

Ester Maria Osório Pereira Romero Costa

Hepatite C – recentes avanços na terapêutica

Projeto de Pós-Graduação/Dissertação

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Ciências Farmacêuticas

Porto 2015

Ester Maria Osório Pereira Romero Costa

Hepatite C – recentes avanços na terapêutica

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa no âmbito do Projeto de Pós-Graduação/Dissertação para obtenção do grau de mestrado em Ciências Farmacêuticas

Porto 2015

A presente monografia enquadra-se na disciplina de Projeto de Graduação e Integração Profissional, referente ao quinto ano de Mestrado em Ciências farmacêuticas, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Sumário

A hepatite C é uma patologia associada a elevada morbidade e mortalidade, calculando-se que existam mundialmente cerca de 185 milhões de infetados. Existem 6 genótipos virais e a cada um está associada uma resposta diferente à terapêutica instituída.

O presente trabalho aborda a infeção pelo vírus da hepatite C primeiramente introduzindo a dimensão epidemiológica e focando-se no vírus da hepatite C, seu ciclo viral e os diferentes genótipos. Posteriormente serão abordadas as principais terapêuticas incluindo a convencional e os novos fármacos que chegaram ao mercado e diversos ainda se encontram em desenvolvimento. Sendo o principal objetivo desta revisão é estabelecer um ponto de situação relativamente aos avanços na terapêutica da hepatite C.

A terapêutica convencional da infeção por hepatite HCV passa por um regime de ribavirina e interferão. A abordagem mais recente envolve antivirais de ação direta, nomeadamente o boceprevir e o telaprevir (inibidores da protease NS3/4). O boceprevir e o telaprevir apresentam aumentos significativos nas taxas de resposta virológica sustentada em doentes naïves, em doentes recidivantes e em doentes que obtiveram respostas parciais ao tratamento prévio. Estes dois novos fármacos possibilitam ainda cursos terapêuticos de menor duração (24 semanas no caso do telaprevir, 28 semanas com o boceprevir) em determinados subgrupos de doentes. Dos seus inconvenientes destacam-se o custo elevado, os efeitos laterais e as baixas taxas de resposta virológica sustentada nos respondedores nulos (29-38%), juntamente com as limitações inerentes às suas recentes aprovações (escassez de dados para comparação de custo-efetividade e impacto desconhecido em co-infetados e interações medicamentosas) constituem desafios que devem ser ultrapassados para que se atinjam taxas de sucesso cada vez maiores no tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C, com consequente diminuição da progressão cirrótica e do carcinoma hepatocelular.

A recente introdução do sofosbuvir e do simeprevir, podem trazer grandes perspectivas de melhoria da qualidade de vida dos doentes e no aumento da sobrevida. O simeprevir apresenta maior eficácia e tolerabilidade do que o telaprevir e o boceprevir. E o

sofosbuvir demonstrou eficácia marcada em todos os genótipos, com boa segurança, contudo, este fármaco apresenta um elevado preço de comercialização que pode por em causa a sua prescrição.

Neste momento encontram-se em desenvolvimento novos fármacos, que chegarão ao mercado nos próximos anos, e que permitirão a seleção de uma terapêutica mais direcionada ao doente, atendendo ao genótipo viral ou existência de polimorfismos genéticos e também aos custos associados à terapêutica. A comunidade científica ambiciona, com estes avanços, vir a erradicar esta infeção que cursa com uma morbilidade e mortalidade com impacto significativo na sociedade.

Agradecimentos

Existem pessoas que naturalmente são inesquecíveis....

Á minha querida Mãe, pelo apoio incondicional, carinho e paciência, o saber ouvir os meus desabafos ao longo de todo o meu percurso académico e em toda a minha vida, o meu maior obrigada!

Ao querido marido Pedro por todo o seu amor, apoio, motivação e dedicação, pelo seu coração amigo nas horas de maior sofrimento e nas horas de maior alegria, ao longo desta longa caminhada e percurso académico e em toda a nossa vida juntos, obrigada Pedrito!

Á minha querida e adorada filha Ana Margarida que tão pequenina cresceu a ver-me estudar e na sua inocência sempre me apoiou, acarinhou e compreendeu por vezes a ausência da Mãe por causa dos estudos. Obrigada filha!

Aos meus sogros Margarida e Pedro Jorge o carinho, compreensão e apoio em toda a logística diária, esperarem por mim para jantar e por cuidarem da minha filha. Simplesmente obrigada!

Á minha querida irmã Marta pelo carinho, motivação e ombro amigo ao longo desta caminhada académica.

Aos meus colegas de trabalho obrigada pelo apoio e compreensão na flexibilidade e logística das trocas dos turnos.

Á minha amiga e colega de trabalho Cláudia por me ouvir, aconselhar, acreditar e motivar.

Ao António Carvalho e João Costa, os meus colegas e coordenadores, por todo o apoio e compreensão.

Ao Doutor Paulo Carinha e à Doutora Maria do Sameiro por acreditarem em mim.

Ao Doutor Rui Medeiros o meu orientador deste Projeto obrigada pela sua disponibilidade na partilha do seu vasto e valioso conhecimento.

E a todos os docentes que acompanharam o meu percurso académico. Obrigada!

Índice

SUMÁRIO.....	1
AGRADECIMENTOS.....	3
ÍNDICE.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABELAS.....	9
LISTA ABREVIATURAS.....	11
INTRODUÇÃO.....	13
PERSPETIVA HISTÓRICA.....	13
EPIDEMIOLOGIA.....	17
O VÍRUS.....	18
<i>Ciclo viral do VHC.....</i>	<i>20</i>
OS GENÓTIPOS.....	23
DIAGNÓSTICO.....	24
HISTÓRIA NATURAL E CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE PÚBLICA.....	26
DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C AGUDA E CRÓNICA.....	29
PADRÃO ATUAL DE TRATAMENTO E TERAPÊUTICAS EM DESENVOLVIMENTO.....	31
TERAPÊUTICA CONVENCIONAL.....	33
TERAPÊUTICA DUPLA GUIADA PELA RESPOSTA VIROLÓGICA.....	35
FÁRMACOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA.....	38
BOCEPREVIR.....	38
TELAPREVIR.....	40
<i>Terapia Guiada pela Resposta (TGR).....</i>	<i>41</i>
SEMELHANÇAS E DIFERENÇAS ENTRE BOCEPREVIR E TELAPREVIR.....	43
<i>Lead-in.....</i>	<i>43</i>
<i>Esquemas de Tratamento.....</i>	<i>43</i>
<i>RVS em Doentes Naïves, Recidivantes e Respondedores Parciais.....</i>	<i>45</i>

<i>RVS em Respondedores Nulos</i>	45
<i>Efeitos Adversos e Contra-indicações</i>	45
<i>Relação Custo-efetividade</i>	47
FÁRMACOS RECENTEMENTE APROVADOS – SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR E DACLASTAVIR.....	50
NOVOS FÁRMACOS EM DESENVOLVIMENTO.....	54
<i>Mericitabina</i>	54
<i>Danoprevir</i>	54
<i>Faldaprevir</i>	54
<i>ABT-450/r-ombistavir</i>	54
<i>GS-9451</i>	55
<i>Os MicroRNAs</i>	55
DISCUSSÃO	58
CONCLUSÃO E PERSPETIVA DE TRATAMENTOS EMERGENTES	60
REFERÊNCIAS	62

Índice de Figuras

Figura 1. Prevalência da hepatite C (Lavanchy 2009).....	17
Figura 2. Estrutura tridimensional do vírus da hepatite C (Imagem James A. Perkins).....	18
Figura 3. Genoma e proteínas do VHC (Dubuisson and Cosset 2014).....	19
Figura 4. Ciclo viral do VHC (Dubuisson and Cosset 2014).....	20
Figura 5. Replicação e empacotamento do vírus HCV (Dubuisson and Cosset 2014).....	21
Figura 6. Distribuição global dos genótipos do VHC (Gower <i>et alii</i> 2014).....	23
Figura 7. Curso da infecção pelo VHC, adaptado de (Hoofnagle 2002, Blackard <i>et alii</i> 2008).....	24
Figura 8. Esquema da história natural da infecção pelo VHC (Chen and Morgan 2006).....	26
Figura 9. Probabilidade da RVS de acordo com a resposta viral nas primeiras semanas com a terapêutica dupla sob PegIFN/RBV (EASL 2014).....	35
Figura 10. Tratamento guiado pela resposta nos doentes do genótipo 1 em terapêutica dupla com PegIFN/RBV (EASL 2014). Neg – ARN do VHC indetetável; Pos – ARN do VHC detetável; RN – resposta nula; RP – resposta parcial; RVP – resposta virológica precoce; RVR – resposta virológica rápida; RVT – resposta virológica tardia; TTO – tratamento.....	36
Figura 11. Tratamento guiado pela resposta nos doentes dos genótipos 2 e 3 em terapêutica dupla com PegIFN/RBV (EASL 2014). Neg – ARN do VHC indetetável; Pos – ARN do VHC detetável; RI – resistência à insulina; RVP – resposta virológica precoce; RVR – resposta virológica rápida; RVT – resposta virológica tardia; TTO – tratamento.....	37
Figura 12. Algoritmos de abordagem. Para o uso da terapêutica tripla com Peg/RBV e TVR (A) ou BOC (B). STOP – paragem do tratamento; RP – resposta precoce; RT – resposta tardia; RVRe – resposta virológica rápida extensa.....	44

Índice de Tabelas

Tabela 1. Vigilância da resposta em tratamento durante a terapêutica dupla ou tripla: definições dos níveis de resposta virológica.....	31
Tabela 2. As taxas de resposta virológica sustentada nos ensaios clínicos de fase III do boceprevir e do telaprevir nos doentes naïve ao tratamento do genótipo 1 do VHC (EASL 2011).....	39

Lista Abreviaturas

ALT – alanina-aminotransferase

ARN – ácido ribonucleico

ARN-VHC – ácido ribonucleico do vírus da hepatite C

BCV – baixa carga virológica

BOC – boceprevir

CHC – carcinoma hepatocelular

DAA – antivirais de ação direta

EMA – European Medicines Agency

eRVR – extended rapid viral response

FDA – Food and Drug Administration

GB – glóbulos brancos

IDEAL - Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess Optimal
PegInterferon Therapy IFN – interferão

IL28B – interleucina 28B

ILLUMINATE – Illustrating the Effects of Combination Therapy with Telaprevir

pegIFN – interferão peguilhado/ peguinterferão

PR – interferão peguilhado + ribavirina PROVE – Protease Inhibition for Viral
Evaluation

RdRp – ARN polimerase-ARN dependente

RESPOND-2 – Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and
PegIntron/Rebetol 2

RN – resposta nula

RP – resposta parcial

RVP – resposta virológica precoce

RVR – resposta virológica rápida

RVS – resposta virológica sustentada

RVT – resposta virológica tardia

SOC – standard of care

SPRINT-1 – Serine Protease Inhibitor

Therapy 1 SPRINT-2 – Serine Protease Inhibitor

Therapy 2 ST – semana de tratamento

TGR – terapia guiada pela resposta

TSH – hormona estimulante da tiroide

TVR – telaprevir

Tx – tratamento

VHB – vírus da hepatite B

VHC – vírus da hepatite C

VIH – vírus da imunodeficiência humana

Introdução

Perspetiva Histórica

Na década de 70 foi detetada a ocorrência de hepatite pós-transfusional em cerca de 10% dos pacientes que receberam algum componente sanguíneo. Uma vez que nestes pacientes não se detetavam marcadores virais para as já conhecidas hepatites A e B, sugeriu-se a existência de um terceiro vírus para explicar estes casos, que parecia escapar aos métodos investigacionais empregues até então (Feinstone *et alii* 1975). Esta nova forma de hepatite foi designada por hepatite não-A-não-B. Em 1989 o vírus responsável pela maioria das infeções hepáticas não-A-não-B foi identificado, clonado e classificado como vírus da hepatite C (VHC) (Choo *et alii* 1989, Bartenschlager and Bühler 2008). Tal permitiu a comercialização de testes de diagnóstico serológico no início dos anos 90, o que possibilitou a redução da incidência da hepatite pós-transfusional para quase 0% (Marinho *et alii* 2001). Inicialmente acreditava-se que a história natural da doença teria uma evolução indolente, com fibrose e morbidade hepática a ocorrer muito lentamente e apenas numa pequena percentagem dos doentes. Atualmente, sabe-se que as taxas de progressão para complicações com potencial letal são significativamente maiores do que as anteriormente estimadas (El-Serag and Kramer 2008). Em 1993, a hepatite C passou a ser uma doença de declaração obrigatória. A elevada probabilidade de evolução para a cronicidade é responsável pelo aumento dos casos de cirrose, carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática. A hepatite C crónica define-se pela presença do anticorpo anti-VHC no sangue periférico e elevação das transaminases por um período superior a 6 meses (Nash *et alii* 2009).

O vírus da hepatite C foi descoberto há 25 anos e atualmente, encontram-se infetadas 185 milhões de pessoas, com uma incidência de 3-4 milhões de casos por ano (WH 2014) (Organization 2014). As regiões do globo mais afetadas são o Norte de África/Médio Oriente e a Ásia Central e Oriental, com prevalências estimadas superiores a 3,5% (Mohd Hanafiah *et alii* 2013). Na Europa, estão infetadas cerca de 9 milhões de pessoas e o vírus causa uma mortalidade anual de 86.000 indivíduos (Lanini *et alii* 2014). Apesar da elevada prevalência, a maior parte dos casos carece de diagnóstico (Organization 2014, WH 2014), nos EUA, por exemplo, calcula-se que apenas 38% dos casos sejam acompanhados nos cuidados de saúde (Mitruka *et alii*

2014). Contudo, este panorama parece estar-se a alterar e nos últimos anos, assiste-se a um aumento dos diagnósticos fruto, em parte, de um esforço no rastreio de grupo de risco (Johnson *et alii* 2014). A co-infecção HIV/HCV foi recentemente considerada um problema sanitário prioritário nos Estados Unidos. Desde o fim dos anos 90, a combinação entre antiretrovirais (HIV) com anti-virais (HCV) é recomendada nestes doentes co-infetados. (Johnson *et alii* 2014, Organization 2014) A Organização Mundial de Saúde calcula que cerca de 4 milhões de pessoas estejam co-infetadas pelos dois vírus, mundialmente. Entre 55 e 85% dos doentes infetados com o VHC desenvolvem hepatite crónica. A hepatite C crónica é uma das principais etiologias de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC), calculando-se que cerca de um terço dos doentes cronicamente infetados desenvolvam cirrose (Belperio *et alii* 2014, Organization 2014). Nos doentes com cirrose, o risco de desenvolvimento de CHC é de 1-4%/ano (Liu and Kao 2014, WH 2014). Nos Estados Unidos, a infeção por HCV é a principal causa de transplante hepático (Belperio *et alii* 2014). O vírus da hepatite C é um vírus da família *Flaviviridae*, com 6 genótipos virais, com diversos subtipos: 1 (1a, 1b, 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a, 3b), 4, 5 (5a) e 6. Na Europa, o genótipo 1b é o mais comum, enquanto nos EUA é o genótipo 1a (Mohd Hanafiah *et alii* 2013, Organization 2014). Em Portugal, 60% dos doentes estão infetados com o genótipo 1 e 25% com o genótipo 3 (Anjo *et alii* 2014). Os grupos de risco para a infeção incluem consumidores de drogas injetáveis ou por via nasal, doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos sem métodos de higienização adequados ou portadores de piercings e tatuagens (WH 2014) (Organization 2014). Os utilizadores de drogas injetáveis são o grupo de maior risco, calculando-se que globalmente dois terços destes indivíduos estejam infetados com VHC (Nelson *et alii* 2011). Nos EUA, as pessoas nascidas entre os anos de 1945 e 1965, são consideradas também um grupo de risco (Johnson *et alii* 2014).

A hepatite C difere das restantes infeções virais crónicas, principalmente do HIV, por ser possível a sua cura com tratamento. Vários antivíricos estão disponíveis para tratar pessoas infetadas com VHC, e as taxas de cura melhoraram com a introdução dos fármacos mais recentes. O campo da terapêutica do VHC está a evoluir muito rapidamente, e vários compostos estão em fase de desenvolvimento. Estes compostos podem curar mais de 90% das pessoas infetadas com VHC e são efetivos contra genótipos que eram anteriormente difíceis de tratar. O tratamento da hepatite C crónica deve consistir na administração de interferão peguilhado, interferão alfa, ribavirina e

nos casos correspondentes ao genótipo 1 devem adicionar-se antivirais de ação direta (telaprevir ou boceprevir) (WH 2014). Esta terapêutica, apesar de mundialmente ter permitido aumentar as taxas de resposta virológica sustentada, causa efeitos laterais que provocam descontinuação terapêutica em grande número de doentes (Lanini *et alii* 2014). Atualmente, novos fármacos encontram-se em desenvolvimento ou acabam de ser lançados no mercado, pelo que a OMS sugere a introdução do sofosbuvir e simeprevir, na estratégia sanitária dos países (Feeney and Chung 2014, Organization 2014, WH 2014).

Epidemiologia

A hepatite C crónica é uma patologia com distribuição pandémica (Figura 1). Atualmente, estima-se que esta infeção afete cerca de 130-210 milhões de pessoas, cerca de 3% da população mundial (Shepard *et alii* 2005, Lavanchy 2009). A prevalência da hepatite C crónica varia muito de acordo com a região geográfica. Na Europa Ocidental a prevalência do VHC situa-se entre os 0,4 e os 3% (EASL 2011).

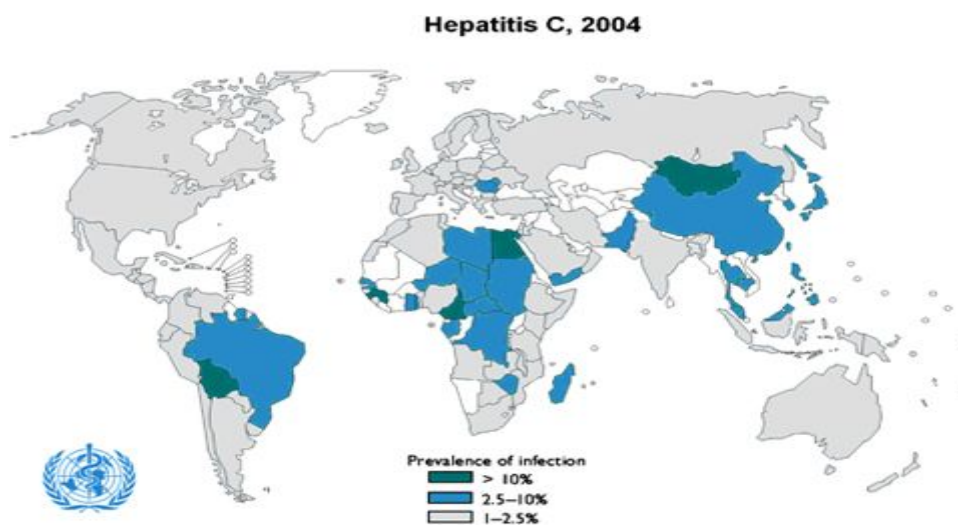


Figura 1. Prevalência da hepatite C (Lavanchy 2009).

Em África e na Ásia encontram-se os países com maior prevalência, destacando-se o Egito com uma prevalência que ronda os 22%, devido à presença de modos específicos de infeção (terapia parentérica anti-schistosoma contaminada) (Frank *et alii* 2000). Em Portugal estima-se que cerca de 150 000 portugueses estejam infetados com o VHC (1,5% da população), mas, sendo maioritariamente assintomática, a verdadeira prevalência é desconhecida. Sabe-se que 84,3% dos indivíduos infetados entre 2001 e 2005 encontravam-se na faixa etária entre os 15 e os 44 anos (Vieira *et alii* 2007). A prevalência encontrada em dadores de sangue foi de 0,9% com uma variação de 0,47 a 2,87%, observando-se um gradiente Norte-Sul com menor prevalência na região do Norte (0,68%) quando comparada com a região Centro (1,0%) e a região Sul (1,59%). Esta diferença pode ser explicada pelo facto do consumo de drogas intravenosas ser mais frequente na região Sul e por questões demográficas. Por exemplo, a maioria é

composta por homens entre os 15 e os 34 anos, que são características semelhantes às dos doentes que frequentam instituições de apoio à toxicodependência (Marinho *et alii* 2001). Até 1990, a transmissão do VHC acontecia através das transfusões sanguíneas, de procedimentos intravenosos e da utilização de drogas intravenosas. O rastreio do VHC no sangue e derivados por métodos imunoenzimáticos, bem como a utilização de testes de pesquisa de ácido nucleico diminuiu significativamente os casos de hepatite C pós-transfusionais. As infeções por VHC atualmente adquiridas devem-se à utilização de drogas intravenosas ou inaláveis e, em menor escala, a procedimentos médico-cirúrgicos não seguros. A transmissão parentérica pelas tatuagens ou técnicas de acupuntura com materiais não seguros pode também contribuir para a transmissão ocasional do VHC. O risco de transmissão perinatal ou heterossexual é baixo. Estudos recentes apontam a atividade homossexual masculina como fator de risco para a infeção pelo VHC (van de Laar *et alii* 2010).

O Vírus

O VHC é um vírus esférico, capsulado e com uma cadeia única de ARN, que pertence à família *Flaviviridae* e ao género *Flavivirus* (Figura 2).

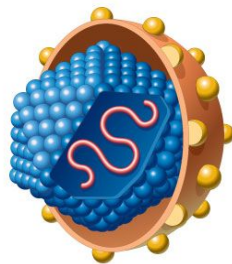


Figura 2. Estrutura tridimensional do vírus da hepatite C (Imagem James A. Perkins).

A sua cadeia de ARN tem cerca de 10 kb de comprimento (Lee *et alii* 2008) e inclui duas regiões não traduzidas nas extremidades 5' e 3' e uma área de codificação de uma única proteína com cerca de 3010-3030 aminoácidos, que sofre clivagem co-traducional e pós-traducional por proteases virais e celulares, resultando nas proteínas estruturais (proteína core e 2 proteínas glicosiladas da cápsula, E1 e E2) e nas proteínas não

estruturais (NS2, NS3, NS4B, NS5A, NS5B e p7) (Stankovic-Djordjevic *et alii* 2007) (Figura 3). Os componentes não estruturais funcionam como helicase, protease e como ARN polimerase - ARN dependente (RdRp). Esta última proteína é uma enzima crítica na replicação vírica. O facto de a RdRp não ter mecanismos de revisão de erros (proofreading) leva à formação de muitas espécies mutantes de VHC (quasispecies). Estas variações moleculares minor, constituem um desafio para a resposta imunológica ao VHC, e explicam a heterogenicidade clínica e a dificuldade em desenvolver uma vacina eficaz, devido à alta diversidade genética. As mutações não estão distribuídas aleatoriamente no genoma. Pelo contrário, são mais pronunciadas em duas regiões da proteína estrutural E2, designadas por regiões hipervariáveis 1 e 2. A proteína do envelope E2 também contém o local de ligação para o recetor CD81, uma tetraspanina expressa pelos hepatócitos e pelos linfócitos B (Purcell 1994, Walker 1999). Na proteína NS5A existe uma região que determina a sensibilidade ao interferão (IFN) (Figura 3).

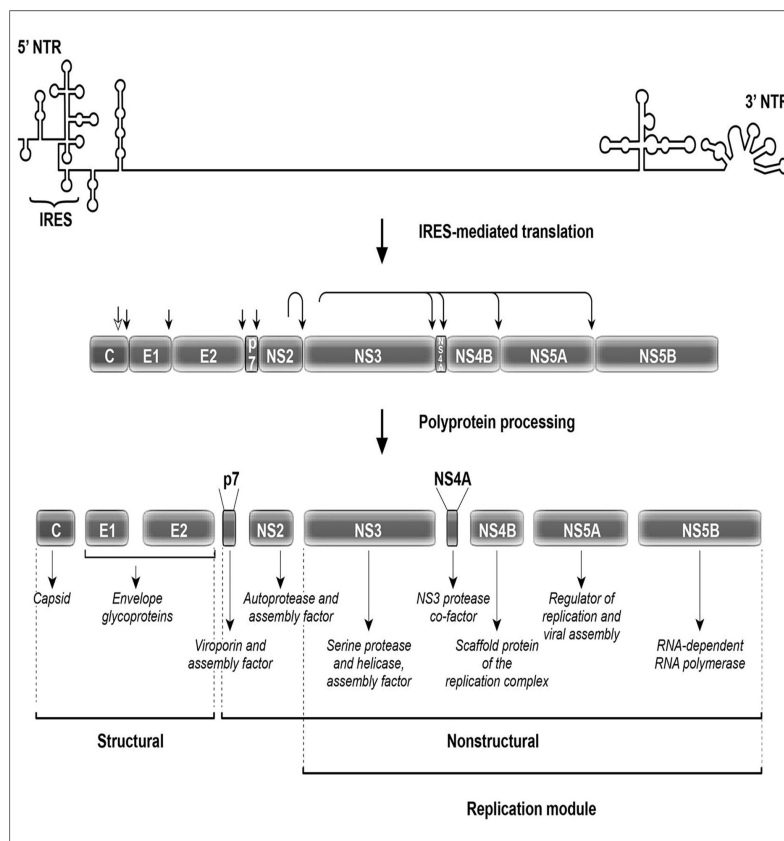


Figura 3. Genoma e proteínas do VHC (Dubuisson and Cosset 2014).

Ciclo viral do VHC

O VHC segue provavelmente um modo de replicação semelhante ao de outros vírus de cadeia de ARN positiva. Após a infecção o vírus difunde-se rapidamente nos hepatócitos. A sua entrada nos hepatócitos parece envolver uma interação importante entre E2, a alça extracelular de CD81 e os recetores de lipoproteína de baixa densidade (Figura 4). Existem evidências da presença do VHC em linfócitos, células do epitélio intestinal e sistema nervoso central (Flint *et alii* 2001).

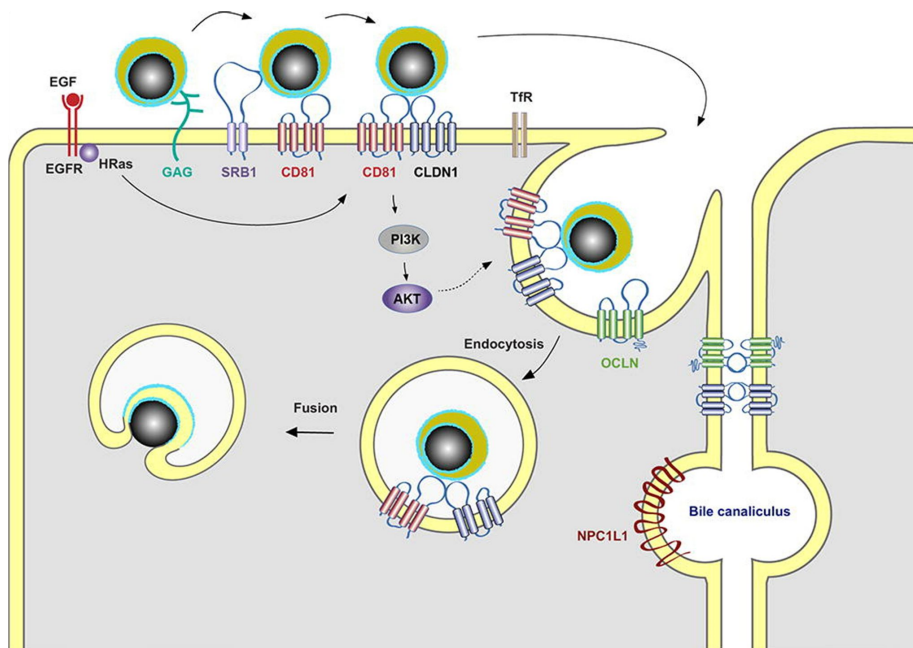


Figura 4. Ciclo viral do VHC (Dubuisson and Cosset 2014).

Após a entrada do vírus via endocitose mediada por recetor, o ARN genómico é libertado no citoplasma, onde irá desempenhar três funções: a) tradução nas proteínas estruturais e não-estruturais; b) replicação sob a ação de uma RdRp (NS5B) e c) empacotamento na partícula final do vírus (Figura 5) (Lindenbach and Rice 2005). A replicação do vírus resulta em aproximadamente 10¹⁰ a 10¹² viriões por dia na fase crónica da infecção e estima-se que a RdRp introduz aproximadamente um erro por cada 10⁴ bases copiadas, o que corresponde ao comprimento do genoma do VHC (Figura 5) (Lindenbach and Rice 2005).

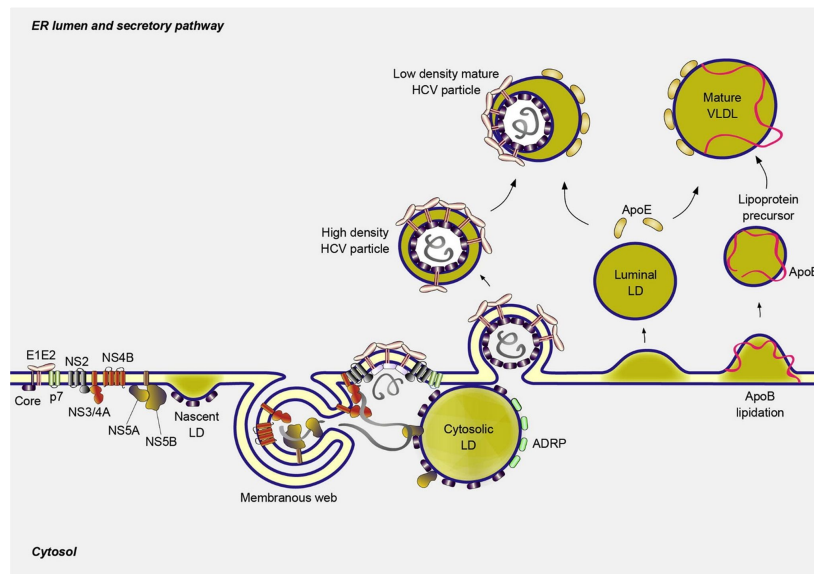


Figura 5. Replicação e empacotamento do vírus HCV (Dubuisson and Cosset 2014).

Os Genótipos

A grande variabilidade de sequências de nucleótidos permite identificar 11 genótipos e múltiplos subtipos que apresentam variação geográfica e estão relacionados com o modo de transmissão (Figura 6) (Simmonds 1999, Roman *et alii* 2008). Os genótipos 1, 2 e 3 estão presentes por todo o mundo. O genótipo 4 é mais prevalente no Norte de África e no Médio Oriente. Por outro lado, no Sul de África é mais frequente o genótipo 5, mais particularmente o subtipo 5a, e na Ásia o 6 (Lopes *et alii* 2009). Alguns genótipos estão associados a determinados grupos de risco. Todos os genótipos podem induzir infeção crónica (Lee *et alii* 2008). Os doentes com genótipo 3 apresentam habitualmente viremias mais baixas em comparação com outros genótipos (Roman *et alii* 2008). Sabe-se que o genótipo 3a tem sofrido forte disseminação entre os consumidores de drogas intravenosas (Vieira *et alii* 2007). O genótipo constitui um fator independente e preditivo de resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, ARN-VHC indetetável 24 semanas após o fim do tratamento (Roman *et alii* 2008).

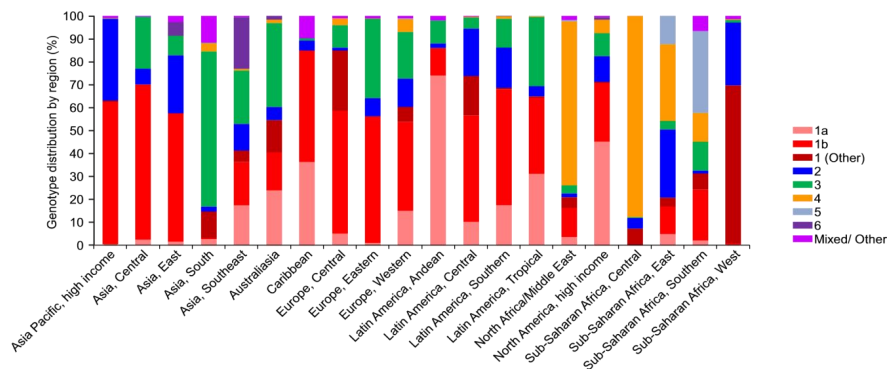


Figura 6. Distribuição global dos genótipos do VHC (Gower *et alii* 2014).

Diagnóstico

A identificação do VHC e a análise das sequências de nucleótidos do seu genoma possibilitaram o desenvolvimento de imunoenaios e testes moleculares para o diagnóstico da hepatite C. No diagnóstico e no acompanhamento desta infecção, são utilizados os testes serológicos, os quais detetam anticorpos específicos anti-VHC, e os ensaios moleculares que detetam, quantificam e caracterizam o ARN do VHC (Erensoy 2001). Na infecção aguda (Figura 7), os anticorpos anti-VHC podem ser detetados entre 7 e 8 semanas após a exposição ao vírus, enquanto o ARN do VHC entre a primeira e a segunda semana. Pode ocorrer também elevação nos níveis de alanina aminotransferase (ALT), mesmo antes do aparecimento dos sintomas (Lauer and Walker 2001, Hoofnagle 2002, Chen and Morgan 2006). Em 15 a 25% dos casos com infecção aguda pelo VHC, a mesma é resolvida espontaneamente, apresentando carga viral indetetável e os níveis das enzimas hepáticas normais (Chen and Morgan 2006).

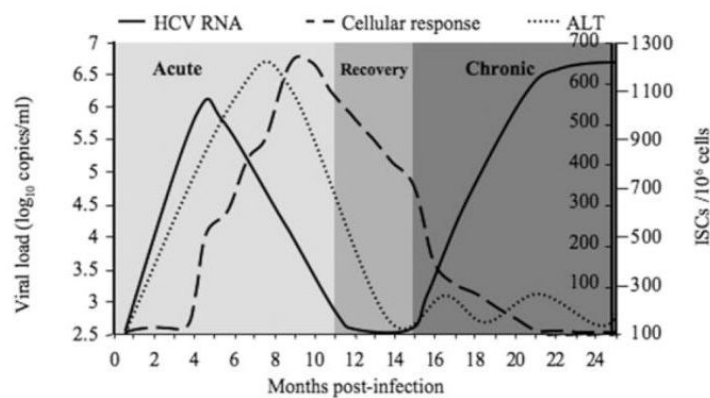


Figura 7. Curso da infecção pelo VHC, adaptado de (Hoofnagle 2002, Blackard *et alii* 2008).

Uma das características mais importantes da infecção pelo VHC é sua evolução para a cronicidade. Cerca de 75% a 85% dos portadores desenvolvem infecção crônica, estabelecida pela persistência do ARN VHC por, no mínimo, seis meses após o início da infecção (Chen and Morgan 2006). Esse processo é caracterizado por um longo período assintomático, onde a carga viral e os níveis de ALT flutuam consideravelmente, com

períodos em que não se deteta ARN e as enzimas hepáticas apresentam valores dentro da normalidade (Figura 7). Aproximadamente 30% dos pacientes com infecção crônica apresentam níveis de transaminases normais (Puoti 2007).

Nos últimos anos, os testes para detetar, quantificar e caracterizar o ARN viral têm sido valiosos no acompanhamento do tratamento da infecção pelo VHC. A detecção do ARN do VHC tornou-se essencial para confirmar o diagnóstico da infecção pelo vírus e selecionar os doentes candidatos à terapêutica. Como referido anteriormente, o ARN do VHC pode ser detetado no sangue num período de uma a duas semanas após a exposição ao vírus. Os níveis de ARN elevam-se rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo concentrações de 10^5 a 10^7 UI/mL (unidade internacional por mL), antes mesmo de ocorrer elevação das aminotransferases e o início dos sintomas (Lauer and Walker 2001, Chen and Morgan 2006). A ALT pode apresentar níveis elevados, indicando sofrimento hepatocitário. A normalização da ALT não significa a recuperação do indivíduo infetado, nem eliminação do vírus, pois existem doentes virémicos sem atividade biológica. A ALT não deve, portanto, ser utilizada como um marcador de referência para o diagnóstico ou acompanhamento da infecção (Hoofnagle 2002). A ecografia abdominal poderá encontrar lesões focais, esplenomegalia (sinal de hipertensão portal), ou outros sinais indiretos de cirrose, mas resultados normais também não excluem a sua presença (Nash *et alii* 2009). A biópsia hepática é o procedimento gold standard para avaliação de fibrose (Marcellin 2009). É utilizada para confirmar o diagnóstico de hepatite crónica, realizar o estadio da doença e excluir ou detetar a presença de outras patologias associadas. A biópsia é recomendada nos casos em que se detetam marcadores virais positivos para o VHC e aumento de ALT. Nos casos com níveis enzimáticos normais aconselha-se o acompanhamento constante com determinações de ALT a cada três meses (Asselah *et alii* 2007). A biópsia hepática foi sendo substituída por testes não invasivos, nomeadamente a elastografia hepática transitória, método já validado para a quantificação da fibrose hepática, importante fator predizente da resposta à terapêutica e de prognóstico.

História Natural e consequências para a saúde pública

A infeção pelo VHC é a principal causa de hepatite crónica, cirrose e CHC. Embora possua as formas aguda e crónica, a morbilidade e a mortalidade que lhe estão associadas são consequência da sua evolução para a cronicidade e do seu carácter fibrogénico, estimando-se que 10 a 20% dos infetados desenvolvam cirrose, num período de 10 a 30 anos. Num estadio final, 1 a 4% dos doentes poderão desenvolver CHC (Figura 8) (Lauer and Walker 2001, Shepard *et alii* 2005, Chen and Morgan 2006). A infeção aguda é dificilmente diagnosticada. Apenas 10 a 20% dos indivíduos infetados apresentam manifestações clínicas, as quais se iniciam em média na sétima semana e prolongam-se até 12 semanas após a exposição ao vírus. Alguns sintomas podem ser observados como fadiga, mialgia, febre, náusea e icterícia (Lauer and Walker 2001). Os indivíduos sintomáticos na fase aguda têm menor probabilidade de desenvolver infeção crónica, comparativamente com os assintomáticos. Este facto parece estar associado a uma forte imunidade celular contra a infeção vírica (Hoofnagle 2002, Maheshwari *et alii* 2008).

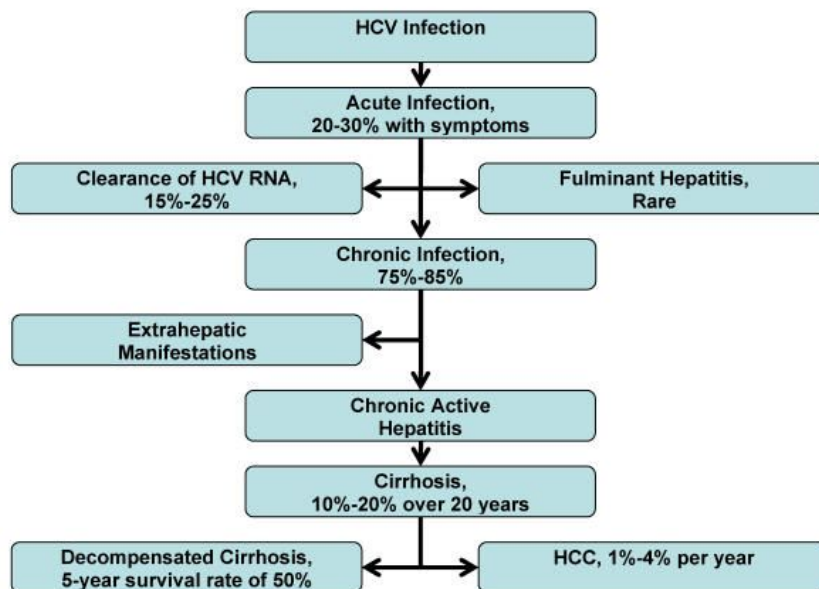


Figura 8. Esquema da história natural da infeção pelo VHC (Chen and Morgan 2006).

A carga viral e a diversidade de quasispecies são fatores importantes na progressão da doença. Estes fatores, em associação com outros fatores do hospedeiro: ingestão de álcool, co-infecção com vírus da imunodeficiência humana (VIH) e vírus da hepatite B (VHB), sexo masculino, idade avançada e o tempo da infecção, contribuem para uma maior gravidade da patologia (Lauer and Walker 2001, Hoofnagle 2002). O índice de massa corporal elevado e a presença de esteatose hepática são dois fatores que aumentam o risco de progressão para fibrose hepática (Kallwitz *et alii* 2010), bem como a presença de insulino-resistência. Outro estudo relacionou uma baixa resposta à terapêutica baseada no IFN com a presença de insulino-resistência, mesmo na ausência de obesidade ou de diabetes mellitus (Camma *et alii* 2006).

Estudos que compararam a diversidade genética com o curso da infecção têm apresentado resultados contraditórios. Embora alguns trabalhos sugiram a associação dos genótipos com a progressão e a persistência da infecção, essa relação nem sempre é confirmada noutros estudos. Apesar dessa divergência, a evolução das quasispecies do VHC parece ter uma implicação importante na persistência da infecção (Farci *et alii* 1997, Rehermann 2000, Rosen 2003). A idade do indivíduo no momento da exposição ao vírus tem sido considerada um fator importante na evolução da hepatite crônica. Estudos têm demonstrado que a probabilidade dos doentes com menos de 20 anos desenvolverem hepatite crônica é cerca de 30%, aumentando para 76% no grupo com 45 a 50 anos (Chen and Morgan 2006). Tanto o sexo masculino, como a etnia parecem afetar a progressão da doença. Nos EUA, a taxa de cronicidade nos afro-descendentes é maior quando comparada com a dos caucasianos e hispânicos. A resposta à terapia com antivirais também difere de acordo com a etnia. Estes dados sugerem que os fatores genéticos são determinantes na progressão da infecção pelo VHC (Hoofnagle 2002, Alberti and Benvegnu 2003, Chen and Morgan 2006). Os indivíduos co-infetados com VIH ou com o VHB também apresentam uma progressão acelerada para hepatite crônica. Cerca de 25% dos pacientes infetados pelo VIH são também portadores do VHC (Alberti and Benvegnu 2003). Após a introdução da terapia anti-retroviral, os indivíduos co-infetados têm apresentado uma rápida progressão da doença em função da hepatotoxicidade dos fármacos utilizados e, conseqüentemente, uma menor sobrevida. Assim, o VHC pode aumentar a morbidade e mortalidade relacionada ao VIH (Shepard *et alii* 2005). Aproximadamente 40% dos doentes infetados com VHC

desenvolvem pelo menos uma manifestação extra-hepática durante o curso da infecção (Ali and Zein 2005).

Diagnóstico da hepatite C aguda e crónica

O diagnóstico da infeção aguda e crónica pelo VHC baseia-se na deteção de ARN do VHC por um método molecular sensível (limite inferior de deteção <15 unidades internacionais [UI]/ml). Os anticorpos anti-VHC podem ser detetados pelo imunoensaio enzimático (IEE) na grande maioria dos doentes com infeção pelo VHC, mas os resultados do IEE podem ser negativos na hepatite C aguda precoce e em doentes profundamente imunossuprimidos. Após a eliminação viral espontânea ou induzida pelo tratamento, os anticorpos anti-VHC persistem na ausência de ARN do VHC, mas podem diminuir e mesmo desaparecer em alguns indivíduos (EASL 2014).

O diagnóstico da hepatite C aguda só pode ser feito se a seroconversão para os anticorpos anti-VHC puder ser documentada, dado que não existe nenhum marcador serológico que comprove que a infeção pelo VHC é aguda. Cerca de 50% dos doentes com hepatite C aguda é anti-VHC positivo no momento do diagnóstico. Nestes casos, pode-se suspeitar de hepatite C aguda se os sinais e sintomas clínicos forem compatíveis com a doença (ALT >10 x limite superior do normal, icterícia) na ausência de antecedentes pessoais de doença hepática crónica ou de outras causas de hepatite aguda e/ou se for identificada uma provável origem recente de transmissão. Em todos os casos, o ARN do VHC pode ser detetado durante a fase aguda, embora possam ocorrer breves períodos de ARN do VHC indetetável.

O diagnóstico da hepatite C crónica baseia-se na deteção de anticorpos anti-VHC e de ARN do VHC na presença de indícios de hepatite crónica, tanto pelas aminotransferases elevadas como pela histologia. Visto que, no caso de uma infeção recente pelo VHC, a eliminação viral espontânea é muito rara após quatro a seis meses de infeção, o diagnóstico da hepatite C crónica pode ser feito após esse período de tempo.

Padrão atual de tratamento e terapêuticas em desenvolvimento

A meta do tratamento é erradicar a infeção pelo VHC de forma a prevenir complicações hepáticas e extra-hepáticas relacionadas com o VHC tais como a fibrose, a necroinflamação hepática, a cirrose, o CHC e a morte.

Os doentes com cirrose mantêm risco de complicações fatais, embora a uma taxa mais baixa, mesmo após ter sido erradicada a infeção viral. A infeção é curada em mais de 99% dos doentes que atingem uma resposta virológica sustentada (RVS), definida como ARN-VHC indetetável 24 semanas após a conclusão do tratamento, avaliada por um método molecular sensível com um limite inferior de deteção <15 UI/ml (RVS24). A terapêutica é monitorizada de acordo com os vários tipos de resposta, categorizados na Tabela 1, segundo a European Association for the Study of the Liver (EASL).

Tabela 1. Vigilância da resposta em tratamento durante a terapêutica dupla ou tripla: definições dos níveis de resposta virológica (EASL 2014).

Combinação de fármacos/nível de resposta	Sigla	Definição
PegIFN/RBV		
Resposta virológica rápida	RVR	ARN do VHC indetetável num ensaio sensível na semana 4 de tratamento
Resposta virológica precoce	RVP	ARN do VHC detetável no fim da semana 4 mas indetetável na semana 12, mantido até ao término do tratamento
Resposta virológica tardia	RVT	Diminuição superior a 2 log ₁₀ UI/ml do valor basal, mas com ARN de VHC detetável na semana 12, depois indetetável na semana 24 e até ao término do tratamento
Resposta nula	RN	Diminuição inferior a 2 log ₁₀ UI/ml do valor basal de ARN do VHC na semana 12 do tratamento
Resposta parcial	RP	Diminuição superior a 2 log ₁₀ UI/ml do valor basal de ARN do VHC na semana 12 do tratamento, mas com ARN do VHC detetável na semana 24
Escape virológico*	EV	Reaparecimento do ARN do VHC a qualquer momento, durante o tratamento, após um resultado negativo ou aumento de 1 log ₁₀ UI/ml do nadir
PegIFN/RBV + TVR		
Resposta virológica rápida extensa	RVRe	ARN do VHC indetetável num ensaio sensível nas semanas 4 e 12 do tratamento
PegIFN/RBV + BOC		
Resposta precoce	RP	VCH indetetável num ensaio sensível na semana 8 do tratamento (após 4 semanas de BOC)
Resposta tardia	RT	ARN do VHC detetável num ensaio sensível na semana 8 do tratamento, mas negativo na semana 12 (após 8 semanas de BOC)

Até 2011, a combinação de interferão- α peguilado (IFN- α peguilado) e ribavirina (doravante designado como PegIFN/RBV) era o tratamento aprovado para a hepatite C crónica (Ohfuji *et alii* 2006). Com este esquema, os doentes infetados com o genótipo 1 do VHC apresentavam taxas de RVS de aproximadamente 40% na América do Norte e 50% na Europa Ocidental. Taxas mais elevadas de RVS eram alcançadas nos doentes infetados com os genótipos 2, 3, 5 e 6 do VHC (até cerca de 80%, e melhor para o genótipo 2 do que para os genótipos 3, 5 e 6), e as taxas de RVS intermédias eram alcançadas nos doentes com o genótipo 4 do VHC (Smith *et alii* 2014). Em 2011, o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BOC) foram aprovados para a infeção do genótipo 1 do VHC. Estes dois fármacos são a primeira geração de antivirais de ação direta (AADs), ambos tendo como alvo a serina protease NS3/4A do VHC e descritos deste modo como inibidores da protease (PIs); isto é, o TVR e o BOC devem ser administrados em combinação com o PegIFN/RBV. Estes esquemas de terapêutica tripla têm-se mostrado eficazes no tratamento de doentes naïve e nos doentes com experiência terapêutica, incluindo os previamente respondedores nulos para a terapêutica dupla com PegIFN/RBV.

Existem outros AADs em estadios distintos do desenvolvimento clínico, alguns deles tendo como alvo o genótipo 1 do VHC, bem como outros genótipos. Os fármacos incluem inibidores da serina protease NS3/4A de segunda geração, inibidores nucleosídeos/nucleotídeos e não nucleosídeos da ARN polimerase ARN-dependente do VHC, e inibidores NS5A. Além disso, os fármacos antivirais dirigidos ao hospedeiro (HTAs), tais como os inibidores de ciclofilina, têm como alvo as funções das células do hospedeiro que estão envolvidas no ciclo de vida do VHC. As novas estratégias terapêuticas visam maior eficácia, atividade pangenotípica, tratamento de duração encurtada, administração facilitada, tolerância melhorada e adesão do doente (Manns and von Hahn 2013). É muito provável que os esquemas poupadores e livres de IFN, com ou sem ribavirina, submetidos atualmente a ensaios clínicos, entrem na prática clínica nos próximos anos. As decisões sobre a necessidade e o tempo de tratamento antiviral necessitarão de ter em conta esta rápida taxa de mudança.

Terapêutica Convencional

Desde a descoberta do VHC, o IFN foi o primeiro antiviral utilizado no tratamento de doentes portadores de hepatite (Zein and Zein 2002). Contudo, foram observadas altas frequências de recidiva, o que sugeriu que eram poucos os indivíduos que beneficiavam do tratamento (Lauer and Walker 2001). Foi acrescentado ao tratamento um antiviral oral, a ribavirina. A introdução de uma terapia combinada, IFN e ribavirina, aumentou a taxa de RVS para 38% em pacientes tratados pela primeira vez e para 49% nos casos de recidiva à monoterapia com IFN (Lauer and Walker 2001, Zein and Zein 2002).

Um novo IFN foi desenvolvido com a adição de uma molécula de polietilenoglicol e denominado de peguinterferão (PEG-IFN). Esta nova forma de IFN resultou num prolongamento da sua ação farmacológica, devido a uma absorção subcutânea mais lenta e clearance renal diminuída, aumentando o seu tempo de semi-vida. Com isso, a administração do medicamento passou de três para uma vez por semana (Alberti and Benvegna 2003).

Antes do recente desenvolvimento de fármacos com ação direta, a terapêutica convencional para o tratamento da infecção por HCV, em qualquer genótipo, consistia na administração de terapêutica dupla de interferão peguilado (PEG-IFN) ou interferão recombinante com ribavirina (RBV). A administração de PEG-IFN conduz a maiores taxas de resposta virológica sustentada (SVR), contudo nos países subdesenvolvidos, o interferão recombinante continua a ser mais usado (Belperio *et alii* 2014). O PEG-IFN é superior ao recombinante, pois tem como alvo um espectro maior de genes (Dill *et alii* 2014). Desta forma, 60% dos pacientes tratados, entre todos os genótipos, atingem SVR. Contudo, os doentes portadores do genótipo 1 têm SVR cerca de 10 pontos percentuais mais baixas e requerem uma maior duração de tratamento (12 meses vs 6 meses) (Andronescu *et alii* 2014). O interferão atua aumentando a expressão de ISGs (interferon stimulated genes) e por imunomodulação de diversas células do sistema imune, tanto inato como adaptativo. Markova e colaboradores demonstraram um papel importante do interferão em remodelar o fenótipo de células NK (natural killers), o que abre portas para futuras terapêuticas direcionadas a esta subpopulação (Markova *et alii* 2014). O mecanismo de ação da ribavirina ainda é pouco conhecido, mas parece que o seu papel importante reside na alteração do estado inflamatório do tecido hepático, que

o torna mais suscetível à ação do interferão (Rotman *et alii* 2014). Este esquema terapêutico resulta em efeitos adversos importantes, derivado sobretudo do interferão. Entre estes efeitos, encontram-se distúrbios psiquiátricos, pulmonares, gastrointestinais, dermatológicos, metabólicos e hematológicos. A FDA aprovou o uso de eltrompag (agonista da trombopoietina), para permitir a manutenção de terapêutica baseada em IFN, em doentes com hepatite crónica e trombocitopenia (Andronescu *et alii* 2014). Antes do aparecimento dos fármacos com ação direta, o tratamento base dos doentes infetados com o genótipo 1 de HCV passava por uma combinação de ribavirina e PEG-IFN, por 48 ou mais semanas (Hayashi *et alii* 2014, Organization 2014).

Atualmente, o standard of care (SOC) é a combinação do pegIFN e da ribavirina. Deve iniciar-se o tratamento a todos os indivíduos com doença hepática crónica compensada que desejem ser tratados, com 18 ou mais anos e que não tenham contra-indicações, independentemente dos valores da ALT. O tratamento é fortemente recomendado nos doentes com fibrose moderada a avançada. Nos infetados com doença hepática leve, especialmente naqueles com infeção mais antiga, deve ser feito um balanço entre os benefícios e os riscos relacionados com o tratamento, tendo em consideração a perspectiva de tratamento com novos fármacos e a esperança de vida do doente (EASL 2011). Os doentes não-respondedores ou recidivantes ao primeiro tratamento com pegIFN e ribavirina, não devem ser retratados com o mesmo regime farmacológico, devido às RVS serem muito baixas (entre os 9-15% para todos os genótipos 2 e 3, e entre os 4-6% para o genótipo 1) (Jensen *et alii* 2009, Poynard *et alii* 2009). Os doentes com o genótipo 1 devem aguardar pela terapêutica tripla com os novos antivirais com RVS globais de 30-60% (Bacon *et al.* 2010). Nos infetados com outros genótipos, devido à inexistência de ensaios clínicos robustos com os novos antivirais, poder-se-á reconsiderar o retratamento baseado no SOC (EASL 2011). O SOC envolve a utilização de pegIFN alfa 2a (180 µg por semana) ou 2b (1,5 µg/kg por semana) em associação com ribavirina (Manns *et alii* 2001, Fried *et alii* 2002). O pegIFN alfa é administrado através de injeção subcutânea, uma vez por semana. A ribavirina administra-se por via oral, em doses divididas. No genótipo 1, determina-se a dose da ribavirina em função do peso (1.000 mg/dia se <75 kg e 1.200 mg/dia se ≥75 kg), enquanto nos genótipos 2 e 3 é suficiente utilizar uma dose de 800 mg/dia, independentemente do peso corporal (Hadziyannis *et alii*). Com o SOC, é de esperar RVS de 54 a 56%. Os doentes com genótipo 1 apresentam RVS de 42 a 46% após um ciclo terapêutico de 48 semanas. Os

doentes com genótipo 2 ou 3 apresentam RVS entre 72 e 82%, sendo a duração do tratamento de 24 semanas (Hadziyannis *et alii*, Manns *et alii* 2001, Fried *et alii* 2002). A indetetabilidade da carga viral às 4 semanas constitui um fator predizente de RVS e condiciona o esquema terapêutico: é a chamada terapêutica guiada pela resposta (TGR).

Terapêutica dupla guiada pela resposta virológica

A duração do tratamento PegIFN/RBV pode ser adaptada à resposta virológica em tratamento. No tratamento, os níveis de ARN do VHC devem ser avaliados em três pontos de seguimento, independentemente do genótipo do VHC: valor basal e semanas 4 e 12. A probabilidade da RVS é diretamente proporcional à velocidade de desaparecimento do ARN do VHC (Figura 9).

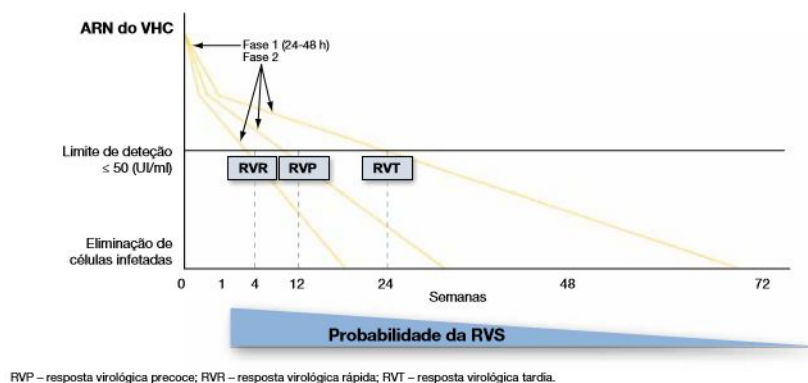


Figura 9. Probabilidade da RVS de acordo com a resposta viral nas primeiras semanas com a terapêutica dupla sob PegIFN/RBV (EASL 2014).

O tratamento deve ser interrompido na semana 12, se a diminuição de ARN do VHC for inferior a 2 log₁₀ UI/ml. Os doentes com uma diminuição superior a 2 log₁₀ ou com ARN do VHC indetetável na semana 12 podem ser classificados em três grupos, de acordo com a sua resposta virológica:

- (1) A resposta virológica rápida (RVR) é definida como ARN do VHC indetetável na semana 4 do tratamento.
- (2) A resposta virológica precoce (RVP) é definida como ARN do VHC indetetável na semana 12. Em alguma literatura, esta é descrita como RVP completa (RVPc).

(3) A resposta virológica tardia (RVT) é definida como uma diminuição superior a 2 log₁₀ com ARN de VHC detetável na semana 12 e ARN de VHC indetetável na semana 24.

O reaparecimento de ARN do VHC a qualquer momento durante o tratamento e após a resposta virológica é classificado como escape virológico (EV).

Para os doentes a receber terapêutica dupla com PegIFN/RBV, os perfis de tratamento guiados pela resposta estão descritos na Figura 10 para o genótipo 1 do VHC e na Figura 11 para os genótipos 2 e 3 do VHC.

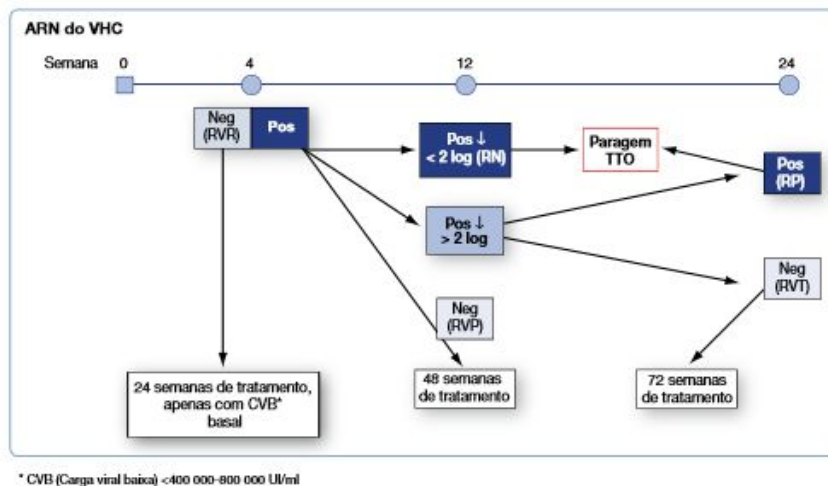


Figura 10. Tratamento guiado pela resposta nos doentes do genótipo 1 em terapêutica dupla com PegIFN/RBV (EASL 2014). Neg – ARN do VHC indetetável; Pos – ARN do VHC detetável; RN – resposta nula; RP – resposta parcial; RVP – resposta virológica precoce; RVR – resposta virológica rápida; RVT – resposta virológica tardia; TTO – tratamento.

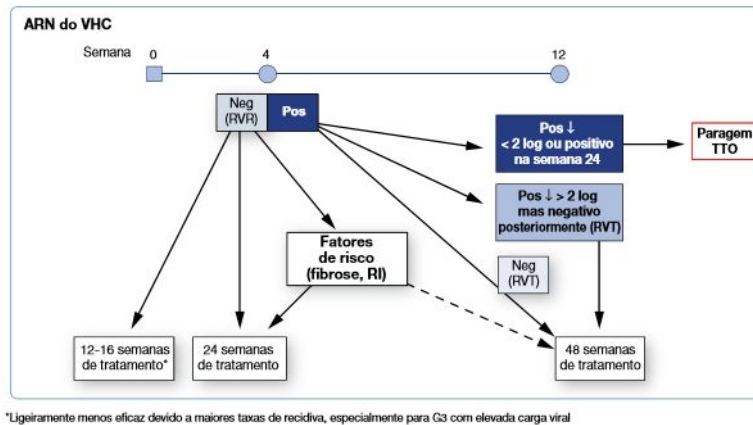


Figura 11. Tratamento guiado pela resposta nos doentes dos genótipos 2 e 3 em terapêutica dupla com PegIFN/RBV (EASL 2014). Neg – ARN do VHC indetetável; Pos – ARN do VHC detetável; RI – resistência à insulina; RVP – resposta virológica precoce; RVR – resposta virológica rápida; RVT – resposta virológica tardia; TTO – tratamento.

Fármacos antivirais de ação direta

A aprovação em 2011 dos fármacos de ação direta boceprevir e telaprevir, e a sua introdução no esquema terapêutico em combinação com a ribavirina e PEG-IFN aumentaram consideravelmente as SVR neste genótipo (Hayashi *et alii* 2014), que passaram a rondar os 75% a 90% (Colombo *et alii* 2014).

BOCEPREVIR

O boceprevir é um inibidor da protease de serina NS3/4A do VHC necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína do vírus nas suas formas funcionais: NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. O boceprevir estabelece uma relação covalente reversível numa serina (S239) do local ativo da protease NS3, o que impede a replicação viral nas células infetadas (Venkatraman *et alii* 2006). O boceprevir faz parte de um grupo de fármacos designados por antivirais de ação direta (DAA).

De acordo com a EMA, o boceprevir está indicado para o tratamento da infeção crónica para o VHC, pelo genótipo 1 em associação com o pegIFN e ribavirina, em doentes adultos, com doença hepática compensada, incluindo cirrose, doentes naïves ou experimentados.

Só se deve administrar o boceprevir em associação com pegIFN e ribavirina. A dose recomendada é de 800 mg administrados por via oral, três vezes ao dia com alimentos (uma refeição ou um lanche ligeiro). A dose máxima diária de boceprevir é 2.400 mg. A administração sem alimentos pode estar associada a uma perda de eficácia devido a uma exposição inferior ao recomendado.

Em doentes sem cirrose, naïves ou experimentados (exceto respondedores nulos) todos iniciam o tratamento da hepatite C crónica com pegIFN e ribavirina durante as primeiras 4 semanas (lead-in). Após essa primeira fase de tratamento iniciam a medicação tripla, acrescentando o boceprevir. Posteriormente, conforme os níveis sanguíneos de carga viral à 8^a e 24^a semanas de tratamento, terão diferentes recomendações, de acordo com a TGR.

Para os doentes com cirrose e respondedores nulos a duração recomendada do tratamento é de 48 semanas: 4 semanas de terapêutica dupla com pegIFN + ribavirina + 44 semanas de terapêutica tripla com pegIFN + ribavirina + boceprevir. A duração da terapêutica tripla após as primeiras 4 semanas de terapêutica dupla, não deve ser inferior a 32 semanas. Devido ao risco aumentado de reações adversas com boceprevir (anemia), no caso de o doente não conseguir tolerar o tratamento, deve considerar-se a possibilidade de fazer 12 semanas de terapêutica dupla durante as últimas 12 semanas em substituição da terapêutica tripla.

No estudo de fase III [SPRINT-2], a utilização de um regime baseado na TGR permitiu que cerca de metade dos doentes fossem tratados por um período de lead-in de 4 semanas, seguido de 24 semanas de medicação tripla (Tabela 2). As taxas de RVS foram de 42% e 67% para afro-descendentes e não afro-descendentes, comparativamente com as RVS de 23% e 40% nos controlos, respetivamente. O tratamento baseado na TGR permitiu estabelecer as atuais recomendações e permitiu uma minimização da duração da terapêutica e a otimização da sua eficácia (Poordad *et alii* 2011).

Tabela 2. As taxas de resposta virológica sustentada nos ensaios clínicos de fase III do boceprevir e do telaprevir nos doentes naïve ao tratamento do genótipo 1 do VHC (EASL 2011).

Estudo	Resposta virológica sustentada (%)
SPRINT-2	
48 semanas com PegIFN/RBV38	38
4 semanas com PegIFN/RBV, depois com PegIFN/RBV + BOC na duração guiada pela resposta	63
4 semanas com PegIFN/RBV, depois 44 semanas com PegIFN/RBV + BOC	66
ADVANCE	
48 semanas com PegIFN/RBV	44
8 semanas com PegIFN/RBV + TVR, depois com PegIFN/RBV na duração guiada pela resposta	69
12 semanas com PegIFN/RBV + TVR, depois PegIFN/RBV na duração guiada pela resposta	75
ILLUMINATE (doentes com apenas uma RVRe)	
12 semanas com PegIFN/RBV + TVR, depois 12 semanas com PegIFN/RBV	92
12 semanas com PegIFN/RBV + TVR, depois 36 semanas com PegIFN/RBV	88

TELAPREVIR

Tal como o bovepravir, o telaprevir pertence ao grupo dos DAA e tem como mecanismo de ação a inibição da protease de serina serínica NS3/4A do VHC necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína do vírus nas suas formas funcionais: NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, impedindo a replicação do vírus.

Segundo a EMA, o telaprevir, em associação com o pegIFN e a ribavirina, é indicado para o tratamento da hepatite C crónica genótipo 1, em doentes adultos com doença hepática compensada, incluindo cirrose: - naïves; - experimentados com IFN (peguilado ou não peguilado) isolado ou em associação com ribavirina, incluindo recidivantes, doentes com RP e doentes com RN.

Deve-se administrar telaprevir por via oral, com alimentos, em intervalos de 8 horas (a dose diária total é de 6 comprimidos (2.250 mg)). Tomar telaprevir sem alimentos ou não respeitar o intervalo de administração pode resultar na diminuição da concentração plasmática, o que pode reduzir o seu efeito.

Nos doentes naïves e recidivantes o tratamento com telaprevir deve ser iniciado em associação com pegIFN e ribavirina e administrado durante 12 semanas. - Os doentes com carga viral indetetável nas ST 4 (RVR) e 12 (extended rapid viral response [eRVR]) recebem 12 semanas adicionais de terapêutica com pegIFN e ribavirina isolada, com uma duração total de tratamento de 24 semanas.

- Os doentes que não obtiveram eRVR recebem 36 semanas adicionais de terapêutica com pegIFN e ribavirina isolada, com uma duração total de tratamento de 48 semanas. - Para todos os doentes com cirrose, independentemente dos níveis de carga viral serem indetetáveis nas semanas 4 ou 12, recomendam-se 36 semanas adicionais de terapêutica com pegIFN e ribavirina isolada, com uma duração total de tratamento de 48 semanas.

Nos doentes respondedores parciais ou nulos o tratamento com telaprevir deve ser iniciado em associação com pegIFN e ribavirina e administrado durante 12 semanas, seguido de terapêutica com pegIFN e ribavirina isolada (sem telaprevir) com uma

duração total de tratamento de 48 semanas. Neste grupo de doentes, o estudo REALIZE não demonstrou que com o período de lead-in se obtivessem maiores taxas de RVS.

Uma vez que é altamente improvável que os doentes sem respostas virais precoces (RVR ou eRVR) atinjam uma RVS, recomenda-se que os doentes que apresentem níveis de carga viral >1000 UI/mL na semana 4 ou na semana 12 descontinuem a terapêutica.

Terapia Guiada pela Resposta (TGR)

O TVR para doentes naïve ao tratamento foi investigado em dois ensaios clínicos de fase III: o ADVANCE e o ILLUMINATE. No ADVANCE (Jacobson *et alii* 2011), os doentes naïve ao tratamento foram incluídos e aleatorizados em três grupos de tratamento. O grupo 1 (controlo, PR) recebeu PegIFN/RBV com placebo durante 48 semanas. O grupo 2 (T8PR) recebeu 8 semanas de terapêutica tripla de 750 mg 8/8h de TVR com PegIFN/RBV, seguido de um prolongamento de PegIFN/RBV guiado pela resposta. O grupo 3 (T12PR) recebeu 12 semanas de terapêutica tripla de 750 mg 8/8h de TVR com PegIFN/RBV, seguido de um prolongamento com PegIFN/RBV guiado pela resposta. Em ambos os grupos T8PR e T12PR, a duração do tratamento baseou-se nos valores de ARN do VHC nas semanas 4 e 12. Os doentes com ARN do VHC indetetável nas semanas 4 a 12, a chamada resposta virológica rápida extensa (RVRe; Tabela 1) suspenderam o tratamento na semana 24, enquanto aqueles com ARN do VHC detetável em qualquer um destes pontos de seguimento continuaram o PegIFN/RBV até à semana 48. As taxas de RVS foram 44%, 69% e 75% respetivamente nos grupos de PR, T8PR e T12PR (Tabela 2). Os doentes com uma RVRe alcançaram taxas extremamente elevadas de RVS com o tratamento de 24 semanas nos grupos T8PR (83%) e T12PR (89%). Em alguns dos doentes do grupo PR que alcançaram a RVRe (apenas 8%), a taxa de RVS era também extremamente elevada (97%). Nos doentes sem uma RVRe, as taxas de RVS foram de 39%, 50% e 54% respetivamente nos grupos PR, T8PR e T12PR.

Estes dados foram o fundamento para o estudo de fase III ILLUMINATE de otimização (Sherman *et alii* 2011), que usou um desenho de estudo aleatorizado para avaliar, em doentes que atinjam uma RVRe, o benefício relativo das 12 semanas seguintes de

terapêutica tripla de TVR com PegIFN/RBV face a 12 ou 36 semanas de terapêutica dupla com PegIFN/RBV. Todos os doentes receberam 12 semanas de TVR 750 mg 8/8h com PegIFN/RBV. Os doentes com uma RVRe foram aleatorizados para receber um prolongamento de 12 semanas de PegIFN/RBV (T12PR24), ou um prologamento de 36 semanas de PegIFN/RBV (T12PR48). Nos 60% de doentes com uma RVRe, as taxas de RVS foram de 92% na coorte de T12PR24 e de 87,5% na coorte de T12PR48 (Tabela 2). Baseada nos resultados destes dois estudos, a duração total do tratamento com a terapêutica tripla contendo TVR pode ser encurtada para 24 semanas nos doentes naïve com uma RVRe, devendo ser continuado até à semana 48 nos doentes sem uma RVRe. Nos doentes com cirrose, o tratamento com PegIFN/RBV deve ser continuado até à semana 48 independentemente da cinética do ARN do VHC visto que, no ensaio clínico ILLUMINATE, a taxa de RVS nos cirróticos com uma RVRe foi maior quando no tratamento continuado até à semana 48 (92% vs. 67%). Assim, com base nestes três estudos de fase III que avaliaram o BOC ou TVR nos doentes naïve ao tratamento com genótipo 1, pode-se concluir que o tratamento de escolha é a terapêutica tripla que combina o PegIFN/RBV com qualquer um dos IPs.

Num estudo de fase III [ADVANCE] com um grupo de doentes com o genótipo 1 naïves, constatou-se que mais de metade recebeu o tratamento mais curto de 12 semanas de telaprevir com 24 semanas de pegIFN + ribavirina, e os restantes tratados com 48 semanas de pegIFN + ribavirina (Tabela 2). Este facto foi possível através da instituição da TGR, que produziu taxas de RVS de 75%, comparativamente com uma RVS de 44% no grupo controlo (Poordad *et alii* 2011). A TGR permite dividir os doentes naïves em dois grupos: os que atingiram eRVR e os que não atingiram eRVR. Esta divisão tem a vantagem de permitir tratamentos mais curtos (24 semanas) àqueles que atingiram eRVR. No estudo ILLUMINATE, os doentes que obtiveram eRVR tiveram taxas RVS de 92% para tratamento de 24 semanas e RVS de 88% para uma duração de 48 semanas, o que significa que o primeiro grupo de doentes não irá beneficiar com a duração de 48 semanas (Tabela 2). Tal como acontece no tratamento com boceprevir, a aplicação da TGR permite minimizar a duração do tratamento e otimizar a sua eficácia.

SEMELHANÇAS E DIFERENÇAS ENTRE BOCEPREVIR E TELAPREVIR

Lead-in

Uma das características que distingue o tratamento com boceprevir é a presença de um período de 4 semanas com terapia dupla de pegIFN + ribavirina, antes de se iniciar o boceprevir. Este período de lead-in foi criado no estudo de fase IIB [SPRINT-1] e baseou-se na hipótese de que se se baixasse a carga vírica poder-se-ia diminuir as taxas de recidiva e a resistência ao tratamento (Poordad *et alii* 2011). Outras potencialidades da estratégia lead-in foram constatadas: (I) doentes que atingem uma RVR no final das 4 semanas têm maiores taxas de RVS com pegIFN + ribavirina, mesmo em tratamentos com duração de 24 semanas (Jensen *et alii* 2006, Zeuzem *et alii* 2006), podendo significar uma poupança de DAA nesse grupo de doentes; (II) doentes com resposta ao pegIFN + ribavirina diminuída terão monitorizações da carga viral mais assíduas, devido ao maior risco de desenvolverem resistências; (III) possibilidade de testar a aderência à terapêutica e a tolerância ao pegIFN mais ribavirina, antes de se iniciar a medicação tripla com boceprevir. Os doentes que não toleram a terapia dupla, não devem ser tratados com DAA (Poordad *et alii* 2011). O estudo RESPOND-2 realizado com doentes com RP ou com recidivas apoiou estas conclusões ao provar que a resposta virológica após lead-in é preditora de RVS em todos os grupos de doentes estudados.

Esquemas de Tratamento

Conforme o desenho do estudo da fase III para boceprevir e telaprevir, a TGR será o novo paradigma para o tratamento de doentes naïves com estes novos fármacos. Existem, contudo, algumas diferenças. O tratamento com boceprevir é precedido de uma fase de lead-in de 4 semanas de pegIFN + ribavirina, seguido 24 semanas de medicação tripla. Todos os doentes são tratados durante 24 semanas com boceprevir, sendo que aqueles com RVR terão uma duração total de 28 semanas. Por outro lado, os não-RVR são medicados com terapêutica tripla durante 32 semanas e terão um prolongamento de mais 12 semanas de pegIFN + ribavirina. Os doentes experimentados são tratados com medicação tripla durante 36 semanas, precedidas de um período de lead-in. Caso tenham carga viral detetável na ST 8, serão tratados com 12 semanas adicionais de pegIFN + ribavirina. Aqueles com vírus detetável na ST 12 devem descontinuar por falência de tratamento (Poordad *et alii* 2011). Na TGR do telaprevir

para tratamento de doentes naïves, a duração total deve ser de 24 semanas, caso o ARN-VHC seja indetetável nas ST 4 e 12, com a administração de telaprevir nas primeiras 12 semanas. Caso a carga viral seja detetável, ou se tratem de doentes experimentados, este deve ser prolongado até às 48 semanas com pegIFN + ribavirina (Poordad *et alii* 2011).

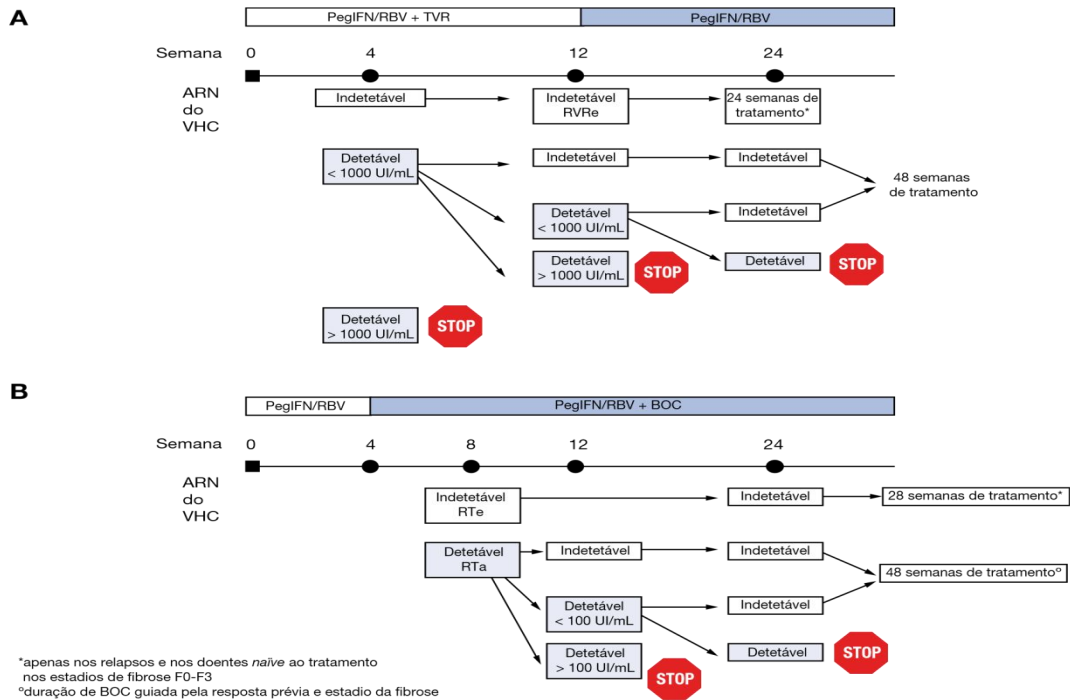


Figura 12. Algoritmos de abordagem. Para o uso da terapêutica tripla com Peg/RBV e TVR (A) ou BOC (B) (EASL 2014). STOP – paragem do tratamento; RP – resposta precoce; RT – resposta tardia; RVRe – resposta virológica rápida extensa.

RVS em Doentes Naïves, Recidivantes e Respondedores Parciais

Os doentes naïves e os doentes com recidivas têm altas taxas de RVS: entre 63-75% e 69-83%, respetivamente (Jacobson *et alii* 2011, Poordad *et alii* 2011), constituindo os principais grupos-alvo para o tratamento (Poordad *et alii* 2011). O grupo de doentes com RP obteve RVS em torno dos 55%, comparativamente com a RVS de 7-15% no grupo controlo, pelo que também são um grupo candidato ao tratamento com boceprevir/teleprevir.

RVS em Respondedores Nulos

Nos estudos de fase III do boceprevir e do telaprevir, a RVS nos doentes com RN foi muito baixa, variando entre 29% e 38%. Muito provavelmente, este grupo de doentes não é idealmente servido por nenhum destes compostos, pelo que serão necessários novos fármacos e novos regimes de tratamento mais eficientes. Enquanto tal não acontecer, os doentes com RN podem ser tratados com boceprevir ou telaprevir, com monitorizações apertadas da carga viral devido às altas taxas de recidiva e resistência (Poordad *et alii* 2011). A decisão de tratar este grupo de doentes não é unânime. O principal motivo para o não tratamento está relacionado com o facto de os cerca de 60% de doentes que não atingem RVS poderem vir a ter taxas de resposta inferiores a futuros tratamentos, devido ao desenvolvimento resistência e redução da efetividade de outros regimes com DAA. Por outro lado, permanece a ideia de que o não tratamento destes doentes irá negar a obtenção de uma RVS a cerca de 30 a 40% de doentes. Sobre as mutações virais, desconhece-se se durarão tempo suficiente para influenciar futuras alternativas terapêuticas (Tai, 2011).

Efeitos Adversos e Contra-indicações

Nos estudos de fase II PROVE- 2 e SPRINT-1, as taxas de RVS nos grupos tratados sem ribavirina ou com baixas doses foram de apenas 36%, comparando com taxas de 46 e 38% nos controlos. No entanto, a manutenção de ribavirina em doses não baixas pode ser um problema devido à alta frequência de anemia verificada em ambos os estudos. A anemia é um efeito adverso do boceprevir e do telaprevir, com uma maior frequência no primeiro. Apenas 23% dos doentes no estudo SPRINT-1 mantiveram a hemoglobina acima de 11 g/dL, resultado inferior aos 35% no estudo PROVE-1. Nestes dois estudos,

a hemoglobina foi inferior a 9,5 g/dL em 27 e 23% dos doentes, nos tratamentos com boceprevir e telaprevir, respetivamente (McHutchison *et alii* 2009, Kwo *et alii* 2010). Apesar da taxa de anemia com boceprevir ser quase o dobro da taxa com o tratamento pegIFN + ribavirina, este efeito lateral raramente conduziu à descontinuação (Poordad *et alii* 2011). Se o valor da hemoglobina sérica for <10 g/dL, pode ser necessário reduzir a ribavirina e eventualmente iniciar eritropoietina. No entanto, os resultados dos ensaios PROVE-2 e SPRINT-1 foram contrariados por outros estudos. Mais recentemente verificou-se que a probabilidade de RVS não é afetada pelo método utilizado para controlar a anemia (ribavirina em doses baixas; eritropoietina; combinação de eritropoietina e ribavirina em doses baixas; transfusão). Num estudo de fase IIIb [IDEAL], concluiu-se que a redução da dose de ribavirina não está associada a menores taxas de RVS em doentes que desenvolveram anemia durante o tratamento com boceprevir.

Um dos efeitos adversos mais frequentes e que está apenas presente no boceprevir parece ser a disgeusia (32%; 23% superior ao controlo). Aproximadamente um terço dos doentes referiram disgeusia, apesar de este sintoma não ter constituído uma limitação ao tratamento. Os efeitos laterais mais comuns com o telaprevir nos estudos PROVE-1 e PROVE-2 foram o rash e o prurido: 61% dos doentes manifestaram rash no estudo PROVE-1 (20% > controlo), mas só uma minoria descontinuou o tratamento por este motivo. Do mesmo modo, 48% dos doentes referiram prurido mas também não foi um efeito lateral limitante do tratamento. A descontinuação por rash ocorreu em 5-7% dos doentes, pelo que provavelmente não terá implicações clínicas (Poordad *et alii* 2011).

Os efeitos adversos terão que ser prevenidos e manuseados precocemente. Na terapêutica tripla uma gestão integrada e multidisciplinar constitui um imperativo e um desafio clínicos na abordagem e na aderência dos doentes ao tratamento.

Relação Custo-efetividade

É importante ter em consideração as principais diferenças entre estes dois novos fármacos, nomeadamente as diferenças no custo, para que os diferentes sistemas de saúde possam decidir-se pela inclusão de um ou de ambos nos seus formulários. O custo semanal do telaprevir é 4 vezes superior ao do boceprevir e, dependendo da duração do tratamento, o custo total pelo curso completo de telaprevir pode ser de 140 a 190% do custo do boceprevir. A efetividade do telaprevir parece ser superior nos diferentes ensaios clínicos (RVS de 75% vs. 68%), apesar das populações representadas poderem não ser comparáveis, dado que a efetividade observada também é diferente nos respetivos grupos de controlo. Os tipos e as taxas de reações adversas parecem ser semelhantes. O boceprevir e o teleprevir foram recentemente aprovados pela EMA e pela FDA, pelo que a viabilidade da implementação das recomendações da TGR, a efetividade do tratamento e a sua aderência são ainda dados desconhecidos. A terapêutica tripla incrementa muito a complexidade do tratamento. Os doentes, para além da injeção semanal de pegIFN e das 4-6 tomas diárias de ribavirina, terão que tomar diariamente pelo menos mais 3 drageias de DAA, aumentando os riscos de não aderência e de desenvolvimento de potenciais resistências. Sobre a relação custo-efetividade existem limitações a ter em consideração: os modelos de cálculo utilizados nos estudos com o boceprevir e o telaprevir são diferentes e não deixam de refletir extrapolações de ensaios clínicos; a efetividade dos tratamentos pode ter sido subestimada, dado que não foram consideradas as reduções da transmissão da infeção do VHC; os estudos da relação custo-efetividade estão limitados a doentes monoinfetados; e as interações medicamentosas dos DAA não são completamente conhecidas (Liu *et alii* 2012).

Apesar do elevado preço destes agentes de ação direta, a terapêutica tripla apresenta um melhor custo-benefício do que uma terapêutica dupla com ribavirina+PEG-IFN (Colombo *et alii* 2014).

Apesar do aumento de eficácia global, a introdução destes fármacos aumentou consideravelmente os efeitos laterais causadores de descontinuação da terapêutica (Hayashi *et alii* 2014). Uma meta-análise com 10 ensaios clínicos randomizados, correspondentes a 5.312 doentes demonstrou que a terapêutica tripla, tanto com

boceprevir como com telaprevir, aumenta o risco de reações adversas severas em 52% face à terapêutica dupla, estando o risco de infeções graves aumentado em 87% e o risco de anemia grave em 129% (Lanini *et alii* 2014). Está preconizada terapêutica tripla com duração de 24-48 semanas, sendo que no caso do telaprevir, este é ministrado por 12 semanas (Organization 2014). Os doentes neste regime, devem ver o seu tratamento guiado pela resposta analítica relativa aos níveis de HCV RNA, para atingirem um resultado ótimo (Rosenberg *et alii* 2014).

Fármacos recentemente aprovados – simeprevir, sofosbuvir e daclastavir

Em Novembro de 2013, o simeprevir foi aprovado pela FDA e em Janeiro de 2014 pela EMA (Organization 2014). Este fármaco, um inibidor da protease NS3/4, tal como os boceprevir e telaprevir, parece ter melhor tolerância que os dois últimos e resulta em SVR mais elevadas. O estudo DRAGON, no Japão, demonstrou que a frequência de efeitos adversos e a taxa de descontinuação da terapêutica é semelhante entre a terapêutica dupla (ribavirina+PEG-IFN) e a terapêutica tripla com simeprevir (Hayashi *et alii* 2014). A OMS recomenda a ministração de uma terapia tripla de simeprevir com ribavirina e PEG-IFN, durante 24 semanas (com descontinuação do simeprevir às 12 semanas) em doentes com genótipo 1b, ou nos que têm genótipo 1a sem o polimorfismo Q80K (Organization 2014).

Em Dezembro de 2013, a FDA aprovou o sofosbuvir, que em Janeiro de 2014 foi aprovada pela EMA (Organization 2014). O sofosbuvir é um inibidor da polimerase NS5B. O sofosbuvir deve ser administrado em dose de 400 mg, uma vez por dia, sendo aproximadamente 80% excretado na urina e 15% nas fezes. O estudo VALENCE, em que a doentes dos genótipos 2 e 3 foi ministrada uma combinação de sofosbuvir+ribavirina, demonstrou SVR de 93% e 85%, respetivamente. Estas taxas foram consideravelmente mais baixas em doentes com cirrose estabelecida (Zeuzem *et alii* 2014). O ensaio ION-3, estudou em três grupos: a ministração de sofosbuvir+telaprevir, durante 8 e 12 semanas e a ministração de sofosbuvir+telaprevir+ribavirina por 8 semanas. Foram considerados 647 pacientes, com genótipo 1, sem tratamento prévio nem cirrose.

Foram atingidas SVR de 94%, 95% e 93% respetivamente, e conclui-se que a introdução de ribavirina no esquema terapêutico não confere benefício, bem como a extensão do tratamento para além das 8 semanas (Kowdley *et alii* 2014). Contudo, está preconizada a ministração de ribavirina com sofosbuvir, com ou sem PEG-IFN, nos genótipos 1, 2, 3 e 4.1 Está identificada uma nova mutação na polimerase NS5B – mutação L159F/L320F, que confere pouca eficácia aos inibidores deste complexo, como o sofosbuvir (Tong *et alii* 2014).

O daclastavir é o primeiro inibidor do complexo de replicação NS5A e demonstrou potente actividade *in vitro* contra todos os genótipos do HCV (Kumada *et alii* 2014). O Daclatasvir deve ser administrado em doses de 60 mg ou 30 mg (quando for necessário uma dose reduzida) uma vez por dia. Aproximadamente 90% é eliminado pelas fezes e 10% pela urina.

Os inibidores NS5A não afetam a estabilidade do complexo NS5A, mas previnem a formação de uma rede membranosa a partir da qual atuam as restantes proteínas do HCV (Berger *et alii* 2014). Para o genótipo 1, estudos em fase II com terapêutica tripla de daclastavir (um inibidor NS5A), asunaprevir (inibidor NS3, com atividade contra os genótipos 1, 4, 5 e 629) e BMS-791325 (inibidor NS5B), resultaram em SVR de 92%, em doentes sem cirrose (Everson *et alii* 2014). Para os genótipos 1, 2 e 3, um ensaio clínico onde se ministrou terapêutica dupla de daclastavir e sofosbuvir a 211 doentes, demonstrou SVR de 98% no genótipo 1, 92% no genótipo 2 e 89% no genótipo 3. Não foram demonstradas diferenças entre as SVR de doentes sem tratamento prévio e doentes tratados previamente com telaprevir ou boceprevir, mas não respondedores (Sulkowski *et alii* 2014).

Cada um destes DAA pode ser usado como componente de uma terapia tripla com PEG-IFN e ribavirina, com taxas de SVR que variam entre 60–100% dependendo do DAA usado, do genótipo de HCV, da presença de substituições de aminoácidos pre-existentes conferindo resistência ao DAA e da severidade da doença hepática.

Apesar destas combinações serem melhor toleradas do que a terapia tripla incluindo telaprevir ou boceprevir, os seus efeitos secundários continuam a ser um desafio em resultado do uso de PegIFN-a e ribavirina. A combinação de sofosbuvir e ribavirina é indicada em pacientes infetados com HCV genótipos 2 (12 semanas) ou 3 (24 semanas), obtendo-se taxas de SVR na ordem dos 80–95%. A combinação de sofosbuvir e simeprevir sem IFN, com ou sem ribavirina, foi usada tendo por base um estudo de fase II de pequena escala COSMOS, com pacientes infetados com genótipo 1 os quais atingiram SVR em 93–100% dos casos (Lawitz *et alii* 2014). Recentemente um estudo preliminar com dados da vida real dos US mostrou taxas SVR ligeiramente inferiores às da intervenção COSMOS em pacientes com infeção pelo genótipo 1: 82% SVR12 no estudo TRIO, 89% SVR4 no estudo TARGET (Jensen *et alii* 2014). A combinação

sofosbuvir e daclatasvir, com ou sem ribavirina, tem também sido amplamente usada em pacientes com doença hepática avançada por toda a Europa, tendo por base o estudo de fase II em pacientes com genótipo 1 que reporta valores de taxas SVR entre 95% e 100% (Sulkowski *et alii* 2014). Esta combinação foi bem tolerada no decurso da terapia durante esta intervenção.

Novos fármacos em desenvolvimento

Mericitabina

A mericitabina é um inibidor nucleosídeo NS5B, em fase II de desenvolvimento. Tem como vantagens o facto de ser eficaz em todos os genótipos e o facto de ser menos frequente o desenvolvimento de resistências (Washington *et alii* 2014). Contudo, tal como o sofosbuvir, este fármaco vê a sua eficácia reduzida no contexto da mutação L159F/L320F (Tong *et alii* 2014).

Danoprevir

Este fármaco, inibidor da protease, co-ministrado com ritonavir (um antiretrovívico, que maximiza a biodisponibilidade do danoprevir), demonstrou ser eficaz no tratamento de doentes com o genótipo 1b, em combinação com ribavirina. Contudo, a taxa de resposta demonstra-se insatisfatória para o genótipo 1a. O ensaio clínico MATTERHORN demonstra que a combinação de DNVr com o inibidor de polimerase mericitabina, ribavirina e IFN-PEG permitiu SVR às 4 semanas de 73% no genótipo 1a e 100% no genótipo 1b, em doentes sem resposta ao tratamento RBV+PEGIFN. A ministração de DNV combinado com ritonavir causa efeitos laterais ligeiros a moderados num quarto dos doentes. Estes incluem: cefaleias, náuseas, fadiga, artralgias, mialgias e neutropenia (Gane *et alii* 2014).

Faldaprevir

Este fármaco é um inibidor da protease NS3/4 que se encontra em fase de desenvolvimento. Estudos em fase II, decorridos na Europa, América e Ásia demonstram que o polimorfismo Q80K, que reduz a eficácia do simeprevir, não afeta a ação do faldaprevir (Berger *et alii* 2014).

ABT-450/r-ombistavir

Os estudos PEARL-III e PEARL-IV, em fase III, estudaram a administração de ABT-450 (um inibidor da protease, co-administrado com ritonavir, que melhora o seu perfil farmacocinético), ombistavir (inibidor da NS5A), dasabuvir (inibidor da polimerase)

com ou sem ribavirina, em pacientes com o genótipo 1b e 1a, respectivamente. No genótipo 1a, atingem-se SVR de 97,0% e 90,2%, com e sem ribavirina, respectivamente. No genótipo 1b, atingem-se SVR de 100% e 97-99,5%, com e sem ribavirina, respectivamente. O estudo TURQUOISE II, em fase 3, estudou a formulação ABT-450/rombistavir+dasabuvir, com ribavirina, exclusivamente em doentes com cirrose, infectados com genótipo 1 (2/3 genótipo 1a, 1/3 genótipo 1b). Foram atingidas SVR12 de 91,8%, claramente superiores à média calculada de 47% para uma terapêutica baseada no telaprevir (Poordad *et alii* 2014). Assim, a formulação ABT-450/r-ombistavir+dasabuvir, demonstra-se promissora, tanto pela eficácia, como pela segurança destes fármacos. De notar que esta terapêutica, dispensa, em qualquer dos regimes testados, o IFN, o que reduz consideravelmente os efeitos laterais (Andreone *et alii* 2014, Ferenci *et alii* 2014, Poordad *et alii* 2014).

GS-9451

O GS-9451 é um inibidor seletivo da NS3, que se encontra em desenvolvimento, em fase 1b. Desenhado para o tratamento do genótipo 1, este fármaco demonstra por agora, boa disponibilidade oral e boa atividade antiviral (Yang *et alii* 2014).

Os MicroRNAs

Os MicroRNAs desempenham papéis importantes na homeostasia e estão frequentemente desregulados em algumas doenças. O microRNA-122 é abundante no fígado e tem um papel importante no mecanismo de infeção do HCV, ao impedir a degradação do genoma viral, promovendo a sua estabilização (Gupta *et alii* 2014, van Rooij and Kauppinen 2014). Em culturas celulares, a inibição do microRNA-122, origina a diminuição de carga viral. Os domínios de ligação do microRNA-122 estão conservados ao longo dos genótipos 1-6, pelo que a sua inibição pode constituir um alvo terapêutico para todos os doentes infetados com HCV (van Rooij and Kauppinen 2014). Sugere-se que a redução da expressão de microRNA-122 está associada a resposta a terapêutica baseada no interferão (Estrabaud *et alii* 2014). Está em avaliação um fármaco – o Miravirsen, que tem como alvo o microRNA122 (Gebert *et alii* 2014). O microRNA-942 está envolvido na apoptose induzida por HCV e pode também constituir um alvo terapêutico (Yang *et alii* 2014).

Em 2015 e nos próximos anos, o tratamento de naíves e o tratamento de pacientes experienciados com doença hepática compensada ou descompensada irá beneficiar de uma escolha alargada de combinação de fármacos. As indicações vão depender do genótipo/subtipo de HCV, da severidade da doença hepática, e/ou dos resultados de uma terapêutica prévia. Não obstante, o respetivo custo destas opções, os regimes sem IFN são as melhores opções quando disponíveis em resultado da sua eficácia virológica, facilidade de uso e tolerabilidade. As indicações são as mesmas em pacientes monoinfetados com HCV ou co-infetados com HIV (EASL 2015). No entanto, alterações de tratamento ou ajustes de dose podem ser necessárias posteriormente devido a interações fármaco-fármaco (EASL 2015).

Discussão

Esta revisão teve como objetivo identificar os principais avanços na terapêutica contra a hepatite C. Conhecida desde os finais da década de 80, a infecção por HCV tem um impacto considerável no bem-estar das populações e na sustentabilidade dos sistemas de saúde, sendo que a infecção crónica pelo VHC constitui a principal causa de hepatite crónica, cirrose e CHC a nível mundial. A capacidade de formar quasispecies e os seus vários genótipos e subtipos são responsáveis pela sua heterogenicidade clínica pela dificuldade de desenvolver vacinas eficazes, permanecendo um desafio terapêutico na medicina contemporânea. A terapêutica convencional permite uma resolução da infecção em taxas satisfatórias, contudo tem efeitos laterais marcados e um custo muito elevado. Dos vários genótipos, destaca-se o genótipo 1 que afeta sobretudo países ocidentais e o Japão e que tem baixas taxas de RVS. Para além disso, até 2011 não existiam alternativas viáveis que conduzissem a SVR elevadas no genótipo 1, um genótipo muito prevalente na Europa e nos EUA (Organization 2014).

Recentemente, foram desenvolvidos e aprovados pela EMA e FDA o boceprevir e o telaprevir inibidores da protease (proteína NS3/4A), constituindo duas novas e armas terapêuticas contra o genótipo 1 e com excelentes resultados, principalmente no tratamento de doentes recidivantes (Belperio *et alii* 2014). No entanto, apesar de promissores, a taxa de RVS – e a cura da infecção pelo VHC – ainda se situa longe dos ideais 100%. Para além disso, estes dois DAA apresentam ainda várias limitações, nomeadamente no tratamento de respondedores nulos, onde permanece a dúvida se se deve tratar mesmo com RVS reduzidas (29-38%), correndo o risco de desenvolver resistências; ou se se deve protelar o tratamento com a expectativa de novos fármacos e esquemas terapêuticos, abdicando-se de tratar com sucesso 29 a 38% dos indivíduos. Adicionalmente, estes fármacos têm custos elevados e originam efeitos laterais marcados (Lanini *et alii* 2014). São igualmente necessários mais estudos sobre os efeitos adversos e interações medicamentosas, o custo do tratamento, a aderência dos doentes, a redução das taxas de transmissão da doença e sobre o impacto nos doentes co-infetados com VHB e VIH. Outra limitação é o facto da classe farmacológica dos DAA não substituir o atual SOC de pegIFN mais ribavirina. A aprovação recente do boceprevir e do telaprevir poderá ser um passo decisivo no caminho do tratamento da infecção crónica pelo VHC.

No último ano, foram aprovados simeprevir e sofosbuvir. O simeprevir é tal como os boceprevir e telaprevir, um inibidor da protease NS3/4A, com maior eficácia e tolerabilidade do que estes. O sofosbuvir, é um análogo nucleotídeo, inibidor da polimerase NS5B, que demonstrou eficácia marcada em todos os genótipos, com boa segurança (Organization 2014). Contudo, este fármaco está marcado por polémica associada ao preço de comercialização (authors 2014, Carroll 2014). Atualmente, encontram-se em diversas fases de desenvolvimento, novos inibidores da protease NS3/4A – danoprevir (Gane *et alii* 2014), faldaprevir (Berger *et alii* 2014), asunaprevir (Everson *et alii* 2014), ABT-450 (Andreone *et alii* 2014, Ferenci *et alii* 2014, Poordad *et alii* 2014), GS-9451 (Yang *et alii* 2014); novos inibidores da polimerase NS5B – dasabuvir (Andreone *et alii* 2014, Ferenci *et alii* 2014, Poordad *et alii* 2014), mericitabina (Washington *et alii* 2014), BMS791325 (Everson *et alii* 2014) e inibidores da NS5A – ombistavir (Andreone *et alii* 2014, Ferenci *et alii* 2014, Poordad *et alii* 2014), daclastavir (Kumada *et alii* 2014). Estes fármacos mostram ser promissores, nos ensaios já realizados, contudo uma maior investigação é necessária para clarificar em que situações cada fármaco pode ser mais útil. O estudo das interações moleculares entre o vírus e o hospedeiro, permitiram também ampliar o potencial dos alvos terapêuticos, como os microRNAs (van Rooij and Kauppinen 2014, Yang *et alii* 2014). Neste momento, são necessários mais estudos para definir que fármacos prescrever, pesando o custo-benefício, em cada doente, tendo em conta a gravidade da sua lesão hepatocelular, o genótipo associado à sua infeção e os recursos disponíveis no sistema de saúde no qual se insere.

Contudo, o objetivo geral do tratamento – a eliminação sustentada do vírus – ainda não foi alcançado pelo que é essencial reforçar a aposta na prevenção da transmissão sobretudo nos grupos de risco, alertando-os para o curso silencioso, insidioso e progressivo desta infeção.

Conclusão e perspectiva de tratamentos emergentes

Os inibidores da protease, TVR e BOC, mudaram mas não transformaram o tratamento da infecção crônica pelo VHC. Estes fármacos apenas estão indicados na infecção pelo genótipo 1, e o resultado da terapêutica tripla continua dependente do uso do IFN e da sensibilidade do doente e do vírus ao tratamento com IFN e ribavirina. Portanto, o maior impacto foi no tratamento de doentes não tratados previamente com o genótipo 1 do VHC e no tratamento daqueles doentes com o genótipo 1 do VHC que tiveram uma recidiva após tratamento anterior com o PegIFN/RBV. Os efeitos secundários da terapêutica tripla são significativos, particularmente nos doentes cirróticos. As taxas de resposta à terapêutica tripla para os doentes com resposta parcial e nula prévias ao PegIFN/ RBV continuam a ser decepcionantes, especialmente para os doentes cirróticos, mesmo com terapêutica de mais longa duração.

Entretanto, congratulamo-nos com os resultados de ensaios clínicos de fármacos e combinações AADs, incluindo esquemas livres de IFN (Manns and von Hahn 2013). Foram descritas taxas de RVS superiores a 90% para a duração do tratamento de 12 semanas. A maioria dos estudos continuam a centrar-se sobre a infecção do genótipo 1 e excluem a cirrose. No entanto, médicos e doentes partilham o otimismo de que os novos antivirais tratarão todos os genótipos, com cura para a maioria e poucos efeitos secundários em tratamentos de curta duração. Refletindo este otimismo, muitos dos médicos e doentes com todos os genótipos do VHC escolhem adiar, em vez de prosseguir com a terapêutica dupla ou tripla. A avaliação do estadió da doença hepática é provavelmente o principal fator que influencia esta escolha. No entanto, o limiar para o adiamento versus tratamento imediato difere entre especialistas, e está provavelmente a mudar em resposta aos resultados dos ensaios clínicos mais recentes.

É bem provável que haja uma entrada constante de fármacos para o mercado. No entanto, muitos destes fármacos terão tido pouca exposição aos grupos difíceis de tratar com cirrose, insuficiência hepática, insuficiência renal ou com co-infecção pelo VIH e outras formas de imunossupressão. Nem é provável que tenham sido muito expostos aos doentes com outras co-morbilidades que necessitam de tratamento com uma diversidade de fármacos que irão interagir de várias maneiras com os novos antivirais.

Outros regimes de tratamento estão em fase clínica de desenvolvimento e poderão chegar ao mercado nos próximos anos (EASL 2015). Estes regimes baseados em nucleótidos análogos, combinações de terapêutica tripla, cada uma com uma reduzida barreira à resistência, mas que em conjunto atingem uma barreira elevada e combinação de dois fármacos que incluam pelo menos um de segunda geração com uma barreira elevada à resistência. Novos agentes pangenotípicos com elevadas potências e maiores barreiras à resistência serão essenciais para ultrapassar os tratamentos falhados em resultado da resistência aos fármacos.

Referências

1. Alberti, A. e Benvegna, L. (2003). Management of hepatitis C. *J Hepatol*, 38 Suppl 1, pp. S104-118.
2. Ali, A. e Zein, N. N. (2005). Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med*, 72(11), pp. 1005-1008, 1010-1004, 1016 passim.
3. Andreone, P., *et alii* (2014). ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 147(2), pp. 359-365.e351.
4. Andronescu, D., *et alii* (2014). Hepatitis C Treatment & Management. *Journal of Medicine and Life*, 7(1), pp. 31-36.
5. Anjo, J., *et alii* (2014). O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastrenterologia*, 21(2), pp. 44-54.
6. Asselah, T., *et alii* (2007). Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*, 27(1), pp. 13-27.
7. authors, N. (2014). Sovaldi ushers in wave of costly hepatitis C drugs. *Manag Care*, 23(1), pp. 51.
8. Bartenschlager, R. e Bühler, S. (2008). Hepatitis C Virus. In Regenmortel, B. W. J. M. H. V. V. *Encyclopedia of Virology (Third Edition)*. Oxford, Academic Press, pp. 367-374.
9. Belperio, P. S., *et alii* (2014). A population approach to disease management: hepatitis C direct-acting antiviral use in a large health care system. *J Manag Care Spec Pharm*, 20(6), pp. 533-540.
10. Berger, C., *et alii* (2014). Daclatasvir-like inhibitors of NS5A block early biogenesis of hepatitis C virus-induced membranous replication factories, independent of RNA replication. *Gastroenterology*, 147(5), pp. 1094-1105.e1025.
11. Berger, K. L., *et alii* (2014). Baseline hepatitis C virus (HCV) NS3 polymorphisms and their impact on treatment response in clinical studies of the HCV NS3 protease inhibitor faldaprevir. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(2), pp. 698-705.
12. Blackard, J. T., *et alii* (2008). Acute Hepatitis C Virus Infection: A Chronic Problem. *Hepatology*, 47(1), pp. 321-331.
13. Camma, C., *et alii* (2006). Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 43(1), pp. 64-71.
14. Carroll, J. (2014). Sovaldi dilemma likely to get worse. *Manag Care*, 23(9), pp. 9, 12.
15. Chen, S. L. e Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, 3(2), pp. 47-52.
16. Choo, Q. L., *et alii* (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244(4902), pp. 359-362.
17. Colombo, M., *et alii* (2014). Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut*, 63(7), pp. 1150-1158.
18. Dill, M. T., *et alii* (2014). Pegylated IFN-alpha regulates hepatic gene expression through transient Jak/STAT activation. *J Clin Invest*, 124(4), pp. 1568-1581.
19. Dubuisson, J. e Cosset, F.-L. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol*, 61(1, Supplement), pp. S3-S13.
20. EASL (2011). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, pp. 245-264.

21. EASL (2014). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 60(2), pp. 392-420.
22. EASL (2015). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*, 63, pp. 199-236.
23. El-Serag, H. e Kramer, J. R. (2008). Hepatitis C infection: dying with or from the infection? *J Hepatol*, 48(2), pp. 183-184.
24. Erensoy, S. (2001). Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Clin Virol*, 21(3), pp. 271-281.
25. Estrabaud, E., et alii (2014). Reduction of microRNA 122 expression in IFNL3 CT/TT carriers and during progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Virol*, 88(11), pp. 6394-6402.
26. Everson, G. T., et alii (2014). Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*, 146(2), pp. 420-429.
27. Farci, P., et alii (1997). The quasispecies of hepatitis C virus and the host immune response. *Springer Semin Immunopathol*, 19(1), pp. 5-26.
28. Feeney, E. R. e Chung, R. T. (2014). Antiviral treatment of hepatitis C. *Bmj*, 348, pp. g3308.
29. Feinstone, S. M., et alii (1975). Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*, 292(15), pp. 767-770.
30. Ferenci, P., et alii (2014). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, 370(21), pp. 1983-1992.
31. Flint, M., et alii (2001). In search of hepatitis C virus receptor(s). *Clin Liver Dis*, 5(4), pp. 873-893.
32. Frank, C., et alii (2000). The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*, 355(9207), pp. 887-891.
33. Fried, M. W., et alii (2002). Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 347(13), pp. 975-982.
34. Gane, E. J., et alii (2014). Efficacy and safety of danoprevir-ritonavir plus peginterferon alfa-2a-ribavirin in hepatitis C virus genotype 1 prior null responders. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(2), pp. 1136-1145.
35. Gebert, L. F., et alii (2014). Miravirsin (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122. *Nucleic Acids Res*, 42(1), pp. 609-621.
36. Gower, E., et alii (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 61(1 Suppl), pp. S45-57.
37. Gupta, P., et alii (2014). Regulation of gene expression by microRNA in HCV infection and HCV-mediated hepatocellular carcinoma. *Virol J*, 11, pp. 64.
38. Hadziyannis, S. J., et alii Peginterferon alfa-2A (40 KD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol*, 36, pp. 3.
39. Hayashi, N., et alii (2014). Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol*, 49(1), pp. 138-147.
40. Hoofnagle, J. H. (2002). Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, 36(5 Suppl 1), pp. S21-29.
41. Jacobson, I. M., et alii (2011). Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 364(25), pp. 2405-2416.

42. Jensen, D., *et alii* (2014). Safety and efficacy of sofosbuvir containing regimens for hepatitis C: a real world experience in a diverse longitudinal observational cohort. *Hepatology*, 60, pp. 219A.
43. Jensen, D. M., *et alii* (2009). Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 150(8), pp. 528-540.
44. Jensen, D. M., *et alii* (2006). Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 43(5), pp. 954-960.
45. Johnson, N. B., *et alii* (2014). CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors--United States, 2005-2013. *MMWR Surveill Summ*, 63 Suppl 4, pp. 3-27.
46. Johnson, T. L., *et alii* (2014). Differences in outpatient care and treatment utilization for patients with HIV/HCV coinfection, HIV, and HCV mono-infection, a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*, 14, pp. 217.
47. Kallwitz, E. R., *et alii* (2010). Ethnicity and body mass index are associated with hepatitis C presentation and progression. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(1), pp. 72-78.
48. Kowdley, K. V., *et alii* (2014). Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 370(20), pp. 1879-1888.
49. Kumada, H., *et alii* (2014). Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*, 59(6), pp. 2083-2091.
50. Kwo, P. Y., *et alii* (2010). Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 376(9742), pp. 705-716.
51. Lanini, S., *et alii* (2014). Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiologica*, 37(3), pp. 263-276.
52. Lanini, S., *et alii* (2014). Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol*, 37(3), pp. 263-276.
53. Lauer, G. M. e Walker, B. D. (2001). Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 345(1), pp. 41-52.
54. Lavanchy, D. (2009). The global burden of hepatitis C. *Liver Int*, 29 Suppl 1, pp. 74-81.
55. Lawitz, E., *et alii* (2014). Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, 384(9956), pp. 1756-1765.
56. Lee, C. M., *et alii* (2008). Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Chang Gung Med J*, 31(1), pp. 16-25.
57. Lindenbach, B. D. e Rice, C. M. (2005). Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*, 436(7053), pp. 933-938.
58. Liu, C. H. e Kao, J. H. (2014). Nanomedicines in the treatment of hepatitis C virus infection in Asian patients: optimizing use of peginterferon alfa. *Int J Nanomedicine*, 9, pp. 2051-2067.
59. Liu, S., *et alii* (2012). New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*, 156(4), pp. 279-290.

60. Lopes, C. L., *et alii* (2009). Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. *Rev Saude Publica*, 43 Suppl 1, pp. 43-50.
61. Maheshwari, A., *et alii* (2008). Acute hepatitis C. *Lancet*, 372(9635), pp. 321-332.
62. Manns, M. P., *et alii* (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358(9286), pp. 958-965.
63. Manns, M. P. e von Hahn, T. (2013). Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov*, 12(8), pp. 595-610.
64. Marcellin, P. (2009). Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int*, 29 Suppl 1, pp. 1-8.
65. Marinho, R. T., *et alii* (2001). Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal. *J Gastroenterol Hepatol*, 16(9), pp. 1076-1077.
66. Markova, A. A., *et alii* (2014). PEG-IFN alpha but not ribavirin alters NK cell phenotype and function in patients with chronic hepatitis C. *PLoS One*, 9(4), pp. e94512.
67. McHutchison, J. G., *et alii* (2009). Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 360(18), pp. 1827-1838.
68. Mitruka, K., *et alii* (2014). Expanding primary care capacity to treat hepatitis C virus infection through an evidence-based care model--Arizona and Utah, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(18), pp. 393-398.
69. Mohd Hanafiah, K., *et alii* (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4), pp. 1333-1342.
70. Nash, K. L., *et alii* (2009). Managing hepatitis C virus infection. *Bmj*, 338, pp. b2366.
71. Nelson, P. K., *et alii* (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*, 378(9791), pp. 571-583.
72. Ohfuji, S., *et alii* (2006). Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatol Res*, 36(3), pp. 201-208.
73. Organization, W. H. (2014). WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. Geneva, World Health Organization
- Copyright (c) World Health Organization 2014., pp.
74. Poordad, F., *et alii* (2014). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, 370(21), pp. 1973-1982.
75. Poordad, F., *et alii* (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364(13), pp. 1195-1206.
76. Poynard, T., *et alii* (2009). Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 136(5), pp. 1618-1628.e1612.
77. Puoti, C. (2007). Hepatitis C virus with normal transaminase levels. *Dig Dis*, 25(3), pp. 277-278.
78. Purcell, R. H. (1994). Hepatitis C virus. In Webster RG, G. A., eds. *Encyclopedia of Virology*. London, Academic Press Ltd, pp. 569-574.
79. Rehermann, B. (2000). Interaction between the hepatitis C virus and the immune system. *Semin Liver Dis*, 20(2), pp. 127-141.
80. Roman, F., *et alii* (2008). Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World J Gastroenterol*, 14(8), pp. 1237-1243.

81. Rosen, H. R. (2003). Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury. *Liver Transpl*, 9(11), pp. S35-43.
82. Rosenberg, W. M., *et alii* (2014). Complexities of HCV management in the new era of direct-acting antiviral agents. *Qjm*, 107(1), pp. 17-19.
83. Rotman, Y., *et alii* (2014). Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. *Gut*, 63(1), pp. 161-169.
84. Shepard, C. W., *et alii* (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 5(9), pp. 558-567.
85. Sherman, K. E., *et alii* (2011). Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 365(11), pp. 1014-1024.
86. Simmonds, P. (1999). Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 31, Supplement 1, pp. 54-60.
87. Smith, D. B., *et alii* (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 59(1), pp. 318-327.
88. Stankovic-Djordjevic, D., *et alii* (2007). Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis*, 8(1), pp. 42-47.
89. Sulkowski, M. S., *et alii* (2014). Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*, 370(3), pp. 211-221.
90. Sulkowski, M. S., *et alii* (2014). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 370(3), pp. 211-221.
91. Tong, X., *et alii* (2014). In vivo emergence of a novel mutant L159F/L320F in the NS5B polymerase confers low-level resistance to the HCV polymerase inhibitors mericitabine and sofosbuvir. *J Infect Dis*, 209(5), pp. 668-675.
92. van de Laar, T. J., *et alii* (2010). Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *Aids*, 24(12), pp. 1799-1812.
93. van Rooij, E. e Kauppinen, S. (2014). Development of microRNA therapeutics is coming of age. *EMBO Mol Med*, 6(7), pp. 851-864.
94. Venkatraman, S., *et alii* (2006). Discovery of (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-1-oxobutyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2(S)-carboxamide (SCH 503034), a Selective, Potent, Orally Bioavailable Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor: A Potential Therapeutic Agent for the Treatment of Hepatitis C Infection. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(20), pp. 6074-6086.
95. Vieira, A. M., *et alii* (2007). Hepatite C: Casuística da Consulta de Hepatologia de um Hospital Distrital. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 14, pp. 134-140.
96. Walker, C. M. (1999). Hepatitis C virus. In Ahmed, R. and Chen, I. *Persistent viral infections*. Chichester; New York, John Wiley & Sons, pp. 93-115.
97. Washington, C., *et alii* (2014). Single-dose pharmacokinetics of the HCV polymerase inhibitor mericitabine in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet*, 29(2), pp. 141-147.
98. WH, O. (2014). WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. Geneva, World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization 2014., pp.
99. Yang, D., *et alii* (2014). MiR-942 mediates hepatitis C virus-induced apoptosis via regulation of ISG12a. *PLoS One*, 9(4), pp. e94501.

100. Yang, H., *et alii* (2014). Preclinical characterization of the novel hepatitis C virus NS3 protease inhibitor GS-9451. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(2), pp. 647-653.
101. Zein, C. O. e Zein, N. N. (2002). Advances in therapy for hepatitis C infection. *Microbes Infect*, 4(12), pp. 1237-1246.
102. Zeuzem, S., *et alii* (2006). Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*, 44(1), pp. 97-103.
103. Zeuzem, S., *et alii* (2014). Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine*, 370(21), pp. 1993-2001.

