Pontos de venda de MNSRM

Na sequência do decreto-lei nº 134/2005⁶ que possibilitou a venda de MNSRM fora das farmácias, estas perderam a exclusividade de venda destes medicamentos. Esta medida fez com que as farmácias perdessem um nicho de mercado significativo.

A existência de uma concorrência feroz, que tem a possibilidade de colocar no mercado medicamentos a preços muito competitivos, obriga muitas das vezes à farmácia a ter que reduzir os seus preços fazendo com que não se torne viável manter certos stocks. Para além disso, é recorrente a insatisfação dos utentes ao constatarem que os preços praticados pela farmácia são mais elevados.

Não obstante a venda de MNSRM em estabelecimentos que não as farmácias, é frequentemente acompanhada de um atendimento que não é o mais adequado e fomenta a automedicação. É importante lembrar que se tratam na mesma de medicamentos, e que como tal apresentam efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas.

Considero assim este ponto uma ameaça ao meu estágio no sentido em que, restringiu de certa forma a minha aprendizagem, no que toca ao aconselhamento, e ao contacto que tive com este tipo de medicamentos.

4. Considerações Finais

O final do estágio curricular representa um marco acadêmico inesquecível na vida de todos os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Eu não fui exceção. Estou extremamente grato pela oportunidade que me foi dada e penso que esta experiência me permitiu crescer não só a nível profissional, como a nível pessoal.

Esta etapa, fez-me perceber a responsabilidade social inerente à profissão farmacêutica e o papel fundamental que desempenha a nível de saúde pública. Hoje em dia, o farmacêutico tem a necessidade de estar em constante aprendizagem, para conseguir responder com qualidade e corretamente a um contexto de utentes cada vez mais informados e exigentes.

O contacto diário com os utentes da farmácia abriu-me novos horizontes e alertou-me para um lado mais humano que é também parte integrante desta profissão. Ser farmacêutico não é apenas pôr em prática o conhecimento científico adquirido ao longo do curso, mas sim alia-lo a um vasto conjunto de valores éticos e morais e utilizá-los em prol da comunidade.

Gostava ainda de parabenizar a Direção e todos aqueles envolvidos na elaboração do plano de estudos do MICF, pela inclusão do Estágio Curricular, que se revelou ser de extrema utilidade e importância na formação do Farmacêutico de amanhã.

Por último, não poderia acabar sem deixar uma palavra carinhosa, a toda a equipa da Farmácia Rocha e agradecer-lhes por todos os valores e lições que me transmitiram. Foi sem dúvida uma experiência muito enriquecedora!

5. Bibliografia

1. Decreto-lei n.º 53/2007 de 8 de Março - Diário da República, I.ª série. 48 (08-03-2007) I-7.
2. INFARMED - Medicamentos Manipulados. Lisboa. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2005
3. Decreto-Lei n.º95/2004, de 22 de Abril – Diário da Republica, Série I-A de 2004-04-22
4. KAIZEN INSTITUTE – O que é Kaizen? <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
5. Diário da República n.º 277/2012, Série I de 2012-09-12
6. Diário da República n.º 134/2005, Série I-A de 2005-08-16

PARTE II – Monografia

Hepatite C – Novas opções terapêuticas

Abreviaturas

AAD – Antivirico de ação direta
ARN – Ácido Ribonucleico
BOC – Boceprevir
CHC – Carcinoma Hepatocelular
E1 – Proteína de Envelope 1
E2 – Proteína de Envelope 2
EBR – Elbasvir
EIA – Ensaio Imuno-enzimáticos
GTP – Trifosfato de guanosina
GZR – Grazeprevir
IFN – Interferão
IgG – Imunoglobulina G
IMDPH – Inosina Monofosfato desidrogenase
LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade
NCR – Região Não Codificante
NS – Proteínas não Estruturais
ORF – Fase de leitura aberta
P7 – Péptido 7
PCR – Reação de polimerase em cadeia
PEG – Polietilenoglicol
RBV – Ribavirina
RDP – Ribavirina Di-fosfatada
RFLP – *Restriction Fragment Length Polymorphism*
RMP – Ribavirina Mono-fosfatada
RTP – Ribavirina Tri-fosfatada
RVS – Resposta Viroológica Sustentada
SBV – Sofosbuvir
TN – Tratamento *naive*
VEL – Velpatasvir
VHC – Vírus da Hepatite C
VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
VOX – Voxilaprevir

Resumo

A hepatite C é uma patologia que há muito prevalece na população mundial, e que infeta um número considerável de pessoas, com a qual um indivíduo infetado pode viver anos sem que sinta verdadeiramente quaisquer sintomas. Esta doença pode assumir duas fases; a fase aguda, onde geralmente o sistema imunitário consegue por si só erradicar o vírus do organismo, e a fase crónica, que representa o período mais grave e perigoso da doença e se caracteriza por uma progressiva destruição do fígado, que conseqüentemente evolui para uma série de complicações hepáticas e extra-hepáticas. À medida que a infeção avança estas complicações vão se tornando cada vez mais graves e incapacitantes podendo mesmo levar à morte do doente. Perante esta realidade, surgiu a necessidade de criar uma terapêutica medicamentosa eficaz e segura, que impossibilite a evolução da doença para estados mais graves.

Por mais de 20 anos, a terapêutica para o tratamento de infeções causadas pelo VHC foi fundamentalmente a mesma; era administrada uma associação de Ribavirina e Interferão, que apesar de ter vindo a ser melhorada ao longo dos anos, apresentava inúmeros efeitos adversos, não era viável em muitas subpopulações e a sua eficácia muitas vezes não era a desejada. Face a esta problemática, começou a emergir, já no século XXI, um novo grupo de medicamentos designados como fármacos de ação antiviral direta. Estes medicamentos vieram possibilitar uma ação específica contra o VHC, mais segura e eficaz do que a do regime terapêutico usado até à data. É neste contexto, que no presente documento são abordados os últimos medicamentos a serem introduzidos no mercado farmacêutico para o tratamento da hepatite C.

A aprovação das associações de Grazeprevir-Elbasvir, em 2016, para o tratamento específico das infeções causadas pelo genótipo 1 e 4, e mais tarde em 2017 das associações de Glecaprevir-Pibrentasvir e Sofusbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir, representaram o atingir de um marco histórico no tratamento da hepatite C. Estes novos regimes terapêuticos caracterizam-se pela sua alta eficácia, contra todos os genótipos do vírus, e baixas taxas de efeitos adversos representando assim um aumento notável das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de populações de doentes mais heterogéneas.

Palavras-chave: Hepatite C, vírus, tratamento, Grazeprevir, Elbasvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir.

Abstract

Hepatitis C is a pathology that has long prevailed in the world population, that infects a considerable number of people, and with which an infected individual can live years without feeling any symptoms. This disease essentially assumes two phases; an acute phase where generally the immune system is able to eradicate the virus by itself and a chronic phase. The chronic phase represents the most serious and dangerous period of infection. At this stage, there is a gradual destruction of the liver, that later evolves to a range of hepatic and extra-hepatic complications. As time goes by, the infection develops making the symptoms even more serious and debilitating, which can eventually lead to death. Hence, the need arose to create a more effective and safe drug therapy, that would prevent the disease of reaching such severe stages.

For more than 20 years, therapy for the treatment of HCV infections was an association of Ribavirin and Interferon. Although it had been improved over the years, this therapeutic sustained numerous adverse effects and was not suitable for use in many subpopulations. Moreover its effectiveness was often not the ideal. Faced with this situation, a new group of drugs designated as direct antiviral drugs began to emerge in the 21st century. These drugs came to enable a specific action against HCV, safer and more effective than the therapeutic regime used to date. It is in this context that this document addresses the latest medicines to be approved for the treatment of hepatitis C.

The approval of the Grazeprevir-Elbasvir association in 2016, for the specific treatment of infections caused by genotypes 1 and 4, and later in 2017 with the approval of the associations of Glecaprevir-Pibrentasvir and Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir, represented the achievement of a historical hallmark in the treatment of Hepatitis C.

These novel therapeutic regimens are characterized by their high efficacy, against all genotypes of the virus, as well as their low rates of adverse effects. As a result we have witnessed a remarkable increase in therapeutical options, which can be used to treat more heterogeneous patient subpopulations.

Keywords: Hepatitis C, virus, treatment, Grazeprevir, Elbasvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir

I. Introdução

A hepatite C, conhecida durante vários anos sob a designação de hepatite não A e não B, tem por base uma inflamação do fígado provocada por um vírus, que vai evoluindo de forma progressiva e silenciosa para complicações mais graves e incapacitantes. Apelidada por muitos de “Epidemia Silenciosa” a hepatite C é a causa principal de doença hepática, cancro hepático ou transplante hepático a nível global, representando assim um enorme encargo para os doentes, as suas famílias e sistemas de saúde.

Estima-se que uma percentagem considerável da população mundial, cerca de 3%, tenha hepatite C crónica. A hepatite C transmite-se principalmente pelo contato direto com sangue contaminado, sendo mais comum em pessoas que tenham comportamentos de risco, como a partilha de seringas e de objetos cortantes contaminados e relações sexuais não protegidas, o que justifica o facto de muitos doentes estarem também co infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

Desde a sua identificação, em 1989, e até há bem pouco tempo que o arsenal terapêutico disponível para o tratamento das infeções por VHC era de certa forma limitado. Baseando-se essencialmente na terapia de associação entre a Ribavirina e o Interferão (IFN), que perdurou por mais de 20 anos como tratamento de eleição, apesar de apresentar uma toxicidade considerável. Felizmente nos últimos anos, devido à melhor compreensão do ciclo de vida do vírus da hepatite C e naturalmente aos mais recentes avanços científicos, surgiram novos medicamentos que vieram complementar o portefólio de medicamentos disponíveis para o tratamento da hepatite C crónica.

A presente monografia tem como objetivo apresentar uma descrição da hepatite C, fazendo a distinção entre as várias fases da doença. É também apresentada uma breve descrição do agente etiológico da hepatite C, abordando o seu ciclo de vida e exaltando a importância da sua compreensão como ferramenta fundamental na conceção de novas soluções terapêuticas. São ainda expostas diversas formas de diagnóstico, como as técnicas de serologia (deteção de anticorpos e antigénios) e testes de deteção de ácido ribonucleico, referindo quais os mais utilizados na atualidade. Neste documento é também descrito o tratamento clássico com Ribavirina e IFN, exposto o seu mecanismo de ação e efeitos adversos.

Paralelamente, faz-se uma abordagem aos mais recentes avanços terapêuticos do tratamento da hepatite C, onde são descritos os três últimos medicamentos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento. Nesta descrição, referem-se também os respetivos dados de

eficácia, obtidos em ensaios clínicos de fase II e fase III assim como os efeitos adversos mais comuns.

2. Epidemiologia

A hepatite C é uma doença que afeta mais de 170 milhões de pessoas a nível mundial¹, sendo que a grande maioria destes doentes, após infeção aguda tem um risco aumentado, 85-90%, de vir a desenvolver uma infeção crónica².

Em Portugal estima-se que cerca de 1-1,5% da população se encontre infetada o que se traduz em cerca de 100.000 a 150.000 doentes infetados pelo VHC, e que apenas uma ínfima parte destes esteja diagnosticada³.

O impacto da hepatite C é difícil de minimizar; contribui para cerca de 25% a 40% de todas as doenças crónicas ao nível do fígado e até 40% de todos os doentes submetidos a transplante hepático.

A variabilidade genética do VHC é um fator preponderante na sua patogenicidade e influencia bastante a resposta a fármacos antivirais. Como consequência da sua grande heterogeneidade genética e tendo por base a filogenética e a análise de sequências genómicas o VHC foi categorizado em 7 genótipos, que variam entre si em cerca de 30% na sua sequência nucleotídica, e dentro destes foram ainda atribuídos vários subtipos (a, b, ..., w) de maneira a justificar uma variação ainda mais pequena dentro do próprio genótipo (~20%)⁴.

Globalmente, o genótipo tipo 1 do VHC é o que predomina sendo este a principal causa de hepatite C. Estima-se que cerca de 83,4 milhões de infeções (46,2%) sejam causadas por este genótipo⁵, que apresenta uma distribuição relativamente vasta pelo globo terrestre, sendo que o maior número de casos registados foi no Sudeste Asiático, e é também o que prevalece na Europa e Estados Unidos da América.

O genótipo 3 é o segundo mais comum no mundo, estimando-se que seja a causa de 54,3 milhões de infeções (30,1%), prevalece sobretudo na África Ocidental e na Escandinávia. Genótipos tipo 2, 4 e 6 são responsáveis pela maior parte dos restantes casos de infeções registadas por VHC a nível mundial, estimando-se que infetem 16,5 (9,1%), 15,0 (8,3%) e 9,8 (5,4%) milhões de pessoas, respetivamente.

O Sudeste asiático regista o maior número de casos de infeções pelos genótipos 2 e 6, enquanto no Norte de África e Médio Oriente a situação é idêntica para o genótipo 4. Por outro lado, o genótipo 5 é o responsável pelo menor número de casos relacionados com a infeção pelo VHC, estimando-se um valor próximo de 1,4 milhões de pessoas infetadas o que

representa menos de 1% de todos os casos de VHC no mundo. Este genótipo é endêmico do Sudeste da África subsariana.

Recentemente foi descoberto um sétimo genótipo em doentes da África Central, mas para já este genótipo não aparenta ser, clinicamente, relevante.

Tabela 1. Estimativas globais da sero prevalência do VHC atribuídas a cada genótipo⁵.

WHO GBD Region	Genotype 1		Genotype 2		Genotype 3		Genotype 4		Genotype 5		Genotype 6		Regional HCV
	N (thousands)	%	N (thousands)	%	N (thousands)	%	N (thousands)	%	N (thousands)	%	N (thousands)	%	Seroprevalence Totals* (thousands)
Andean Latin America	1,003	90.9	17	1.5	83	7.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1,103
Australasia	388	54.2	34	4.7	280	39.2	9	1.3	0	0.0	3	0.5	715
Caribbean	450	92.6	15	3.2	17	3.5	4	0.8	0	0.0	0	0.0	486
Central Asia	2,100	66.6	148	4.7	906	28.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3,155
Central Europe	1,548	89.2	1	0.1	164	9.4	22	1.3	0	0.0	0	0.0	1,736
Central Latin America	2,796	71.7	754	19.3	330	8.5	16	0.4	2	0.0	0	0.0	3,899
Central sub-Saharan Africa	37	1.7	17	0.8	0	0.0	2,145	97.6	0	0.0	0	0.0	2,198
East Asia	32,082	58.0	8,444	15.3	5,762	10.4	40	0.1	0	0.0	8,982	16.2	55,311
Eastern Europe	4,023	65.1	270	4.4	1,881	30.4	6	0.1	0	0.0	0	0.0	6,181
Eastern sub-Saharan Africa	1,187	37.3	294	9.2	288	9.1	978	30.7	436	13.7	0	0.0	3,183
High-income Asia Pacific	1,926	74.9	629	24.5	15	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2,571
High-income North America	3,595	75.8	567	12.0	492	10.4	55	1.2	6	0.1	26	0.6	4,742
North Africa and Middle East	3,808	27.3	115	0.8	884	6.3	9,118	65.3	47	0.3	0	0.0	13,971
South Asia	12,889	23.2	1,333	2.4	39,706	71.6	1,413	2.5	80	0.1	55	0.1	55,475
Southeast Asia	4,910	57.0	1,572	18.2	1,331	15.4	77	0.9	0	0.0	729	8.5	8,619
Southern Latin America	876	87.0	58	5.7	65	6.5	5	0.5	4	0.4	0	0.0	1,008
Southern sub-Saharan Africa	399	26.5	18	1.2	107	7.1	98	6.5	887	58.8	0	0.0	1,508
Tropical Latin America	1,802	69.3	89	3.4	699	26.9	7	0.3	3	0.1	0	0.0	2,600
Western Europe	3,169	59.0	583	10.8	1,332	24.8	262	4.9	26	0.5	2	0.0	5,374
Western sub-Saharan Africa	4,427	65.7	1,550	23.0	0	0.0	761	11.3	5	0.1	0	0.0	6,743
Totals (excludes Oceania)	83,413.4	46.2	16,509.0	9.1	54,345.0	30.1	15,014.5	8.3	1,496.3	0.8	9,798.6	5.4	180,576.8

3. Hepatite C

3.1 Hepatite aguda e crónica

A hepatite apresenta duas formas clínicas; a fase aguda e a fase crónica.

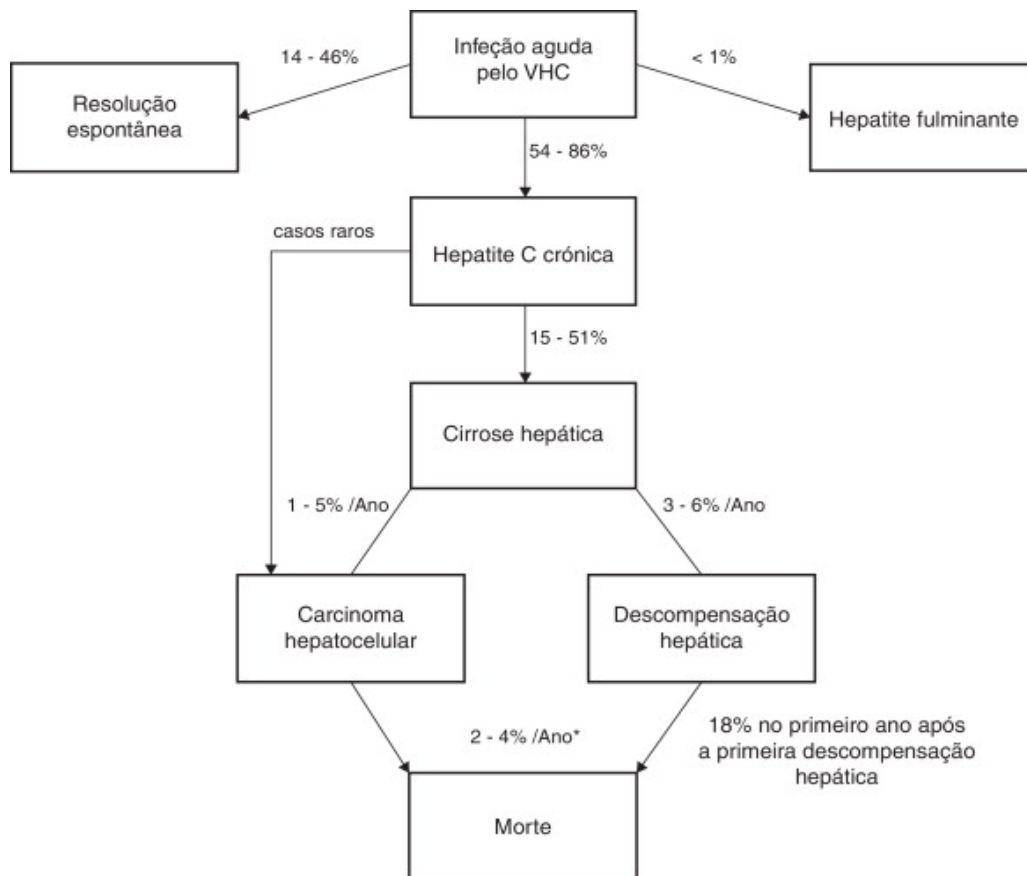
Durante a fase aguda a maioria dos doentes permanecem assintomáticos o que justifica a ausência de diagnóstico em grande parte dos casos. Esta fase é geralmente autolimitada, sucedendo-se a erradicação espontânea do vírus. No entanto, uma percentagem considerável de doentes adultos (54-86%) experienciam uma evolução para doença crónica. Infelizmente uma vez estabelecida a hepatite C crónica, a erradicação espontânea do VHC raramente ocorre e a doença progride afetando maioritariamente o fígado originando lesão celular, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, constituindo uma das causas mais comuns de transplante hepático em países desenvolvidos.

É estimado que cerca de 20% dos doentes com hepatite C crónica desenvolvem cirrose hepática após 20 a 30 anos de exposição a esta infeção. Naturalmente que o desenvolvimento para este estado é influenciado por vários cofatores como o consumo de álcool, idade, diabetes, coinfeção por VIH e/ou outros vírus hepatotrópicos. Também a variabilidade genética do vírus desempenha um papel fulcral estando a gravidade e a rapidez com que a doença evolui, diretamente, relacionada com o genótipo do vírus causador.

A cirrose hepática pode ser subdividida em duas fases: uma de doença compensada e outra mais tardia de descompensação que é quando surgem complicações associadas à hipertensão portal e/ou insuficiência hepática (icterícia, ascite, encefalopatia hepática, rotura de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, sepsis).

Estima-se que 3-6% de doentes por ano com cirrose hepática compensada sofram uma descompensação (figura 1). Após a primeira descompensação, a percentagem de mortalidade aumenta consideravelmente (18%), sendo que a taxa de sobrevivência a 5 anos passa a 50%. Como foi referido, o VHC pode causar carcinoma hepatocelular (CHC). É um vírus com potencial oncogénico, associado a 25-30% dos casos de CHC a nível mundial.

Na Europa esta percentagem oscila entre 40-70% e em Portugal estima-se que 50% dos casos de morte por CHC tenham como origem o Vírus da hepatite C. É de referir que a maioria dos casos de CHC (80%), ocorre em doentes com cirrose, especialmente naqueles que já apresentam fibrose avançada. O risco de desenvolvimento de CHC nestes doentes anda à volta de 1-5% por ano. Após diagnóstico de CHC, o risco de mortalidade no primeiro ano é de 33%, e tende a aumentar nos anos seguintes.



* em doentes com cirrose hepática

Figura 1. Evolução fisiopatológica da hepatite C³.

A transmissão do VHC ocorre essencialmente pela exposição a sangue infetado⁶, através da via sexual e raramente por transmissão vertical.

A hepatite C é uma patologia que apresenta alguma especificidade para as células do fígado nomeadamente, hepatócitos, no entanto também pode ter implicações como estar associada a desordens no metabolismo da glicose e de lipoproteínas. Na tabela seguinte estão enumeradas algumas das complicações extra-hepáticas graves que se registaram.

Tabela 2. Principais Manifestações extra-hepáticas em doentes com Hepatite C⁷.

Manifestações Imunológicas extra-hepáticas	Manifestações Inflamatórias extra-hepáticas
<ul style="list-style-type: none"> - Crioglobulinémia - Artralgia/Mialgia - Síndrome de Sjogren - Poliartrite Nodosa - Linfoma Não Hodgkin - Paraproteinémia - Produção de autoanticorpos - Trombocitopenia Primária Imune 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 - Resistência à insulina - Insuficiência Renal - Fadiga - Depressão - Fibromialgia - Problemas cardiovasculares

3.2 Vírus da Hepatite C

O agente etiológico causador da hepatite C é um Vírus. O VHC pertence à família *Flaviviridae* e ao género *Hepacivirus*; é esférico, com cerca de 55nm de diâmetro, possui um envelope, composto por uma bicamada lipídica na qual estão sustentadas duas ou mais proteínas de envelope (E1 e E2). O envelope engloba uma nucleocapside, que por sua vez é composta por milhares de cópias de pequenas proteínas básicas (intituladas de proteínas do *core*) e o genoma. O genoma do VHC contém uma única cadeia de ARN de polaridade positiva, com cerca de 9500 (9,5kb) nucleótidos. Este genoma é composto por uma *open reading frame* (ORF), que codifica uma poliproteína de 3000 aminoácidos, e por duas regiões nas extremidades a 5'-NCR (Regiões Não Codificantes) e a 3'-NCR. Estas regiões não codificantes, nomeadamente a 5'-NCR, apesar de não originarem proteínas, estão diretamente envolvidas na replicação, uma vez que ativam o início da tradução⁸.

A poliproteína formada, sofre posteriormente uma serie de segmentações, por intermédio de proteases virais e celulares, de que resultam 10 produtos proteicos (figura 2)⁹. Estes subdividem-se em proteínas estruturais, nomeadamente a proteína C (capside), E1 e E2 (glicoproteínas do envelope); péptido 7 (P7) e proteínas não estruturais (NS) de que são exemplo a NS2, NS3-NS4A, NS4B, NS5A e NS5B.

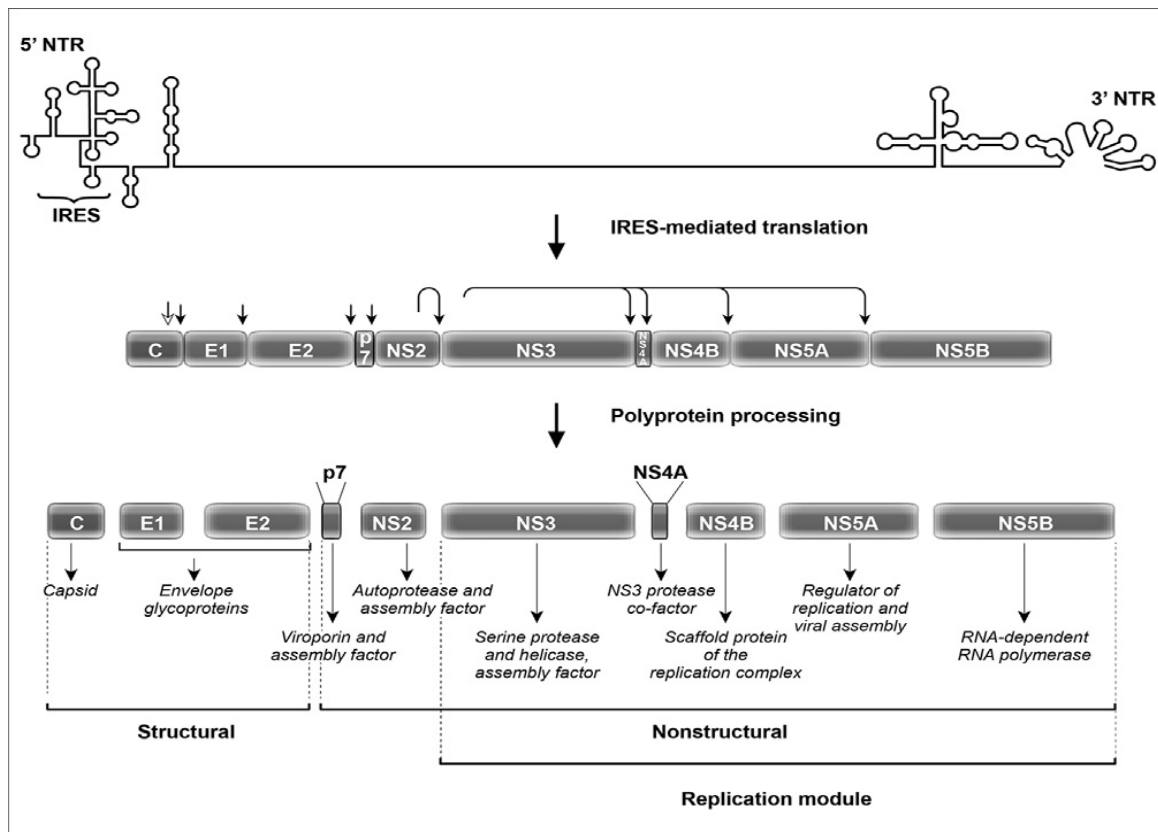


Figura 2. Representação esquemática do genoma do VHC. Os locais de clivagem pelas proteases celulares e virais estão assinalados por meio de setas¹⁰.

3.3 Ciclo de vida

O ciclo de vida do VHC é complexo e ainda não se encontra completamente compreendido, no entanto já muito se conhece acerca da patogênese, o que tem potenciado o desenvolvimento de novos fármacos. É importante ter a percepção de que é nas sucessivas etapas do ciclo de vida do VHC que emergem potenciais alvos terapêuticos; o ciclo de vida do VHC é constituído por uma série de fases: ligação do vírus e entrada na célula, libertação do genoma viral para o citoplasma, tradução e processamento da poliproteína formada, replicação de ARN, agregação, maturação e libertação da partícula viral.

A entrada viral no organismo do hospedeiro tem um papel fulcral no que toca ao tropismo hepático do VHC. Durante a infeção primária, as partículas do VHC são transportadas na corrente sanguínea e estão em contacto com a superfície basal/lateral dos hepatócitos o que permite ao vírus interagir com certos fatores e recetores de ligação presentes na superfície das células. A interação do VHC, no sangue, com as lipoproteínas humanas pode também contribuir para a proteção do vírus ajudando-o a escapar ao sistema imunitário. A associação das glicoproteínas do VHC com as apolipoproteínas desempenha assim um papel determinante na entrada do vírus.

A ligação do vírus às células do organismo consegue-se numa fase inicial, através de sucessivas interações com os recetores presentes na superfície das células, nomeadamente Glucosaminoglicanos e recetores das LDL (GAGs e LDLR), que num organismo saudável modulam o metabolismo lipoproteico¹¹.

A deslocação do VHC para dentro da célula é um processo de endocitose mediado pela clatrina, que resulta da interação das glicoproteínas de envelope com os recetores presentes na superfície do hepatócito. Posteriormente, dá-se a fusão do envelope viral com a membrana de um endossoma sendo o genoma do VHC libertado no citosol onde é diretamente traduzido de maneira a produzir proteínas virais e a iniciar a replicação viral. Ao contrário de outros vírus, o VHC não se integra no genoma humano.

Paralelamente à infeção de células saudáveis pelo vírus, verificou-se também no fígado de doentes já infetados a transmissão direta do VHC, célula a célula, sendo a propagação do vírus de uma célula infetada para a célula adjacente a via primária de transmissão interna. Esta transmissão direta pode, hipoteticamente, tratar-se de mais uma estratégia do vírus para evitar a resposta imunitária do hospedeiro¹².

3.4 Tradução e replicação de ARN do VHC

A tradução do ARN viral começa com o auxílio de compostos celulares. Como foi mencionado anteriormente, o genoma do VHC contém uma *Open Reading Frame* delimitada por duas regiões que não são traduzidas. Estas últimas contêm elementos de ARN cruciais para a transcrição e replicação viral. A informação contida no genoma é então utilizada para dar origem à poliproteína, com recurso aos ribossomas da célula hospedeira.

Após a tradução e segmentação da poliproteína, as proteínas do VHC são associadas com membranas oriundas do retículo endoplasmático, promovendo rearranjos na sua estrutura, que acabam por dar origem a um complexo específico onde se vai processar a replicação de ARN viral¹³.

As proteínas NS3/4A, NS4B, NS5A e NS5B operando de forma organizada e coordenada são os verdadeiros motores de toda a replicação viral, que replicam várias cadeias de ARN positivo tendo como molde uma cadeia negativa intermediária. A proteína NS5B funciona como uma polimerase viral ARN dependente (RdRp) sendo ela a enzima chave da síntese ARN. As emergentes cadeias de ARN, a partir deste momento podem seguir duas vias distintas: ou são posteriormente traduzidas de maneira a continuarem a servir de molde a proteínas virais ou

são alvos de uma interação com as proteínas do core, que tem como objetivo a formação de uma nova partícula viral num processo mediado pelas proteínas não estruturais.

Após montagem da partícula viral dá-se a excreção do virião pela via secretora, nesta última fase o VHC está dependente do p7 para neutralizar os compartimentos acídicos desta via.

3.5 Genótipos

A variabilidade genética do VHC é um fator de grande importância quando comparado com outros vírus, como p.e. o HIV e VHB. Como foi supramencionado, o VHC foi agrupado em 7 genótipos distintos e num número diverso de subtipos. Apesar das características sintomáticas da doença serem geralmente semelhantes na infeção por qualquer um dos genótipos, o genótipo 3 está associado a um risco acrescido de esteatose hepática, carcinoma hepatocelular e de progressão para doença hepática assim como uma maior resistência à terapêutica.

Por motivos que ainda não são conhecidos a terapia medicamentosa com base no IFN chegou a atingir RVS de quase 80%, para os genótipos 2 e 3, mas de apenas 50% para doentes infetados pelo genótipo 1 e 4. Os genótipos 5 e 6 tiveram respostas intermédias.

A variabilidade genotípica revela-se assim um fator fulcral nesta nova era de medicamentos antivirais de ação direta. A título de exemplo, temos a primeira geração de inibidores da protease NS3-NS4A, o Telaprevir e o Boceprevir, que foram aprovados em 2011 única e exclusivamente para o tratamento do genótipo 1. Esta escolha seletiva do genótipo 1 como alvo prioritário tem a ver com o facto de este ser o genótipo com maior prevalência em países desenvolvidos¹⁴.

4. Diagnóstico

A identificação de infeções causadas pelo VHC no âmbito da serologia baseia-se na deteção de anticorpos anti-VHC do tipo IgG, usando ensaios Imuno-enzimáticos (EIA), ensaios Immunoblot e mais recentemente testes rápidos que utilizam uma técnica Immunocromatográfica, contudo nenhum dos testes mencionados tem capacidade para distinguir entre uma infeção resolvida ou ativa. Neste contexto, emergiram novos ensaios que pesquisam o genoma do vírus, que detetam a presença de ARN de VHC e conseguem precisar uma infeção ativa; mas, são mais dispendiosos e necessitam de pessoal especializado, não sendo realizados em grande parte dos laboratórios de rotina.

Atualmente as duas guidelines principais (EASL e CDC) recomendam uma conjugação destes dois testes: detecção de anticorpos anti-VHC com posterior pesquisa de ARN-VHC¹⁵. No decorrer de uma infecção também são aconselhados outro tipo de métodos, nomeadamente, a identificação do genótipo em causa assim como a determinação quantitativa da carga viral. Estes últimos são de extrema importância e utilidade, se não mesmo obrigatórios, quando chega a altura de escolher o tratamento mais adequado e controlar a sua eficácia.

4.1 Serologia

4.1.1 Detecção de anticorpos

Estão atualmente disponíveis ensaios imunológicos de terceira geração, que utilizando antígenos que mimetizam as proteínas do *Core*, e as proteínas não estruturais (NS3, NS4 e NS5) conseguiram reduzir o período janela em cerca de 5 semanas quando comparado com os testes de 1ª e 2ª geração. Possibilitam assim uma detecção de anticorpos anti-VHC, 10 semanas após infecção pelo vírus. A especificidade de diagnóstico destes ensaios ultrapassa os 99%¹⁶.

Apesar da excelente sensibilidade e especificidade dos ensaios imuno-enzimáticos de terceira geração, o tempo de espera para a obtenção de resultados é superior a 24 horas, o que impossibilita a entrega dos resultados ao doente no imediato.

Foram desenvolvidos testes rápidos, desenhados de maneira a não necessitarem de material específico nem de pessoal especializado, que geram resultados dentro de uma hora. Estes testes rápidos têm por base antígenos recombinantes das proteínas do *Core*, e proteínas não estruturais (NS3, NS4 e NS5), utilizando um método imunocromatográfico e apresentam uma elevada especificidade (>99%) e uma sensibilidade que varia entre 86% e 99%.

4.1.2 Detecção de antígenos

Adicionalmente aos métodos que pesquisam anticorpos, foram também desenvolvidos testes imunológicos com a capacidade de detetar apenas os antígenos do *Core* do VHC. Estão disponíveis testes automatizados baseados no princípio da quimioluminescência, com a sensibilidade e especificidade de 80%-99% e 96-99%, respetivamente. Estes ensaios são mais fáceis de manusear e têm um custo menor do que os testes moleculares.

A quantificação do antígeno das proteínas do *Core* do VHC demonstrou ter uma boa correlação com os valores de ARN, em todos os genótipos.

Além disso, uma vez que são capazes de detetar os antígenos presentes nas proteínas do Core do vírus, podem ser usados para confirmar estados de infecção aguda e monitorizar a resposta do VHC à terapêutica utilizada. O limite de deteção varia de acordo com o genótipo em causa (500-3000 UI/mL) o que representa a limitação deste teste; no entanto, mesmo tendo em conta esta restrição, são uma opção viável em laboratórios onde os testes moleculares não possam ser realizados.

4.2 Deteção de ARN do VHC

O ARN do vírus da hepatite C é detetável no plasma e no soro sanguíneo uma semana após infecção e cerca de um mês antes do aparecimento dos anticorpos anti-VHC, o que indica que a replicação viral está a acontecer.

Atualmente, os testes moleculares são efetuados tendo por base o método de PCR.

Estes métodos têm a capacidade de detetar concentrações tão pequenas como 5 IU/mL de ARN presente no plasma/soro e apresentam uma especificidade que ronda os 99% para todos os 6 genótipos do VHC, sendo o ponto chave da identificação do genótipo a sequenciação da região da proteína NS5B. A identificação do genótipo deste vírus baseia-se nas metodologias de sequenciação direta, hibridização reversa com recurso a sondas de oligonucleótidos específicos do genótipo e análise de polimorfismo por RFLP.

Para efeitos de quantificação de ARN que serviu para a elaboração das taxas de tratamento dos ensaios clínicos referidos neste documento, foram utilizados: o teste COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan VHC da Roche com um limite inferior de quantificação (LIQ) de 15 UI/ml, exceto para os ensaios SURVEYOR-1 e SURVEYOR-2 que utilizaram o ensaio em tempo real da transcriptase reversa PCR (RT-PCR) COBAS TaqMan da Roche com um LIQ de 25 UI/ml¹⁷.

A quantificação de ARN do VHC é essencial para saber se a infecção está ativa, ou seja, se há replicação viral. Estas quantificações devem ser feitas no início, durante e no fim do tratamento. Servem também para detetar eventuais reaparecimentos do vírus após terminado o tratamento, por exemplo 12 ou 24 semanas depois. Caso se verifique a ausência de replicação viral 3 ou 6 meses depois de um doente ter sido submetido a tratamento, isso é indicativo de que o indivíduo está curado.

5. Tratamento

Os mais recentes progressos científicos têm auxiliado na compreensão do VHC o que muito tem contribuído para a criação e desenvolvimento de novos portefólios de compostos antivirais.

O objetivo final da terapêutica antiviral para a hepatite C é o de atingir valores de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) que rondem os 100%, significando que a hepatite C foi curada prevenindo-se assim o aparecimento de todas as complicações hepáticas e extra-hepáticas que lhe estão normalmente associadas. A RVS define-se em níveis indetetáveis de ARN viral ao fim de 12 (RVS12) ou 24 semanas (RVS24) após final do tratamento.

Por mais de duas décadas o tratamento com Interferão foi a base para o tratamento da infeção pelo VHC. Este tratamento foi ligeiramente melhorado, conseguindo-se atingir melhores RVS, primeiro pela adição de Ribavirina em 1998 e mais tarde, em 2001-2002, com a conjugação da molécula de Interferão com o Polietilenoglicol.

Mais recentemente, a introdução de terapias sem Interferão permitiu uma melhoria substancial, nomeadamente, no que toca à efetividade e à segurança quando comparada com o antigo regime terapêutico que tinha por base a combinação de Ribavirina e Interferão.

Hoje em dia, existem várias opções disponíveis no mercado pelo que a escolha da terapia adequada vai depender de vários fatores chave, incluindo o genótipo em causa, a presença de cirrose, o custo, possíveis interações medicamentosas e da identificação de populações que apresentem necessidades especiais (doentes coinfectados com HIV, que padeçam de insuficiência renal ou que tenham recebido transplante hepático).

5.1 Tratamento clássico (RBV/PEG-IFN)

A Ribavirina é um agente viral de largo espectro de ação contra vírus que possuam genoma de ARN e ADN; é um análogo da guanosina e foi descoberto na década de 70 por Witkowski, mas só a partir de 1990 começou a ser utilizado para o tratamento da hepatite C. Numa primeira fase foi usada em regime de monoterapia, e não surtiu os efeitos desejados; posteriormente, em regime de combinação com o Interferão atingiu resultados clínicos mais favoráveis.

A sua atividade antiviral deve-se a uma combinação de diversos mecanismos que ocorrem dentro das células: inibição direta da replicação de ARN, efeito mutagénico, inibição da IMPDH, e imunomodulação¹⁸.

A Ribavirina dentro das células é fosforilada a Ribavirina mono-, di- e tri-fosfatada (RMP, RDP e RTP, respetivamente). A RTP, que funciona como um análogo do trifosfato de guanosina é incorporada nas cadeias de ARN durante a replicação pelas ARN polimerases virais. Esta incorporação errada pode inibir a adição de mais aminoácidos à cadeia de RNA e em casos extremos pode mesmo terminar a replicação. Paralelamente a Ribavirina demonstrou ter a capacidade de inibir a atividade de muitas polimerases virais. Contudo, com o VHC, para que isto aconteça são necessárias concentrações entre os 40-150mM¹⁹, sendo que estes valores são muito superiores aos que se atingem clinicamente. No entanto é estimado que, *in vivo*, a inibição direta da atividade da polimerase viral, represente apenas uma pequena parte do efeito antiviral da RBV.

Os vírus que apresentam o seu genoma sob a forma de ARN normalmente existem como quasiespecies. Este termo significa que os genomas destes vírus apresentam ligeiras alterações, não sendo assim 100% iguais uns aos outros. As quasiespecies são o resultado de uma replicação viral elevada que está suscetível a erros por parte da polimerase viral.

A existência destas quasiespecies confere ao vírus uma certa diversidade que contribui para que este resista às terapias medicamentosas e escape a resposta imunitária específica do organismo. No entanto, se a percentagem de erro durante a replicação ultrapassarem um certo limite, as quasiespecies, podem sofrer um erro demasiado grave que resultará numa destruição de informação genética²⁰. A Ribavirina tem a capacidade de aumentar a percentagem de erro durante a replicação viral, ao incorporar-se no local da GTP, aquando a formação de novas cadeias de ARN. Contudo, mesmo que a taxa de mutações induzidas pela Ribavirina não seja suficiente para causar um erro *major* que leve a destruição do vírus, a Ribavirina mostrou que ao produzir uma taxa de mutação mais elevada que o normal, consegue que se formem viriões defeituosos, que apesar de ativos apresentam as suas capacidades para se replicarem e infetar novas células comprometidas.

Outro dos mecanismos, é então a inibição da IMPDH, essencial à síntese de GTP, levando conseqüentemente à sua depleção intracelular. A diminuição dos níveis de GTP pode influenciar a replicação viral por dois mecanismos distintos: pode causar a inibição da replicação viral por não haver aporte energético suficiente para que se processe a síntese de ARN ou promover a incorporação de RTP ao invés da GTP, aumentando assim a probabilidade de erro durante a replicação (o que contribui para o efeito mutagénico da Ribavirina).

Vários estudos sugeriram também que a Ribavirina apresenta um efeito imunomodulatório sobre vários constituintes celulares do sistema imunitário. A Ribavirina mostrou ter a capacidade de induzir uma mudança no fenótipo das células T-helper de tipo 2 para tipo 1²¹.

Assim, ao estimular uma resposta imunitária essencialmente do tipo I, a RBV favorece preferencialmente uma resposta imunológica celular ao invés de uma resposta humoral, que seria baseada em anticorpos e à qual o VHC parece evadir com mais facilidade.

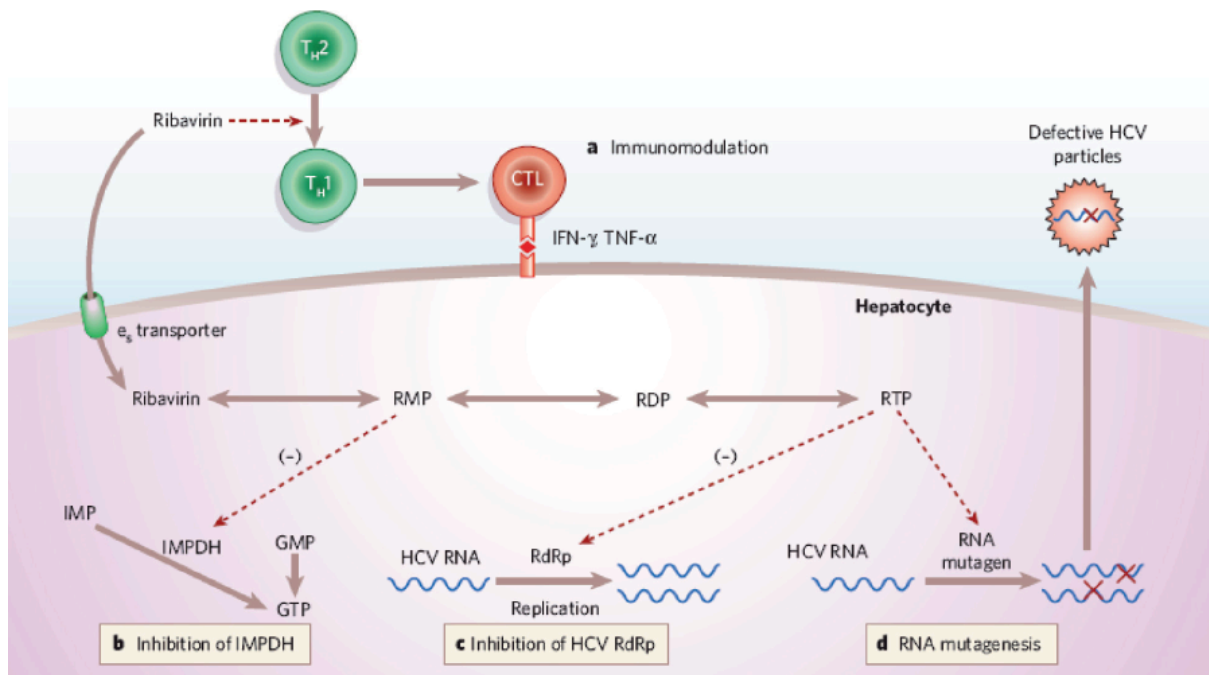


Figura 3. - Mecanismo proposto para o efeito antiviral da Ribavirina in-vivo. (a) Efeito imunomodulatório. (b) Inibição da enzima IMPDH que origina uma depleção de GTP (c) Inibição direta da replicação do VHC. (d) Efeito mutagênico que pode originar viriões defeituosos²².

A Ribavirina em regime de monoterapia não tem a capacidade de alcançar RVSs consideráveis. Por outro lado, a sua combinação com o Interferão permite alcançar tal objetivo. Este acontecimento sugere assim a ocorrência de interações sinérgicas entre os dois fármacos.

Os IFNs são glicoproteínas naturais produzidas pelas células do sistema imunitário como resposta a organismos infecciosos e/ou células tumorais. Estes são dotados de propriedades antivirais, anti-proliferativas, anti-tumorais e imunomoduladoras em vários órgãos e linhas celulares.

Resumidamente, a administração subcutânea de IFN desencadeia uma cascata de acontecimentos intracelulares, levando à síntese de novas proteínas que se acredita terem a capacidade de inibir a multiplicação de vírus dentro das células. A título de exemplo temos a proteína cinase RNA dependente (PKR) que inibe o início da tradução e a 2'5'oligoadenilato sintetase (OAS) que promove a degradação de ARN.

Como parte integrante do seu efeito imunomodulatório, o IFN-α estimula também a produção de células TH1 ao mesmo tempo que reduz a produção de células TH2. O efeito combinado

destas ações resulta na inibição da replicação viral e simultaneamente melhora a resposta imune específica do organismo através de estímulos imunomodulados pelo IFN.

No que diz respeito à segurança da associação RBV/PEG-IFN, este tratamento apresenta uma quantidade considerável de efeitos adversos com uma frequência significativa. A anemia hemolítica, que ocorria nas primeiras semanas de tratamento, foi a preocupação que levantou mais questões a nível de segurança uma vez que pode resultar na diminuição da função cardíaca ou no agravamento da doença cardíaca já existente (Tabela 3).

Tabela 3. Efeitos adversos mais comuns do tratamento em associação de RBV+ PEG-IFN registados durante ensaios clínicos ou já após comercialização²³.

Efeitos adversos muito frequentes (≥1/10)	<ul style="list-style-type: none">-Anemia, neutropenia-Fadiga, Síndrome tipo gripal, astenia-Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal-Cefaleias, Tonturas, Xerostomia-Anorexia, Diminuição de peso-Depressão, Ansiedade, Insónias-Alopecia, prurido, secura de pele, erupção cutânea-Infeção Viral, Faringite-Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética-Dispneia, tosse
--	--

5.2 Tratamento inovador

Em 2011, surge a primeira geração de fármacos antivirais de ação direta (AADs), com a aprovação para uso clínico dos inibidores da protease NS3/4A Boceprevir (Victrelis[®]) e do Telaprevir (Incivek[®]).

Ainda no mesmo ano, a terapia base de RBV/ PEG-IFN para o genótipo I do VHC foi melhorada com a adição de um destes novos fármacos de 1^a geração. Com a junção destes fármacos, quer o BOC quer o TVR, a % de cura de doentes com o genótipo I, aumentou para cerca de 65%-75%²⁴.

Posteriormente, no final de 2013, surgiram os medicamentos de ação antiviral direta de 2^a geração de que é exemplo o Sofosbuvir (Sovaldi[®]) com o qual se chegaram a obter RVS de 90%-100% e o Simeprevir que em combinação com o regime de RBV/PEG-IFN alcançou valores semelhantes.

Em Dezembro de 2014 foram pela primeira vez aprovados para uso clínico tratamentos completamente livres de IFN e desde aí a terapia com IFN veio a cair em desuso. Começam a emergir associações de AADs, como por exemplo Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Simeprevir/RBV e Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir que chegam a atingir valores de RVS entre 92-100% para o genótipo 1²⁵.

No último ano, entraram no mercado três associações de AADs que constituem os mais recentes avanços científicos que visam tratar esta patologia. Por essa mesma razão, serão abordados mais extensivamente.

5.2.1. Grazeprevir-Elbasvir (Zepatier®)

Zepatier® é uma associação de dose fixa de dois antivirais, o Grazeprevir (100mg), um inibidor da atividade proteolítica da protease recombinante NS3/4A dos genótipos 1a, 1b, 3 e 4a e Elbasvir (50mg) um inibidor da proteína NS5A²⁶. Este medicamento foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento em 2016 e o detentor da sua Autorização de Introdução no Mercado é a *Merck Sharp & Dohme Ltd*.

Relativamente, às características farmacocinéticas, ambos os constituintes apresentam uma elevada ligação as proteínas plasmáticas ($\geq 99\%$), sendo metabolizados pela CYP3A e excretados, maioritariamente, nas fezes²⁷.

Zepatier® foi aprovado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (genótipos 1 e 4) em doentes com ou sem cirrose compensada (apenas *Child-Pugh A*)²⁸. Zepatier® está ainda indicado para uso concomitante com Ribavirina em determinadas populações de doentes. O tratamento com este medicamento deve ter uma duração de 12 semanas para indivíduos infetados com o genótipo 1a, 1b e 4. Contudo, para indivíduos com níveis de ARN VHC de base superiores a 800.000 UI/mL e/ou que apresentem polimorfismos específicos da NS5A que reduzam a atividade do Elbasvir, deve ser equacionado um tratamento conjunto com a Ribavirina por um período de 16 semanas. A posologia deste medicamento é de um comprimido uma vez por dia.

Resultados

No sentido de comprovar a eficácia e segurança deste medicamento foram realizados vários Ensaios Clínicos patrocinados pela MERCK. Os dados aqui apresentados são retirados de três estudos clínicos: C-WORTHY, C-SALVAGE, ambos de fase 2, e C-EDGE um ensaio de fase

3. Estes estudos incluíram doentes infetados pelo VHC, com ou sem cirrose, que receberam uma dose fixa durante 12 ou 18 semanas de GZR e EBR, numa toma única diária, conjuntamente ou não com Ribavirina.

Dos 777 doentes estudados nestes 3 ensaios a RVS12 total foi em média de 95%, para doentes que nunca tinham sido tratados para a infeção por VHC e de 96% para doentes que já tinham sido submetidos a outro tipo de tratamento antiviral. Tendo por base a duração do tratamento, a percentagem de cura foi de 94% quando a duração do tratamento foi de 12 semanas e de 97% para 18 semanas de tratamento. De um modo geral as percentagens de cura foram similares em todos os subgrupos estudados, mesmo quando se alterava a duração do tratamento e/ou se adicionava Ribavirina ao regime terapêutico (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados de RVS12 por duração de tratamento, regime terapêutico ou ambos²⁹.

	Total (n/N, %)	Tratamento <i>naive</i> (n/N, %)	Tratados anteriormente (n/N, %)
Total (%)	737/777 (95)	537/568 (95)	200/209 (96)
Por duração do tratamento			
12 semanas	613/649 (94)	477/505 (94)	136/144 (94)
18 semanas	124/128 (97)	60/63 (95)	64/65 (98)
Por regime terapêutico			
Sem RBV	460/485 (95)	399/420 (95)	61/65 (94)
Com RBV	277/292 (95)	138/148 (93%)	139/144 (97)
Por duração do tratamento + regime			
GZR-EBR 12 semanas	400/422 (95)	370/389 (95)	30/33 (91)
GZR-EBR sem RBV 12 semanas	213/227 (94)	107/116 (92)	106/111 (96)
GZR-EBR 18 semanas	60/63 (95)	29/31 (94)	31/32 (97)
GZR-EBR com RBV 18 semanas	64/65 (99)	31/32 (97)	33/33(100)

Efeitos adversos

Em todos os estudos efetuados a combinação de Grazeprevir-Elbasvir com ou sem Ribavirina foi bem tolerada, mas os que experienciaram tratamento em conjunto com a Ribavirina registaram mais efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns foram fadiga (18%), cefaleias (20%), náuseas (8%) e astenia (4%). Num total de 484 doentes a percentagem de

indivíduos que descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos foi inferior a 1%²⁹.

Para além destas reações adversas foram também registados em doentes a tomar Zepatier[®] episódios frequentes de insónias, ansiedade, depressão, diarreias, obstipação, dor abdominal, prurido, alopecia e mialgias.

5.2.2 Glecaprevir-Pibrentasvir (Maviret[®])

Um dos mais recentes medicamentos para o tratamento da hepatite C crónica é o Maviret[®], uma combinação fixa de Glecaprevir e Pibrentasvir. O Maviret[®] foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento a 26 de Julho de 2017 através de um procedimento centralizado, o que significa que recebeu autorização de introdução do mercado válida para os 28 Estados Membros da União Europeia, assim como a Noruega, Islândia e Liechtenstein. Simultaneamente, outras Autoridades Regulamentares como a do Japão e a FDA dos Estados Unidos da América concederam processos de Aprovação Acelerada com o intuito de colocarem este medicamento no mercado o mais rápido possível.

O Maviret[®] é composto por 100mg de Glecaprevir e 40mg de Pibrentasvir, dois fármacos pan-genotípicos com ação antiviral direta que atuam especificamente em várias etapas críticas do ciclo de vida do VHC. O Glecaprevir é um inibidor da protease NS3/4A, enzima esta que é responsável pela clivagem proteolítica da poliproteína do VHC que é essencial à replicação viral³⁰. Apresenta um tempo de meia vida de entre 6 a 9 horas, a percentagem de ligação às proteínas plasmáticas é de 97,5% e a sua excreção é feita maioritariamente por via biliar.

O Pibrentasvir é um potente inibidor da proteína não estrutural NS5A que é uma peça essencial na regulação da replicação viral e na agregação do vírus³⁰. O mecanismo de ação deste composto foi caracterizado baseando-se na sua atividade antiviral em culturas celulares e em estudos de resistência ao fármaco. O Pibrentasvir apresenta um tempo de meia vida que varia entre 23 a 29 horas, liga-se praticamente na sua totalidade às proteínas plasmáticas (>99,9%) e é excretado por via biliar.

Este medicamento é inovador uma vez que é o primeiro medicamento a conseguir reduzir a duração do tratamento para um período de 8 semanas, pela sua elevada eficácia perante todos os genótipos (1-6), quer em doentes que nunca tenham sido tratados com antivirais quer em doentes que já tenham falhado o tratamento com PEG-IFN + RBV +/- SBV ou SBV + RBV e por se demonstrar como uma opção válida para o tratamento de doentes cujas opções terapêuticas sejam limitadas, como por exemplo, doentes com cirrose compensada,

insuficiência renal grave, incluindo aqueles que estão a fazer diálise, e os infetados com o genótipo 3.

O Maviret® é administrado numa toma única diária na dosagem de 300mg/120mg, em 3 comprimidos à refeição; durante 8 semanas para indivíduos sem cirrose que nunca tenham experienciado tratamento e 12 semanas para indivíduos com cirrose. Por outro lado, para doentes infetados com o genótipo 3 que já tenham sido submetidos, mas sem sucesso, ao tratamento antiviral com PEG-IFN + RBV +/- SBV ou SBV + RBV a duração do tratamento deve ser alargada para 16 semanas.

Resultados

Para comprovar a eficácia e segurança do Maviret® foram conduzidos vários ensaios clínicos que distinguem o tipo de genótipo, tipo de população avaliada e duração do tratamento. Os ensaios clínicos e os respetivos resultados estão sintetizados nas tabelas seguintes.

Tabela 5. Tabela ilustrativa dos ensaios clínicos realizados com Maviret®³¹.

Genótipo	Ensaio clínico	Descrição do estudo
Indivíduos TN e TE		
1	ENDURANCE -1	Maviret durante 8 semanas (n=351) ou 12 semanas (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 8 semanas (n=34)
2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) ou Placebo (n=100) durante 12 semanas
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (n=199) ou 12 semanas (n=25)
3	ENDURANCE-3	Maviret durante 8 semanas (n=157) ou 12 semanas (n=233) Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas ou 12 semanas ou 16 semanas
4,5,6	ENDURANCE -4	Maviret durante 12 semanas (n=121)
	SURVEYOR -1	Maviret durante 12 semanas (n=32)
	SURVEYOR -2	Maviret durante 8 semanas (n=58)
Indivíduos TN e TE com cirrose		
1,2,4,5,6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n=146)
3	SURVEYOR-2	Maviret durante 12 semanas
Indivíduos com doença renal crónica com ou sem cirrose		
1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n=104)

O objetivo final de todos os ensaios clínicos era atingir Resposta Viroológica Sustentada às 12 semanas após final do tratamento.

Os resultados seguintes são extrapolados dos ensaios ENDURANCE-I, -2, -4, SURVEYOR-I, -2 e EXPEDITION -I e -4. A tabela 6 ilustra a elevada eficácia da associação Glecaprevir-Pibrentasvir, contra todos os genótipos do VHC, em doentes com ou sem cirrose.

Tabela 6. Resultados de RVS12 para doentes que nunca tinham recebido qualquer tratamento e para doentes que já tinham sido tratados com PEG-IFN, Ribavirina e/ou Sofosbuvir infetados com os genótipos 1,2,4,5,6³¹.

	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 4	Genótipo 5	Genótipo 6
RVS12 em indivíduos sem cirrose					
8 semanas	99,0%(383/387)	98,0%(193/197)	93,5%(43/46)	100%(2/2)	90,0%(9/10)
Resultado de indivíduos sem RVS12					
FV sob tratamento	0,3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
Recaídas	0% (0/384)	1,0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
Outro	0,8% (3/387)	1,0% (2/197)	6,5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
RVS12 em indivíduos com cirrose					
12 semanas	97,0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100%(2/2)	100% (7/7)
Resultado de indivíduos sem RVS12					
FV sob tratamento	0% (0/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Recaídas	1,0% (0/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
Outro*	2,0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

*Outro inclui doentes com dados em falta e doentes que descontinuaram o tratamento antes de se atingir a supressão virológica.

As infeções pelo genótipo 3 representam cerca de 30% de todas as infeções por VHC a nível mundial. Comparando com outros genótipos, ao genótipo 3 está associado um maior risco de esteatose hepática e carcinoma hepatocelular e maior progressão de fibrose hepática. Para além disso nos doentes infetados pelo genótipo 3, em particular aqueles com cirrose, parece ser mais difícil que sejam curados com terapia antivírica de ação direta. As tabelas seguintes (tabelas 7 e 8) reúnem uma coletânea dos resultados de eficácia do Maviret® para doentes infetados com o genótipo 3 e respetivas sub-populações.

Tabela 7. RVS12 em doentes que nunca experimentaram qualquer tratamento prévio infetados com o genótipo 3 sem cirrose. (ENDURANCE-3)³¹.

	Maviret 8 semanas N=157	Maviret 12 semanas N=233
RVS	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)
Resultado de indivíduos sem RVS12		
FV sob tratamento	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)
Recaídas	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)
Outros	1,3% (2/157%)	3,0% (7/233)

Tabela 8. RVS12 em indivíduos infetados pelo genótipo 3 com ou sem Cirrose (SURVEYOER)³¹.

	Tratamento <i>naïve</i> com cirrose	Com experiência de tratamento (com ou sem cirrose)
	Maviret 12 semanas N=40	Maviret 16 semanas N=69
RVS	97,5% (39/40)	95,7 (66/69)
Resultado de indivíduos sem RVS12		
FV sob tratamento	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recaídas	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Outros	2,5% (1/40)	0% (0/69)
RVS pelo estado de cirrose		
Sem cirrose	-	95,5% (21/22)
Com Cirrose	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

Efeitos adversos

Como todos os medicamentos, o tratamento com Maviret[®] registou efeitos adversos onde as cefaleias e fadiga revelaram ser sintomas muito comuns ($\geq 1/10$) e náuseas, diarreias e astenia foram classificados como efeitos secundários comuns ($\geq 1/100 \leq 1/10$)³². Para além desses, foram ainda registados valores mais elevados de bilirrubina total em 1,3% dos doentes testados, que provavelmente estão relacionados com o facto de o Glecaprevir inibir os transportadores da bilirrubina e o seu metabolismo. É importante, referir que estes aumentos foram assintomáticos, transitórios e que ocorreram nas fases iniciais do tratamento. A segurança do Maviret[®] foi também avaliada em 104 doentes (EXPEDITION-4) com doença renal crónica e em doentes infetados com os genótipos 1, 2, 3, 4, 5, 6 com doença hepática compensada (com ou sem cirrose), de onde se conclui que o efeito adverso mais comum em doentes com insuficiência renal grave foi prurido (17%) e fadiga (12%).

5.2.3 Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir (Vosevi®)

Vosevi® é o mais recente medicamento a obter uma Autorização de Introdução de Mercado que lhe foi concedida pela Agência Europeia do Medicamento a 28 de julho de 2017. O titular de AIM é a *Gilead Sciences International Ltd.* Este medicamento é composto por uma associação de 400mg de Sofosbuvir, 100mg de Velpatasvir e 100mg de Voxilaprevir.

Vosevi® tem a particularidade de ser o primeiro medicamento com atividade pan-genotípica cuja forma farmacêutica é um único comprimido, devendo ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. O tratamento com Vosevi® tem uma duração recomendada de 12 semanas.

O Sofosbuvir é um fármaco análogo de nucleótidos com uma forte capacidade inibitória da polimerase NS5B viral do VHC. Este composto já tinha sido aprovado para o tratamento da infeção por VHC em uso de associação com outros antivirais. O SBV tem particular interesse na medida em que apresenta uma elevada eficácia aliada a baixos efeitos adversos e com baixa probabilidade de que se desenvolvam resistências. Simultaneamente, o facto de ser tomado numa toma única, num único comprimido, aumenta a adesão à terapêutica visto que muitos dos outros inibidores da NS5B necessitam de várias tomas diárias.

O Sofosbuvir, análogo do nucleótido Uridina, é na verdade um prófarmaco que necessita de ser ativado dentro das células para passar à sua forma farmacologicamente ativa, o nucleosídeo trifosfatado GS-461203. As enzimas necessárias à fosforilação do SBV estão presentes nas células hepáticas do organismo humano, o que explica que o SBV só passe à sua forma ativa, após sofrer o efeito de primeira passagem no local de ação desejado, o fígado³³. Uma vez ativado, este análogo vai mimetizar, in vivo, o nucleótido e bloquear competitivamente a polimerase NS5B, inibindo assim a síntese de novo ARN viral. Posteriormente, a sua desfosforilação resulta na formação do metabolito nucleosídeo Gs-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e que não possui qualquer atividade contra o VHC.

Uma vez que o local catalítico da polimerase é extremamente conservado e idêntico ao longo dos vários genótipos, é justificada por este fenómeno a eficácia pan-genotípica do SBV para os 6 genótipos do VHC.

O Velpatasvir atua pela inibição da proteína NS5A do VHC, esta proteína é fundamental para os processos de replicação viral e agregação de viriões do VHC³⁴.

O Voxilaprevir é um inibidor reversível pan-genotípico que atua sobre a protéase NS3/4A do VHC. As características farmacocinéticas dos compostos ativos presentes neste medicamento estão sintetizadas na tabela 9.

Tabela 9. Características Farmacocinéticas dos constituintes de Vosevi®.

	Sofosbuvir	Velpatasvir	Voxilaprevir
Tmax(h)	2	4	4
Influência dos alimentos	↑ 64% a 144%	↑ 40% - 166%	↑ 112%-435%
% ligação. p. p.	61-65	>99	>99
Metabolismo	Catepsina A Carboxilesterase I HINTI	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4	CYP3A4
Principal via de excreção	SFB: metabolismo GS-331007: filtração glomerular e secreção tubular ativa	Excreção biliar	Excreção biliar
T1/2 (h)	SBV: 0,5 GS-331007: 29	17	33
% de dose excretada na urina	80	0,4	0
% de dose excretada nas fezes	14	94	94

Resultados

A eficácia deste medicamento foi avaliada em 4 ensaios clínicos de fase 3; dois estudos em doentes que já tinham recebido tratamento prévio com AAD e dois estudos em doentes que não tinham recebido qualquer tratamento prévio com AAD. Nestes ensaios os doentes tinham sido infetados pelos genótipos 1 a 6 do VHC com ou sem cirrose compensada.

O ensaio POLARIS-1 foi um estudo randomizado, de dupla ocultação, realizado em doentes que já tinham sido tratados com um inibidor da proteína NS5A. Os inibidores que tinham sido usados eram o Ledipasvir e o Daclatasvir. Envolveu um total de 415 doentes infetados por todos os genótipos que receberam tratamento com Vosive® ou um placebo durante 12 semanas³⁵.

O ensaio POLARIS-2 que envolveu doentes infetados com todos os genótipos do VHC com ou sem cirrose, exceto doentes cirróticos infetados pelo genótipo 3. Este ensaio foi desenhado para testar a não inferioridade de um tratamento de 8 semanas com Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir comparativamente a um tratamento de 12 semanas com Sofosbuvir-Velpatasvir.

POLARIS-3 foi um ensaio clínico randomizado, aberto, que envolveu 209 doentes, que comparava a eficácia do tratamento com Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir durante 8 semanas *versus* o tratamento com Sofosbuvir-Velpatasvir durante 12 semanas, em doentes infetados com o genótipo 3 e com cirrose.

Por último, o ensaio POLARIS-4 foi à semelhança dos outros um estudo randomizado, aberto, que comparava a eficácia do tratamento com Vosevi[®] versus um tratamento com Sofobusvir-Velpatasvir, ambos durante 12 semanas. Este ensaio envolveu um total de 333 doentes infetados por todos os genótipos, que já tinham experimentado previamente terapia com outros AAD, exceto inibidores da proteína NS5A, sendo que uma grande maioria (85%) destes doentes já haviam sido tratados, sem sucesso, com Sofosbuvir.

O gráfico seguinte sintetiza os resultados das Respostas Viroológicas Sustentadas após 12 semanas do final do tratamento.

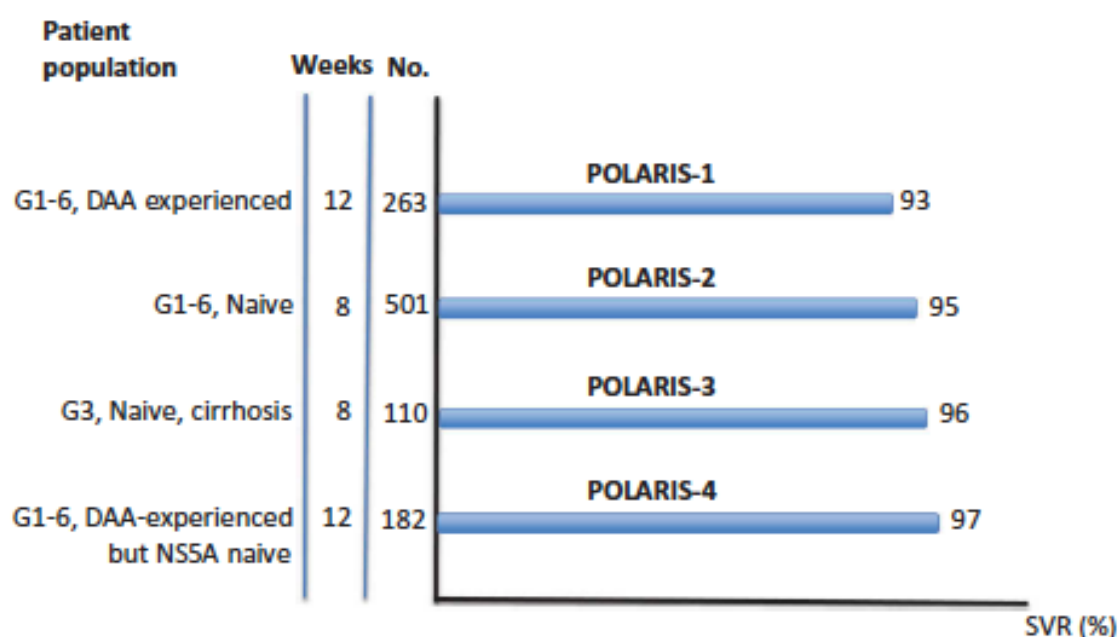


Figura 4. Resultados da eficácia, expresso em RVS, do tratamento com Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir nos Ensaios Clínicos POLARIS de fase 3³⁵.

Dos dados apresentados conclui-se que este medicamento se revelou extremamente eficaz não só contra todos os genótipos do vírus, mas também como nas mais variadas subpopulações. O que para outros fármacos constituía uma barreira difícil de transpor, nomeadamente doentes com cirrose infetados pelo genótipo 3, e doentes que já tivessem sido expostos a tratamento prévio, para este medicamento não constituiu qualquer impedimento atingindo-se elevadas taxas de RVS, em subpopulações heterogéneas.

Efeitos adversos

A informação das reações adversas para o Vosevi[®] advém de dois ensaios clínicos de fase 3 (POLARIS-I e POLARIS-4) que avaliaram ao todo 445 indivíduos infetados com os genótipos

1,2,3,4,5 ou 6, com ou sem cirrose compensada, e que receberam o tratamento durante um período de 12 semanas. Nestes estudos a segurança do Vosevi[®] foi comparada com um placebo e com um tratamento já existente (Sofosbuvir-Velpatasvir).

O Vosevi[®] revelou ser bastante seguro, sendo que apenas 0,2% dos indivíduos que receberam o medicamento durante 12 semanas, o descontinuaram de forma permanente. Foram ainda registadas elevações nos níveis da Creatina Cinase e nos valores de Bilirrubina Total, numa ínfima parte das populações em estudo, tendo sido estas alterações assintomáticas. A tabela 10 lista os efeitos adversos mais comuns ao medicamento.

Tabela 10. Efeitos secundários mais comuns do tratamento com Vosevi³⁶.

	POLARIS-I		POLARIS-4	
	VOSEVI 12 semanas (N=263)	Placebo 12 semanas (N=152)	VOSEVI 12 semanas (N=182)	SBV/VEL 12 semanas (N=151)
Cefaleias	21%	14%	23%	23%
Fadiga	17%	15%	19%	23%
Diarreia	13%	9%	14%	3%
Náuseas	13%	7%	10%	3%
Astenia	6%	4%	4%	6%
Insónias	6%	3%	3%	1%

6. CONCLUSÃO

O tratamento para a hepatite C crónica vai sem dúvida continuar a evoluir com o surgimento de regimes de nova geração e até, possivelmente, com o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Os objetivos da futura terapêutica medicamentosa deverão incluir: tratamentos pan-genotípicos, diminuição do tempo e frequência de administração, regimes totalmente livres de Ribavirina e de menor custo. Atualmente ainda vários tratamentos incluem a Ribavirina que se sabe causar anemia, fadiga, entre outros efeitos nefastos, em várias subpopulações.

As baixas percentagens de efeitos adversos registados, assim como o facto de se apresentarem com intensidades leves a moderadas, aliados às altas taxas de cura que foram registadas em ensaios clínicos de fase 3 demonstram que todos os novos medicamentos podem ser considerados como opções altamente eficazes e seguras. Paralelamente, promovem um aumento da adesão à terapêutica pela redução da frequência de administração, para uma toma única diária, quando comparados com regimes terapêuticos mais antigos.

De salientar que a associação em dose tripla, como o recente Vosevi[®], parece ser o tipo de regime a eleger, na medida em que apresentando uma atividade pan-genotípica, conseguiu atingir elevadas taxas de cura em indivíduos que já tinham sido tratados sem sucesso com antivíricos de ação direta, minimizando assim o impacto da resistência medicamentosa do Vírus da Hepatite C.

Pessoalmente, acho que estamos no caminho certo para a erradicação deste vírus embora haja ainda um longo caminho a percorrer.

Considerando que, doentes com um menor estado de desenvolvimento de doença hepática são mais suscetíveis a um tratamento eficaz, leva à conclusão que uma maior aposta na prevenção e diagnóstico precoce, contribuirão significativamente para atingir este objetivo.

7. Bibliografia

1. CHEVALIEZ, Stéphane; PAWLOTSKY, Jean-Michel - HCV Genome and Life Cycle. **Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology**. (2006)
2. MANDELL, DOUGLAS, And Bennett's - **Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book**.
3. ANJO, J. *et al.* - O impacto da hepatite C em Portugal. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**.
4. RICE, Scheel - NIH Public Access. **Nat.Med.** 19:7 (2014) 837–849.
5. MESSINA, Jane P. *et al.* - Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**.
6. CHEN, Stephen L.; MORGAN, Timothy R. - The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**.
7. CACOUB, Patrice *et al.* - Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**. (2014) S165-73.
8. LINDENBACH, Brett D.; RICE, Charles M. - Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. **Nature**. (2005).
9. BLIGHT, Keril J.; NORGDARD, Elisabeth A. - HCV replicon system. **Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology**. 2006) 311–351.
10. DUBUISSON, Jean; COSSET, François - Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle - An update. **Journal of Hepatology**. (2014) S3–S13.
11. GRASSI, Germana *et al.* - Hepatitis C virus relies on lipoproteins for its life cycle. **World Journal of Gastroenterology**. (2016) 1953–1965.
12. MIAO, Zhijiang *et al.* - Regulated entry of hepatitis C virus into hepatocytes. **Viruses**. (2017) 1–19.
13. DU, Lingyao; TANG, Hong - An insight into the molecular characteristics of hepatitis C virus for clinicians. **Saudi Medical Journal**. (2016) 483–491.
14. SCHEEL, Troels K. H.; RICE, Charles M. - Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nat Med**. (2013) 837–849.

15. ASSOCIATION, European - EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**. (2017) 153–194.
16. CHEVALIEZ, Stéphane; PAWLOTSKY, Jean-michel - Hepatitis C Virus Serologic and Virologic Tests and Clinical Diagnosis of HCV- Related Liver Disease. **International Journal of Medical Sciences**. (2006) 35–40.
17. COBB, Bryan; HEILEK, Gabrielle; VILCHEZ, Regis A. - Molecular diagnostics in the management of chronic hepatitis C: key considerations in the era of new antiviral therapies. **BMC infectious diseases**. (2014)
18. TE, Helen S.; RANDALL, Glenn; JENSEN, Donald M. - Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. **Gastroenterology & hepatology**. (2007)
19. DIXIT, N. M.; PERELSON, A. S. - The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. **Cellular and Molecular Life Sciences**. (2006) 832–842.
20. BIHL, F.; NEGRO, F. - Treatment of chronic hepatitis C. **Minerva Med**. (2009) 459–465.
21. WERNER, Jens M. *et al.* - Ribavirin improves the IFN- γ response of natural killer cells to IFN-based therapy of hepatitis C virus infection. **Hepatology**. (2014) 1160–1169.
22. ABENAVOLI, Ludovico; MAZZA, Marta; ALMASIO, Piero L. - The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C : From literature evidence to clinical practice. 11:4 (2011) 240–246.
23. FRIED, Michael W. - Side effects of therapy of hepatitis C and their management. **Hepatology**. (2002) 237–244.
24. ZHANG, Xingquan - Direct anti-HCV agents. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. (2016)
25. PAWLOTSKY, Jean-Michel *et al.* - From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. **Journal of Hepatology**. (2015) S87–S99.
26. SULKOWSKI, Mark *et al.* - Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): A rando. **The Lancet**. (2015) 1087–1097.
27. SULEJMANI, Nimisha; JAFRI, Syed-Mohammed; GORDON, Stuart C. - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of elbasvir and grazoprevir in the treatment of hepatitis C. **Expert**

Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. (2016) 353–361.

28. VALLET-PICHARD, Anaïs; POL, Stanislas - Grazoprevir/elbasvir combination therapy for HCV infection. **Therapeutic Advances in Gastroenterology.** (2017) 155–167.

29. Y., Yao *et al.* - Grazoprevir and elbasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: A comprehensive efficacy and safety analysis. **Hepatology International.** (2017) S296–S297.

30. POORDAD, Fred *et al.* - Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. **Hepatology.** (2017) 389–397.

31. CHARACTERISTICS, Product; UPDATED, Last; CONTACT, Abbvie Limited - Maviret. (2017) 1–14.

32. KWO, Paul Y. *et al.* - Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. **Journal of Hepatology.** (2016) 263–271.

33. BHATIA, Harmeet Kaur *et al.* - Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics.** India. (2014) 278–284.

34. LAWITZ, Eric *et al.* - Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. **Gastroenterology.** (2016) 893–901.

35. SORIANO, Vicente *et al.* - Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.** (2017) 1–8.

36. BOURLIÈRE, Marc *et al.* - Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. **New England Journal of Medicine.** (2017) 2134–2146.