

Cláudia Sofia de Pina e Costa

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica  
para a Hepatite C (Harvoni®)

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016



Cláudia Sofia de Pina e Costa

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica  
para a Hepatite C (Harvoni®)

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Cláudia Sofia de Pina e Costa

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica  
para a Hepatite C (Harvoni®)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção do grau Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

## Sumário

A Hepatite C é uma doença hepática provocada por um vírus, designado de vírus da Hepatite C. Após a entrada do vírus no organismo, desenvolve-se a fase aguda da infecção. Após seis meses de início da infecção, esta evolui de aguda para crónica. Numa fase crónica, o ácido ribonucleico do vírus persiste no sangue, podendo a longo prazo originar cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e falha hepática. A Hepatite C é uma doença para a qual ainda não foi desenvolvida uma vacina, sendo por isso o tratamento a única alternativa para os doentes. O tratamento tem vindo a sofrer ao longo dos anos uma enorme evolução. As primeiras terapias eram injetáveis, de longa duração, com efeitos adversos graves e com baixas taxas de sucesso. Em contrapartida, as mais recentes terapias são orais, de menor duração e com taxas de sucesso promissoras associadas à ocorrência de efeitos adversos menos graves. Em 2014, foi aprovado o Harvoni<sup>®</sup>, uma junção de sofosbuvir com ledipasvir, administrados numa única toma diária, variando entre 8, 12 e 24 semanas o tratamento, de acordo com a tipologia do doente. Na elaboração bibliográfica desta dissertação realizaram-se diversas pesquisas em várias bases de dados de cariz científico.

Esta dissertação tem, como principal objetivo analisar os efeitos adversos do Harvoni<sup>®</sup> reportados à Agência Europeia do Medicamento. Cada efeito adverso reportado, é analisado quanto à tipologia do reportador e ao sexo, idade e origem geográfica do doente. Posteriormente, cada efeito adverso é inserido num grupo patológico. Com base neste reporte, verificou-se que existem diversos efeitos adversos graves, como por exemplo, mortes, tendências suicidas, falha e ineficácia do tratamento, encefalopatia, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca e hepática. No entanto, com base nos ensaios clínicos prévios à introdução do Harvoni<sup>®</sup> no mercado, os efeitos adversos são comuns, não representando perigo para o doente, nem um risco para a interrupção do tratamento. Sendo assim, é necessário ponderar o risco/benefício inculido no uso do Harvoni<sup>®</sup>, para cada doente com Hepatite C crónica.

Palavras-chave: Hepatite C, vírus da Hepatite C, Harvoni<sup>®</sup>, efeitos adversos.

## **Abstract**

Hepatitis C is a disease caused by a virus, designated Hepatitis C virus. After the entry of the virus in the organism, the acute phase of the infection develops. Six months after the beginning of the infection, it evolves from acute to chronic. At a chronic phase, the virus ribonucleic acid stays in the blood, which can lead to long-term liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver failure. Hepatitis C is a disease which a vaccine hasn't yet been developed, so treatment is the only alternative for the patient. The treatment has been under tremendous evolution over the years. The first therapies were injectable, long-lasting, with severe adverse effects and low success rates. On the other hand, newer oral therapies are of shorter duration and with promising success rates associated with the occurrence of less severe side effects. In 2014, Harvoni<sup>®</sup>, a combination of sofosbuvir with ledipasvir, was approved, to be administrated in a single daily dose, ranging from 8, 12 and 24 weeks of treatment, according to the patient type. The bibliographic research of this dissertation was carried out with several researches in various scientific-oriented databases.

This work has as main purpose to analyze the adverse effects of Harvoni<sup>®</sup> reported to the European Medicine Agency. Each reported adverse effect is analyzed for the type of the person that made the report, as well as the gender, age and geographic origin of the patient. Subsequently, each adverse effect is inserted in a pathologic group. Based on this report, it was found that there are several serious adverse effects such as death, suicidal tendencies, and ineffectiveness and treatment failure, encephalopathy, stroke, myocardial infarction and cardiac and hepatic insufficiency. However, based on clinical trials of Harvoni<sup>®</sup> previous to the introduction in the market, side effects are common and represent no danger to the patient or a threat to discontinuation of treatment. Therefore, it is necessary to weigh the risk / benefit instilled in the use of Harvoni<sup>®</sup> in each patient with chronic Hepatitis C.

Keywords: Hepatitis C, Hepatitis C virus, Harvoni<sup>®</sup>, adverse effects

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor João Paulo Capela, a oportunidade de elaborar uma dissertação de mestrado com um tema que me motivou e entusiasmou de dia para dia. Um enorme e sincero obrigado por todo o seu profissionalismo, motivação, disponibilidade, amabilidade e simpatia que demonstrou durante toda a dissertação.

À unidade de Farmacovigilância do Norte-Infarmed, em especial à minha coorientadora Dr.<sup>a</sup> Joana Marques, um enorme obrigado por toda a disponibilidade que teve para me ajudar na elaboração da tese e para esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nesta reta final, não posso deixar de agradecer a todos os outros professores que contribuíram tanto para o meu percurso académico, como para o meu desenvolvimento como cidadã e futura farmacêutica.

A toda a minha família e amigos, agradeço por estarem sempre presentes durante estes cinco anos. Ao João, agradeço por todo o carinho, pela paciência e pelo incentivo, apoio e motivação diária.

Por fim, o maior agradecimento é endereçado aos meus pais, pois permitiram que tudo isto fosse possível demonstrando, de forma incondicional, toda a dedicação e amor. Muito obrigado por todo o apoio e ajuda ao longo da minha vida e por nunca terem desistido de mim ou duvidado das minhas capacidades.

## Índice

I.	Introdução.....	1
1.	Estrutura e genótipo do vírus de Hepatite C.....	6
2.	Ciclo de vida do vírus da Hepatite C.....	8
3.	Tratamento farmacológico do vírus da Hepatite C.....	11
4.	Fármacos antivirais de ação direta.....	16
5.	Harvoni® .....	23
6.	Objetivo .....	28
7.	Metodologia.....	28
II.	Resultados .....	30
1.	Efeitos adversos do Harvoni® reportados à EMA, no âmbito da farmacovigilância.....	30
2.	Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos com Harvoni® prévios à sua aprovação pela EMA .....	43
III.	Discussão.....	48
IV.	Conclusão .....	56
V.	Bibliografia.....	57

## Índice de figuras

Figura 1: Evolução natural da infeção pelo vírus da Hepatite C.....	3
Figura 2: Evolução dos danos hepáticos com o decorrer de uma infeção pelo vírus da Hepatite C.....	5
Figura 3: Representação esquemática da estrutura do vírus da Hepatite C.....	6
Figura 4: Genoma do vírus da Hepatite C.....	7
Figura 5: Ciclo de vida do vírus da Hepatite C.....	9
Figura 6: Embalagem do Harvoni <sup>®</sup> , constituída por comprimidos com 90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir.....	23
Figura 7: Forma molecular do sofosbuvir.....	24
Figura 8: Forma molecular do ledipasvir.....	25
Figura 9: Embalagem do Harvoni <sup>®</sup> , com o respetivo preço em Portugal.....	27
Figura 10: Diferentes antivirais de ação direta aprovados e os seus respetivos mecanismos de ação.....	28

## Índice de tabelas

Tabela 1: Posologia da ribavirina consoante a dose a ser administrada.....	13
Tabela 2: Resumo dos resultados dos estudos feitos envolvendo o Sofosbuvir juntamente com a Ribavirina e PegIFN $\alpha$ -2a, nos diferentes genótipos do vírus da Hepatite C.....	22
Tabela 3: Descrição dos medicamentos que apresentam interação com o Harvoni <sup>®</sup> , bem como as respetivas recomendações face a estas interações.....	25
Tabela 4: Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni <sup>®</sup> , de acordo com a idade do doente que recebe o tratamento.....	31
Tabela 5: Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni <sup>®</sup> , de acordo com o sexo do doente que recebe o tratamento.....	31
Tabela 6: Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni <sup>®</sup> , de acordo com a origem geográfica do doente que recebe o tratamento.....	32
Tabela 7: Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni <sup>®</sup> , de acordo com a tipologia do reportador.....	32
Tabela 8: Grupos patológicos com um maior número de reporte de efeitos adversos, consoante a idade e sexo do doente em tratamento.....	33
Tabela 9: Grupos patológicos com um maior número de reporte de efeitos adversos, consoante a tipologia do reportador do efeito adverso e a origem geográfica do doente em tratamento.....	33
Tabela 10: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das perturbações gerais.....	36

Tabela 11: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das infecções e infestações.....	37
Tabela 12: Os dez efeitos mais frequentes no grupo dos exames complementares de diagnóstico.....	38
Tabela 13: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo dos distúrbios gastrointestinais.....	38
Tabela 14: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças do sistema nervoso.....	39
Tabela 15: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças cardíacas.....	40
Tabela 16: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças psiquiátricas.....	40
Tabela 17: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças renais e urinárias.....	41
Tabela 18: Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças hepatobiliares.....	42
Tabela 19: Taxas de RVS e de cirrose nos ensaios clínicos ION-1, ION-2 e ION-3....	43
Tabela 20: Efeitos adversos reportados no estudo ION-1.....	44
Tabela 21: Efeitos adversos reportados no estudo ION-2.....	45
Tabela 22: Efeitos adversos reportados no estudo ION-3.....	46

Tabela 23: Taxas de RVS no estudo LONESTAR..... 47

## **Lista de abreviaturas**

AAD: Antivirais de ação direta

ALT: Alanina aminotransferase

ARN: Ácido ribonucleico

ARN-VHC: Ácido ribonucleico do vírus da Hepatite C

AST: Aspartato aminotransferase

ASU: Asunaprevir

BOC: Boceprevir

CHC: Carcinoma hepatocelular

DAC: Daclastavir

DRAGON: The Dose and duration Ranging study of Antiviral agente TMC435 in Genotype One HCV treatment-Naive patients

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EMA: Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

FDA: Food and Drug Administration

GAGs: Glucosaminoglicanos

IFN: Interferão

IFN- $\alpha$ : Interferão alfa

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

IP: Inibidores da protease

LED: Ledipasvir

LIER: Local interno de entrada de ribossoma

PCR: Polymerase Chain Reaction

PegIFN: Peginterferão

PegIFN $\alpha$ -2a: Peginterferão alfa-2a

PegIFN $\alpha$ -2b: Peginterferão alfa-2b

PROVE 2: Protease Inhibitors for Viral Evaluation 2

PROVE 3: Protease Inhibitors for Viral Evaluation 3

RCM: Resumo das características do medicamento

RBV: Ribavirina

RNT: Região não traduzida

RVS: Resposta virológica sustentada

SIM: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

SPRINT-2: Serine Protease Inhibitor Therapy 2

TEL: Telaprevir

VHC: Vírus da Hepatite C

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

A Hepatite C consiste numa inflamação provocada por um vírus que, tal como o nome indica, afeta o fígado. É referida por uma doença “silenciosa”, uma vez que pode permanecer no doente durante anos, sem que este apresente sintomas da mesma (Nawaz *et al.*, 2015). Esta é também uma doença progressiva e lenta, podendo demorar anos a manifestar-se (Seeff, 2002; Seeff, 2009). Segundo a Organização Mundial de Saúde (2015) existem entre 130 a 150 milhões de portadores de Hepatite C crónica em todo o mundo, sendo que cerca de 500.000 morrem, anualmente, por complicações relacionadas com esta doença, o que leva a uma preocupação crescente por parte da comunidade. Surgem, todos os anos, cerca de 3 a 4 milhões de novos casos de infeção pelo vírus da Hepatite C (VHC) a nível mundial (Ashfaq *et al.*, 2011; Nawaz *et al.*, 2015). Em Portugal, por ano, estima-se que ocorra pelo menos um novo caso de Hepatite C em cada 100 000 habitantes (Anjo *et al.*, 2014).

Na década de 80 o VHC foi identificado, denominando-se de vírus da Hepatite não-A e não-B. Este vírus provocava Hepatite após transmissão sanguínea, contrariamente aos vírus da Hepatite A e B. Posteriormente, Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghton identificaram, em 1989, o genoma do vírus, passando este a designar-se de vírus da Hepatite C (Fonseca, 2010; Kato, 2001).

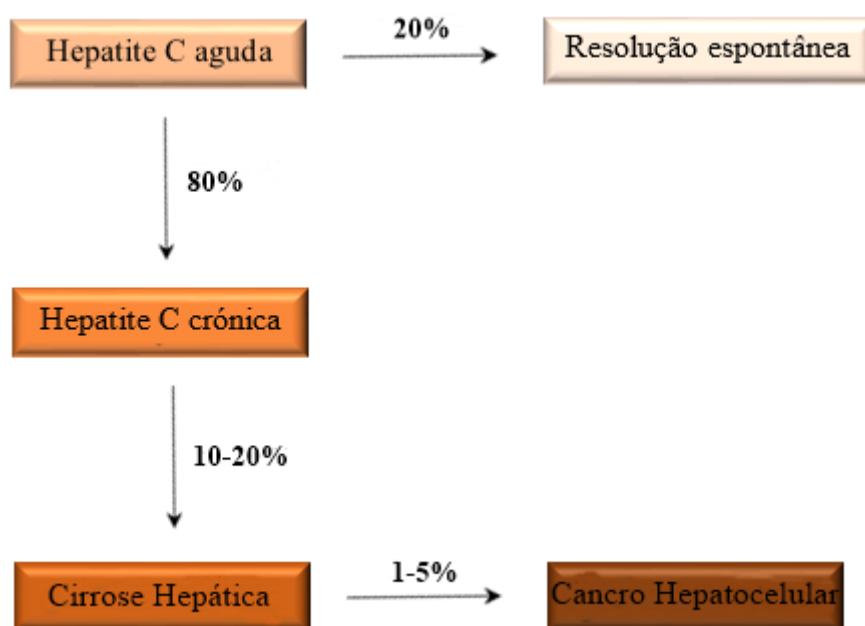
A transmissão do vírus é maioritariamente sanguínea podendo, em situações mais raras, ser de cariz sexual ou vertical. A nível sanguíneo, a transmissão pode ocorrer de diversas formas, tais como troca de seringas, práticas clínicas pouco seguras (como o uso de material médico e dentário contaminado), transfusões sanguíneas, transplantes de dadores portadores de Hepatite C, piercings e tatuagens realizadas em locais com material não esterilizado, partilha de objetos de uso pessoal como lâminas de barbear e escova de dentes e uso de material contaminado em esteticistas ou em tratamentos de medicina alternativa como, por exemplo, a acupunctura (Alter, 2007). A transmissão sexual incide, maioritariamente, em casais homossexuais, em indivíduos com um maior número de parceiros sexuais e em pessoas portadoras de outras doenças, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH). O uso de preservativo representa uma medida preventiva, tanto para doenças sexualmente transmissíveis, como para a Hepatite C. A

transmissão de mãe para filho, também designada de vertical, poderá ocorrer na altura do parto, representando uma percentagem mínima. No entanto, existem fatores de risco que podem contribuir para esta transmissão, como trabalho de parto prolongado, uma elevada carga viral por parte da mãe e coinfeção do VHC e do VIH (Martins *et al.*, 2011). À partida, a amamentação não representa perigo para o bebé. No entanto, a progenitora deve verificar a presença de feridas ou fissuras nos seus mamilos, para que o bebé não entre em contacto com sangue materno (Negro, 2014). Um doente com Hepatite C não deve partilhar os seus objetos pessoais e, quando sujeito a um tratamento como, por exemplo, a acupuntura, deve comunicar que tem a doença, de modo a evitar contaminações para outros.

Ao contrário do que se verifica na Hepatite A e B, não existe vacinação para prevenir a infeção por Hepatite C, o que exige ainda mais cuidados, tanto por parte dos profissionais de saúde como pelos portadores da doença (Dubuisson e Cosset, 2014). Os profissionais de saúde também apresentam um papel fundamental na redução de casos de Hepatite C. Estes devem apresentar práticas clínicas seguras, como a esterilização de todo o material, o uso de luvas e a não realização de transfusões de sangue e transplantes a partir de pessoas infetadas com o VHC. Com o aumento da fiabilidade dos processos de esterilização associados à introdução de rastreios sanguíneos verifica-se que o número de pessoas infetadas com Hepatite C tem vindo a diminuir de forma gradual. No entanto, a maioria dos novos casos devem-se à partilha de agulhas associadas à utilização de estupefacientes injetáveis (Westbrook e Dusheiko, 2014; Lavanchy, 2011).

A Hepatite C apresenta duas fases distintas de evolução: a fase aguda e a fase crónica. A primeira ocorre após a entrada do vírus no organismo e consequente infeção. Durante esta fase, 20% dos portadores eliminam o vírus de forma espontânea sem recorrer a nenhum tratamento. Por outro lado, cerca de 80% evoluem para fase crónica passados seis meses do surgimento da fase aguda, como demonstrado na Figura 1 (Lavanchy, 2011). A capacidade de resolução espontânea por parte do sistema imunológico do doente e a progressão da lesão hepática podem estar relacionadas com diversos fatores, tais como a idade, o sexo, o consumo de álcool e a infeção por outros vírus, nomeadamente o da Hepatite B e o VIH (Valente *et al.*, 2010). Numa fase aguda, o

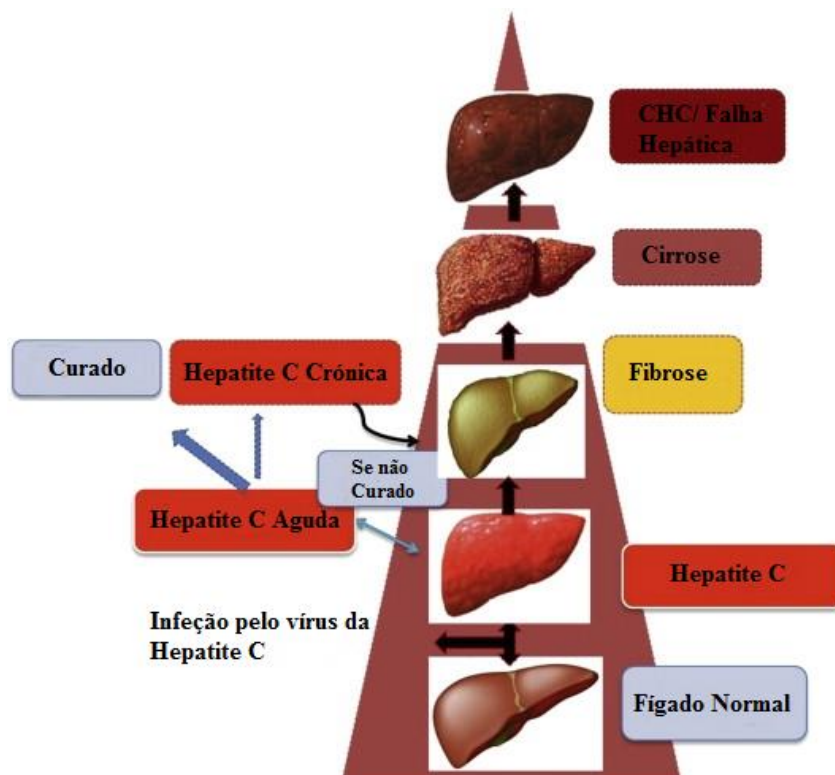
quadro clínico que um doente com Hepatite C possui como sintomatologia é vómitos, náuseas, fadiga, dores abdominais, mialgias e icterícia. Esta última ocorre numa reduzida percentagem dos infetados sendo que, nos que apresentaram este sintoma, a resolução espontânea teve uma maior expressão (Valente *et al.*, 2010). A maioria dos sintomas relatados não são específicos, uma vez que são comuns a outras infeções virais tornando, por isso, difícil o seu diagnóstico nesta fase (Westbrook e Dusheiko, 2014). Muitos dos portadores não apresentam sintomas durante a fase aguda, surgindo os mesmos apenas numa fase mais avançada, quando o fígado já se apresenta mais danificado. Elevados níveis de alanina aminotransferase (ALT) indiciam necrose nas células hepáticas. No entanto, quando estes níveis aumentam até dez vezes face ao valor indicativo, num período de 2 a 8 semanas após exposição, estamos perante um cenário de Hepatite C aguda (Chen e Morgan, 2006).



**Figura 1:** Evolução natural da infeção pelo vírus da Hepatite C (adaptado de (Lavanchy, 2011)).

Durante a fase crónica, cerca de 10-20% dos doentes evolui para cirrose hepática e, destes, cerca de 1 a 5% desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC). Num quadro clínico de Hepatite C crónica, com consequente resposta do fígado aos ataques por parte

do vírus, este órgão sofre um processo de cicatrização, designada fibrose hepática. Posteriormente, este evoluiu para cirrose, CHC e, por fim, falha hepática, como demonstrado na Figura 2. A mortalidade é significativamente superior nesta fase quando comparada com a fase aguda (Shepard *et al.*, 2005). A fase crónica é definida através da persistência do ácido ribonucleico (ARN) do VHC no sangue durante um mínimo de seis meses após o início da infeção aguda (McHutchison e Bacon, 2005). A ocorrência destes processos não é linear, uma vez que depende do doente e do seu sistema imunológico, visto que este último possui um papel fulcral na evolução da lesão hepática. O fígado tem capacidade de autorregeneração, o que o torna capaz de responder a agressões. No entanto, quando as agressões são múltiplas e o fígado já se encontra num quadro clínico de cirrose hepática, o transplante é a única solução para o doente (Westbrook e Dusheiko, 2014). Quando o doente é sujeito a um transplante hepático não está, necessariamente, “livre” do VHC, uma vez que este pode afetar o novo órgão. A partir do momento em que um doente apresenta Hepatite C crónica, a sua qualidade de vida fica afetada física e mentalmente (Westbrook e Dusheiko, 2014). A resolução espontânea é rara sendo, por isso, crucial a sua deteção o mais precocemente possível para, assim, evitar efeitos ainda mais nefastos na saúde do mesmo (Valente *et al.*, 2010). Este deve enveredar por uma alimentação saudável, sem consumo de álcool nem medicamentos que possam prejudicar o órgão em questão (Wilkins *et al.*, 2010).



**Figura 2:** Evolução dos danos hepáticos com o decorrer de uma infeção pelo vírus da Hepatite C (adaptado de (Nawaz *et al.*, 2015)).

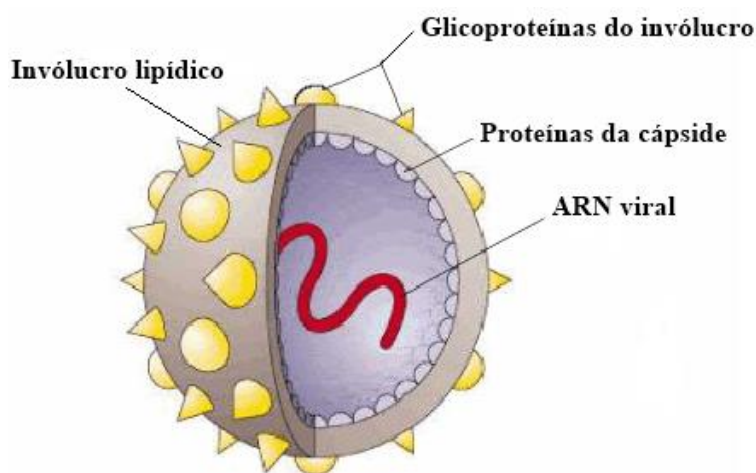
A biópsia hepática é importante na determinação da fase da doença, determinando o grau de lesão do fígado e uma eventual necessidade de tratamento (Marques *et al.*, 2007). Esta fornece informação sobre o grau da inflamação do fígado, bem como do estado da fibrose (Strader *et al.*, 2004). Porém, não é uma técnica cujos resultados sejam decisivos para o início do tratamento, sendo uma técnica invasiva, dispendiosa e, por vezes, prejudicial para a saúde do doente (Hoofnagle e Seeff, 2006). No entanto, existem testes não invasivos que permitem fazer um rastreio e uma avaliação hepática do fígado, detetando uma possível fibrose (Grebely e Dore, 2011).

Anualmente, surgem mais de 500 000 novos casos de carcinoma no fígado, sendo que o VHC é responsável por 20 % destes casos (Lavanchy, 2011).

## 1. Estrutura e genótipo do vírus de Hepatite C

O VHC apresenta seis genótipos principais, sendo o genótipo 1 o mais prevalente e difícil de tratar (Lok *et al.*, 2012). Os genótipos mais prevalentes a nível mundial são o 1, 2 e 3. Já os genótipos 4 e 5 são encontrados sobretudo em África, e o 6 na Ásia (Anjo *et al.*, 2014; Lavanchy, 2011). Em Portugal, os genótipos com maior prevalência são o 1 e o 3 (Gower *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos o genótipo mais prevalente é o 1a, enquanto na Europa, Japão e China é o 1b (Sulkowski *et al.*, 2014). O genótipo do vírus é fundamental na escolha da dose e duração do tratamento (Kagawa e Keefe, 2010).

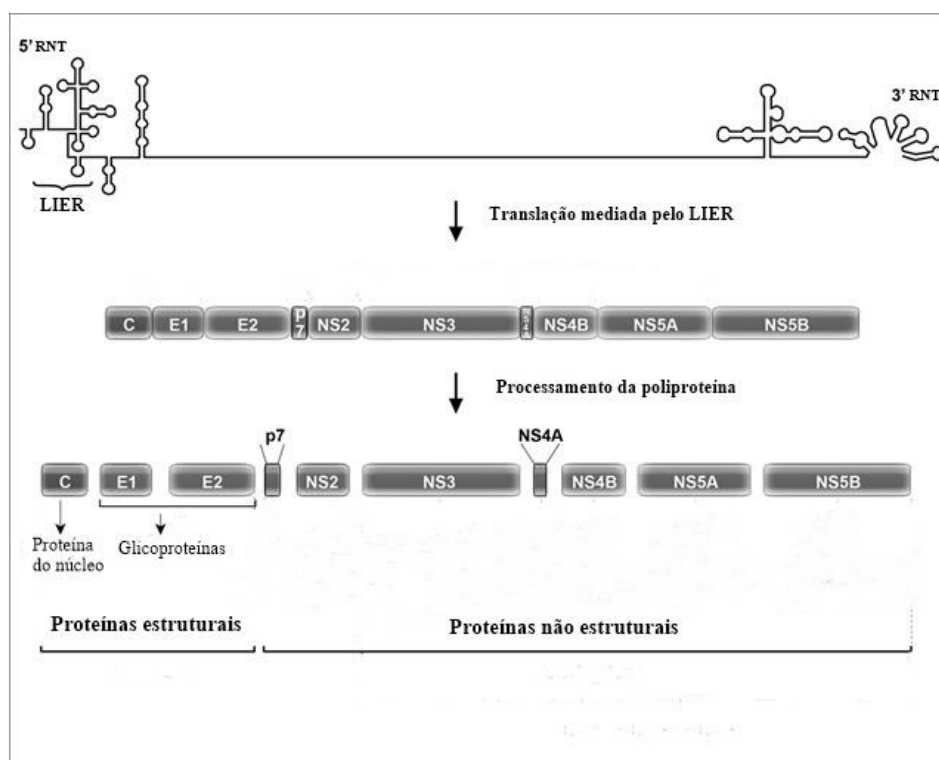
O VHC é um vírus ARN positivo, de cadeia simples, pertencente à família Flaviviridae e ao género Hepacivirus (Brass *et al.*, 2006).



**Figura 3:** Representação esquemática da estrutura do vírus da Hepatite C (adaptado de (Strauss, 2001)).

Este apresenta um invólucro lipídico ou envelope contendo duas glicoproteínas virais estruturais, E1 e E2, e uma nucleocápside de forma isocáedrica, como demonstrado na figura anterior (Dubuisson e Cosset, 2014). O vírus, para além de três proteínas estruturais, uma do núcleo e as duas mencionadas anteriormente apresenta, também, proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, responsáveis pela replicação do genoma (Saeed *et al.*, 2014). Entre estas duas regiões, estruturais e não

estruturais, situa-se a proteína p7 (Brass *et al.*, 2006). O VHC possui um genoma com aproximadamente 9600 nucleótidos, que contém uma grelha de leitura aberta, responsável por codificar uma poliproteína com cerca de 3000 aminoácidos, posteriormente fragmentada em proteínas estruturais e não estruturais, por ação de proteases virais e celulares (Lindenbach *et al.*, 2005; Budkowska, 2009). O genoma do VHC apresenta uma região não traduzida 5', que contém um local interno de entrada de ribossoma, uma região codificadora de poliproteína que consiste numa grelha de leitura aberta, e uma região não traduzida 3', como demonstrado na Figura 4 (Dubuisson e Cosset, 2014; Brass *et al.*, 2006). A região 5' que contém o local interno de entrada de ribossoma é essencial para a tradução do ARN viral (Saeed *et al.*, 2014).



**Figura 4:** Genoma do vírus da Hepatite C. Contém um local interno de entrada de ribossoma (LIER) na região não traduzida 5' (5'RNT), que medeia a formação de uma poliproteína, que posteriormente é fragmentada em proteínas estruturais e não estruturais (adaptado de (Dubuisson e Cosset, 2014)).

Em suma, na região não traduzida 5' existem as proteínas estruturais e a proteína p7 e, no restante genoma, existem as proteínas não estruturais. As duas glicoproteínas do invólucro lipídico são extremamente variáveis, sendo alvos pouco eficazes em futuros tratamentos. As proteínas NS3 e NS5B são potenciais alvos de inibidores da protease e da polimerase, respetivamente (Saeed *et al.*, 2014). A proteína NS3 possui atividade protease e helicase, tendo influência no processo de desenrolamento do ARN durante a replicação (Lyra *et al.*, 2004). A p7 é essencial para a montagem das partículas virais e a NS2 é importante no ciclo de replicação viral. A proteína NS5B atua como polimerase dependente de ARN, com um papel importante na síntese do novo genoma de ARN (Ashfaq *et al.*, 2011).

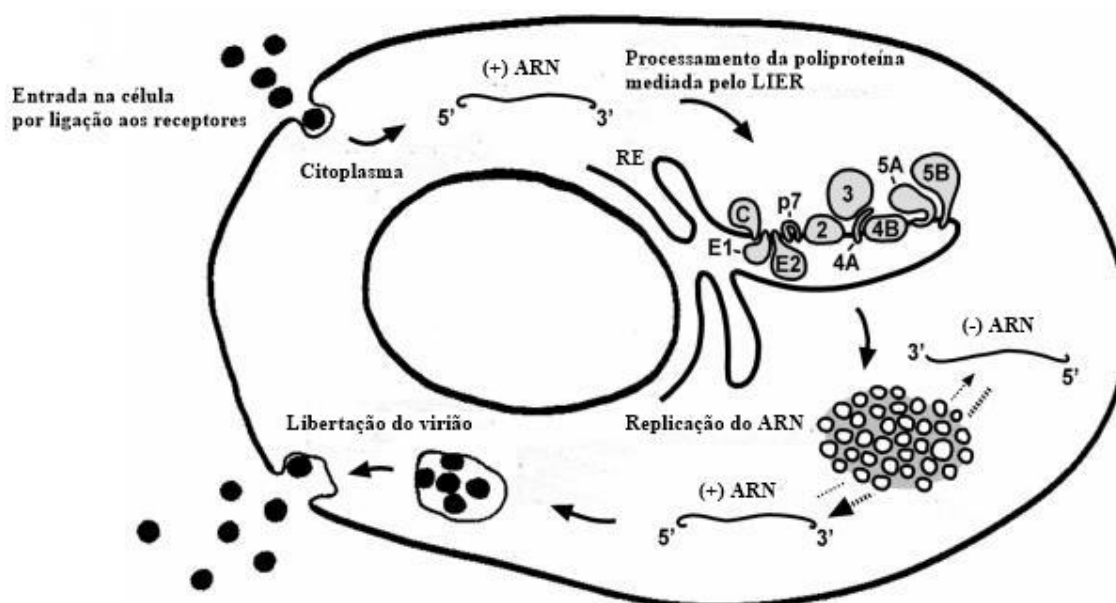
O conhecimento do genoma do vírus foi um marco importante para o desenvolvimento de novas e melhores terapias e para a investigação de uma vacina eficaz (Kato, 2001). A descoberta das funções das proteínas do vírus, foi crucial para a descoberta de fármacos bem sucedidos (Nawaz *et al.*, 2015).

## 2. Ciclo de vida do vírus da Hepatite C

O VHC infecta os hepatócitos através de um mecanismo complexo. Este entra nos hepatócitos com ajuda de uma molécula de superfície que facilita a entrada deste nas células. Para a entrada do vírus nas células hepáticas são necessários co-recetores e recetores. Existem diversos recetores que medeiam a entrada do vírus nas células hepáticas, como os glucosaminoglicanos (GAGs), o recetor da lipoproteína de baixa densidade, o CD81 humano, os membros da família Claudina e o recetor de limpeza classe II (Ashfaq *et al.*, 2011; Budkowska, 2009). A entrada do vírus nas células requer também uma interação com as glicoproteínas E1 e E2 do VHC, sendo estas determinantes para a entrada deste (Dubuisson e Cosset, 2014). Apesar do papel da glicoproteína E1 não ser compreendido completamente, a glicoproteína E2 liga-se a cofatores como CD81 (Zeisel *et al.*, 2011). Após a sua entrada no hepatócito, por endocitose, o vírus sofre uma descapsidação, libertando o seu genoma para, a partir daí, começar a replicação. As proteínas estruturais formam as partículas virais. Após a sua entrada na célula hepática, liberta o material genético e o ARN viral é replicado pelas estruturas da célula formando novos vírus que infetam as outras células. Este processo

está representado na Figura 5. Esta ocorre no citoplasma das células hepáticas (Chen e Morgan, 2006). Como anteriormente referido, a ligação do vírus à superfície celular é a primeira interação entre estes, sendo um alvo para uma possível resposta antiviral. A glicoproteína E2 do VHC liga-se à CD81, uma tetraspanina encontrada à superfície dos hepatócitos, que ajuda na entrada do vírus na célula em simultâneo com vários fatores. A CD81, por si só, não é suficiente para permitir a entrada do VHC na célula (Brass *et al.*, 2006).

O VHC tem uma elevada taxa de mutação devido à rápida replicação viral, associada a uma falta de revisão de erros pela ARN polimerase (Chen e Morgan 2006).



**Figura 5:** Ciclo de vida do vírus da Hepatite C. O vírus entra na célula libertando o material genético, havendo um processamento da poliproteína mediada pelo local interno de entrada de ribossoma (LIER), dando origem às proteínas estruturais e não estruturais. O ciclo conclui-se com a saída do virião da célula (adaptado de (Brass *et al.*, 2006)).

A resposta imune celular é deveras importante numa possível infeção pelo VHC, uma vez que esta possui a capacidade de reconhecer um vírus e, posteriormente, eliminá-lo. A não ocorrência desta eliminação deve-se à grande capacidade do VHC escapar ao

sistema imunológico do hospedeiro permitindo, assim, o começo de uma infeção numa fase aguda (Budkowska, 2009). Sendo assim, uma infeção pelo VHC ativa uma resposta imunitária do hospedeiro, que ocorre poucos dias depois. Quando se verifica uma resistência viral ao sistema imunológico, ocorre o desenvolvimento de uma infeção crónica (Saeed *et al.*, 2014). Uma infeção persistente está associada a uma rápida produção de vírus, à contínua disseminação célula a célula e a uma falta de resposta imunitária aos antígenos do mesmo (Chen e Morgan, 2006). A diversidade do genoma viral torna também difícil a produção de uma vacina. É urgente o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o VHC, sendo este um dos grandes desafios nesta doença (Lavanchy, 2011).

Os anticorpos produzidos pelo hospedeiro têm um papel essencial numa possível eliminação ou controlo viral, uma vez que permitem o bloqueio à entrada viral ou a interação nas diferentes etapas do processo de entrada viral (Zeisel *et al.*, 2011).

Numa fase aguda da doença, o diagnóstico do VHC é difícil de alcançar. No entanto, quando o ARN deste persiste no sangue, por um período superior a seis meses, a infeção torna-se crónica e o seu diagnóstico é mais facilitado. Para o diagnóstico podem ser executados dois testes distintos: testes serológicos e testes usando técnicas de biologia molecular. O teste *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* é um teste serológico, usado na determinação de anticorpos anti-VHC. Este teste é confiável, apresenta um baixo custo e rapidez no processo. A presença de anticorpos indica que houve uma exposição ao vírus. Contudo, este pode ou não persistir no organismo, sendo necessários testes de confirmação. Na deteção do VHC, a imunoglobulina G (IgG) anti-VHC é um marcador mais eficaz face à imunoglobulina M (IgM) anti-VHC, uma vez que este último apresenta uma concentração constante quer na fase aguda, quer na fase grave da doença (Valente *et al.*, 2010).

Posteriormente, deteta-se e quantifica-se os níveis de ARN-VHC, usando um teste molecular de confirmação, designado *Polymerase Chain Reaction (PCR)* (Wilkins *et al.*, 2010). As análises de rotina também apresentam uma importância relevante na deteção de Hepatite C crónica, uma vez que alguns doentes apresentam níveis de enzimas hepáticas, como a ALT e/ou o aspartato aminotransferase (AST), superiores

aos valores normais. As transaminases séricas podem ser indicativas de Hepatite C uma vez que, na maioria dos doentes, há um aumento destas sem haver a presença de sinais físicos da doença (Westbrook e Dusheiko, 2014).

### 3. Tratamento farmacológico do vírus da Hepatite C

A partir do momento que um doente é diagnosticado com Hepatite C crónica, o acompanhamento e uma avaliação médica é essencial, bem como o encaminhamento para o tratamento antiviral adequado (Shepard *et al.*, 2005; Lavanchy, 2011). O grande objetivo da terapêutica antivírica é a eliminação do vírus, permitindo assim a cura do doente (Anjo *et al.*, 2014).

O tratamento para a Hepatite C crónica tem vindo a sofrer uma evolução nos últimos anos, com o aparecimento de novos medicamentos antivirais orais que apresentam uma duração de tratamento mais reduzida, com efeitos adversos mais manejáveis e com resultados mais promissores face aos primeiros, apresentando assim melhores taxas de resposta virológica sustentada (RVS) (Gower *et al.*, 2014). O termo RVS é definido como uma concentração de ARN do VHC indetetável passadas 24 semanas após o fim do tratamento (Westbrook e Dusheiko, 2014; Velosa *et al.*, 2012). O grande objetivo da terapêutica é impedir um maior dano do fígado, erradicando o vírus e, consequentemente, evitando a morte do doente. Este tratamento deve ser o menos agressivo e duradouro possível, obtendo elevadas taxas de RVS e, concomitantemente, retardando a progressão da fibrose, a incidência de complicações hepáticas como a cirrose e o CHC e, em último recurso, o transplante hepático (Kagawa e Keeffe, 2010; Bruce e Morales, 2014).

A primeira terapia conhecida para doentes com Hepatite C foi o interferão (IFN), utilizado pela primeira vez em 1986 (Kagawa e Keeffe, 2010). Esta terapia de apenas seis meses, apresentava taxas de RVS relativamente baixas (McHutchison e Bacon, 2005). O interferão alfa (IFN- $\alpha$ ) está associado a diversos efeitos adversos como fadiga, depressão, trombocitopenia, neutropenia e leucopenia (Ashfaq *et al.*, 2011). Este foi aprovado em 1991, sendo uma citocina com uma função importante na resposta antiviral inata. Além disso, está ligado à expressão de genes envolvidos na resposta

imune, que resulta na ativação de células assassinas naturais, proliferação de células T e de memória e prevenção de apoptose das células T (Hoofnagle e Seeff, 2006; Hodge, 2015). Posteriormente, surgiu a ribavirina (RBV), um análogo nucleosídeo que apresenta atividade contra os patogénicos virais. O mecanismo de ação da RBV não é totalmente conhecido, sabendo-se apenas que possui atividade contra a replicação do VHC (Hoofnagle e Seeff, 2006; Fried *et al.*, 2002). Não deve ser administrada em pacientes que apresentem alergia a esta substância ativa, bem como em grávidas e mães a amamentar (RCM, 2014). A sua utilização deve ser cautelosa em pacientes com anemia ou com doenças cardiovasculares sendo, em muitos casos, necessário usar doses mais baixas (McHutchison e Bacon, 2005). Os efeitos adversos que advêm da terapia dupla são, por vezes, limitantes podendo levar à interrupção do tratamento (Ashfaq *et al.*, 2011). O principal efeito adverso do tratamento com RBV é anemia hemolítica, que está dependente da dose administrada. Contrariamente ao IFN, a RBV, quando utilizada isoladamente não apresenta nenhuma resposta antiviral (Zeuzem *et al.*, 2009). A dose de RBV a ser administrada depende do peso corporal do paciente e do tipo de vírus que infeta o mesmo.

Numa fase aguda, o tratamento à base de IFN com RBV usados nos primeiros seis meses de infeção, pode contribuir na redução do risco de desenvolvimento de Hepatite C crónica (Westbrook e Dusheiko, 2014). No entanto, o tratamento numa fase aguda da doença gera alguma controvérsia, uma vez que por um lado a administração nesta fase pode ser vantajosa, mas por outro pode ser desnecessária, uma vez que alguns doentes resolvem espontaneamente a doença (Chung, 2005).

Existem quatro doses diárias diferentes: 800, 1000, 1200 e 1400 mg, sendo distribuídas por duas tomas. Na Tabela 1, está descrita a posologia diária de RBV.

**Tabela 1:** Posologia da ribavirina consoante a dose a ser administrada.

Dose de Ribavirina	Primeira toma diária (toma da manhã)	Segunda toma diária (toma da noite)
800 mg/dia	2 comprimidos de 200mg	2 comprimidos de 200mg
1000 mg/dia	2 comprimidos de 200mg	3 comprimidos de 200mg
1200 mg/dia	3 comprimidos de 200mg	3 comprimidos de 200mg
1400 mg/dia	3 comprimidos de 200mg	4 comprimidos de 200mg

Como referido anteriormente, numa fase inicial a terapia usada em doentes com Hepatite C crónica era o uso de IFN- $\alpha$  de forma isolada. No entanto, as taxas de RVS eram muito baixas, rondando os 20%. A posterior adição da RBV conduziu ao aumento das taxas de RVS para, no mínimo o dobro, aproximando-se dos 40 a 50%. Porém, a associação da terapia à base de IFN com a RBV não surtiu o efeito desejado em alguns pacientes, uma vez que nestes o VHC foi mais persistente, não se obtendo uma resposta positiva ao tratamento. Para combater a ausência de resposta a esta terapêutica por parte dos doentes com Hepatite C crónica e tendo em conta que se tratava de uma doença que continuava a emergir ao longo dos anos surgiu, em 2001, o interferão peguilado, conhecido por peginterferão (PegIFN). Este consiste numa ligação covalente entre a molécula de interferão e polietilenoglicol, tendo esta um tempo de ação mais elevado quando comparado à molécula de IFN nativa. Existem atualmente duas moléculas de PegIFN aprovadas para o tratamento de Hepatite C crónica: peginterferão alfa-2a (PegIFN $\alpha$ -2a), apresentando o nome comercial Pegasys® e peginterferão alfa-2b (PegIFN $\alpha$ -2b), designado de Peg-Intron® (Strader *et al.*, 2004). Estes diferem nas propriedades químicas e farmacocinéticas (Hodge, 2015). PegIFN $\alpha$ -2a trata-se um IFN- $\alpha$  de ação prolongada injetado, semanalmente, no abdómen ou na coxa através da via subcutânea, numa dose de 180 ug. Contrariamente à RBV, a dose de PegIFN $\alpha$ -2a a ser administrada não varia com o peso corporal do doente. A duração da sua terapêutica

depende do genótipo viral, podendo ser de 24 semanas se este for o genótipo 2 e 3, ou de 48 semanas no caso de se tratar do genótipo 1, 4, 5 e 6 (RCM, 2007). O PegIFN proporciona a supressão viral durante uma semana, sendo mais eficaz que os seus antecedentes (Fried *et al.*, 2002). Os efeitos adversos mais comuns que advém desta terapia são: dores musculares, fadiga, ansiedade, irritabilidade, depressão e dificuldade de concentração. Antes de se dar início ao tratamento o aconselhamento médico é obrigatório, sendo que os pacientes são informados de todos os efeitos adversos que poderão surgir. São necessárias recolhas mensais para avaliar a RVS, bem como monitorizar os efeitos adversos eventualmente reportados, a fim de se ajustar as doses, se necessário. A dose de RBV pode ser diminuída em 200 mg diários, a dose de PegIFN $\alpha$ -2a pode ser reduzida para 135  $\mu$ g e a dose de PegIFN $\alpha$ -2b pode ser diminuída para 1,0  $\mu$ g por quilo caso os pacientes apresentem efeitos adversos graves (Hoofnagle e Seeff, 2006). As taxas de RVS com a associação de PegIFN com RBV, durante 48 semanas, foram de 54 a 56%. Por outro lado, a associação de IFN com RBV apresentou taxas de 44 a 47% e a utilização de PegIFN, de forma isolada, obteve taxas de 29%. Também se constatou que as taxas de RVS em doentes com os genótipos 2 e 3 de VHC são maiores que as obtidas no genótipo 1, sendo que em doentes com os genótipos 2 e 3 as semanas de tratamento necessárias para obter elevadas taxas de RVS são 24, e não 48 (Yu *et al.*, 2008).

Um outro estudo realizado pela Pegasys testou em três grupos de pacientes diferentes, três terapias igualmente diferentes, durante 48 semanas. Um grupo recebeu apenas PegIFN $\alpha$ -2a, outro recebeu IFN $\alpha$ -2b com RBV e o terceiro grupo recebeu a terapia dupla de PegIFN $\alpha$ -2a com RBV. Os resultados obtidos por este ensaio foram concordantes com os do estudo anterior, sendo que a taxa de RVS para o grupo que recebeu apenas o PegIFN $\alpha$ -2a foi de 29%, 44% para o grupo que recebeu IFN $\alpha$ -2b com RBV e 56% para grupo do PegIFN $\alpha$ -2a com RBV (Fried *et al.*, 2002). Neste estudo, para além da eficácia demonstrada pelo uso de PegIFN face ao IFN, a segurança também foi avaliada. Os efeitos adversos reportados de maior incidência nos três grupos foram fadiga, cefaleia, pirexia, mialgia e insónias. No entanto, o grupo que recebeu o IFN $\alpha$ -2b apresentou efeitos adversos mais graves, como depressão e diminuição tanto do número de neutrófilos como do de plaquetas.

Existem algumas contraindicações para a terapêutica de PegIFN com RBV como gravidez, amamentação, e alergia a um dos fármacos usados. Já os pacientes que apresentem anemia, leucopenia ou trombocitopenia devem ser cautelosos no uso desta terapia, uma vez que a RBV pode causar anemia hemolítica. As taxas de RVS em pacientes com VHC no genótipo 1 que utilizaram esta terapia foram de 40 a 50%, sendo que estas são maiores em pacientes de raça branca do que de raça negra. No entanto, as taxas de RVS no genótipo 2 e 3 foram de 75-80%. Para além da raça influenciar o sucesso da terapêutica, existem outros fatores que também influenciam, como o sexo, peso corporal, idade e estado da fibrose. O sexo masculino, o elevado peso corporal, e uma idade e fibrose avançada são fatores que contribuem para o insucesso da taxa de RVS. Os efeitos adversos mais comuns do uso de PegIFN são a fadiga e dores musculares. No entanto, existem efeitos adversos mais graves e que ocorrem numa menor frequência, como é o caso de depressão, ansiedade, perturbações do sono e dificuldades de concentração. Estes efeitos são normalmente combatidos usando ansiolíticos ou antidepressivos (Fried *et al.*, 2002; Hoofnagle e Seeff, 2006).

Existe uma relação entre o peso corporal do doente e a dose a ser administrada da terapia standard (PegIFN com RBV), uma vez que pacientes com excesso de peso podem não responder ao tratamento por falta de dose que faça o efeito desejado (Hoofnagle *et al.*, 2009).

Durante qualquer regime terapêutico usado em doentes com Hepatite C crónica é necessário medir o ARN do VHC em diversas semanas, uma vez que caso este esteja a diminuir a uma velocidade superior que o esperado, o número de semanas de tratamento pode também diminuir.

Em suma, até à descoberta dos agentes antivirais de ação direta (AAD) a terapia recomendada era a junção de PegIFN com RBV, 24 ou 48 semanas dependendo do genótipo viral (Hoofnagle *et al.*, 2009). A terapia dupla obteve taxas de RVS promissoras nos genótipos 2 e 3, no entanto a baixa taxa de RVS para outros genótipos, a alta ocorrência de efeitos adversos e a longa duração do tratamento proporcionou o desenvolvimento destes agentes AAD (Hayashi *et al.*, 2014). Os objetivos da descoberta

dos AAD são uma maior eficácia face aos anteriores, uma duração de tratamento menor, bem como efeitos adversos minimizados (Bruce e Morales, 2014).

#### 4. Fármacos antivirais de ação direta

Após surgirem os agentes AAD vários estudos clínicos foram feitos para determinar se as taxas de RVS aumentam ou não com o uso destes, avaliando o risco/benefício inculido em cada um deles. Estes atuam em etapas importantes do ciclo de vida do vírus, inibindo-o, de modo a que este não infete os hepatócitos. Em 2011, os primeiros AAD a surgirem foram os inibidores da protease (IP) serina NS3/4A, como o boceprevir (BOC) e telaprevir (TEL), inibindo assim a replicação e montagem do vírus (Ghany *et al.*, 2011; Hodge, 2015). Tanto o BOC como o TEL foram aprovados para o tratamento de Hepatite C crónica no genótipo 1, quer nos Estados Unidos da América, quer na Europa. O TEL também foi aprovado no Japão (Hayashi *et al.*, 2014).

Um dos primeiros AAD a surgir foi o BOC, um IP que se liga reversivelmente a uma proteína não estrutural do VHC, nomeadamente a proteína NS3. Este liga-se à serina do local ativo da protease NS3, inibindo assim a replicação do vírus. O BOC é uma substância ativa, que tem como nome comercial Victrelis®. Este deve ser usado em simultâneo com a terapia dupla referida anteriormente. Cada cápsula de Victrelis® tem 200 mg de BOC, sendo que a dose diária recomendada são 800 mg e a dose máxima são quatro cápsulas, três vezes por dia, equivalendo a uma dose de 2400 mg. Os efeitos adversos reportados com maior frequência foram anemia, náuseas, fadiga, disgeusia e cefaleia (RCM, 2011). Em 2011 foi realizado um estudo, *Serine Protease Inhibitor Therapy 2 (SPRINT-2)*, para comprovar a eficácia e segurança deste medicamento, face aos existentes no mercado, após adicionar este à terapia standard utilizada. Os pacientes que participaram no presente estudo apresentavam Hepatite C crónica com infeção no genótipo 1, sendo excluídas pessoas com cancro, cirrose, insuficiência hepática e infeção por outro vírus. A administração do PegIFN $\alpha$ -2b e da RBV foi igual aos estudos referidos anteriormente. Já o BOC foi administrado via oral, numa dose de 800 mg divididas por quatro cápsulas de 200 mg que foram ingeridas todos os dias. Neste estudo os pacientes foram divididos por três grupos, em que os três receberam PegIFN $\alpha$ -2b com RBV nas primeiras 4 semanas e apenas dois receberam o BOC

juntamente com a terapia standard, um durante 24 semanas e o outro durante 44 semanas. Os três grupos receberam a terapia dupla nas primeiras 4 semanas de tratamento, com objetivo de baixar os níveis de ARN do VHC antes da administração do BOC, diminuindo assim a possibilidade de resistência ao agente antiviral. A segurança foi avaliada através do reporte dos efeitos adversos ocorridos nos três diferentes grupos. Os efeitos adversos reportados em maior número nos três grupos foram fadiga, náuseas, cefaleia, anemia, pirexia, insónias e disgeusia. Após o estudo, concluiu-se que os grupos que receberam BOC na terapia, as taxas de RVS aumentaram significativamente, quer nos pacientes de raça branca, quer nos de raça negra (Poordad *et al.*, 2011).

Outro AAD que surgiu foi o Telaprevir (TEL), um inibidor oral da protease do VHC NS3/4A. O TEL ao bloquear a ação desta enzima vai impedir a replicação do vírus no hospedeiro. Este foi aprovado pela FDA em 2011. Incivo® é o nome comercial do medicamento que contem o TEL como substância ativa numa dose de 375 mg, em cada comprimido. A dose diária recomendada são 2250 mg, equivalente a seis comprimidos de Incivo®, repartidos por duas ou três vezes por dia. (RCM, 2011). De modo a verificar a eficácia e segurança deste, foram feitos diversos estudos à qual foram administrados aos pacientes a terapia standard juntamente com o TEL. *Protease Inhibitors for Viral Evaluation 2 (PROVE2)*, foi um dos estudos feitos na Europa, que tinha como objetivo avaliar a eficácia e segurança do TEL administrados com PegIFN $\alpha$ -2a, com e sem RBV, comparando com a terapia standard em pacientes com VHC genótipo 1, que nunca receberam nenhuma terapêutica para a Hepatite C. Os doentes foram divididos por quatro grupos de tratamento: um grupo recebeu TEL com PegIFN $\alpha$ -2a e RBV durante 12 semanas, seguido de PegIFN $\alpha$ -2a com RBV mais 12 semanas, outro grupo recebeu o TEL com PegIFN $\alpha$ -2a e RBV durante 12 semanas, um terceiro grupo recebeu apenas TEL com PegIFN $\alpha$ -2a também em 12 semanas, e o último grupo recebeu PegIFN $\alpha$ -2a com RBV durante 12 semanas, repetindo por mais 36 semanas. TEL foi administrado a uma dose de 1250 mg no primeiro dia de tratamento, seguida de uma dose de 750 mg a cada oito horas. A administração do PegIFN $\alpha$ -2a e da RBV seguiu os critérios anteriormente referenciados. A determinação de eficácia do tratamento foi analisada através da não deteção do ARN do VHC 24 semanas após a conclusão do tratamento, avaliando assim a RVS. Os efeitos adversos reportados foram na maioria os efeitos

adversos comuns. No entanto, 5% dos doentes tratados com o TEL apresentaram problemas dermatológicos, como rash cutâneo, que posteriormente foram tratados recorrendo a corticoides. Em suma, com este estudo concluiu-se que a adição deste agente antiviral pode aumentar a taxa de RVS em doentes com VHC genótipo 1, no entanto são necessários mais estudos para concluir o risco/benefício do TEL. Este estudo não incluiu doentes com cirrose, e sendo assim não foi possível concluir se a adição do TEL é ou não uma mais valia para estes doentes (Hézode *et al.*, 2009). Posteriormente, surgiu outro estudo, *Protease Inhibitors for Viral Evaluation 3 (PROVE3)*, que tal como o anterior, os pacientes foram divididos em quatro grupos diferentes, em que três receberam TEL juntamente com PegIFN $\alpha$ -2a e RBV em semanas diferentes e o quarto grupo era o grupo placebo. O primeiro grupo recebeu a terapia tripla 12 semanas, seguida da terapia standard no mesmo número de semanas. O segundo recebeu a terapia tripla durante 24 semanas, seguida da terapia standard 24 semanas. O terceiro grupo apenas recebeu a TEL e PegIFN $\alpha$ -2a durante 24 semanas e o grupo placebo recebeu a terapia standard durante 48 semanas. Neste estudo concluiu-se que a terapia de TEL durante 12 semanas, seguida da terapia standard por mais 12 semanas, foi a melhor opção para os pacientes com Hepatite C crónica, apresentando um melhor risco/benefício (McHutchison *et al.*, 2010). Tanto o TEL como o BOC, devem ser utilizados com a terapia standard para evitar resistências que possam advir dos IP (Kanda *et al.*, 2014).

Após a descoberta dos IP de primeira geração, como o BOC e TEL, surgiram outros de segunda geração, que vieram colmatar a ineficácia dos de primeira em diversos aspetos. Existem vários de segunda geração aprovados, como é o caso do simeprevir (SIM), e asunaprevir (ASU) (Pawlotsky, 2014).

O SIM foi outro agente AAD aprovado em 2014 na Europa, posteriormente ao TEL e BOC, apresentando um mecanismo de ação idêntico a estes, sendo um IP NS3/4A de segunda geração. O SIM é a substância ativa do Olysio®, sendo que cada cápsula contém 150 mg desta substância ativa, e deve ser administrada uma vez por dia. Os efeitos comuns mais reportados foram náuseas, prurido, rash, reações de fotossensibilidade e dispneia. O estudo *The Dose and duration Ranging study of Antiviral agente TMC435 in Genotype One HCV treatment-Naive patients (DRAGON)*

veio demonstrar a segurança e eficácia deste, quando adicionado à terapia dupla standard em pacientes no Japão, com infeção no genótipo 1. Neste estudo os pacientes foram distribuídos por cinco grupos diferentes, sendo que quatro deles receberam para além da terapia standard, o SIM em doses e num número de semanas diferentes. Dos quatro grupos, dois receberam numa dose de 50 mg e os outros dois numa dose de 100 mg, sendo que dois deles durante 12 semanas e os outros dois durante 24. O último grupo recebeu apenas a terapia standard durante 48 semanas. O SIM foi administrado em duas doses diferentes, como referido anteriormente, uma vez por dia. O PegIFN $\alpha$ -2a foi administrado da mesma forma que nos estudos referenciados anteriormente. Quanto à RBV, esta foi administrada oralmente, numa dose que varia de 600 a 1000 mg por dia, consoante o peso corporal. Este estudo seguiu o critério dos outros estudos referidos anteriormente, quanto à exclusão de pacientes. Passadas 24 semanas após o fim do tratamento, conclui-se que as taxas de RVS foram maiores nos pacientes que receberam o SIM do que os que receberam apenas a terapia standard, sendo entre 77% a 92% e 46%, respetivamente. A diferença das taxas de RVS de 77% a 92% nos grupos que usaram o SIM, deve-se ao número de semanas e à dose administrada. O grupo que recebeu a dose maior, num número de semanas maior, ou seja, 100 mg em 24 semanas, obteve taxas de RVS de 92%. Quanto à segurança, observou-se que os efeitos adversos mais comuns foram mal-estar, rash cutâneo, cefaleia, pirexia e diminuição do número de leucócitos e neutrófilos no sangue. No entanto, a proporção destes efeitos adversos foi idêntica em todos os grupos do estudo. O mesmo não foi verificado nos estudos que envolveram os IP de primeira geração, que apresentavam um severo rash cutâneo e anemia, tornando o uso do SIM bem tolerado por parte dos pacientes sem ocorrência destes efeitos adversos mais severos (Hayashi *et al.*, 2014). Com base neste estudo, conclui-se que o SIM é mais seguro face aos outros dois IP de primeira geração.

Depois da descoberta dos IP de segunda geração, como o SIM, os de primeira geração passaram a ser desaconselhados na terapêutica, uma vez que não são tão eficazes, apresentam uma administração mais difícil, efeitos colaterais menos toleráveis e uma duração maior no tratamento (Lin e Chung, 2014).

Após a descoberta dos IP surgiram outros AAD que inibem outras proteínas do VHC, como o daclastavir (DAC) e sofosbuvir (SOF). Apesar do TEL, BOC e SIM

aumentarem as taxas de RVS em pacientes com infeção no genótipo 1, o mesmo não acontece nos outros genótipos, sendo necessário outros AAD no sentido de dar resposta aos doentes que não tenham obtido uma resposta positiva com os IP. Outras limitações destes são os efeitos adversos verificados e resistência viral. O DAC é um inibidor do complexo de replicação NS5A e o SOF é um nucleótido análogo do inibidor de polimerase NS5B. Estes dois fármacos com elevada atividade antiviral, foram testados através de um estudo feito em pacientes com Hepatite C crónica no genótipo 1, 2 e 3. Neste estudo, avaliou-se a junção destes dois antivirais, com e sem a RBV, em doentes que não tinham sido tratados previamente. O mesmo estudo envolveu também doentes com Hepatite C crónica no genótipo 1 que já tinham sido previamente tratados com TEL ou BOC, e à qual não tinham obtido resposta. Foram excluídos pacientes com cirrose ou com outro tipo de infeção por outro vírus. Os pacientes deste estudo foram divididos em seis grupos. No grupo A e B foi administrado na primeira semana o SOF, e nas seguintes 23 semanas o DAC e SOF, respetivamente; aos pacientes do grupo C e D foram administrados os dois antivirais durante 24 semanas e nos grupos E e F foi administrado o DAC, SOF e RBV durante 24 semanas. Os grupos A, C e E são pacientes com infeção no genótipo 1, enquanto os restantes três grupos são pacientes com infeção no genótipo 2 ou 3. Tanto o DAC, como o SOF foram administrados oralmente, numa dose diária de 60 e 400 mg, respetivamente. No presente estudo, a segurança também foi avaliada, sendo que os efeitos adversos mais reportados foram náuseas, cefaleia e fadiga. Quanto à eficácia, esta foi concluída através das taxas de RVS, sendo de 98% no genótipo 1 e de 91% nos genótipos 2 e 3, demonstrando assim, que a terapia de DAC com SOF apresentou elevadas taxas de RVS nos três diferentes genótipos (Sulkowski *et al.*, 2014).

Lok et al (2012), realizaram um estudo em pacientes com Hepatite C crónica que não tinham respondido de forma positiva ao tratamento do PegIFN com RBV, adicionando a estes dois fármacos outros dois agentes antivirais com mecanismos de ação diferentes: daclastavir (DAC) e asunaprevir (ASU). O DAC e o ASU são inibidores de proteínas do genoma do vírus, importantes para a replicação deste, sendo que um é inibidor do complexo de replicação NS5A do VHC e o outro é um inibidor da protease de NS3 do VHC, respetivamente. Perante o estudo anteriormente referenciado, um grupo de pacientes foi administrado com o DAC e o ASU juntamente com o PegIFN $\alpha$ -2a e a

RBV, e o outro grupo de pacientes apenas recebeu dois antivirais de ação direta, durante 24 semanas, em doentes com Hepatite C crónica no genótipo 1. Tanto o DAC como o ASU foram administrados oralmente, sendo que o primeiro numa dose de 60 mg por dia, e o segundo numa dose de 600 mg duas vezes por dia. A administração do PegIFN $\alpha$ -2a e da RBV resultou em efeitos já conhecidos por outros estudos descritos anteriormente. Os efeitos adversos mais comuns nos dois grupos foram fadiga, náuseas, cefaleia e diarreia, no entanto houve alguns efeitos adversos mais graves como anemia, neutropenia, leucopenia e depressão no grupo à qual foi administrado o PegIFN $\alpha$ -2a e a RBV. Com este estudo, concluiu-se que a adição destes dois agentes AAD à terapêutica anterior, aumentou as taxas de RVS por parte dos doentes que tenham VHC genótipo 1.

O sofosbuvir (SOF) é o primeiro inibidor da polimerase NS5B, uma enzima envolvida na replicação do VHC. O medicamento Sovaldi® é composto por SOF, um fármaco que atua na NS5B ligando-se ao local catalítico da polimerase de ARN causando a terminação da cadeia (Noell *et al.*, 2015; Kumar e Jacobson 2014). Apresenta uma atividade pangenotípica, exercendo uma ação sobre todos os genótipos virais do VHC (Lawitz *et al.*, 2013; Velosa *et al.*, 2014). No entanto, a atividade do SOF no genótipo 3 é menos eficaz face aos restantes (Kumar e Jacobson, 2014). Foram feitos vários estudos envolvendo o SOF, a RBV e o PegIFN, nos diversos genótipos virais. Na seguinte tabela estão descritos os diversos estudos envolvendo estes fármacos, bem como as respetivas taxas de RVS.

**Tabela 2:** Resumo dos resultados dos estudos feitos envolvendo o Sofosbuvir juntamente com a Ribavirina e PegIFN $\alpha$ -2a, nos diferentes genótipos do vírus da Hepatite C (adaptado de (Kumar e Jacobson, 2014; Asselah, 2013; Pawlotsky, 2014; Lawitz *et al.*, 2013; Jacobson *et al.*, 2013)).

Estudo	Terapia	Semanas	Genótipo	Cirrose	RVS
<b>ELECTRON</b>	.SOF + RBV	12	G1		100 %
			G2		100 %
	G3			84 %	
	.SOF		G2		60 %
G3			60%		
<b>NEUTRINO</b>	.SOF + RBV + PegIFN $\alpha$ -2a	12	G1a		92 %
			G1b		82 %
			G4		96 %
			G5		100 %
			G6		100 %
<b>FISSION</b>	.SOF + RBV	12	G2	92 %	97 %
			G3	34 %	56%
	.PegIFN + RBV		G2	62 %	78 %
			G3	30 %	63 %
<b>POSITRION</b>	.SOF + RBV	12	G2	94 %	93 %
			G3	21 %	61 %
<b>FUSION</b>	.SOF + RBV	12	G2	60 %	86 %
			G3	19 %	30 %
		16	G2	78 %	94 %
			G3	61 %	62 %

Os efeitos adversos mais comuns que advém do uso de SOF são fadiga, cefaleia, anemia, náuseas e insónias (Kumar e Jacobson, 2014; Lawitz *et al.*, 2013).O uso deste na terapia para doentes com Hepatite C crónica demonstrou um bom perfil de segurança, uma maior potência e barreira à resistência, e uma menor interação medicamentosa e duração de tratamento (Kumar and Jacobson, 2014).

## 5. Harvoni®

Mais recentemente, em 2014, a FDA aprovou o Harvoni® como o novo tratamento para Hepatite C crónica nos genótipos 1, 4, 5 e 6. Este é uma associação de dois antivirais de ação direta, SOF e ledipasvir (LED), numa dosagem de 400 e 90 mg, respetivamente (Harvoni, 2016).

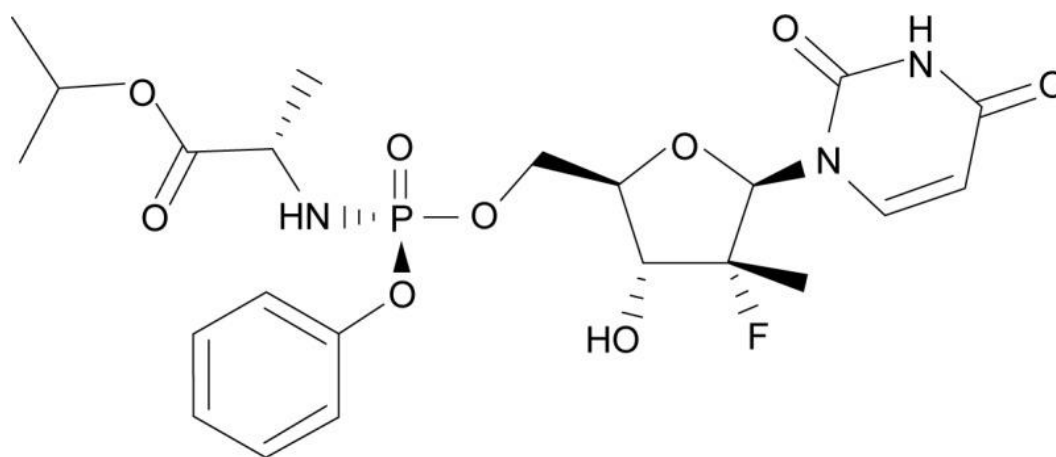


**Figura 6:** Embalagem do Harvoni, constituída por comprimidos com 90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir (Retirado de GILEAD, 2014).

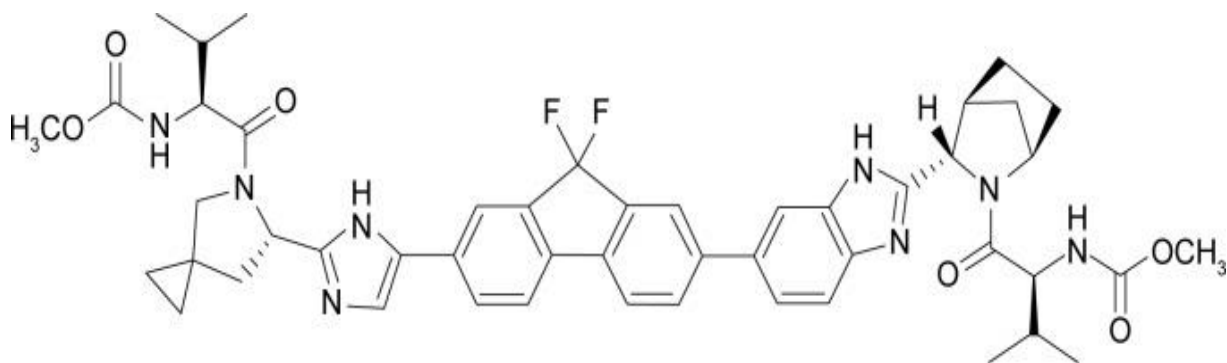
Tanto o SOF, como o LED apresentam mecanismos de ação distintos, atuando assim, em proteínas não estruturais diferentes do VHC. O SOF como referido anteriormente, é um inibidor análogo do nucleótido da polimerase NS5B do VHC e o LED é um inibidor da proteína NS5A do VHC, uma proteína com importância na replicação do vírus. Este bloqueia a proteína NS5A em dois passos diferentes: inibindo o complexo de replicação do VHC e a montagem do virião (Lin e Chung, 2014). O Harvoni® apresenta uma grande vantagem face a todos os outros tratamentos até a data aprovados, sendo o único que necessita apenas de uma toma diária oral. Este facto facilita a administração por parte do doente, devido ao número reduzido de tomas. Quanto ao número de semanas de tratamento, estas podem variar entre 8, 12 ou 24 semanas, dependendo do que o médico prescreve com base no estadió da doença, da presença ou não cirrose, e de uma possível

falha a um tratamento prévio. O Harvoni® é contra-indicado em pessoas com idade inferior a 18 anos e em casos de gravidez e amamentação, uma vez que não há dados suficientes que comprovem que o Harvoni® não afetará o feto, nem que não haja a sua passagem para o leite materno. O LED e SOF são dois fármacos com propriedades farmacocinéticas diferentes, apresentando uma absorção, distribuição, metabolização e excreção distinta. O LED apresenta concentração plasmática máxima mediana 4 horas após a toma, enquanto o SOF apresenta 1 hora após, tendo uma absorção mais rápida face ao LED. No que diz respeito à distribuição, a maioria do LED está ligado às proteínas plasmáticas. O mesmo não se verifica no SOF, que apenas se encontra ligado 61 a 65%. Este sofre metabolização por parte do fígado formando um metabolito ativo, GS-361203. O LED sofre um metabolismo oxidativo lento, pelo que é posteriormente eliminado maioritariamente de forma inalterada por excreção biliar. O SOF é eliminado via renal, na maioria através do seu metabolito ativo anteriormente referenciado (GILEAD, 2014; Noell *et al.*, 2015).

Nas seguintes Figuras 7 e 8 são apresentadas as formas moleculares do SOF e LED.



**Figura 7:** Forma molecular do sofosbuvir (Retirado de (Noell *et al.*, 2015)).



**Figura 8:** Forma molecular do ledipasvir (Retirado de (Noell *et al.*, 2015)).

O SOF com LED apresentam algumas interações com outros medicamentos, como demonstrado na Tabela 3.

**Tabela 3:** Descrição dos medicamentos que apresentam interação com o Harvoni®, bem como as respetivas recomendações face a estas interações (RCM, 2014).

Medicamento com interação	Recomendação
Antiácidos (ex: hidróxido de alumínio ou magnésio)	Administrar estes 4h antes ou depois da toma do Harvoni®
Inibidores da bomba de prótons (ex: omeprazol)	Administração em simultâneo com Harvoni®
Antiarrítmicos (ex: amiodarona e digoxina)	Não é recomendada a toma
Anticoagulantes (ex: etexilato de dabigatrano)	Não é recomendada a toma
Suplementos à base de Hipericão	Não é recomendada a toma
Inibidores da HMG-COA redutase (ex: rosuvastatina)	Não é recomendada a toma
Anticonvulsivantes (ex: carbamazepina)	Não é recomendada a toma
Antimicobacterianos (ex: rifampicina)	Não é recomendada a toma
Anti-retrovirais VIH (ex: tenofovir)	Não é recomendada a toma
Outros Anti-VHC (ex: simeprevir)	Não é recomendada a toma

Algumas interações permitem a toma concomitantemente com Harvoni®, com algumas precauções. No entanto, existem outros fármacos que não podem ser tomados em simultâneo, necessitando de outra alternativa, como representado na Tabela 3 como não recomendada a toma. Estas interações requerem cuidado por parte do médico que prescreve e do doente com Hepatite C.

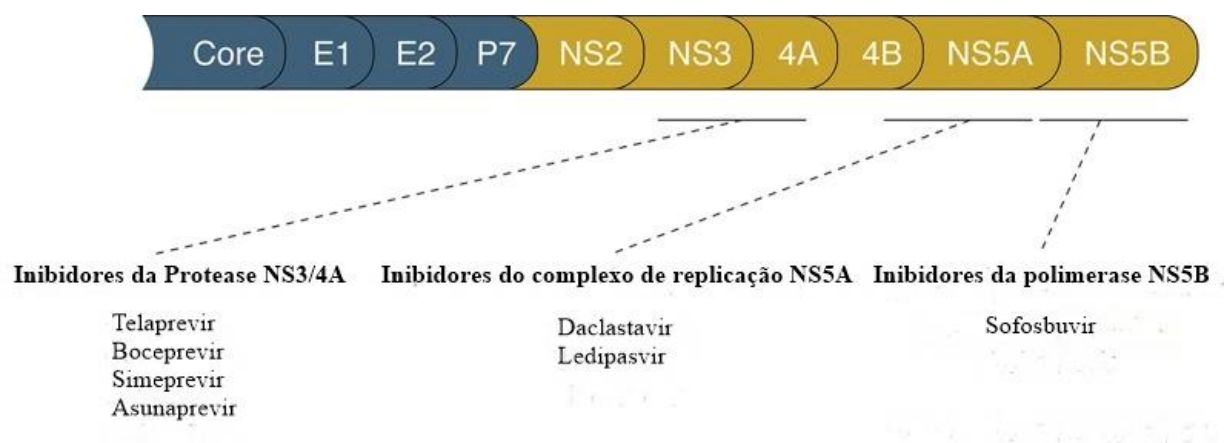
Os efeitos secundários reportados com uma maior frequência, isto é, em mais do que uma pessoa em cada dez, foram fadiga (perturbações gerais) e cefaleia (doenças do sistema nervoso).

Apesar do aparecimento do Harvoni® revolucionar a terapia de Hepatite C crónica, o elevado preço tem sido o maior desafio para todos os doentes, que viram nesta nova terapêutica uma esperança. Nem todos conseguem aceder a este medicamento e muitos morreram sem ter acesso a ele. Segundo uma notícia do Expresso (2015), o novo tratamento é eficaz e seguro, mas em contrapartida é muito mais caro que os outros já existentes. Em Portugal, só em Fevereiro de 2015 o medicamento passou a ser participado em 100%, gerando anteriormente muita controvérsia quanto à sua participação. Após um paciente com Hepatite C se dirigir ao Parlamento Português e pedir que o não o deixassem morrer como já havia acontecido com alguns doentes, o ministro da saúde na altura, Paulo Macedo, chegou a acordo para que estes fossem então participados. Por cada embalagem de 28 comprimidos de Harvoni®, Portugal paga 20 000 euros como demonstrado na Figura 9. Cada país negocia o melhor preço possível para ele, sendo que os países mais pequenos e que compram em menor volume são aqueles que apresentam uma menor capacidade de negociar.



**Figura 9:** Embalagem do Harvoni®, com o respetivo preço em Portugal (retirado de Expresso, 2015).

Em jeito de conclusão, vários foram os AAD com mecanismos de ação diferentes que surgiram nos últimos cinco anos. Para além dos descritos anteriormente, foram descobertos outros antivirais com uma expressão menor e, por isso, menos utilizados para o tratamento de doentes com Hepatite C crónica (Pawlostky, 2014). Apesar de todos aumentarem as taxas de RVS, o Harvoni® foi o único a aumentar essas taxas no genótipo 1. Na Figura 10 estão representados os diferentes AAD referenciados anteriormente, e o seu respetivo mecanismo de ação.



**Figura 10:** Diferentes antivirais de ação direta aprovados e os seus respetivos mecanismos de ação (adaptado de Kanda *et al.*, 2014)).

O rápido desenvolvimento dos AAD para o tratamento de Hepatite C crónica e o recente surgimento do Harvoni® trouxeram esperança e otimismo para estes doentes, uma vez que houve progressos significativos na qualidade de vida destes doentes, com o uso de terapias mais eficazes e menos duradouras (Grebely e Dore, 2011).

## 6. Objetivo

Esta dissertação tem, como principal objetivo analisar a nova terapêutica para a Hepatite C, denominada Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir), descrevendo a sua farmacologia e os efeitos adversos reportados na Europa, e assim ter uma perceção da relação risco/benefício deste medicamento.

## 7. Metodologia

Na elaboração bibliográfica desta dissertação realizaram-se diversas pesquisas em várias bases de dados de cariz científico, tais como “PubMed”, “Science Direct”, “b-On” e “SciELO”, para além do motor de busca “Google Académico”. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “Hepatitis C”, “Hepatitis C vírus” (HCV), “Harvoni”, “Sofosbuvir”, “Ledipasvir”, “Hepatitis C treatment” e “Harvoni adverse effects”.

Foram ainda consideradas publicações de órgãos oficiais, nomeadamente da Autoridade do Medicamento e Produtos de Saúde Portuguesa (Infarmed, I.P) e da Agência Europeia do medicamento (EMA), bem como informações contidas em livros de referência. O período temporal de pesquisa foi situado entre 2001 até 2015, dando uma maior relevância desde 2014, ano em que o Harvoni® foi autorizado pela FDA.

Fez-se neste trabalho a análise das notificações dos efeitos adversos do medicamento “Harvoni”, desde a sua introdução no mercado europeu e Português. Utilizaram-se, para tal, dados fornecidos pela Agência Europeia do Medicamento, disponíveis no site: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>.

Relativamente aos efeitos adversos reportados, o período temporal de análise deste trabalho focou-se na janela temporal de 17 de Novembro de 2014 a 30 de Junho de 2016.

## II. Resultados

### 1. Efeitos adversos do Harvoni® reportados à EMA, no âmbito da farmacovigilância

De modo a averiguar a monitorização e o reporte dos efeitos adversos do Harvoni®, foram analisados os dados obtidos pela base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas, da Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency, EMA*). A EMA exerce constantemente farmacovigilância sobre os novos medicamentos aprovados para a colocação no mercado, como é o caso do Harvoni®, de modo a garantir a segurança para os doentes de Hepatite C crónica que venham a ser tratados por este. Tanto os profissionais de saúde, como os não profissionais notificam os efeitos adversos observados nos doentes que administraram o Harvoni® à EMA, e esta fará nova avaliação do medicamento, com base no que lhe é reportado (EMA, 2016).

Segundo os dados fornecidos pela EMA, desde o início da utilização do Harvoni e até ao final do mês de Junho de 2016, foram reportados 2242 casos suspeitos de efeitos adversos associados à toma do medicamento. Cada caso reportado à EMA é integrado na base de dados, avaliado e dividido em quatro parâmetros distintos: idade, sexo, origem geográfica e tipologia do reportador, como demonstrada nas Tabelas 4, 5, 6 e 7. Dentro de cada parâmetro há uma subdivisão de modo a que cada caso reportado seja o mais concreto possível. Na idade a subdivisão é feita por faixas etárias, dos 12 aos 17 anos, dos 18 aos 64 anos, dos 65 aos 85 anos e mais de 85 anos, e quando desconhecida por não especificado, como verificado na Tabela 4. Pode também constatar-se que dos 2242 casos reportados, 646 foram de idade não especificada, 990 dos 18 aos 64 anos, 588 dos 65 aos 85 anos, 17 em pessoas com mais de 85 anos, e apenas 1 caso entre os 12 e 17 anos.

**Tabela 4:** Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni®, de acordo com a idade do doente que recebe o tratamento.

<b>Idade</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Não especificado</b>	646	28,8%
<b>12-17 anos</b>	1	0,0%
<b>18-64 anos</b>	990	44,2%
<b>65-85 anos</b>	588	26,2%
<b>Mais de 85 anos</b>	17	0,8%
<b>Total</b>	2242	100%

Quanto ao sexo, a subdivisão é entre o sexo feminino, o sexo masculino e quando desconhecido é referido por não especificado. No sexo masculino verificou-se que houve uma taxa de reporte de 58,4%, correspondendo a 1310 dos casos reportados. Já no sexo feminino houve 827 casos reportados e 105 não especificados, como verificado na Tabela 5.

**Tabela 5:** Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni®, de acordo com o sexo do doente que recebe o tratamento.

<b>Sexo</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Feminino</b>	827	36,9%
<b>Masculino</b>	1310	58,4%
<b>Não especificado</b>	105	4,7%
<b>Total</b>	2242	100%

No que diz respeito à origem geográfica, esta apresenta duas subdivisões: área económica europeia, e área económica não europeia, sendo que foram reportados 744 e 1498 casos, respetivamente. O outro parâmetro avaliado é a tipologia do reportador, que se divide em profissionais de saúde e não profissionais de saúde. Neste verificou-se que os profissionais de saúde apresentam um papel importante no reporte destes efeitos adversos, representando 89,6% dos casos reportados, um equivalente a 2009 casos dos

2242. No entanto, não é possível identificar qual o tipo de profissional de saúde que reportou, não conseguindo assim, identificar o papel do farmacêutico no reporte dos efeitos adversos. Apenas 233 casos foram reportados por não profissionais de saúde.

**Tabela 6:** Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni®, de acordo com a origem geográfica do doente que recebe o tratamento.

<b>Origem geográfica</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Área económica europeia</b>	744	33,2%
<b>Área económica não europeia</b>	1498	66,8%
<b>Total</b>	2242	100%

**Tabela 7:** Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni®, de acordo com a tipologia do reportador.

<b>Tipologia do reportador</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Profissionais de saúde</b>	2009	89,6%
<b>Não profissionais de saúde</b>	233	10,4%
<b>Total</b>	2242	100%

Para além do efeito adverso ser avaliado nestes quatro parâmetros (idade, sexo, tipologia do reportador e origem geográfica), este também tem de ser atribuído num determinado grupo patológico. As reações adversas são categorizadas de acordo com o órgão atingido. Nas seguintes tabelas, verifica-se quais são os oito grupos patológicos mais frequentes associados ao reporte dos efeitos adversos, por ordem decrescente de casos reportados.

**Tabela 8:** Grupos patológicos com um maior número de reporte de efeitos adversos, consoante a idade e sexo do doente em tratamento.

Efeitos Adversos	Idade					Sexo		
	NE	12-17	18-64	65-85	+ 85	Femi.	Masc.	NE
<b>Perturbações gerais</b>	333	0	420	199	6	279	608	72
<b>Infeções e infestações</b>	202	1	264	126	3	180	372	44
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	107	0	175	93	1	129	229	18
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	80	0	174	113	3	164	201	5
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	78	0	162	118	9	183	179	5
<b>Doenças cardíacas</b>	36	0	73	77	1	76	106	5
<b>Doenças psiquiátricas</b>	41	0	97	36	1	71	103	1
<b>Doenças renais e urinárias</b>	36	0	80	56	1	79	90	4

**Tabela 9:** Grupos patológicos com um maior número de reporte de efeitos adversos, consoante a tipologia do reportador do efeito adverso e a origem geográfica do doente em tratamento.

Efeitos Adversos	Tipologia do reportador		Origem geográfica	
	Profi. Saúde	Não Profi. Saúde	AEE	Não AEE
<b>Perturbações gerais</b>	819	140	316	643
<b>Infeções e infestações</b>	533	63	211	385
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	336	40	80	296
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	322	48	112	258
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	315	52	124	243
<b>Doenças cardíacas</b>	175	12	58	129
<b>Doenças psiquiátricas</b>	134	41	56	119
<b>Doenças renais e urinárias</b>	164	9	58	115

Como se pode verificar, a ordem é a seguinte: perturbações gerais, infeções e infestações, exames complementares de diagnóstico, distúrbios gastrointestinais, doenças do sistema nervoso, doenças cardíacas, doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias. Dentro de cada grupo estão representados os números de casos reportados divididos pelos quatro parâmetros anteriormente referenciados. As perturbações gerais representam o grupo patológico com um maior número de notificações, correspondendo a 959 casos. Sendo assim, dentro deste grupo a idade com maior prevalência foi dos 18 aos 64 anos, seguido de idade não especificada, dos 65 aos 85 anos, e por fim, em pacientes com mais de 85 anos. Este fato é concordante com os dois grupos seguintes, infeções e infestações com 596 casos reportados e exames complementares de diagnóstico com 376 casos, que apresentam a mesma ordem de frequência nas faixas etárias referidas. No entanto, no grupo das infeções e infestações existe um caso dos 12 aos 17 anos, o que não acontece no grupo das perturbações gerais e nos exames complementares de diagnóstico. Nos mesmos três grupos referidos, o sexo masculino foi o que apresentou um maior número de casos, seguido do sexo feminino e, por último, não especificado com um número bastante inferior face ao feminino e masculino. No que se refere à tipologia do reportador e à origem geográfica, nos três grupos os profissionais de saúde foram os que reportaram um maior número de efeitos adversos, e os casos eram, na sua maioria, da área económica não europeia. O quarto e quinto grupo com um maior número de reportes foram os distúrbios gastrointestinais e doenças do sistema nervoso, respetivamente. O grupo dos distúrbios gastrointestinais apresentou 370 casos reportados, menos 6 face ao grupo dos exames complementares de diagnóstico. Já o grupo das doenças do sistema nervoso apresentou 367 casos reportados. Nestes dois grupos, e tal como nos três anteriormente referenciados, os profissionais de saúde foram os que reportaram em maior número os efeitos adversos, e os doentes eram na sua maioria da área económica não europeia. Quanto à faixa etária, estes dois grupos apresentaram um maior número de casos dos 18 aos 64 anos, seguido dos 65 aos 85 anos, de idade não especificada e, em último, mais de 85 anos. É de referenciar que nestes dois grupos, a segunda faixa etária com maior prevalência foi dos 65 aos 85 anos, e não uma idade não especificada, contrariamente aos três primeiros grupos patológicos. No que se refere ao sexo do doente, no grupo dos distúrbios gastrointestinais o sexo masculino foi o que obteve um maior número de reportes, seguido do sexo feminino e de não especificado. No entanto, no grupo das doenças do

sistema nervoso, e contrariamente a todos os outros grupos anteriormente referenciados, o sexo feminino obteve um maior número de reporte face ao sexo masculino, sendo de 183 e 179, respetivamente. Os restantes três grupos patológicos apresentaram um número de casos bastante inferiores face às doenças do sistema nervoso. As doenças cardíacas apresentaram um total de 187 casos reportados, mais 12 que as doenças psiquiátricas e mais 14 que as doenças renais e urinárias. Sendo assim, a diferença do número de casos reportados entre as doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias é apenas de 2 casos, com 175 e 173, respetivamente. No grupo das doenças cardíacas, doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias, o número de casos reportados foi concordante quanto ao sexo do doente, tipologia do reportador e origem geográfica. Nestes três grupos, o sexo masculino foi o que reportou o maior número de casos, seguido do feminino, e de sexo não especificado; os profissionais de saúde foram na sua maioria os que reportaram os efeitos adversos e os doentes da área económica não europeia foram os mais afetados por efeitos adversos ao Harvoni®. Quanto à faixa etária é concordante em dois grupos (doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias) que a maioria dos casos é em doentes entre os 18 aos 64 anos e que doentes com mais de 85 anos foram os que apresentaram um menor número de efeitos adversos. No entanto, no grupo das doenças cardíacas, a faixa etária dos 65 aos 85 anos foi a que apresentou um maior número de reportes, seguido de uma faixa etária dos 18 aos 64 anos, idade não especificada e idade superior a 85 anos, por ordem decrescente. Nas doenças renais e urinárias, a segunda e terceira faixa etária com o maior número de reportes foi entre os 65 e 85 anos e idade não especificada, respetivamente. Já no grupo das doenças psiquiátricas, a segunda faixa etária com maior reporte foi idade não especificada, seguida da faixa etária dos 65 aos 85 anos.

Para além dos grupos patológicos referenciados anteriormente nas tabelas, existem outros como doenças no sistema linfático e sanguíneo, doenças congénitas e genéticas, doenças no ouvido, doenças nos olhos, doenças endócrinas, doenças hepatobiliares, doenças do sistema imune, lesões e intoxicações, distúrbios metabólicos e nutricionais, doenças músculo-esqueléticas, neoplasmas benignos, malignos e não específicos, problemas do medicamento, doenças do sistema reprodutivo, doenças respiratórias e torácicas, doenças da pele, circunstâncias sociais, procedimentos cirúrgicos e médicos e doenças vasculares, que obtiveram um número de casos reportados inferior a 170.

Após a notificação dos efeitos adversos à EMA, quer por parte de profissionais ou de pessoas que não são profissionais de saúde, esse efeito é avaliado e contabilizado pelos mesmos. Nas seguintes tabelas, estão representados os dez efeitos mais frequentes por ordem decrescente, dentro de cada um dos oito grupos patológicos com maior incidência. Sendo assim, o grupo patológico com o maior número de reportes de efeitos adversos são as perturbações gerais. O efeito adverso com maior expressão neste grupo foi a ineficácia ao fármaco. Posteriormente, surgem por ordem decrescente de reporte a fadiga, falha do tratamento, morte, interação com outro fármaco, astenia, indisposição, pirexia, edema periférico e dor no peito, respetivamente. De referir que foram reportadas 55 mortes aos sistemas de farmacovigilância.

**Tabela 10:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das perturbações gerais.

Perturbações gerais	
Ineficácia do fármaco	560
Fadiga	85
Falha do tratamento	68
Morte	55
Interação com outro fármaco	48
Astenia	46
Indisposição	43
Pirexia	41
Edema periférico	18
Dor no peito	15

No grupo das infeções e infestações, o efeito adverso mais reportado foi Hepatite C com 396 casos, seguido de pneumonia, sepsia, choque séptico, falha virológica, celulite, peritonite bacteriana, infeção do trato urinário, Hepatite B e pielonefrite, por ordem decrescente (Tabela 11).

**Tabela 11:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das infeções e infestações.

Infeções e infestações	
Hepatite C	396
Pneumonia	40
Sepsia	24
Choque séptico	15
Falha virológica	10
Celulite	9
Peritonite bacteriana	7
Infeção do trato urinário	7
Hepatite B	6
Pielonefrite	5

Quanto ao grupo dos exames complementares de diagnóstico, os dez efeitos adversos reportados apresentam um número de casos próximos, de 17 a 38 casos reportados, ao contrário dos outros grupos patológicos. O efeito adverso com maior incidência foi o aumento da creatinina no sangue com 38 casos. Seguindo-se aumento de bilirrubina sanguínea, diminuição da hemoglobina, taxa de filtração glomerular diminuída, teste positivo para o vírus da Hepatite C, diminuição da contagem de plaquetas, aumento da alanina aminotransferase, aumento da pressão arterial, aumento do aspartato aminotransferase e identificação da mutação viral, por ordem decrescente.

**Tabela 12:** Os dez efeitos mais frequentes no grupo dos exames complementares de diagnóstico.

Exames complementares de diagnóstico	
Creatinina sanguínea aumentada	38
Bilirrubina sanguínea aumentada	30
Diminuição da hemoglobina	28
Taxa de filtração glomerular diminuída	26
Teste positivo para o vírus da Hepatite C	24
Diminuição da contagem de plaquetas	20
Alanina aminotransferase aumentada	19
Pressão arterial aumentada	18
Aspartato aminotransferase aumentada	17
Mutação viral identificada	17

Como representado na Tabela 13, no grupo dos distúrbios gastrointestinais, o efeito adverso mais reportado foi vómitos. Seguem-se depois por ordem decrescente de casos a ascite, náuseas, diarreia, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, hemorragia das varizes esofágicas, dor abdominal superior, disfagia e, por fim com o menor número de casos, pancreatite.

**Tabela 13:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo dos distúrbios gastrointestinais.

Distúrbios gastrointestinais	
Vómitos	59
Ascite	53
Náuseas	47
Diarreia	45
Dor abdominal	31
Hemorragia gastrointestinal	24
Hemorragia das varizes esofágicas	14
Dor abdominal superior	13
Disfagia	13
Pancreatite	12

No que se refere ao grupo das doenças do sistema nervoso, o efeito adverso mais reportado foi dores de cabeça com 97 casos, seguido de tonturas com 37, 25 com encefalopatia hepática, 20 com encefalopatia e o mesmo número com hemorragia cerebral e 18 com um acidente vascular cerebral. Posteriormente surgem perda de consciência, apreensão, parestesia e tremor, por ordem decrescente. De salientar as cerca de duas dezenas de casos graves como hemorragia cerebral, encefalopatia e acidente vascular cerebral, que poderão potencialmente conduzir à morte do paciente.

**Tabela 14:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças do sistema nervoso.

Doenças do sistema nervoso	
Dores de cabeça	97
Tonturas	37
Encefalopatia hepática	25
Encefalopatia	20
Hemorragia cerebral	20
Acidente vascular cerebral	18
Perda de consciência	18
Apreensão	15
Parestesia	13
Tremor	11

O sexto grupo é o das doenças cardíacas, sendo que o efeito adverso mais reportado foi bradicardia com 25 casos. Os seguintes casos reportados, como um menor número de casos face à bradicardia, foram fibrilação atrial, palpitações, enfarte do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio e paragem cardiorrespiratória, por ordem decrescente.

**Tabela 15:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças cardíacas.

Doenças cardíacas	
Bradicardia	25
Fibrilação atrial	19
Palpitações	17
Enfarte do miocárdio	16
Arritmia	15
Insuficiência cardíaca	14
Paragem cardíaca	11
Insuficiência cardíaca congestiva	9
Enfarte agudo do miocárdio	8
Paragem cardiorrespiratória	8

No grupo das perturbações psiquiátricas, insónias foi o efeito adverso mais reportado. Os seguintes efeitos adversos reportados foram estado de confusão, depressão, ansiedade, tendências suicidas, distúrbios do sono, agitação, suicídio consumado, alucinações e alterações do estado mental. Neste grupo, destacam-se os 8 suicídios consumados e as 12 tentativas de suicídio.

**Tabela 16:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças psiquiátricas.

Doenças psiquiátricas	
Insónias	34
Estado de confusão	28
Depressão	26
Ansiedade	22
Tendências suicidas	12
Distúrbios do sono	9
Agitação	8
Suicídio consumado	8
Alucinações	7
Alterações do estado mental	6

No último grupo reportado em análise neste trabalho, das doenças renais e urinárias, a lesão renal aguda foi o efeito adverso mais reportado. O segundo efeito adverso mais reportado foi insuficiência renal, seguido de falha renal. Com menos de 10 casos, surgem a nefrolitíase, distúrbio renal, hematúria, Síndrome de Fanconi, glicosúria, distúrbio renal tubular e, por fim, doença renal crónica.

**Tabela 17:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças renais e urinárias.

Doenças renais e urinárias	
Lesão renal aguda	49
Insuficiência renal	45
Falha renal	28
Nefrolitíase	7
Distúrbio renal	5
Hematúria	5
Síndrome de Fanconi adquirido	4
Glicosúria	3
Distúrbio renal tubular	3
Doença renal crónica	3

Existem outros grupos patológicos, como mencionado anteriormente e à qual não foram abordados os dez efeitos adversos mais prevalentes, visto que não fazem parte dos oito grupos com uma maior incidência de efeitos adversos. No entanto, na Tabela 18 serão abordados os dez efeitos adversos mais prevalentes no grupo das doenças hepatobiliares, uma vez que a Hepatite C é uma doença que afeta o fígado.

**Tabela 18:** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças hepatobiliares.

Doenças hepatobiliares	
Cirrose hepática	30
Insuficiência hepática	29
Lesão hepática induzida pelo fármaco	9
Trombose da veia portal	9
Hiperbilirrubinémia	8
Alteração da função hepática	7
Doença no fígado	6
Icterícia	6
Hepatite	5
Insuficiência hepática aguda	5

Dentro deste grupo o efeito adverso mais reportado foi cirrose hepática, seguido de insuficiência hepática com um número similar de casos. Com um número inferior a 10 casos, surgem por ordem decrescente, lesão hepática induzida pelo fármaco, trombose da veia portal, hiperbilirrubinémia, alteração da função hepática, doença no fígado, icterícia, hepatite e, por fim, insuficiência hepática aguda.

2. Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos com Harvoni® prévios à sua aprovação pela EMA

O Harvoni® foi introduzido no mercado após os necessários estudos clínicos prévios em que fosse avaliado e demonstrado que o balanço benefício/risco é favorável. Na Tabela 19 estão descritos os estudos envolvendo o Harvoni®.

Nos três estudos ION, a dose de SOF e LED foi de 400 e 90 mg, respetivamente. Quanto à dose diária de RBV, variou conforme o peso corporal do doente, sendo de 1000 mg para um peso inferior a 75 kg e de 1200 mg para um peso igual ou superior a 75 kg.

**Tabela 19:** Taxas de RVS e de cirrose nos ensaios clínicos ION-1, ION-2 e ION-3 (adaptado de (Pawlotsky, 2014; Kumar e Jacobson, 2014; Afdhal *et al*, 2014; Kowdley *et al*, 2014; Gritsenko e Hughes, 2015)).

Estudo	Terapia	Semanas	Genótipo	Cirrose	RVS
ION-1	.SOF + LED	12		94%	99%
		24		94%	98%
	.SOF + LED + RBV	12		100%	97%
		24		100%	99%
ION-2	.SOF + LED	12	G1	86%	95%
		24		100%	99%
	.SOF + LED + RBV	12	G1	82%	100%
		24		100%	99%
ION-3	.SOF + LED	8	G1		94%
		12			95%
	.SOF + LED + RBV	8	G1		93%

No estudo ION-1, os efeitos adversos reportados mais recorrentes estão descritos na Tabela 20.

**Tabela 20:** Efeitos adversos reportados no estudo ION-1. Em cada um dos quatro grupos estão representados o número de pacientes envolvidos, assim como se encontram reportados o número de pacientes correspondente a cada efeito adverso (Afdhal *et al.*, 2014).

	<b>SOF-LED 12 semanas (n° = 214)</b>	<b>SOF-LED+RBV 12 semanas (n° = 217)</b>	<b>SOF-LED 24 semanas (n° = 217)</b>	<b>SOF-LED+RBV 24 semanas (n° = 217)</b>
<b>Fadiga</b>	44	79	53	82
<b>Cefaleia</b>	53	49	54	65
<b>Insónias</b>	17	45	26	47
<b>Náuseas</b>	24	37	29	32
<b>Astenia</b>	14	23	20	26
<b>Diarreia</b>	24	18	24	14
<b>Rash</b>	16	21	16	27
<b>Irritabilidade</b>	11	17	17	24
<b>Tosse</b>	6	21	16	25
<b>Prurido</b>	11	22	8	20
<b>Anemia</b>	0	25	0	22
<b>Alterações hematológicas</b>	2	22	4	16

Como verificado, os quatro efeitos adversos com maior incidência foram fadiga, cefaleia, insónias e náuseas. Nos grupos que receberam a RBV ocorreram em maior número efeitos adversos mais graves, tais como, rash cutâneo, prurido, anemia e alterações hematológicas. Neste estudo nenhum paciente desistiu da terapia devido a efeitos adversos graves (Afdhal *et al.*, 2014). Quanto ao estudo ION-2, os efeitos adversos mais reportados foram fadiga, cefaleia, náuseas, insónias, como verificado na Tabela 21. Os efeitos adversos reportados, posteriores às insónias, apresentaram na sua maioria, um maior número de casos nos grupos que receberam RBV, sendo que o grupo com um menor número de efeitos adversos foi o grupo que recebeu SOF com LED

durante 12 semanas. Neste estudo e tal como no anterior, nenhum paciente desistiu da terapia devido a um efeito adverso ocorrido (Afdhal *et al.*, 2014a).

**Tabela 21:** Efeitos adversos reportados no estudo ION-2. Em cada um dos quatro grupos estão representados o número de pacientes envolvidos, assim como se encontram reportados o número de pacientes correspondente a cada efeito adverso (Afdhal *et al.*, 2014a).

	<b>SOF-LED 12 semanas (nº = 109)</b>	<b>SOF-LED+RBV 12 semanas (nº = 111)</b>	<b>SOF-LED 24 semanas (nº = 109)</b>	<b>SOF-LED+RBV 24 semanas (nº = 111)</b>
<b>Fadiga</b>	23	45	26	50
<b>Cefaleia</b>	28	26	25	35
<b>Náuseas</b>	13	20	7	25
<b>Insónias</b>	10	18	4	19
<b>Artralgia</b>	7	13	7	17
<b>Tosse</b>	5	16	5	16
<b>Diarreia</b>	7	5	9	17
<b>Rash</b>	2	11	6	16
<b>Irritabilidade</b>	2	13	4	12
<b>Tonturas</b>	3	8	7	12
<b>Infeção do trato respiratório superior</b>	4	6	7	11
<b>Dispneia</b>	0	16	3	9
<b>Espasmos musculares</b>	1	8	2	12
<b>Anemia</b>	0	9	1	12
<b>Alterações hematológicas</b>	2	4	3	15

Quanto ao último estudo, o ION-3, os efeitos adversos mais reportados foram essencialmente os mesmos dos estudos anteriores, à exceção de obstipação, como verificado na Tabela 22. Outro aspeto concordante nestes três estudos mencionados anteriormente, é o facto da adição da RBV e do aumento do número de semanas de tratamento aumentar a incidência de efeitos adversos. Sendo assim, o grupo que recebeu

Harvoni® e RBV e o grupo que recebeu apenas o Harvoni® nas 12 semanas apresentou um maior número de efeitos adversos, face ao grupo apenas tratado com Harvoni® durante 8 semanas. Neste estudo, três pacientes desistiram do tratamento devido efeitos adversos graves ocorridos. Dos três pacientes, um era do grupo que recebeu SOF, LED e RBV durante 8 semanas e os outros dois eram do grupo que recebeu SOF e LED, durante 12 semanas (Kowdley *et al.*, 2014).

**Tabela 22:** Efeitos adversos reportados no estudo ION-3. Em cada um dos quatro grupos estão representados o número de pacientes envolvidos, assim como se encontram reportados o número de pacientes correspondente a cada efeito adverso (Kowdley *et al.*, 2014).

	<b>SOF-LED 8 semanas (n° = 215)</b>	<b>SOF-LED+RBV 8 semanas (n° = 216)</b>	<b>SOF-LED 12 semanas (n° = 216)</b>
<b>Fadiga</b>	45	75	49
<b>Cefaleia</b>	30	54	33
<b>Náuseas</b>	15	38	24
<b>Insónias</b>	11	26	15
<b>Irritabilidade</b>	3	29	9
<b>Diarreia</b>	15	13	9
<b>Artralgia</b>	9	11	16
<b>Obstipação</b>	9	13	8
<b>Tonturas</b>	6	13	9
<b>Rash</b>	3	19	5
<b>Prurido</b>	2	16	5
<b>Tosse</b>	3	12	7
<b>Anemia</b>	2	17	2
<b>Espasmos musculares</b>	3	11	6
<b>Dispneia</b>	0	11	1
<b>Alterações hematológicas</b>	0	13	2

Para além destes 3 estudos, realizou-se outro designado de LONESTAR (Lawitz *et al*, 2014). Neste ensaio os pacientes foram divididos em dois grupos distintos. O grupo A era constituído por 60 pessoas não cirróticas e que nunca tinham sido submetidas a nenhum tratamento prévio. Já o grupo B era composto por 40 pessoas, sendo que 22 destas eram cirróticas e todos já tinham sido submetidos a um tratamento prévio com a terapia standard e um IP e não tinham obtido uma resposta positiva ao tratamento. Dentro de cada grupo as pessoas foram divididas e receberam terapias diferentes, em número de semanas igualmente distintas. Na Tabela 23 estão representados os resultados obtidos nos diferentes grupos.

**Tabela 23:** Taxas de RVS no estudo LONESTAR (Lawitz *et al*, 2014).

<b>Estudo</b>	<b>Terapia</b>	<b>Semanas</b>	<b>RVS</b>
<b>Grupo A</b>	.SOF + LED	8	95%
		12	95%
	.SOF + LED + RBV	8	100%
<b>Grupo B</b>	.SOF + LED	12	95%
	.SOF + LED + RBV	12	100%

A dose administrada de SOF, LED e RBV foram iguais às já referidas nos três estudos ION. Neste estudo, os efeitos adversos reportados foram náuseas, anemia, infeção do trato respiratório superior e cefaleia. Os pacientes que foram administrados com RBV apresentaram um maior número de efeitos adversos, sobretudo anemia. No entanto, ocorreram em quatro pacientes efeitos adversos graves, sendo que o mais grave foi ideais suicidas no grupo B que recebeu RBV. Apesar dos efeitos adversos graves que ocorreram, nenhum paciente interrompeu a terapia devido a efeitos adversos ocorridos.

### III. Discussão

Com este trabalho pretendeu-se efetuar uma análise do reporte dos efeitos adversos do medicamento Harvoni®, incorporadas na base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas, da EMA. Dada a recente introdução do medicamento no mercado torna-se bastante pertinente esta análise. De facto foram já reportados 2242 casos suspeitos de efeitos adversos associados à toma do medicamento, desde a introdução do Harvoni® e até ao final do mês de Junho de 2016, o que é de facto um número bastante apreciável e que permite efetuar uma análise mais segura dos dados.

De acordo com os dados obtidos pela EMA relativamente aos efeitos adversos reportados, verificou-se que 44,2% dos casos reportados foram em pessoas com idade entre os 18 e os 64 anos, seguido de idade não especificada com 28,8%, e dos 65 aos 85 anos com 26,2%. Doentes com mais de 85 anos e entre 12 e 17 foram os que menos reportaram efeitos adversos. Este facto poderá indicar que nestas faixas etárias existem apenas casos pontuais de doentes com Hepatite C, levando a poucos casos reportados, uma vez que também há poucos pacientes em terapêutica com este medicamento. No entanto, é difícil afirmar quais as idades com uma maior prevalência de efeitos adversos, uma vez que a idade não especificada representa ¼ dos casos reportados. No que diz respeito ao sexo do doente, o sexo masculino apresentou em maior número de efeitos adversos ao Harvoni®. Com estes resultados, poderá haver duas conclusões distintas. Por um lado, há uma maior prevalência de Hepatite C no sexo masculino e, por isso, há um maior número de doentes a efetuar o tratamento em relação ao sexo feminino. Por outro lado, não se pode excluir que o sexo masculino tenha uma maior suscetibilidade à ocorrência de efeitos adversos, sendo que seriam necessários ensaios clínicos para confirmar esta questão.

Quanto ao grupo que reportou os efeitos adversos, verificou-se que a maioria destes foram reportados por profissionais de saúde, representando 89,6% dos casos reportados. Estes números demonstram que os profissionais de saúde apresentam um papel preponderante na farmacovigilância e na segurança do doente. Os profissionais de saúde para além do reporte à EMA do efeito adverso ocorrido no doente, devem também

alertá-lo para a importância do reporte, para que seja possível reunir o máximo de informação relativamente ao novo medicamento Harvoni®. Todos os dados fornecidos à EMA, quer por parte dos doentes, quer por parte dos profissionais de saúde, são contabilizados e averiguados de modo a decidir a permanência ou não do Harvoni® no mercado. A ordem de retirada do mercado só acontece quando este deixar de ser seguro para os doentes, e consequentemente, o balanço benefício/risco deixar de ser favorável.

Quanto aos grupos patológicos, as perturbações gerais foi o grupo com um maior número de reporte com 959 casos. De seguida encontra-se o grupo das infeções e infestações com 596 casos, os exames complementares de análise com 376 casos reportados, os distúrbios gastrointestinais com 370 casos, as doenças do sistema nervoso com 367, as doenças cardíacas com 187, as doenças psiquiátricas com 175 e, por último, as doenças renais e urinárias com 173. Todos os outros grupos patológicos apresentam um número de casos reportados inferiores a 170, não fazendo parte da tabela com os oito grupos patológicos com maior prevalência.

Avaliando os diversos valores obtidos quanto à idade, sexo e profissional de saúde que reporta, observou-se que há fatores que apresentam resultados semelhantes, independentemente do grupo patológico. No que se refere à idade, em todos os grupos patológicos, com exceção das doenças cardíacas, verificou-se que a maioria da idade dos doentes com casos reportados é entre os 18 e os 64 anos. Tal facto, é concordante tanto com a idade a que se deve administrar o Harvoni®, uma vez que não é aconselhável administrar em adolescentes, como com a idade com maior incidência de Hepatite C crónica. Apenas nas doenças cardíacas a idade com maior prevalência dos casos foi dos 65 aos 85 anos. Este facto pode justificar-se com a idade avançada dos doentes e, à maior probabilidade de ocorrência de doenças cardíacas nestas idades independentemente da pessoa apresentar Hepatite C. Serão necessários estudos para averiguar qual será a contribuição da toma do medicamento para a ocorrência desses efeitos cardiovasculares. Os profissionais de saúde devem, portanto, prestar particular atenção aos efeitos adversos cardiovasculares nos pacientes nesta faixa etária a quando da toma de Harvoni. Conclui-se também que apenas há um caso reportado com idade entre os 12 aos 17 anos no grupo das infeções e infestações. Este dado vai de acordo ao referido anteriormente, uma vez que este não é aconselhado em adolescentes e por isso,

são poucos os adolescentes a fazer este tratamento o que leva a poucos casos reportados de efeitos adversos. Quanto ao sexo, também é concordante em todos os grupos patológicos, o sexo masculino ser o mais afetado por efeitos adversos ao Harvoni®, à exceção das doenças do sistema nervoso. Apenas neste grupo, o sexo feminino apresenta um maior número de casos reportados face ao masculino, demonstrando uma forte tendência para o sexo feminino ser o mais afetado em doenças do sistema nervoso. Há que perceber quais as diferenças entre os géneros que explicam o facto do sexo feminino ser mais afetados pelos efeitos adversos do fármaco, como diferenças no metabolismo do fármaco ou ainda diferenças hormonais que possam contribuir para esta diferença. O facto do sexo masculino ser o mais afetado em efeitos adversos ao Harvoni®, deve-se à existência de um maior número de homens com Hepatite C crónica, como já foi referido anteriormente. Outro facto verificado em todos os grupos, sem exceções, é a importância dos profissionais de saúde no reporte dos efeitos adversos. Nos oito grupos patológicos os profissionais de saúde reportaram a maioria dos efeitos adversos, representando 80 a 90% dos casos reportados. Apesar dos profissionais de saúde apresentarem um papel importante no reporte dos efeitos adversos, não é possível saber o papel dos farmacêuticos neste reporte, uma vez que a base de dados da EMA não categoriza os profissionais de saúde que reportam.

No que refere aos efeitos adversos reportados, verificou-se que dos 959 casos de reportes do grupo das perturbações gerais, 560 correspondem a ineficácia do fármaco e 68 a falha do tratamento. Outro efeito adverso a ter em conta é o número de mortes que estão associados ao tratamento com Harvoni®. Desde a introdução do Harvoni® no mercado até ao final do mês de Junho já ocorreram 55 mortes confirmadas. Este facto é preocupante uma vez que dos 959 casos, 55 provavelmente induzida por um medicamento que era para tratar o doente da Hepatite C crónica e não provocar a sua morte. Sendo assim, pode concluir-se que dos casos reportados no grupo das perturbações gerais, 560 obtiveram ineficácia do fármaco, 68 falha ao tratamento e 55 morreram, não obtendo claramente uma resposta positiva ao tratamento e não apresentando uma taxa de RVS elevada, como seria de esperar com base nos estudos clínicos ION prévios à colocação do medicamento no mercado. Estes factos vêm mostrar que nem todos as doentes de Hepatite C conseguem beneficiar da toma de Harvoni®, alertando para a necessidade de eleger muito bem o tratamento a aplicar ao

doente. O segundo efeito adverso com um maior número de reportes no grupo das perturbações gerais foi fadiga com 85 casos reportados. Este dado vai de encontro com os efeitos adversos reportados nos estudos ION-1, ION-2, ION-3, em que a fadiga era um dos que apresentava maior frequência. Para além da fadiga, astenia com 46 casos e indisposição com 43 foram outros efeitos adversos mais reportados e que também se encontram concordantes com os três estudos referenciados anteriormente (Afdhal *et al.*, 2014; Afdhal *et al.*, 2014a; Kowdley *et al.*, 2014). Outro dado a ter em conta nas perturbações gerais foram os 48 casos reportados de interação com outros fármacos, que podem levar a uma interrupção do tratamento. Os restantes três efeitos adversos mais prevalentes, pirexia, edema periférico e dor no peito são sintomas relativamente comuns.

No grupo das infeções e infestações, Hepatite C é o efeito adverso com um maior número de casos, com 396. Este deve-se a uma ausência de eficácia do tratamento, estando relacionado com os casos de ineficácia ao fármaco, falha ao tratamento e mortes, aumentando assim o número de casos que não obtiveram uma resposta positiva ao tratamento. Outros 10 casos reportaram falha virológica, indicando por isso uma falha à terapia, tal como os casos mencionados anteriormente. Todos os outros efeitos adversos deste grupo como a pneumonia, sepsia, choque séptico, celulite, peritonite bacteriana, infeção no trato urinário, Hepatite B e pielonefrite são inflamações ou infeções provocadas por bactérias, vírus, fungos ou parasitas. Estes devem ser tratados com a maior brevidade possível, uma vez que são preocupantes e quando não tratadas a tempo podem levar à morte do doente. O profissional de saúde que acompanha o doente com Hepatite C crónica e que está a fazer o tratamento deve informá-lo de todas as precauções a tomar para que este evite uma inflamação ou infeção como as mencionadas anteriormente, de modo a não prejudicar o efeito do tratamento. No que se refere ao grupo dos exames complementares de diagnóstico, verificou-se que os órgãos mais afetados com a terapia são os rins e, como seria de esperar, o fígado. Os valores de creatinina, bilirrubina e filtração glomerular encontram-se fora dos valores normais em alguns casos, pelo que indicam alterações a nível da função renal. Outros parâmetros alterados como ALT e AST são indicadores de lesão hepática. Noutros casos, houve uma diminuição de plaquetas e de hemoglobina, sendo de 20 e 28, respetivamente. Para além destes efeitos adversos, 24 casos tiveram teste positivo para o vírus de Hepatite C

e 17 apresentaram uma mutação viral, indicando assim que nestes doentes não houve uma resposta positiva à terapia. Nos restantes 5 grupos, distúrbios gastrointestinais, doenças do sistema nervoso, doenças cardíacas, doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias, existem muitos efeitos adversos que são comuns a outros fármacos e, na maioria das vezes são efeitos adversos menos problemáticos para o doente, como vómitos, náuseas, diarreia, dor abdominal, dores de cabeça, tonturas, parestesia, tremor, bradicardia, palpitações, insónias, ansiedade, distúrbios do sono, e agitação. No entanto, alguns efeitos adversos que se encontram nestes grupos podem ser graves e originar numa interrupção ou falha da terapia por parte do doente. Dentro destes efeitos estão encefalopatia hepática, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio, paragem cardiorrespiratória, depressão, tendência suicidas, alterações do estado mental, lesão renal aguda, insuficiência renal, falha renal, distúrbio renal, Síndrome de Fanconi, e doença renal crónica. No grupo das perturbações psiquiátricas, 8 dos 175 casos corresponderam a suicídio consumado, aumentando assim o número de mortes relacionadas com o uso do Harvoni®. No que se refere ao grupo das doenças hepatobiliares, todos os efeitos adversos estão diretamente relacionados com o fígado, ou por uma falha na terapia ou por um agravamento do estado hepático induzido pelo tratamento. Neste grupo, os 30 casos de cirrose hepática, 29 de insuficiência hepática e os 5 de Hepatite indicam uma falha à terapia por parte do doente, continuando assim com uma doença hepática.

Quanto aos ensaios clínicos efetuados que avaliam a eficácia, risco e benefício do Harvoni®, conclui-se que em doentes que apresentem Hepatite C crónica no genótipo 1 e cirrose hepática a melhor terapia é a toma de Harvoni® durante 24 semanas, uma vez que esta apresenta uma maior garantia de obter taxas de RVS maiores. Em pacientes com cirrose que necessitem de outro tipo de tratamento para obter taxas maiores, a adição de RBV é uma opção, uma vez que tanto no estudo ION-1, como no ION-2 as taxas de RVS nas 24 semanas com a adição da RBV são de 100%. Assim, verifica-se que nestes doentes a terapia não envolve o IFN, colocando-os livres de qualquer efeito secundário que advém do uso deste. Quanto aos doentes que apresentem Hepatite C crónica no genótipo 1 e que não tenham um diagnóstico de cirrose, a terapia indicada é o uso do Harvoni® durante 8 semanas, uma vez que o estudo ION-3 demonstrou que

uma terapia com 12 semanas e com a adição da RBV não se torna vantajosa para o doente, podendo assim encurtar o número de semanas e a ocorrência de efeitos adversos, para assim obter a mesma eficácia e benefício. Com base nos estudos anteriores, conclui-se que a adição da RBV não apresenta nenhum benefício, aumentando apenas a toxicidade, uma vez que os efeitos adversos graves reportados nos estudos, como rash cutâneo, anemia e alterações hematológicas, aconteceram em maior número em doentes à qual lhes foi administrada a RBV. Nos estudos ION-1 e ION-2 não ocorreu nenhuma interrupção de tratamento. Já no estudo ION-3, três doentes interromperam o tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos graves, representando assim uma minoria de doentes que interrompeu o tratamento causado por efeitos adversos. Outra conclusão retirada com base nos resultados é o número de semanas necessárias de tratamento, verificando-se que 8 semanas de tratamento apresenta o mesmo benefício de 12 semanas em doentes sem cirrose, não sendo necessário submetê-los a mais um mês de tratamento. Esta redução de tempo de terapêutica além de ser benéfica em diminuir a probabilidade de efeitos adversos, também torna a terapêutica com Harvoni® menos dispendiosa.

Sendo assim, segundo os dados dos quatro ensaios clínicos referenciados anteriormente, as taxas de RVS foram elevadas quer numa terapia com Harvoni® durante 8, 12 ou 24 semanas, ou numa terapia com RBV em cirróticos durante 12 ou 24 semanas, não constituindo perigo para nenhum doente, uma vez que os efeitos adversos ocorridos foram os comuns ocorrendo apenas interrupção do tratamento em três pacientes. No entanto, existem diversos parâmetros que não são concordantes entre estes estudos e os dados fornecidos pela farmacovigilância após o fármaco se encontrar no mercado e registado na base de dados da EMA. Segundo os estudos e, como já referido, a grande maioria dos pacientes apresentou taxas de RVS elevadas, apresentando assim uma resposta positiva ao tratamento, associado a efeitos adversos comuns e de fácil resolução. Já nos dados fornecidos pela EMA, verifica-se um elevado número de casos de insucesso com uma resposta negativa ao tratamento, assim como diversos efeitos adversos graves que, eventualmente, podem levar à interrupção do tratamento, ao agravamento do estado de saúde do doente ou mesmo à morte do mesmo. São ainda de referir as 63 mortes reportadas aos centros de farmacovigilância. Esta discrepância entre os estudos e os dados da EMA pode dever-se a dois aspetos distintos. O primeiro está

relacionado com os doentes que são selecionados e incluídos nos ensaios clínicos. No estudo LONESTAR, os 100 doentes submetidos ao tratamento têm Hepatite C genótipo 1, uma idade superior a 18 anos e são dos Estados Unidos da América. No entanto, este estudo apresentou alguns critérios de exclusão como pessoas com cirrose descompensada, baixa massa corporal e com outra infeção provocada por um vírus, como Hepatite B ou VIH (Lawitz *et al.*, 2014). Já no estudo ION-1, dos 865 doentes com Hepatite C genótipo 1 escolhidos aleatoriamente, 16% têm cirrose, 12% são de raça negra e 67% apresentam Hepatite C genótipo 1a. Neste estudo, todos os pacientes apresentam uma idade superior a 18 anos, não tinham recebido nenhum tratamento anterior, e eram dos Estados Unidos e Europa. Ao contrário do anterior estudo, neste a massa corporal não é um critério de exclusão (Afdhal *et al.*, 2014). Quanto ao ION-2, dos 440 doentes escolhidos aleatoriamente, 20% tem cirrose e 79% apresenta Hepatite C genótipo 1a. No que refere aos critérios, todos os doentes são dos Estados Unidos, têm uma idade superior a 18 anos, apresentam infeção de Hepatite C genótipo 1 e já tinham falhado um tratamento anterior com PegIFN, RBV e um IP. Neste estudo, a massa corporal não é um critério de exclusão (Afdhal *et al.*, 2014a). O último estudo, ION-3, envolveu 647 doentes dos Estados Unidos, escolhidos aleatoriamente, com Hepatite C genótipo 1, sem cirrose, e que não tinham sido submetidos a um tratamento prévio. Neste, 80% apresentam Hepatite C genótipo 1a, 19% é de raça negra e 6% é hispânico. Tal como o ION-1 e ION-2, a massa corporal não foi um critério de exclusão (Kowdley *et al.*, 2014). Com estes dados verificou-se que a grande maioria dos pacientes envolvidos nestes estudos são dos Estados Unidos e de raça branca. Com base nos mesmos não é possível aferir a sua idade e a eventual presença ou não de outra patologia. Assim, estes estudos não abrangem todas as etnias, para além de não ser possível afirmar se os mesmos abrangem todas as faixas etárias, uma vez que apenas se referem a uma idade superior a 18 anos. Além disso, por norma, estes estudos excluem doentes com outras patologias, como outras infeções e o estudo ION-1 e 3, apenas inclui doentes que não tinham sido submetidos a um tratamento prévio, evitando assim potenciais interações medicamentosas. O segundo aspeto de discrepância está relacionado com a falta de alguns dados obtidos na base de dados da EMA. Estes apenas fornecem dados relativos a cidadãos da zona de influência da EMA, agrupados de acordo com o seu sexo e idade. Com base nos dados fornecidos, não é possível determinar qual o genótipo da infeção do doente, a sua etnia ou a eventual presença de

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C  
(Harvoni®)

outras patologias, hepáticas (como a cirrose) ou de cariz diferente. Estes fatores afetam, diretamente, a resposta ao fármaco.

#### **IV. Conclusão**

Para os doentes com Hepatite C crónica no genótipo 1, 4, 5 e 6, a terapia com Harvoni® durante 8 semanas constituiu uma nova esperança e revolucionou a terapia já existente para doentes com Hepatite C crónica. O tratamento com este novo antiviral constitui uma segurança e eficácia que não tinha sido verificada até à data com os outros AAD. Este apresenta poucas interações medicamentosas, uma elevada barreira para a resistência viral, uma duração mais curta de tratamento e uma dose oral fixa que leva a uma maior adesão ao tratamento por parte dos doentes.

Porém, depois de analisar cuidadosamente os dados fornecidos pela EMA, verifica-se que estes não corroboram, em parte, as conclusões obtidas pelos ensaios clínicos prévios à introdução no mercado. Segundo os dados da EMA, existem diversos efeitos adversos graves que podem levar à interrupção do tratamento ou mesmo à morte do doente. É também de salientar a ocorrência de mortes e falhas ao tratamento verificadas em alguns doentes, que sugerem a falta de eficácia do Harvoni®. No entanto, segundo os ensaios clínicos, os efeitos adversos mais comuns são fadiga, cefaleia, náuseas e insónias. Nestes ensaios, os efeitos adversos graves que ocorreram foram alterações hematológicas e anemia. Em nenhum dos ensaios clínicos se associou a morte de um doente à administração do fármaco. No que refere às taxas de sucesso verificadas, estas encontram-se acima dos 93%, demonstrando que o Harvoni® apresenta uma enorme eficácia, associada a uma elevada probabilidade de cura para os doentes com Hepatite C crónica.

Posto isto, é necessária uma maior ponderação entre os benefícios/riscos provenientes desta terapêutica e, se possível, de forma individualizada para cada doente. É importante um reporte contínuo dos efeitos adversos ao Harvoni®, quer seja à EMA ou à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed), em Portugal, de modo a que haja uma farmacovigilância continuada deste medicamento, garantindo assim a sua qualidade, segurança e eficácia.

## V. Bibliografia

Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., *et al.* (2014). Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV genotype 1 Infection. *The New England Journal of Medicine*, pp. 1-10.

Afdhal, N., Reddy, K.R., Nelson, D.R., *et al.* (2014a). Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *The New England Journal of Medicine*, 370(16), pp. 1483-1493.

Alter, M.J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 13(17), pp. 2436-2441.

Anjo, J., Café, A., Carvalho, A., *et al.* (2014). O impacto da hepatite c em Portugal. *Jornal Português da Gastreterologia*, 21(2), pp. 44-54.

Ashfaq, U.A., Javed, T., Rehman, S., *et al.* (2011). An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology Journal*, 8, pp. 1-10.

Asselah, T. (2013). Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *Journal of Hepatology*, 59, pp. 1342-1345.

Brass, V., Moradpour, D. e Blum, H.E. (2006). Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), pp. 29-34.

Bruce, A.A. e Morales, O.R. (2014). A New Era in the Management of the Hepatitis C. *International Journal of Clinical Medicine*, 5, pp. 660-666.

Budkowska, A. (2009). Mechanism of Cell Infection with Hepatitis C Virus (HCV) – a New Paradigm in Virus-Cell Interaction. *Polish Journal of Microbiology*, 58(2), pp. 93-98.

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C (Harvoni®)

Chen, S.L. e Morgan, T.R. (2006). The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), pp. 47-52.

Chung, R.T. (2005). Acute Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 41, pp. S14-S17.

Dubuisson, J. e Cosset, F. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis c virus life cycle-na update. *Journal of Hepatology*, 61, pp. S3-S13.

European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>>. [Consultado em 29/06/2016].

Expresso. (2015). Vender por €100 mil aquilo que se produziu a €100: o incrível negócio dos medicamentos inovadores. [Em linha]. Disponível em <<http://expresso.sapo.pt/sociedade/2015-08-30-Vender-por-100-mil-aquilo-que-se-produziu-a-100-o-incrivel-negocio-dos-medicamentos-inovadores->>. [Consultado em 01/07/2016].

Fonseca, J.C. (2010). Histórico das hepatites virais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(3), pp. 322-330.

Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., *et al.* (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 347(13), pp. 975-982.

Ghany, M.G., Nelson, D.R., Strader, D.B., *et al.* (2011). Na Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Associations for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54(4), pp. 1433-1444.

GILEAD. [Em linha]. Disponível em <<http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/10/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-harvoni->

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C  
(Harvoni®)

ledipasvirsofosbuvir-the-first-oncedaily-single-tablet-regimen-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c >. [Consultado em 10/04/2016].

Gilead Sciences International Ltd. (2014). *Harvoni: Resumo das características do Medicamento*. Agência Europeia do Medicamento.

Gower, E., Estes, C., Blach, S., *et al.* (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis c virus infection. *Journal of Hepatology*, 61, pp. S45-S57.

Grebely, J. e Dore, G.J. (2011). What is Killing People with Hepatitis C Virus Infection?. *Seminars in Liver disease*, 31(4), pp. 331-339.

Gritsenko, D. e Hughes, G. (2015). Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): Improving Options for Hepatitis C Virus Infection. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), pp. 256-276.

HARVONI. [Em linha]. Disponível em <<http://www.harvoni.com>>. [Consultado em 10/04/2016].

Hayashi, N., Seto, C., Kato, M., *et al.* (2014). Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of Gastroenterology*, 49(1), pp. 138- 147.

Hézode, C., Forestier, N., Dusheiko, G., *et al.* (2009). Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*, 360, pp. 1839-1850.

Hodge, R.A. (2015). Meeting report: 28th International Conference on Antiviral Research in Rome, Italy. *Antiviral Research*, 123, pp. 172-187.

Hoofnagle, J.H. e Seeff, L.B. (2006). Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, 355, pp. 2444-2451.

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C  
(Harvoni®)

Hoofnagle, J.H., Wahed, A.S., Brown, R.S., *et al.* (2009). Early Changes in Hepatitis C Virus (HCV) Levels in Response to Peginterferon and Ribavirin Treatment in Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 199, pp. 1112-1120.

Jacobson, I.M., Gordon, S.C., Kowdley, K.V., *et al.* (2013). Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *The New England Journal of Medicine*, 368(20), pp. 1867-1877.

Janssen Cilag International NV. (2011). *Incivo: Resumo das características do Medicamento*. Agência Europeia do Medicamento.

Kanda, T., Nakamoto, S., Nakamura, M., *et al.* (2014). Direct-acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2, pp. 1-6.

Kagawa, T. e Keeffe, E.B. (2010). Long-Term Effects of Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatitis Research and Treatment*, pp. 1-9.

Kato, N. (2001). Molecular Virology of Hepatitis C Virus. *Acta Medica Okayama*, 55(3), pp. 133-159.

Kowdley, K.V., Gordon, S.C., Reddy, K.R., *et al.* (2014). Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, pp. 1-10.

Kumar, S. e Jacobson, I.M. (2014). Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis c. *Journal of Hepatology*, 61, pp. S91-S97.

Lavanchy, D. (2011). Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(2), pp. 107-115.

Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., *et al.* (2013). Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *The New England Journal of Medicine*, 368, pp. 1878-1887.

Lawitz, E., Poordad, F.F., Pang, P.S., *et al.* (2014). Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype-1 hepatitis c virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 383, pp. 515-523.

Lin, M.V. e Chung, R. (2014). Recent FDA Approval of Sofosbuvir and Simeprevir Implications of Current HCV Treatment. *Clinical Liver Disease*, 3(3), pp. 65-68.

Lindenbach, B.D., Evans, M.J., Syder, A.J., *et al.* (2005). Complete Replication of Hepatitis C Virus in Cell Culture. *Science*, 309, pp. 623-626.

Lok, A.S., Gardiner, D.F., Lawitz, E., *et al.* (2012). Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *The New England Journal of Medicine*, 366(3), pp. 216-224.

Lyra, A.C., Fan, X., Bisceglie, A.M. (2004). Molecular biology and clinical implication of hepatitis c virus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, pp. 691-695.

Marques, N., Serra, J.E., Alves, H., *et al.* (2007). Caracterização da resposta virológica sustentada na terapêutica da Hepatite C crónica pela avaliação à 4º semana. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 14, pp. 228-232.

Martins, T., Narciso-Schiavon, J.L., Schiavon, L.L. (2011). Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), pp. 105-110.

McHutchison, J.G. e Bacon, B.R. (2005). Chronic Hepatitis C: Na Age Wave of Disease Burden. *The American Journal of Managed Care*, 11(10), pp. S286-S295.

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C  
(Harvoni®)

McHutchison, J.G., Manns, M.P., Muir, A.J., *et al.* (2010). Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*, 362, pp. 1292-1303.

Merck, Sharp & Dohme Ltd. (2011). *Victrelis: Resumo das Características do Medicamento*. Agência Europeia do Medicamento

Moriishi, K. e Matsuura, Y. (2003). Mechanisms of hepatitis C virus infection. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 14, pp. 285-297.

Nawaz, A., Zaidi, S.F., Usmanghani, K., *et al.* (2015). Concise review on the insight of hepatitis C. *Journal of Talibah University Medical Sciences*, 10(2), pp. 132-139.

Negro, F. (2014). Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Digestive and Liver Disease*, 46, pp. S158-S164.

Noell, B.C., Besur, S.V. e deLemos, A.S. (2015). Changing the face of hepatitis C management – the design and development of sofosbuvir. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, pp. 2367-2374.

Organização Mundial de Saúde. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. [Consultado em 02/12/2015].

Pawlotsky, J. (2013). NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis c. *Journal of Hepatology*, 59, pp. 375-382.

Pawlotsky, J. (2014). New Hepatitis C Treatment: The toolbox, Strategies, and Challenges. *Gastroenterology*, 146, pp. 1176-1192.

Poordad, F., McCone, J., Bacon, B.R., *et al.* (2011). Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *The New England Journal of Medicine*, 364(13), pp. 1195-1206.

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C  
(Harvoni®)

Roche Pharma AG. (2007). *Pegasys: Resumo das características do medicamento*. Agência Europeia do Medicamento.

Saeed, U., Waheed, Y., Ashraf, M. (2014). Hepatitis B and hepatitis C viroses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pacific Journal of Tropical Diseases*, 4(2), pp. 88-96.

Seeff, L.B. (2002). Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 36(5), pp. S35-S46.

Seeff, L.B. (2009). The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver International*, 29, pp. 89-99.

Shepard, C.W., Finelli, L., Alter, M.J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 5, pp. 558-567.

Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L., *et al.* (2004). Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*, 39(4), pp. 1147-1171.

Strauss, E. (2001). Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 34(1), pp. 69-82.

Sulkowski, M.S., Gardiner, D.F., Torres, M.R., *et al.* (2014). Daclastavir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*, 370(3), pp. 211-221.

Teva. (2014). *Ribavirina: Resumo das características do medicamento*. Agência Europeia do Medicamento.

Valente, C., Fernandes, C., Trindade, L. (2010). Hepatite C aguda no profissional de saúde - revisão a propósito de um caso clínico. *Jornal Português de Gastroenterologia*, 17, pp. 255-261.

Monitorização e reporte ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C (Harvoni®)

Velosa, J., Caldeira, L., Lopes, A.I., *et al.* (2012). Recomendações para a terapêutica da hepatite C. *Jornal Português de Gastroenterologia*, 19(3), pp. 133-139.

Velosa, J., Serejo, F., Ramalho, F., *et al.* (2014). A practical guide for antiviral therapy of chronic Hepatitis C. *Portuguese Journal of Gastroenterology*, 21(6), pp. 221-230.

Yu, M., Dai, C., Huang, J., *et al.* (2008). Rapid Virological Response and Treatment Duration for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients: A Randomized Trial. *Hepatology*, 47(6), pp. 1884-1893.

Westbrook, R.H. e Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 61, pp. S58-568.

Wilkins, T., Malcolm, J.K., Raina, D., *et al.* (2010). Hepatitis C: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 81(11), pp. 1351-1357.

Zeisel, M.B., Fofana, I., Fafi-Kremer, S., *et al.* (2011). Hepatitis C virus entry into hepatocytes: Molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *Journal of Hepatology*, 54, pp. 566-576.

Zeuzem, S., Berg, T., Moeller, B., *et al.* (2009). Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 16, pp. 75-90.