

RESUMO

O presente artigo de revisão bibliográfica aborda a infeção crónica pelo vírus da hepatite C primeiramente numa perspetiva alargada, introduzindo a dimensão epidemiológica e focando-se no vírus da hepatite C, seu ciclo e diferentes genótipos. Posteriormente explica-se a história natural da infeção, destacando-se neste item a sua evolução para a cronicidade, pelo que o vírus da hepatite C é a principal causa de hepatite crónica, cirrose e de carcinoma hepatocelular a nível mundial.

Recentemente chegaram ao mercado dois novos fármacos – o boceprevir e o telaprevir – pertencentes a uma nova classe de agentes para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C: os antivirais de ação direta. É sobretudo sobre estas duas novas abordagens terapêuticas que se irá desenrolar a revisão bibliográfica, fazendo um contraponto com o tratamento padrão de interferão peguilado mais ribavirina e onde se explicam as suas vantagens e limitações.

Concluiu-se que quer o boceprevir, quer o telaprevir apresentam aumentos significativos nas taxas de resposta virológica sustentada em doentes *naïves* (63-75% vs 38-44%), em doentes recidivantes (69-83% vs 24-29%) e em doentes que obtiveram respostas parciais ao tratamento prévio (40-59% vs 7-15%). 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 conseqüente diminuição da progressão cirrótica e do carcinoma hepatocelular.

Palavras-chave: vírus da hepatite C; hepatite C crónica; tratamento; genótipo 1; boceprevir; telaprevir.

ABSTRACT

This review article discusses the hepatitis C virus chronic infection in a broad perspective. It introduces the topic in an epidemiologic way and focuses in the hepatitis C virus' life cycle and its different genotypes. Posteriorly, the disease's natural history is explained. At this point, the disease course to chronicity is highlighted because hepatitis C virus is the main cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocelular carcinoma worldwide.

Two new drugs – boceprevir and telaprevir – which belong to a new pharmacological family for hepatitis C chronic infection treatment: the direct acting antivirals, have just started their commercialization. It is mainly about these two new therapeutic approaches that the current article will be conducted. It will be done a counterpoint to the standard treatment of pegylated interferon plus ribavirin and it will also be explained their advantages and constraints.

It is concluded that either boceprevir or telaprevir show significant increases in sustained viral response rates in naïve patients (63-75% vs 38-44%), in relapsers (69-83% vs 24-29%) and in patients who had partial responses to prior treatment (40-59% vs 7-15%). Another advantage is that the therapeutic course could be shortened (24 weeks in the case of telaprevir, 28 weeks with boceprevir) in certain patients groups with these two new drugs.

The drawbacks such as high costs, side effects and low rates of sustained viral response in null responders (29-38%), along with the limitations inherent to its recent approval (lack of data for cost-effectiveness comparison, unknown impact in co-infected patients and unknown drug interactions) are challenges that must be overcome in order to achieve increasing success rates in the treatment of chronic hepatitis C virus infection and to reduce cirrhotic and hepatocelular carcinoma progression.

Keywords: hepatitis C virus; chronic hepatitis C; treatment; genotype 1; boceprevir; telaprevir

Agradecimentos:

à Doutora Isabel Pedroto pela disponibilidade e apoio prestados, pela revisão crítica e por me colocar num nível de exigência e rigor superior .

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|--|
| ALT – alanina-aminotransferase | RdRp – ARN polimerase-ARN dependente |
| ARN – ácido ribonucleico | RESPOND-2 – Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2 |
| ARN-VHC – ácido ribonucleico do vírus da hepatite C | RN – resposta nula |
| BCV – baixa carga virológica | RP – resposta parcial |
| BOC – boceprevir | RVP – resposta virológica precoce |
| CHC – carcinoma hepatocelular | RVR – resposta virológica rápida |
| DAA – antivirais de ação direta | RVS – resposta virológica sustentada |
| EMA – European Medicines Agency | RVT – resposta virológica tardia |
| eRVR – <i>extended rapid viral response</i> | SOC – <i>standard of care</i> |
| FDA – Food and Drug Administration | SPRINT-1 – Serine Protease Inhibitor Therapy 1 |
| GB – glóbulos brancos | SPRINT-2 – Serine Protease Inhibitor Therapy 2 |
| IDEAL - Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess Optimal PegInterferon Therapy | ST – semana de tratamento |
| IFN – interferão | TGR – terapia guiada pela resposta |
| IL28B – interleucina 28B | TSH – hormona estimulante da tiroide |
| ILLUMINATE – Illustrating the Effects of Combination Therapy with Telaprevir | TVR – telaprevir |
| pegIFN – interferão peguilhado/peguinterferão | Tx – tratamento |
| PR – interferão peguilhado + ribavirina | VHB – vírus da hepatite B |
| PROVE – Protease Inhibition for Viral Evaluation | 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 empregados até então (Feinstone *et al.* 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 al.*, 1989; Purcell, 1994; Houghton, 1996). 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 al.* 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 & 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 al.* 2009).

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 al.*, 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).

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 al.*, 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 al.*, 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 toxicod dependência (Marinho *et al.*, 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 nucléico 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 der Laar *et al.*, 2010).

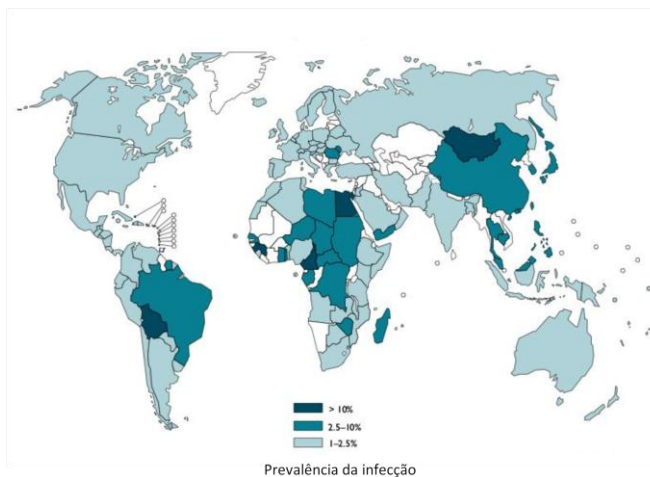


Figura 1: Prevalência da Hepatite C (OMS, 2007)

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*. A sua cadeia de ARN tem cerca de 10 kb de comprimento (Chuan-Mo *et al.*, 2008) e inclui duas regiões não traduzidas nas extremidades 5' e 3' e uma área de codificação de uma única

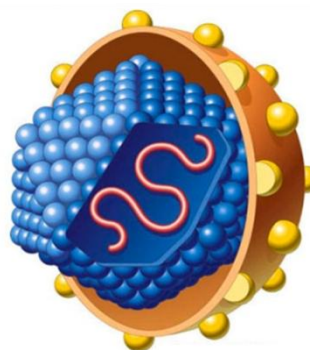


Figura 2: estrutura tridimensional do vírus da hepatite C

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 al.*, 2007). 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; Lemon, *et al.*, 1995; Walker, 1999). Na proteína NS5A existe uma região que determina a sensibilidade ao interferão (IFN).

Ciclo viral

O VHC segue provavelmente um modo de replicação semelhante ao de outros vírus de cadeia de ARN positiva. Após a infeção 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. Existem evidências da presença do VHC em linfócitos, células do epitélio intestinal e sistema nervoso central (Flint, *et al.*, 2001). 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 (Rice & Lindenbach 2005).

A replicação do vírus resulta em aproximadamente 10^{10} a 10^{12} víriões por dia na fase crónica da infeção e estima-se que a RdRp introduz aproximadamente um erro por cada 10^4 bases copiadas (Tai *et al.*, 2011), o que corresponde ao comprimento do genoma do VHC.

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 (Simmonds P, 1999; Roman *et al.*, 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 al.*, 2009). Alguns genótipos estão associados a determinados grupos de risco. Todos os genótipos podem induzir infeção crónica (Chuan-Mo *et al.*, 2008).

Os doentes com genótipo 3 apresentam habitualmente virémias mais baixas em comparação com outros genótipos (Roman *et al.*, 2008). Sabe-se que o genótipo 3a tem sofrido forte disseminação entre os consumidores de drogas intravenosas (Vieira *et al.*, 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 al.*, 2008).

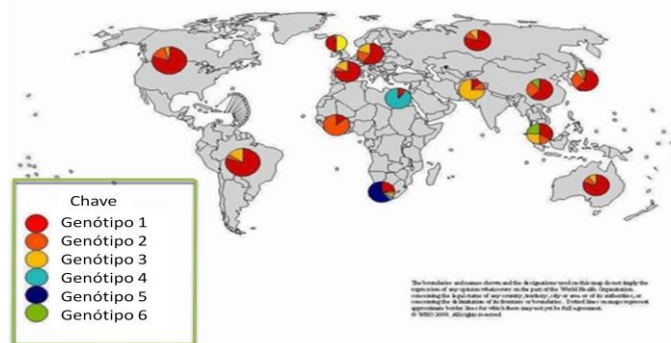


Figura 3: distribuição global dos genótipos do VHC (OMS, 2009)

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 infeção, 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 infeção aguda (figura 4), 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 & Walker, 2001; Hoofnagle, 2002; Chen & Morgan, 2006).

Em 15 a 25% dos casos com infeção aguda pelo VHC, a mesma é resolvida espontaneamente, apresentando carga viral indetetável e os níveis das enzimas hepáticas normais (Chen & Morgan, 2006).

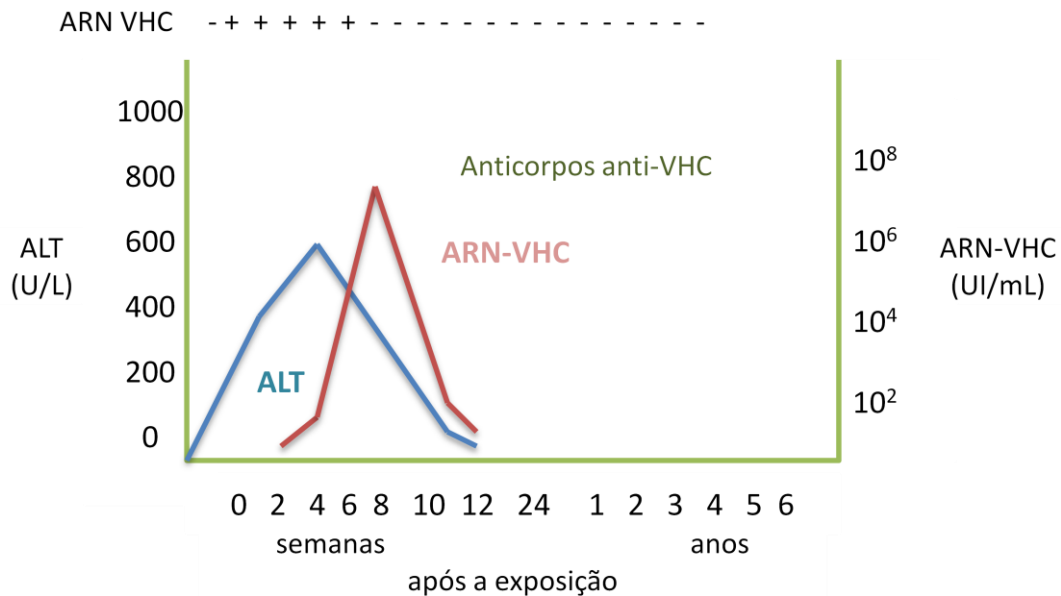


Figura 4 : curso da infeção aguda pelo VHC. A linha vermelha representa o resultado do teste quantitativo para o ARN VHC em UI/mL (unidade internacional por ml). O teste qualitativo está representado pelos sinais positivo (+) e negativo (-). A linha azul reproduz os níveis de alanina aminotransferase (ALT). Fonte: Hoofnagle, 2002

Uma das características mais importantes da infeção pelo VHC é sua evolução para a cronicidade. Cerca de 75% a 85% dos portadores desenvolvem infeção crónica, estabelecida pela persistência do ARN VHC por, no mínimo, seis meses após o início da infeção (Chen & 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 5). Aproximadamente 30% dos pacientes com infeção crónica apresentam níveis de transaminases normais (Puoti, 2007).

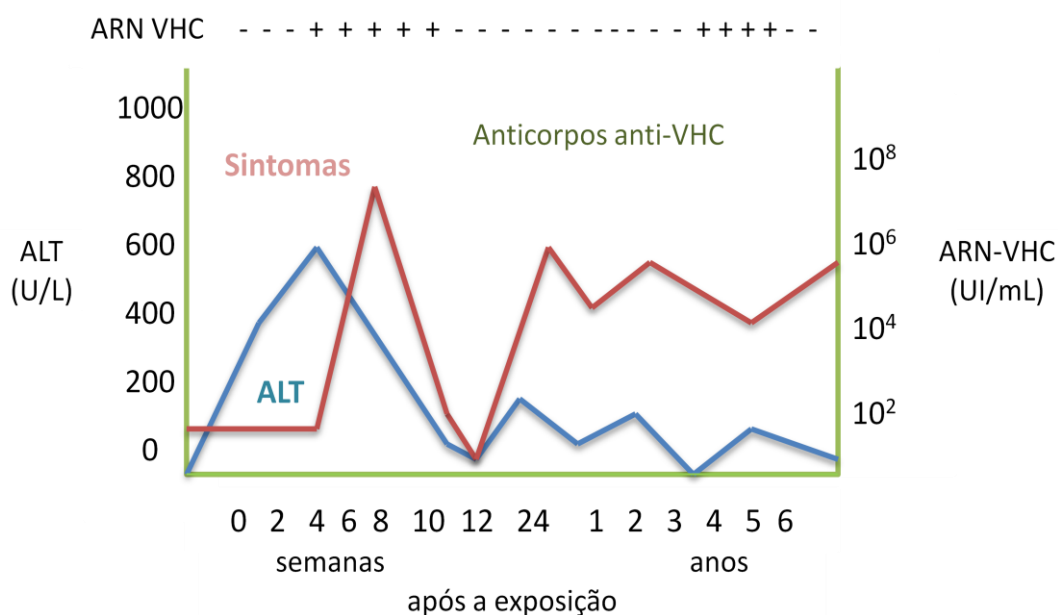


Figura 5: curso da infeção aguda, evoluindo para infeção crónica pelo VHC. A linha vermelha representa o resultado do teste quantitativo para o ARN do VHC em UI/mL (unidade internacional por ml). O teste qualitativo está representado pelos sinais positivo (+) e negativo (-). A linha azul reproduz os níveis de alanina aminotransferase (ALT). Fonte: Hoofnagle, 2002

Nos últimos anos, os testes para detetar, quantificar e caracterizar o ARN viral têm sido valiosos no acompanhamento do tratamento da infeção pelo VHC. A deteção do ARN do VHC tornou-se essencial para confirmar o diagnóstico da infeção pelo vírus e seleccionar 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 & Walker, 2001; Chen & 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 infeção (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 al.* 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 estadiamento 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 (Diestag & Mchutchison, 2006; Asselah *et al.*, 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

A infeção pelo VHC é a principal causa de hepatite crónica, cirrose e CHC. Embora possua as formas aguda e crónica, a morbidade e a mortalidade que lhe estão associadas são consequência da sua evolução para a cronicidade e do seu caráter 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 6) (Lauer & Walker, 2001; Shepard *et al.*, 2005; Chen & 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 & 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 al.*, 2008).

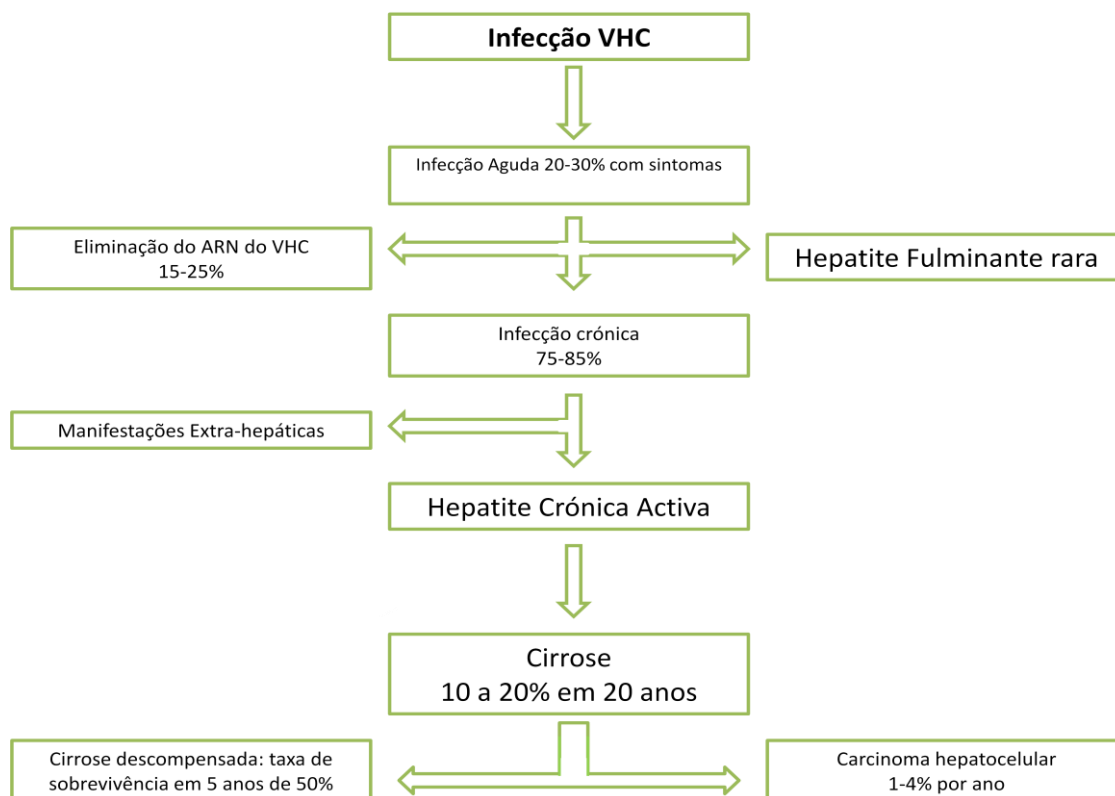


Figura 6: Esquema da história natural da infeção pelo VHC (Chen & Morgan, 2006)

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-infeção com vírus da imunodeficiência humana (VIH) e vírus da hepatite B (VHB), sexo masculino, idade avançada e o tempo da infeção, contribuem para uma maior gravidade da patologia (Lauer & 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 al.*, 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 (Cammà *et al.*, 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 al.*; 1997; Reherrmann, 2000; Mondelli *et al.*, 2003; Rosen, 2003; Bowen & Walker, 2005; Pawlotsky, 2006).

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 de os doentes com menos de 20 anos desenvolverem hepatite crônica é cerca de 30%, aumentando para 76% no grupo com 45 a 50 anos (Hoofnagle, 2002; Alberti & Benvegnù, 2003; Chen & 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 & Benvegnù, 2003; Chen & 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 & Benvegnù, 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 al.*, 2005).

Aproximadamente 40% dos doentes infetados com VHC desenvolvem pelo menos uma manifestação extra-hepática durante o curso da infecção (Ali & Zein, 2005). Geralmente, esses distúrbios estão relacionados com fenômenos que envolvem anticorpos e complexos imunes. Entre eles, a crioglobulinemia mista é considerada um dos mais relevantes, afetando entre 36 a 54% dos doentes com hepatite C crônica (Ercilla & Viñas, 2000; Chen & Morgan, 2006). A causa da crioglobulinemia ainda não está completamente esclarecida, no entanto, parece ser devida a uma excessiva proliferação de linfócitos B induzidos pelo estímulo antigénico durante a infecção pelo VHC (Meyers *et al.*, 2003). As crioglobulinas têm afinidade pelos glomérulos resultando em glomerulonefrite, uma das patologias renais mais frequentemente encontradas em doentes com hepatite C. Estudos prospectivos e retrospectivos têm

relatado a prevalência de anticorpos anti-VHC nos pacientes com crioglobulinemia mista, variando de 30 a 96% e, do ARN do VHC de 63 a 93% (Meyers *et al.*, 2003; Sène *et al.*, 2004).

Tratamento

O principal objetivo do tratamento da hepatite C crônica é a *clearance* vírica, ou seja, ácido ribonucléico do VHC (ARN-VHC) não detetável no sangue, que é alcançado se se obtiver uma RVS à terapêutica. A RVS indica uma probabilidade de indetetabilidade para o ARN-VHC a longo prazo de 99% (Swain *et al.*, 2010). 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: Monitorização da resposta virológica à terapia combinada pegIFN + ribavirina (EASL, 2011)

| | |
|--------------------------------------|--|
| Resposta virológica sustentada (RVS) | ARN-VHC não detetável no sangue à 24ª semana de tratamento (ST) |
| Resposta virológica rápida (RVR) | ARN-VHC não detetável no sangue (<50 UI/mL) após 4 ST e mantida até ao final do tratamento |
| Resposta virológica precoce (RVP) | ARN-VHC detetável à 4ª semana, mas não detetável à 12ª ST |
| Resposta virológica Tardia (RVT) | ARN-VHC com uma queda superior a 2 log ₁₀ e detetável na 12ª ST, mas não detetável a partir da semana 24 até ao final do tratamento |
| Resposta nula (RN) | Queda inferior a 2 log ₁₀ UI/mL do ARN-VHC e detetável à 12ª ST |
| Resposta parcial (RP) | Queda superior a 2 log ₁₀ UI/mL do ARN-VHC à 12ª ST, mas detetável nas semanas 12 e 24 |
| <i>Breakthrough</i> | Reaparecimento de carga viral a qualquer altura do tratamento, após resposta virológica |

Desde a descoberta do VHC, o IFN foi o primeiro antiviral utilizado no tratamento de doentes portadores de hepatite (Zein & Zein, 2002). Contudo, foram observadas altas frequências de recidiva, o que sugeriu que eram poucos os indivíduos que beneficiavam do tratamento (Lauer & 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 & Walker, 2001; Zein & Zein 2002).

Um novo IFN foi desenvolvido com a adição de uma molécula de polietilenoglicol e denominado de peginterferão (pegIFN). 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 & Benvegnù, 2003).

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 crônica 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 perspetiva 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 al.*, 2009; Poynard *et al.*, 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 MP, 2001) (Fried MW, 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 SJ, 2002).

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 (Manns MP, 2001; Fried MW, 2002; Hadziyannis SJ 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). Na Figura 7 e na Figura 8 encontra-se esquematizada a terapia combinada de pegIFN mais ribavirina, de acordo com a TGR nos infetados com genótipo 1 e genótipos 2 e 3, respetivamente.

Tabela 2: RVS e RVS nos não-respondedores/recidivantes ao tratamento de pegIFN mais ribavirina.

| | RVS (%) | RVS após RN/Recidiva (%) |
|----------------|---------|--------------------------|
| Genótipo 1 | 42-46 | 4-6 |
| Genótipo 2 e 3 | 72-82 | 9-15 |

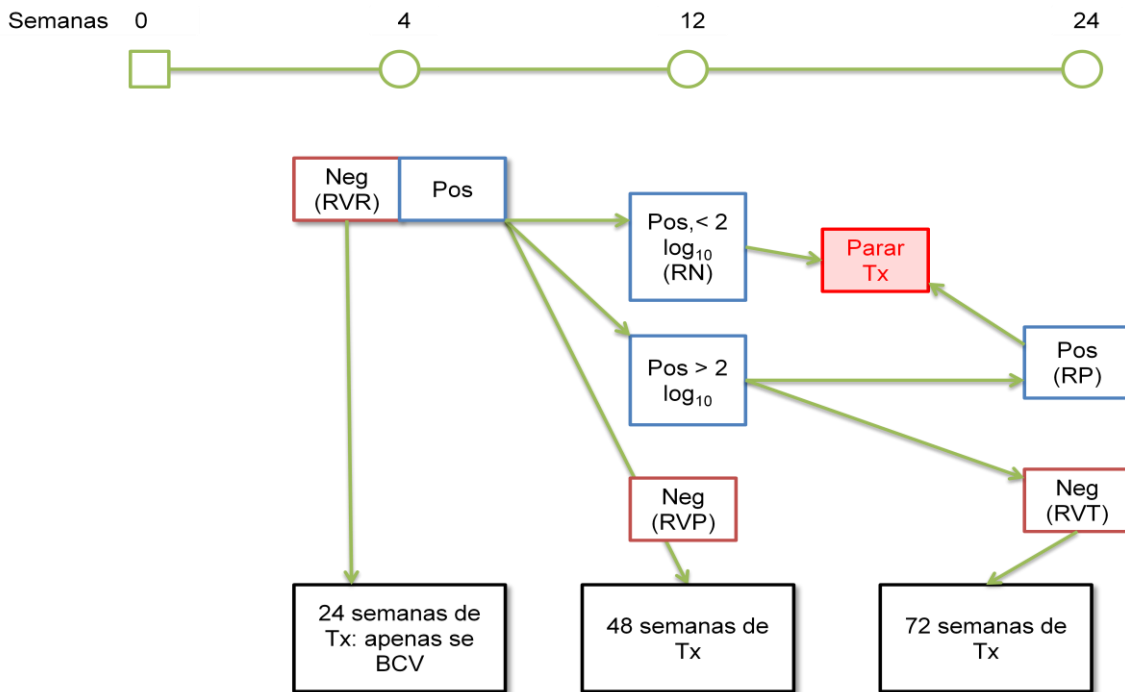


Figura 7: terapia combinada de pegIFN mais ribavirina, de acordo com a TGR, para o genótipo 1. RN, resposta nula; RP, resposta parcial; BCV, baixa carga viral (400.000-800.000 UI/mL); Pos <2log₁₀, carga viral positiva com descida inferior a 2log₁₀; Pos >2log₁₀, carga viral positiva com descida superior a 2log₁₀; RVP, resposta virológica precoce; RVR, resposta virológica rápida; RVT, resposta virológica tardia; Tx, tratamento (EASL, 2011).

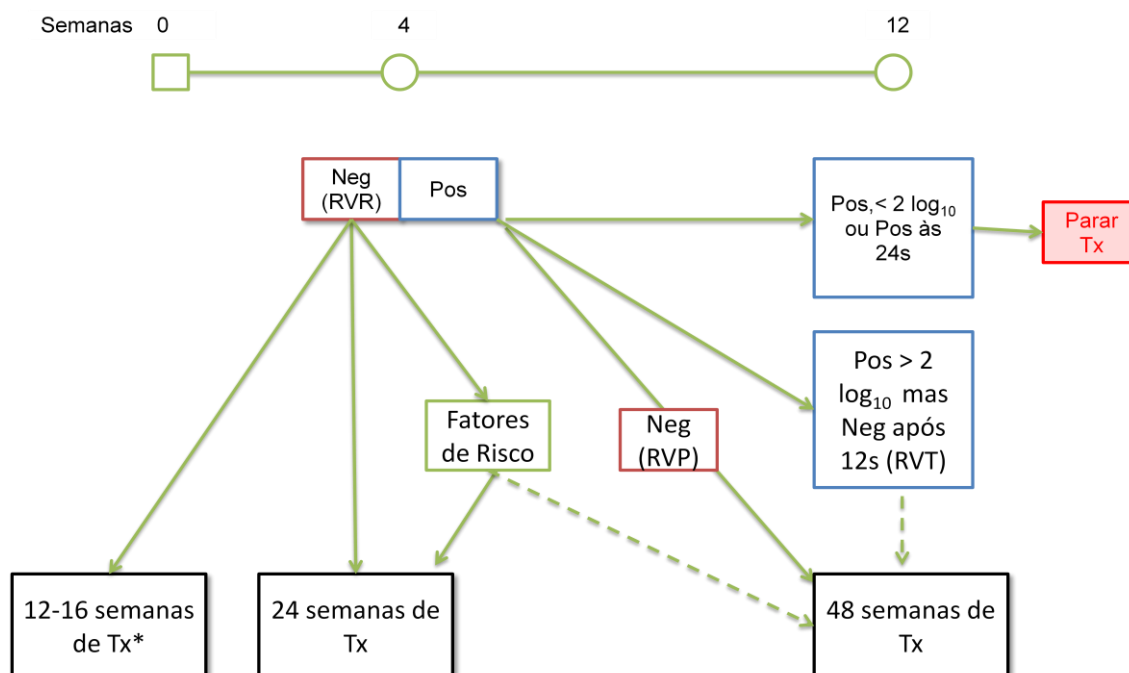


Figura 8: terapia combinada de pegIFN mais ribavirina, de acordo com a TGR, para os genótipos 2 e 3. Pos <2log₁₀, carga viral positiva com descida inferior a 2log₁₀; Pos >2log₁₀, carga viral positiva com descida superior a 2log₁₀; RVR, resposta virológica rápida; RVT, resposta virológica tardia; Tx, tratamento (EASL, 2011).

Regras de interrupção da terapêutica

A 12^a e a 24^a semana constituem *timings* de decisão clínica. Quando, à 12^a ST, a carga viral não diminui mais de 2 log₁₀, menos de 2% dos tratados irão atingir uma RVS (Davis GL, 2002). Por este motivo, deve suspender-se a terapêutica médica. Também se deve determinar a carga viral através da utilização do mesmo tipo de teste. Quando se utiliza a determinação da carga viral para suspensão do tratamento às 12 semanas, é necessário que os laboratórios processem as amostras adequadamente. Se a queda for superior a 2 log₁₀ mas, à 24^a ST, o ARN-VHC ainda for detetável (qualitativo), a probabilidade de atingir uma RVS é muito baixa. Quando se deteta carga viral à 24^a ST deve suspender-se toda a terapêutica (Fried MW, 2002).

Efeitos Adversos e Contra-indicações

Os efeitos adversos (Quadro 1) são mais acentuados nas primeiras semanas de tratamento e poderão ser controláveis com analgésicos/anti-piréticos e anti-depressivos (APASL, 2007). A anemia ocorre em 10-30% dos doentes pela supressão da medula óssea (ação do IFN) e por hemólise (efeito da ribavirina). A dose de ribavirina pode ser reduzida até 80% da dose original, podendo haver redução da eficácia do tratamento (Nash *et al.*, 2009). As contra-indicações para o tratamento estão listadas no Quadro 2.

Durante o 1º mês de tratamento, deverá ser realizado um hemograma com fórmula leucocitária e contagem de plaquetas semanalmente. Se os resultados obtidos forem normais, a frequência deste exame poderá passar a ser mensal. A função tireoideia deverá ser avaliada antes do início do tratamento e de 3 em 3 meses (ou se surgirem sintomas) (Nash *et al.*, 2009).

Quadro 1: Efeitos adversos do SOC da hepatite C (APASL, 2007)

| Interferão | Ribavirina |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pancitopenia • Alteração da função tiroideia • Depressão • Irritabilidade • Distúrbios da memória e concentração • Perturbações visuais • Fadiga • Mialgia • Cefaleias • Náuseas e vômitos • Anorexia e perda de peso • Febre • Dermatite • Insônia • Hipoacusia e acufenos • Fibrose intersticial • Cabelo fino | <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Fadiga • Prurido • Eritema • Tosse • Distúrbios gastrointestinais • Gota • Faringite • Defeitos congénitos |

Quadro 2: Contra-indicações do SOC da hepatite C (EASL, 2011)

| Absolutas | Relativas |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Depressão não controlada• Psicose• Epilepsia• Doença auto-imune activa• Patologias concomitantes graves (hipertensão arterial não controlada; insuficiência cardíaca; diabetes mellitus não controlada e doença pulmonar obstrutiva crónica) | <ul style="list-style-type: none">• Anomalias hematológicas (hemoglobina < 13 g/dL nos homens ou < 12 g/dL nas mulheres; neutrófilos < 1500/mm³)• Creatinina plasmática > 1,5 mg/dL• Doença coronária• Patologia da tiróide não tratada |

OBJETIVOS

Epidemiologicamente, o genótipo 1 é o mais comum na Europa, EUA e Japão e o mais difícil de erradicar (Choo *et al.*, 1994).

Ao genótipo 1 associa-se uma menor probabilidade de resposta (40 a 50%) e uma maior duração da terapêutica. A duração mais prolongada do tratamento acarreta um maior número de efeitos secundários e maior mobilização de recursos.

Existe, portanto, uma grande faixa de doentes, para os quais os novos fármacos para o tratamento da infeção crónica pelo VHC, genótipo 1, poderão representar uma solução futura. A comercialização destes dois novos medicamentos foi recentemente aprovada pela European Medicines Agency (EMA), sendo eles o boceprevir e o telaprevir.

A presente revisão bibliográfica tem como principal objetivo a abordagem das novas modalidades terapêuticas para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C na população adulta, nomeadamente o boceprevir e o telaprevir, e os consequentes ganhos de eficácia clínica relativamente ao SOC.

DESENVOLVIMENTO

Nota: para melhor compreensão e leitura, os grupos de doentes passarão a ter as seguintes designações:

- a) doentes sem tratamento prévio – *naïves*;
- b) doentes previamente tratados com SOC – *experimentados* (neste grupo incluem-se os indivíduos com RP, RN e recidivas).

BOCEPREVIR

Mecanismo de ação

O bocepravir é um inibidor 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. O boceprevir estabelece uma relação covalente reversível numa serina (S239) do sítio ativo da protease NS3, o que impede a replicação viral nas células infetadas (Venkatraman *et al.*, 2006). O bocepravir faz parte de um grupo de fármacos designados por antivirais de ação direta (DAA).

Indicações

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*.

Posologia e modo de administração

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.

Doentes sem cirrose, *naïves* ou *experimentados* (exceto respondedores nulos)

Neste grupo de doentes, 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 8ª e 24ª semanas de tratamento, terão diferentes recomendações, de acordo com a TGR (Tabela 3 e Figura 9).

Tabela 3: Duração da terapêutica usando a TGR em doentes sem cirrose *naïves* ou *experimentados*

| | Carga viral* | | Recomendação |
|--|-----------------------------|---------------|--|
| | Semana de tratamento (ST) 8 | ST 24 | |
| Doentes <i>naïves</i> | não detetável | não detetável | Completar terapêutica tripla até à ST 28 |
| | Detetável | não detetável | 1. Continuar terapêutica tripla até à ST 36; e depois 2. Administrar pegIFN mais ribavirina até à ST 48 |
| Doentes <i>experimentados</i> | não detetável | não detetável | Completar terapêutica tripla até à ST 36 |
| | Detetável | não detetável | 1. Continuar terapêutica tripla até à ST 36; e depois 2. Administrar pegIFN mais ribavirina até à ST 48 |
| <p>*Stopping Rules Descontinuar a terapêutica tripla se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doente com carga viral superior ou igual a 100 UI/mL na ST 12; - doente com carga viral detetável na ST 24. | | | |

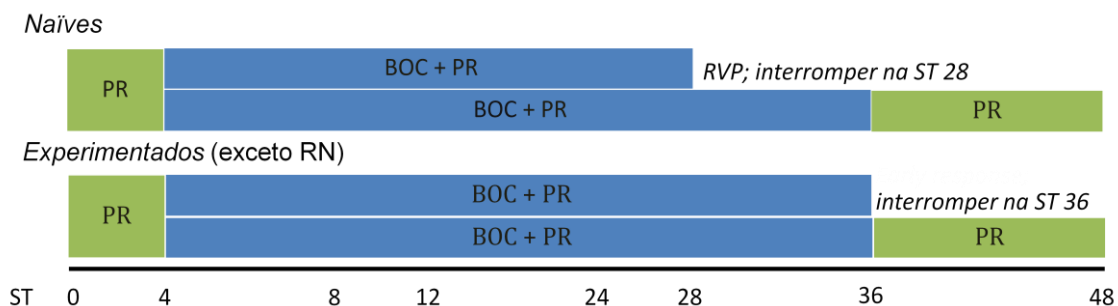


Figura 9: cronograma do tratamento com boceprevir em doentes *naïves* e em doentes *experimentados* (exceto respondedores nulos). BOC, boceprevir; PR, pegIFN + ribavirina; RVP, resposta virológica precoce; ST, semana de tratamento (EMA, 2011).

Todos 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 (consultar *stopping rules* da Tabela 3 para todos os doentes). 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.

Terapia Guiada pela Resposta

No estudo de fase 3 (HCV Serine Protease Inhibitor Therapy 2 [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. 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, 2011).

TELAPREVIR

Mecanismo de ação

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.

Indicações

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.

Posologia e modo de administração

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 (EMA, 2011).

Doentes *naïves* e recidivantes

O tratamento com telaprevir deve ser iniciado em associação com pegIFN e ribavirina e administrado durante 12 semanas (Figura 10).

- 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 indetectáveis 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.

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 (Figura 10). Neste grupo de doentes, o estudo REALIZE (Re-treatment of Patients with Telaprevir-based Regimen to Optimize Outcomes) não demonstrou que com o período de *lead-in* se obtivessem maiores taxas de RVS.

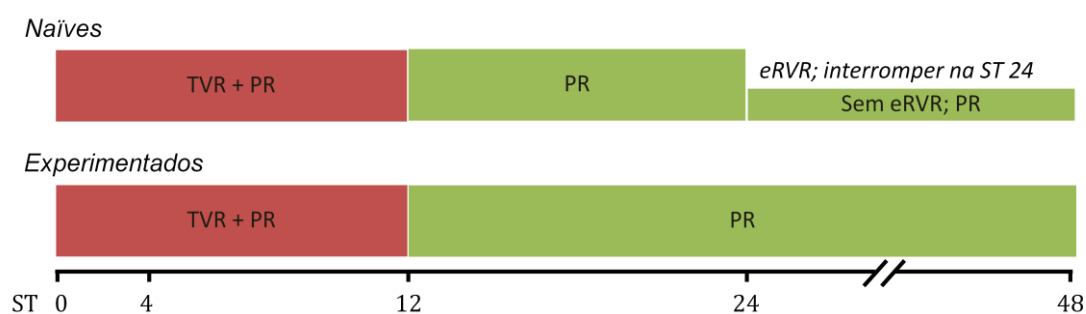


Figura 10: cronograma do tratamento com telaprevir em doentes *naïves* e doentes *experimentados*. TVR, telaprevir; PR, pegIFN + ribavirina; eRVR, extended rapid viral response; ST, semana de tratamento (EMA, 2011).

Stopping Rules: todos os doentes

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 (Tabela 4).

Tabela 4: Normas orientadoras para a descontinuação do tratamento com telaprevir, pegIFN e ribavirina (EMA, 2011): *Stopping Rules*

| Medicamentos | ARN-VHC >1000 UI/mL na ST 4 | ARN-VHC >1000 UI/mL na ST 12 |
|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Telaprevir | Descontinuar permanentemente | Tratamento com telaprevir concluído |
| pegIFN e ribavirina | Descontinuar permanentemente | |

Terapia Guiada pela Resposta (TGR)

Num estudo de fase 3 (A New Direction in HCV Care: A Study of Treatment-naïve Hepatitis C Patients with Telaprevir [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. 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, 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 (Illustrating the Effects of Combination Therapy with Telaprevir), 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.

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 2b (HCV Serine Protease Inhibitor Therapy 1 [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, 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 al.*, 2006; Zeuzem *et al.*, 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, 2011). O estudo RESPOND-2 (Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 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, 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, 2011).

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 al.* 2011; Poordad, *et al.* 2011), constituindo os principais grupos-alvo para o tratamento (Poordad, 2011).

O grupo de doentes com RP obteve RVS em torno dos 55%, comparativamente com a RVS de 7-15% no grupo controlo (Figura 12), pelo que também são um grupo candidato ao tratamento com boceprevir/teleprevir.

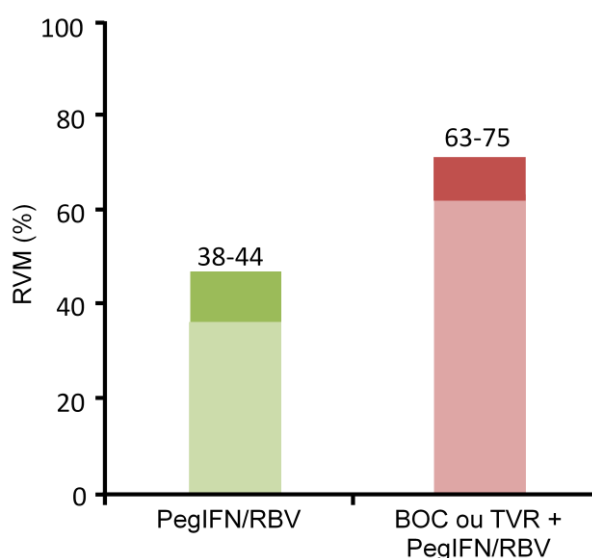


Figura 11: Taxas de resposta virológica sustentada com boceprevir ou telaprevir em doentes *naïves*. BOC, boceprevir; PegIFN/RBV, peginterferão mais ribavirina; RVS, resposta virológica sustentada; TVR, telaprevir (Jacobson *et al.*, 2011; Poordad *et al.*, 2011).

RVS em Respondedores Nulos

Nos estudos de fase 3 do boceprevir e do telaprevir, a RVS nos doentes com RN foi muito baixa, variando entre 29% e 38% (Figura 12). 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, 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 de 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).

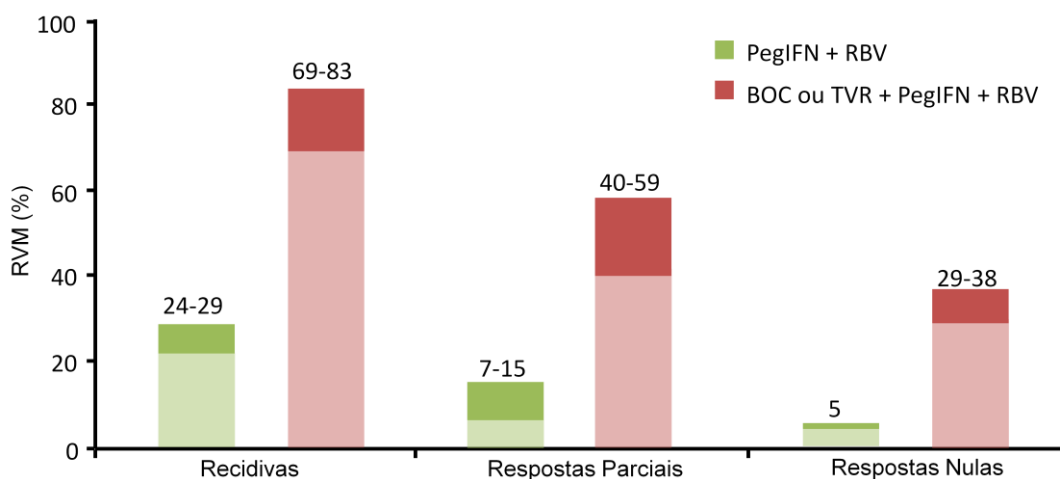


Figura 12: Taxas de resposta virológica sustentada com boceprevir ou telaprevir em *experimentados*: recidiva; resposta parcial; resposta nula. BOC, boceprevir; PegIFN + RBV, peginterferão mais ribavirina; RVS, resposta virológica sustentada; TVR, telaprevir (Bacon *et al.*, 2011; Vierling *et al.*, 2011; Zeuzem *et al.*, 2011).

Monitorização do Tratamento

Os desenhos dos estudos do boceprevir e do telaprevir são bastante diferentes. As diferenças destes novos paradigmas de tratamento irão exigir aos clínicos a aplicação de diferentes estratégias de monitorização laboratorial, conforme o regime terapêutico em curso (Poordad, 2011). Na Tabela 5 encontram-se explicados os parâmetros de monitorização, segundo a Food and Drug Administration (FDA).

Tabela 5: Parâmetros de monitorização do tratamento com boceprevir ou telaprevir (FDA, 2011)

| Medicamentos | Sangue | Carga Viral | Gravidez |
|--------------|--|--|---|
| Boceprevir | Hemograma completo (incluindo contagem diferencial de GB) nas ST 2, 4, 8 e 12 e depois periodicamente; electrólitos; creatinina; ácido úrico; enzimas hepáticas; bilirrubina; TSH* | Medição do ARN-VHC nas ST 4, 8, 12 e 24, no final do tratamento, durante o <i>follow-up</i> , e quando clinicamente indicado | Teste de gravidez pré-tratamento e mensalmente durante o tratamento até 6 meses após descontinuação nas mulheres em idade gestacional |
| Telaprevir | Hemograma completo (incluindo contagem diferencial de GB) nas ST 4, 8 e 12 e depois periodicamente | | |

*tão frequentemente quanto a avaliação hematológica ou conforme indicado clinicamente; GB, glóbulos brancos; TSH, hormona estimulante da tiróide.

Efeitos Adversos e Contra-indicações

Nos estudos de fase II Protease Inhibition for Viral Evaluation (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 (Tabela 6) (McHutchison *et al.*, 2009; Kwo *et al.*; 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, 2011). Se o valor da hemoglobina sérica for <10

g/dL, pode ser necessário reduzir a ribavirina e eventualmente iniciar eritropoietina (EMA, 2011).

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 3b (Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess Optimal PegInterferon Therapy [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.

Tabela 6: Taxas de anemia com boceprevir e telaprevir (% de doentes)

| Hemoglobina (Hb) | SPRINT-1 (boceprevir) | PROVE-1 (telaprevir) |
|------------------|-----------------------|----------------------|
| Hb <11 g/dL | 77 | 65 |
| Hb <9 g/dL | 27 | 23 |

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 (Tabela 7). A descontinuação por rash ocorreu em 5-7% dos doentes, pelo que provavelmente não terá implicações clínicas (Poordad, 2011).

No Quadro 3 encontram-se listados os efeitos adversos do boceprevir e do telaprevir.

Tabela 7: Efeitos adversos mais comuns em estudos da fase 2 do boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR)*

| Efeito Lateral (%) | SPRINT-1 | | PROVE-1 | | PROVE-2 | |
|-------------------------------------|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| | Controlo | BOC | Controlo | TVR | Controlo | TVR |
| Rash | 37 | 45 | 41 | 61 | 35 | 49 |
| Prurido | 15 | 22 | 23 | 48 | 35 | 63 |
| Disgeusia | 9 | 32 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Anemia foi discutida anteriormente | | | | | | |

Quadro 3: Efeitos adversos do boceprevir e telaprevir (Jacobson *et al.* 2011; Poordad *et al.*, 2011)

| Boceprevir | Telaprevir |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Rash • Disgeusia • Fadiga • Cefaleia • Náusea • Febre • Arrepios • Insónia | <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Rash • Prurido • Fadiga • Náusea • Cefaleia • Distúrbios musculó-esqueléticos • Insónia • Distúrbios metabólicos/nutricionais • Diarreia • Infecção • Febre |

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.

Quadro 4: Contra-indicações do boceprevir e do telaprevir (EMA, 2011)

| Boceprevir | Telaprevir |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> •Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. •Hepatite auto-imune. •Medicamentos altamente dependentes do CYP3A4/5 para depuração, e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estejam associadas a efeitos graves e/ou potencialmente fatais tais como administração oral de midazolam e triazolam, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inibidores da tirosina cinase e derivados do tipo da ergotamina (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina). •Gravidez | <ul style="list-style-type: none"> •Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. •Substâncias activas cuja eliminação é altamente dependente da enzima CYP3A e para as quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou que colocam a vida em risco (alfuzosina, amiodarona, bepridilo, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados da ergotamina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, sildenafil ou tadalafil (só quando usados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar) e midazolam ou triazolam administrados por via oral. •Antiarrítmicos de Classe Ia ou III exceto lidocaina IV •Substâncias ativas que induzem fortemente o CYP3A, p. ex. rifampicina, hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina, fenitoína e fenobarbital. |

Relação Custo-efetividade

Nos diferentes estudos realizados para determinar a melhor relação custo-efetividade foram propostas três formas de tratamento: o tratamento SOC (pegIFN + ribavirina); a terapêutica tripla universal (pegIFN + ribavirina + boceprevir/telaprevir) e a TGR de acordo com a interleucina 28B (IL28B). A utilidade deste último braço baseia-se no fato de o genótipo IL28B CC (polimorfismo genético) ser o melhor fator predizente pré-tratamento de RVS nos indivíduos infetados com genótipo 1. Quando o genótipo da IL28B é favorável (genótipo CC), os doentes podem ser tratados com o SOC, atingindo uma RVS em 96% dos casos. Note-se que o genótipo CC ocorre em cerca de 10% dos doentes infetados (deLedinghen *et al* 2012).

Para o tratamento de doentes infetados com o genótipo 1 do VHC *naïves* a terapêutica tripla universal traduz-se num maior benefício para a saúde, comparativamente com o SOC ou com o tratamento baseado na TGR à IL28B.

A comparação direta custo-efetividade entre boceprevir e telaprevir ainda não foi realizada até à presente data. 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 teleprevir 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 respectivos 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. Se a aderência à terapêutica tripla for inferior à do tratamento padrão, a melhor estratégia será o tratamento guiado pela resposta à IL28B.

Nos doentes cujo tratamento prévio falhou, o TGR à IL28B tem melhor relação custo-efetividade. No entanto, devido à falta de evidência, ainda não existem recomendações que envolvam retratamento com terapêutica tripla após falha de tratamento inicial com terapêutica tripla.

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 al*, 2012).

CONCLUSÃO

Conhecida desde os finais da década de 80, a infeção 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. Dos vários genótipos, destaca-se o genótipo 1 que afeta sobretudo países ocidentais e o Japão e que tem baixas taxas de RVS.

Ultimamente, foram desenvolvidos e aprovados pela EMA e FDA o boceprevir e o telaprevir, constituindo duas novas e armas terapêuticas contra o genótipo 1 e com excelentes resultados, principalmente no tratamento de doentes recidivantes. No entanto, apesar de promissores, a taxa de RVS – e a cura da infeção crónica 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. Outra limitação é o facto de que a classe farmacológica dos DAA não substituir o atual SOC de pegIFN mais ribavirina.

A relação custo-efetividade ainda não está totalmente clarificada, principalmente quando se pretende comparar diretamente o boceprevir e o telaprevir, revelando a necessidade de 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.

A aprovação recente do boceprevir e do telaprevir poderá ser um passo decisivo no caminho do tratamento da infeção crónica pelo VHC. No entanto, a novidade que estes DAA trouxeram aos horizontes do tratamento da infeção crónica acarreta um conjunto de dúvidas que só o desenvolvimento de novos estudos e o acompanhamento clínico de doentes poderão dissipar.

A realização da presente revisão bibliográfica permitiu a constatação dos avanços terapêuticos desde há mais de 25 anos na tentativa de erradicar a infeção pelo VHC. 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.

BIBLIOGRAFIA

Alberti A and Benvegnù L.: Management of hepatitis C; *Journal of Hepatology* 2003;38: S104-S118.

Ali, A and Zein, NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2005;72 (11): 1005-1019.

APASL Consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;22:615-633

Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vidaud M, Marcellin P, Lazaridis K. Genetics, genomics and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Diseases* 2007;27 (1): 13-27.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, et al.: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med.* 2011;364:1207-1217.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin. *Hepatology* 2010;52:430A.

Bowen DG and Walker CM. The origin of quasispecies: cause or consequence of chronic hepatitis C viral infection? *Journal of Hepatology* 2005;42: 408-417.

Cammà C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:64.

Chen SL and Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV). *International Journal of Medical Sciences* 2006;3 (2): 47-52

Choo QL et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989;244:359-364.

Choo QL, Richman KH, Han JH, et al.: Genetic organization and diversity of hepatitis C virus. *Virology* 1994; 68:4420-4426.

Chuan-Mo L, Chao Hung H, Sheng Nan L, Chin Sin C. Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Chang Gung Medical Journal* 2008; 31:16-25.

Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S145-S151.

deLedinghen V, Orsini M, Foucher J, Vergniol J, Chermak F, Messaoudi N, Daures JP; Cost Effectiveness of HCV Treatment in Genotype 1 Naïve Patients in 2012 in France; EASL 47th Annual Meeting.

Dienstag JL and Mchuchison JG. American gastroenterological association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130 (1): 231-264.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection; *Journal of Hepatology*; 2011;55: 245-264

El-Serag H, Kramer JR. Hepatitis C infection: Dying with or from the infection? *Journal of Hepatology* 2008;48: 183-184

Ercilla, M and Viñas, O. Extrahepatic symptoms of hepatitis C virus infection: relation to autoimmune response. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000;15 (suppl. 8): 24-27.

Erensoy, S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *Journal of Clinical Virology* 2001;21:271-281.

Farci P, Bukh J, Purcell RH. The quasispecies of hepatitis C virus and the host immune response. *Springer Seminars Immunopathology* 1997;19: 5-26.

Feinstone, S. M., Kapikiana, A. Z., Purcell, R. H. & Holland, P. V. (1975). Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis A or B. *N Engl J Med*; 1975; 292, 767–770

Flint M, Quinn, ER, Levy S. In search of hepatitis C virus receptor(s). *Clin Liver Dis* 2001;5: 873-93

Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. Mar 11 2000;355(9207):887-91

Fried MW, S. M. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347: 975-982.

Hadziyannis SJ, C. H. Peginterferon alfa-sa (40kD) (PPEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from phase III, randomized, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(suppl1):3.

Hoofnagle J. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (5) (suppl.1): S21-S29.

Houghton M. Hepatitis C viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott - Raven, 1996:1035-1058.

Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, et al.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med*. 2011; 364:2405-2416.

Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:W97–W528.

Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al.: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kd)/ribavirin. *Hepatology* 2006, 43:954-960.

Kallwitz ER, Layden-Almer J, Dhamija M, et al. Ethnicity and body mass index are associated with hepatitis C presentation and progression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:72.

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al.: Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT 1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010, 376:705–716.

Lauer GM & Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001;345 (1): 41-52.

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74–81.

Lemon SM, Brown EA. Hepatitis C virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principle and Practice of Infectious Disease*, Fourth. New York, Churchill Livingstone, 1995:1474-1486.

Liu Shan, Cipriano Lauren E, Holodniy Mark, Owens Douglas K, Goldhaber-Fiebert Jeremy D; New Protease Inhibitors for the Treatment of Chronic Hepatitis C - A Cost-Effectiveness Analysis; *Ann Intern Med.* 2012;156:279-290.

Lopes CLR, Teles SA, Espírito-Santo MP, et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C vírus among drug users, Central-Western Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2009; 43 (Supl. 1)

Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372: 321-332.

Manns MP, M. J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment os chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009; *Liver International*; 2009; 2: 93-98

Marinho R, Giria J, Ferrinho P, Carneiro de Moura M, Epidemiological aspects of Hepatites C in Portugal. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 16: 1076-7

McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al.: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009, 360:1827–1838.

McHutchison, J. and Sulkowski, M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2008;15: 475–481. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.00973

Meyers, CM; Seeff, LB; Stehman-Breen, CO; Hoofnagle, JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;42 (4): 631-657.

Mondelli UM, Cerino A, Meola A, Nicosia A. Variability or conservation of hepatitis C virus hypervariable region1? Implications for immune responses. *Journal of Biosciences* 2003;28 (3): 305-310.

Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. Managing Hepatitis C Virus Infection. *British Medical Journal* 2009; 338: 37-48

Pawlotsky JM. Hepatitis C vírus population dynamics during infection. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2006;299: 261-284.

Poordad F, McCone J, et al.: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med*. 2011;364:1195-1206

Poordad F; Big changes are coming in hepatitis C; *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:72-77

Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136: 1618-1628

Puoti C. Hepatitis C virus with normal transaminase levels. *Digestive Disease* 2007;25: 277-278.

Purcell RH. Hepatitis C virus. In: Webster RG, Granoff A, eds. *Encyclopedia of Virology*. London, Academic Press Ltd, 1994:569-574.

Rehermann B. Interaction between the hepatitis C virus and the immune system. *Seminars in Liver Disease* 2000;20 (2): 127-141.

Rice CM, Lindenbach BD. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436, 933-938

Roman F, Hawotte K, Struck D, et al. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14: 1237-1243

Rosen, HR. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury. *Liver Transplantation* 2003;9 (11) (suppl.3): S35-S43.

Sène, D; Limal, N; Cacoub, P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metabolic Brain Disease* 2004;19 (3/4): 357-381.

Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet infect Dis* 2005;5:558–567.

Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 1999, 31:54-60.

Stankovic-Djordjevic D, Djordjevic N, Tasic G e tal. Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *Journal of Digestive Diseases* 2007; 8: 42-47

Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139:1593

Tai AW, et al.: Telaprevir and boceprevir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1; Uptodate; 2011; acedido online a 15/11/2011.

van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812

Venkatraman S, Bogen SL, Arasappan A, et al. 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. *J Med Chem* 2006;49:6074-86.

Vieira AM; Freire R; Mangualde J, et al.: Hepatite C - casuística da consulta de hepatologia de um hospital distrital. *Jornal Português de Gastreenterologia* 2007; 14: 134-140

Vierling JM, et al.: AASLD 2011. Abstract 931.

Walker CM. Hepatitis C virus. In: Ahmed R, Chen I, eds. *Persistent Viral Infections*. Chichester, Wiley, 1999:93-115.

Zein, CO and Zein NN. Advances in therapy for hepatitis C infection. *Microbes and Infection* 2002;4: 1237-1246.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Eng J Med*. 2011; 364:2417-2428.

Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al.: 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* 2006, 44:97-103