

## Monitorização e notificação de efeitos adversos ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C

*Monitoring and reporting of adverse effects to the European Pharmacovigilance system of the new Hepatitis C therapeutic*

Costa C.<sup>1</sup>, Marques J.<sup>2</sup>, Capela J.P.<sup>1,3</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

A Hepatite C é uma doença hepática provocada por um vírus, com o mesmo nome. A Hepatite C é uma doença para a qual ainda não foi desenvolvida uma vacina, sendo por isso o tratamento a única alternativa para os doentes. As primeiras terapias eram injetáveis, de longa duração, com efeitos adversos graves e com baixas taxas de sucesso. Em contrapartida, os fármacos mais recentes são de administração oral, de menor duração e com melhores taxas de sucesso associada à ocorrência de efeitos adversos menos graves. Em 2014, foi aprovado o medicamento Harvoni<sup>®</sup>, uma junção de sofosbuvir com ledipasvir, administrados numa única toma diária, durante um período variável de 8, 12 ou 24 semanas de tratamento. O objetivo deste trabalho foi a compilação e análise dos efeitos adversos do Harvoni<sup>®</sup> notificados à Agência Europeia do Medicamento no período compreendido entre a sua introdução na Europa em novembro de 2014 a junho de 2016. Cada efeito adverso notificado foi analisado quanto ao órgão atingido, gravidade da reação, sexo e idade do doente. Com base nestas notificações, verificou-se que existem diversos efeitos adversos graves como, por exemplo, insuficiência cardíaca e hepática, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio e encefalopatias que foram associados à toma do medicamento. No entanto, com base nos ensaios clínicos prévios à introdução do Harvoni<sup>®</sup> no mercado, nos ensaios clínicos ION, os efeitos adversos foram menos graves, não representando perigo para doente nem um risco para a interrupção do tratamento. Em conclusão, apesar da sua taxa de eficácia, é necessário ponderar o benefício/risco em função das características do doente na terapêutica com Harvoni<sup>®</sup>, no tratamento da Hepatite C crónica.

**Palavras-Chave:** Hepatite C, vírus da Hepatite C, Harvoni<sup>®</sup>, efeitos adversos, notificação, farmacovigilância.

### ABSTRACT

Hepatitis C is a disease caused by a virus, with the same name. Hepatitis C is a disease which a vaccine hasn't yet been developed, so treatment is the only alternative for the patient. The first therapies were injectable, long-lasting, with severe adverse effects and low success rates. On the other hand, newer oral therapies are of shorter duration and with promising success rates associated with the occurrence of less severe side effects. In 2014, Harvoni<sup>®</sup>, a combination of sofosbuvir with ledipasvir, was approved, to be administrated in a single daily dose, during a variable period of 8, 12 or 24 weeks of treatment. This work has as main purpose to analyze the adverse effects of Harvoni<sup>®</sup> notified to the European Medicine Agency, in the period from november 2014 to june 2016. Each reposted adverse effect was analyzed for the type organ affected, seriousness of the reaction, gender and age of the patient. Based on these reports, it was found that there are several serious adverse effects such as, cardiac and hepatic insufficiency, stroke, myocardial infarction and encephalopathies that were associated with the treatment. However, based on the Harvoni<sup>®</sup> clinical trials that preceded its introduction in the market, the ION clinical trials, side effects were common and represented no danger to the patient or a threat to stop treatment. In conclusion, it is necessary to balance the benefit/risk for each patient with chronic Hepatitis C when using Harvoni<sup>®</sup>.

**Keywords:** Hepatitis C, Hepatitis C Virus, Harvoni<sup>®</sup>, adverse effects, reporting, pharmacovigilance.

<sup>1</sup> FP-ENAS (Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

<sup>2</sup> Centre for Research in Health Technologies and Information Systems (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>3</sup> UCIBIO/REQUIMTE (Rede de Química e Tecnologia), Laboratório de Toxicologia, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal.

*Autor para correspondência:* Cláudia Costa e João Paulo Capela. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Rua Carlos da Maia, 296, 4020-150 Porto; claudiasofiapcosta@gmail.com; joaoc@ufp.edu.pt

Submetido/Submitted: 11 abril 2017 | Aceite/Accepted: 02 junho 2017

## INTRODUÇÃO

A Hepatite C consiste numa inflamação provocada por um vírus que, tal como o nome indica, afeta o fígado. É referida por uma doença “silenciosa”, uma vez que pode permanecer no doente durante anos, sem que este apresente sintomas da mesma<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2015) existem entre 130 a 150 milhões de portadores de Hepatite C crónica em todo o mundo, sendo que cerca de 500.000 morrem, anualmente, por complicações relacionadas com esta doença, o que leva a uma preocupação crescente por parte da comunidade<sup>2</sup>. Em Portugal, por ano, estima-se que ocorra pelo menos um novo caso de Hepatite C em cada 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

A transmissão do vírus é maioritariamente sanguínea podendo, em situações mais raras, ser de cariz sexual ou vertical. A nível sanguíneo, a transmissão pode ocorrer de diversas formas, tais como troca de seringas, práticas clínicas pouco seguras (como o uso de material médico e dentário contaminado), transfusões sanguíneas, transplantes de dadores portadores de Hepatite C, *piercings* e tatuagens realizadas em locais com material não esterilizado, partilha de objetos de uso pessoal como lâminas de barbear e escova de dentes e uso de material contaminado em esteticistas ou em tratamentos de medicina alternativa como, por exemplo, a acupuntura<sup>4,5</sup>. Ao contrário do que se verifica na Hepatite A e B, não existe vacinação para prevenir a infeção por Hepatite C, o que exige ainda mais cuidados, tanto por parte dos profissionais de saúde como pelos portadores da doença<sup>6</sup>. Os profissionais de saúde também apresentam um

papel fundamental na redução de casos de Hepatite C. Estes devem apresentar práticas clínicas seguras, como a esterilização de todo o material, o uso de luvas e a não realização de transfusões de sangue e transplantes a partir de pessoas infetadas com o vírus da Hepatite C (VHC).

A Hepatite C apresenta duas fases distintas de evolução: a fase aguda e a fase crónica. A primeira ocorre após a entrada do vírus no organismo e consequente infeção. Durante esta fase, 20% dos portadores eliminam o vírus de forma espontânea sem recorrer a qualquer tratamento. Por outro lado, cerca de 80% evoluiu para fase crónica seis meses após o surgimento da fase aguda. Numa fase aguda, o quadro clínico que um doente com Hepatite C possui como sintomatologia é vômitos, náuseas, fadiga, dores abdominais, mialgias e icterícia. Esta última ocorre numa reduzida percentagem dos infetados sendo que, nos que apresentaram este sintoma, a resolução espontânea teve uma maior expressão<sup>7</sup>. A maioria dos sintomas relatados não são específicos, uma vez que são comuns a outras infeções virais tornando, por isso, difícil o seu diagnóstico nesta fase<sup>8</sup>. Sendo mais fácil numa fase mais avançada quando o fígado já se apresenta danificado.

Durante a fase crónica, cerca de 10 a 20% dos doentes evolui para cirrose hepática e, destes, cerca de 1 a 5% desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC). Num quadro clínico de Hepatite C crónica, com consequente resposta do fígado aos ataques por parte do vírus, este órgão sofre um processo de cicatrização, designada fibrose hepática. Posteriormente, este evoluiu para

cirrose, CHC e, por fim, falha hepática. A fase crónica é definida através da persistência do ácido ribonucleico (ARN) do VHC no sangue durante um mínimo de seis meses após o início da infeção aguda<sup>9</sup>. Quando o fígado já se encontra num quadro clínico de carcinoma hepatocelular, o transplante é a única solução para o doente<sup>8</sup>.

O VHC apresenta seis genótipos principais, sendo o genótipo 1 o mais prevalente e difícil de tratar<sup>10</sup>. Os genótipos mais prevalentes a nível mundial são o 1, 2 e 3. Já os genótipos 4 e 5 são encontrados sobretudo em África, e o 6 na Ásia<sup>2,11</sup>. Em Portugal, os genótipos com maior prevalência são o 1 e o 3<sup>12</sup>. O VHC é um vírus ARN positivo, de cadeia simples, pertencente à família Flaviviridae e ao género Hepacivirus<sup>13,14,15</sup>.

O tratamento para a Hepatite C crónica tem vindo a sofrer uma evolução nos últimos anos, com o aparecimento de novos medicamentos antivirais orais que apresentam uma duração de tratamento mais reduzida, com efeitos adversos mais manejáveis e com resultados mais promissores face aos primeiros, apresentando assim melhores taxas de resposta virológica sustentada (RVS)<sup>12</sup>. O termo RVS é definido como uma concentração de ARN do VHC indetetável passadas 24 semanas após o fim do tratamento<sup>8</sup>. O grande objetivo da terapêutica é impedir um maior dano do fígado, erradicando o vírus e, conseqüentemente, evitando a morte do doente. Este tratamento deve ser o menos agressivo e duradouro possível, obtendo elevadas taxas de RVS e, concomitantemente, retardando a progressão da fibrose, a incidência

de complicações, hepáticas como a cirrose e o CHC e, em último recurso, o transplante hepático<sup>16</sup>.

A primeira terapia conhecida para doentes com Hepatite C foi o interferão (IFN)<sup>16</sup>. Esta terapia, de apenas seis meses, apresentava taxas de RVS relativamente baixas. Posteriormente, surgiu a ribavirina (RBV), um análogo nucleosídeo que apresenta atividade contra os patogénicos virais. O uso de IFN- $\alpha$  de forma isolada, promovia taxas de RVS muito baixas, rondando os 20%. A posterior adição da RBV conduziu ao aumento das taxas de RVS para, no mínimo o dobro, aproximando-se dos 40 a 50%. Porém, a associação da terapia à base de IFN com a RBV não surtiu o efeito desejado em alguns pacientes, não se obtendo uma resposta positiva ao tratamento. Para combater a ausência de resposta a esta terapêutica por parte dos doentes com Hepatite C crónica e tendo em conta que se tratava de uma doença que continuava a emergir ao longo dos anos surgiu, em 2001, o interferão peguilado, conhecido por peginterferão (PegIFN). Este consiste numa ligação covalente entre a molécula de interferão e polietilenoglicol, tendo esta um tempo de ação mais elevado quando comparado à molécula de IFN nativa. Existem atualmente duas moléculas de PegIFN aprovadas para o tratamento de Hepatite C crónica: peginterferão alfa-2a (PegIFN $\alpha$ -2a), apresentando o nome comercial Pegasys<sup>®</sup> e peginterferão alfa-2b (PegIFN $\alpha$ -2b), designado de Peg-Intron<sup>®17</sup>. A terapia dupla de peginterferão e RBV obteve taxas de RVS promissoras nos genótipos 2 e 3, no entanto a baixa taxa de RVS para outros genótipos, a alta ocorrência de efeitos

adversos e a longa duração do tratamento proporcionou o desenvolvimento dos agentes antivirais de ação direta.

Em 2011, surgiram os primeiros agentes antivirais de ação direta, os inibidores da protease (IP) serina NS3/4A, como o boceprevir (BOC) e telaprevir (TEL), inibindo assim a replicação e montagem do vírus<sup>18</sup>.

Após a descoberta dos IP de primeira geração, como o BOC e TEL, surgiram outros de segunda geração, que vieram colmatar a ineficácia dos de primeira em diversos aspetos. Existem vários de segunda geração aprovados, como é o caso do simeprevir (SIM), e asunaprevir (ASU)<sup>19</sup>.

Posteriormente surgiram outros que inibem outras proteínas do VHC, como o daclastavir (DAC) e sofosbuvir (SOF). Apesar do TEL, BOC e SIM aumentarem as taxas de RVS em pacientes com infeção no genótipo 1, o mesmo não acontece nos outros genótipos, sendo necessário outros fármacos no sentido de dar resposta aos doentes que não tenham obtido uma resposta positiva com os IP. Outras limitações destes são os efeitos adversos verificados e resistência viral. O DAC é um inibidor do complexo de replicação NS5A e o SOF é um nucleótido análogo do inibidor de polimerase NS5B.

Em 2014, a FDA aprovou o medicamento Harvoni® para o tratamento para Hepatite C crónica nos genótipos 1, 4, 5 e 6. Este é uma associação de dois antivirais de ação direta, SOF e ledipasvir (LED), numa dosagem de 400 e 90 mg, respetivamente<sup>20</sup>. Tanto o SOF, como o LED apresentam mecanismos de ação distintos, atuando assim, em proteínas

não estruturais diferentes do VHC. O SOF, como referido anteriormente, é um inibidor análogo do nucleótido da polimerase NS5B do VHC e o LED é um inibidor da proteína NS5A do VHC, uma proteína com importância na replicação do vírus. Este bloqueia a proteína NS5A em dois passos diferentes: inibindo o complexo de replicação do VHC e a montagem do virião<sup>21</sup>. O Harvoni® apresenta uma grande vantagem face a todos os outros tratamentos até a data aprovados, pois foi o único a aumentar essas taxas no genótipo 1. Além disso, é o único que necessita apenas de uma toma diária oral. Quanto ao número de semanas de tratamento, estas podem variar entre 8, 12 ou 24 semanas, dependendo do que o médico prescreve com base no estágio da doença, da presença ou ausência de cirrose, e de uma possível falha a um tratamento prévio. O Harvoni® é contraindicado em pessoas com idade inferior a 18 anos e em casos de gravidez e amamentação, uma vez que não há dados suficientes que comprovem que o Harvoni® não afetará o feto, nem que não haja a sua passagem para o leite materno<sup>22</sup>. Apesar do aparecimento do Harvoni® revolucionar a terapia de Hepatite C crónica, o elevado preço tem sido o maior desafio para todos os doentes, que viram nesta nova terapêutica uma esperança.

Em Portugal, só em fevereiro de 2015, o medicamento passou a ser participado em 100%, gerando anteriormente muita controvérsia quanto à sua participação. Por cada embalagem de 28 comprimidos de Harvoni®, Portugal paga 20.031,62 euros.

## **OBJETIVO**

Este artigo tem, como principal objetivo analisar os efeitos adversos da nova terapêutica para a Hepatite C, Harvoni® (sofosbuvir + ledipasvir). Os efeitos adversos notificados ao sistema europeu de farmacovigilância foram comparados com os efeitos adversos notificados nos ensaios clínicos prévios à aprovação do medicamento, de modo a ter uma perceção da relação benefício/risco deste medicamento.

## **METODOLOGIA**

Na elaboração bibliográfica deste artigo realizaram-se diversas pesquisas em várias bases de dados de cariz científico, tais como “PubMed”, “Science Direct”, “b-On” e “Scielo”, para além do motor de busca “Google Académico”. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “Hepatitis C”, “Hepatitis C vírus” (HCV), “Harvoni”, “Sofosbuvir”, “Ledipasvir”, “Hepatitis C treatment” e “Harvoni adverse effects”, e também a da Autoridade do Medicamento e Produtos de Saúde Portuguesa (Infarmed, I.P). Foram ainda consideradas publicações de órgãos oficiais, nomeadamente da Autoridade do Medicamento e Produtos de Saúde Portuguesa (Infarmed, I.P). O período temporal de pesquisa foi situado entre 2001 até 2015, dando uma maior relevância desde 2014, ano em que o Harvoni® foi autorizado pela FDA. Fez-se neste trabalho a análise das notificações dos efeitos adversos do medicamento Harvoni®, desde a sua introdução no mercado europeu e português. Para análise das reações adversas foi utilizada a base de dados de notificações de suspeita de reações adversas da Agência Europeia do

Medicamento (EMA). Para o efeito, recorreu-se à análise dos dados fornecidos pela EMA, disponíveis no site: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>. Relativamente aos efeitos adversos notificados à EMA, o período temporal de análise deste trabalho focou-se na janela temporal de 17 de novembro de 2014 a 30 de junho de 2016.

## **RESULTADOS**

### **Efeitos adversos do Harvoni® notificados à EMA, no âmbito da farmacovigilância**

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

Quanto ao sexo, a subdivisão é entre o sexo feminino, sexo masculino e quando desconhecido é referido por não

**Tabela 1.** Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni®, de acordo com a idade do doente que recebe o tratamento

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

especificado. 58,4% (n=1310) dos casos notificados ocorreram com doentes do sexo masculino, enquanto apenas 39,6% (n=827) ocorreram em doentes do sexo feminino (Tabela 2).

No que diz respeito à origem geográfica, esta apresenta duas subdivisões: área económica europeia, e área económica não europeia, sendo que foram notificados 744 e 1498 casos,

**Tabela 2.** Número de casos reportados de efeitos adversos ao Harvoni®, de acordo com o sexo do doente que recebe o tratamento

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

respetivamente. O outro parâmetro avaliado é a tipologia do notificador, que se divide em profissionais de saúde e não profissionais de saúde. Neste verificou-se que os profissionais de saúde apresentam um papel importante na notificação destes efeitos adversos, representando 89,6% dos casos notificados, um equivalente a 2009 casos dos 2242. No entanto, não é possível identificar qual o tipo de profissional de saúde que reportou, não conseguindo assim, identificar o papel do farmacêutico na notificação dos efeitos adversos. Apenas 233 casos foram notificados por não profissionais de saúde.

Para além do efeito adverso ser avaliado nestes quatro parâmetros (idade, sexo, tipologia do notificador e origem geográfica), foi também examinado pelo sistema de classe de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA. As reações adversas são categorizadas de acordo com o órgão atingido. Na Tabela 3 verifica-se quais são os oito órgãos mais atingidos pelos efeitos adversos, por ordem decrescente de casos notificados. Como se pode verificar na Tabela 3, a ordem é a seguinte: perturbações gerais, infeções e infestações, exames complementares de diagnóstico, distúrbios gastro-intestinais, doenças do sistema nervoso, doenças cardíacas, doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias. Dentro de cada grupo estão representados os números de casos notificados divididos pelos quatro parâmetros anteriormente referenciados. As perturbações gerais representam o grupo com um maior número de notificações, correspondendo a 959 casos. Sendo assim, dentro deste

grupo o intervalo de idades em que se verificaram mais casos de efeitos adversos foi dos 18 aos 64 anos, seguido do intervalo dos 65 aos 85 anos, e por fim, em doentes com mais de 85 anos. Este facto é concordante com os dois grupos seguintes, infeções e infestações com 596 casos notificados e exames complementares de diagnóstico com 376 casos, que apresentam a mesma ordem de frequência nas faixas etárias referidas. No entanto, no grupo das infeções e infestações existe um caso dos 12 aos 17 anos, o que não acontece no grupo das perturbações gerais e nos exames complementares de diagnóstico.

Nos mesmos três grupos referidos, o sexo masculino foi o que apresentou um maior número de casos, seguido do sexo feminino e, por último, não especificado com um número bastante inferior face ao feminino e masculino. No que se refere ao sexo do doente, no grupo das doenças do sistema nervoso, e contrariamente a todos os outros grupos anteriormente referenciados, o sexo feminino obteve um maior número de notificações do que o sexo masculino, sendo de 183 e 179, respetivamente. Os restantes três grupos patológicos apresentaram um número de casos bastante inferiores face às doenças do sistema nervoso.

**Tabela 3.** Grupos patológicos com um maior número de reporte de efeitos adversos, consoante a idade e sexo do doente em tratamento

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

As doenças cardíacas apresentaram um total de 187 casos notificados, mais 12 que as doenças psiquiátricas e mais 14 que as doenças renais e urinárias. Sendo assim, a diferença do número de casos notificados entre as doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias é apenas de 2 casos, com 175 e 173, respetivamente. No grupo das doenças cardíacas, doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias, o número de casos notificados foi concordante quanto ao sexo do doente. Nestes três grupos, o sexo masculino foi o que reportou o maior número de casos, seguido do feminino, e de sexo não especificado. Quanto à faixa etária é concordante em dois grupos (doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias) que a maioria dos casos é em doentes entre os 18 aos 64 anos e que doentes com mais de 85 anos foram os que apresentaram um menor número de efeitos adversos. No entanto, no grupo das doenças cardíacas, a faixa etária dos 65 aos 85 anos foi a que apresentou um maior número de notificações, seguido de uma faixa etária dos 18 aos 64 anos, idade não especificada e idade superior a 85 anos, por ordem decrescente. Nas doenças renais e urinárias, a segunda e terceira faixa etária com o maior número de notificações foi entre os 65 e 85 anos e idade não especificada, respetivamente. Já no grupo das doenças psiquiátricas, a segunda faixa etária com maior notificação foi idade não especificada, seguida da faixa etária dos 65 aos 85 anos.

Para além dos grupos patológicos referenciados anteriormente nas tabelas, existem outros como doenças no sistema linfático e sanguíneo, doenças congénitas e genéticas, doenças no ouvido, doenças

nos olhos, doenças endócrinas, doenças hepatobiliares, doenças do sistema imune, lesões e intoxicações, distúrbios metabólicos e nutricionais, doenças músculo-esqueléticas, neoplasmas benignos, malignos e não específicos, problemas do medicamento, doenças do sistema reprodutivo, doenças respiratórias e torácicas, doenças da pele, circunstâncias sociais, procedimentos cirúrgicos e médicos e doenças vasculares, que obtiveram um número de casos notificados inferior a 170.

Após a notificação dos efeitos adversos à EMA, esse efeito é avaliado e contabilizado na base de dados. Nas tabelas 4,5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11 estão representados os dez efeitos mais frequentes por ordem decrescente, dentro de cada um dos oito grupos com maior incidência. Sendo assim, o grupo patológico com o maior número de notificações de efeitos adversos são as perturbações gerais (Tabela 4). O efeito adverso com maior expressão neste grupo foi a ineficácia ao fármaco. Posteriormente, surgem por ordem decrescente de notificação a fadiga, falha do tratamento, morte, interação com outro fármaco, astenia, indisposição, pirexia, edema periférico e dor no peito, respetivamente. De referir que foram reportadas 55 mortes aos sistemas de farmacovigilância (Tabela 4).

No grupo das infeções e infestações, o efeito adverso mais reportado foi Hepatite C com 396 casos, seguido de pneumonia, sepsia, choque séptico, falha virológica, celulite, peritonite bacteriana, infeção do trato urinário, Hepatite B e pielonefrite, por ordem decrescente (Tabela 5).

Quanto ao grupo dos exames comple-

**Tabela 4.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das perturbações gerais

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

mentares de diagnóstico, os dez efeitos adversos notificados apresentam um número de casos próximos, de 17 a 38 casos notificados, ao contrário dos outros grupos patológicos. O efeito adverso com maior incidência foi o aumento da creatinina no sangue com 38 casos. Seguindo-se aumento de bilirrubina sanguínea, diminuição da hemoglobina, taxa de filtração glomerular diminuída, teste positivo para o vírus da Hepatite C, diminuição da contagem de plaquetas, aumento da alanina aminotransferase, aumento da pressão arterial, aumento do aspartato aminotransferase e identificação da mutação viral, por ordem decrescente (Tabela 6).

Como representado na Tabela 7, no grupo dos distúrbios gastrointestinais,

**Tabela 5.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das infeções e infestações

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

o efeito adverso mais reportado foi vômitos. Seguem-se depois por ordem decrescente de casos a ascite, náuseas, diarreia, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, hemorragia das varizes esofágicas, dor abdominal superior, disfagia e, por fim com o menor número de casos, pancreatite.

No que se refere ao grupo das doenças do sistema nervoso, o efeito adverso mais reportado foi dores de cabeça com 97 casos, seguido de tonturas com 37, 25 com encefalopatia hepática, 20 com encefalopatia e o mesmo número com hemorragia cerebral, sendo que 18 doentes desenvolveram um acidente vascular cerebral. Posteriormente surgem perda de consciência, apreensão, parestesia e tremor, por

**Tabela 6.** Os dez efeitos mais frequentes no grupo dos exames complementares de diagnóstico

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

ordem decrescente. De salientar as cerca de duas dezenas de casos graves como hemorragia cerebral, encefalopatia e acidente vascular cerebral, que poderão potencialmente conduzir à morte do paciente (Tabela 8).

O sexto grupo é o das doenças cardíacas, sendo que o efeito adverso mais reportado foi bradicardia com 25 casos (Tabela 9). Os seguintes casos notificados, como um menor número de casos face à bradicardia, foram fibrilação atrial, palpitações, enfarte do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca

**Tabela 7.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo dos distúrbios gastrointestinais

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

congestiva, enfarte agudo do miocárdio e paragem cardiorrespiratória, por ordem decrescente (Tabela 9).

No grupo das perturbações psiquiátricas, insónias foi o efeito adverso mais reportado. Os seguintes efeitos adversos notificados foram estado de confusão, depressão, ansiedade, tendências suicidas, distúrbios do sono, agitação, suicídio consumado, alucinações e alterações do estado mental. Neste grupo, destacam-se os 8 suicídios consumados e as 12 tentativas de suicídio (Tabela 10).

No último grupo reportado em análise

**Tabela 8.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças do sistema nervoso

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

neste trabalho, das doenças renais e urinárias, a lesão renal aguda foi o efeito adverso mais reportado. O segundo efeito adverso mais reportado foi insuficiência renal, seguido de falha renal. Com menos de 10 casos, surgem a nefrolitíase, distúrbio renal, hematúria, Síndrome de Fanconi, glicosúria, distúrbio renal tubular e, por fim, doença renal crónica (Tabela 11).

Existem outros grupos patológicos, como mencionado anteriormente e à qual não foram abordados os dez efeitos adversos mais frequentes, visto que que não fazem parte dos oito grupos com uma maior incidência de efeitos adversos. No

**Tabela 9.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças cardíacas

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

entanto, na Tabela 12 foram abordados os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças hepatobiliares, isto dado a importância do órgão fígado no contexto da Hepatite C.

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

**Tabela 10.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças psiquiátricas

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

**Efeitos adversos descritos nos ensaios clínicos com Harvoni® prévios à sua aprovação pela EMA**

O Harvoni® foi introduzido no mercado após os necessários estudos clínicos prévios em que fosse avaliado e demonstrado que o balanço benefício/risco era favorável. Na Tabela 13 estão descritos os estudos envolvendo o Harvoni®, com as respetivas taxas de RVS.

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

**Tabela 11.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças renais e urinárias

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

ou superior a 75 kg.

No estudo ION-1, os efeitos adversos notificados mais recorrentes estão descritos na Tabela 14.

Pode verificar-se que os quatro efeitos adversos com maior incidência foram fadiga, cefaleia, insónias e náuseas. Nos grupos que receberam a RBV ocorreram em maior número efeitos adversos mais graves, tais como, rash cutâneo, prurido, anemia e alterações hematológicas. Neste estudo nenhum paciente desistiu da terapia devido a efeitos adversos graves<sup>24</sup>. Quanto ao estudo ION-2, os efeitos adversos mais notificados foram fadiga, cefaleia, náuseas, insónias, como verificado na Tabela 15. De uma forma geral, os efeitos adversos são em maior

**Tabela 12.** Os dez efeitos adversos mais frequentes no grupo das doenças hepatobiliares

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

número nos grupos que receberam RBV, sendo que o grupo com um menor número de efeitos adversos foi o grupo que recebeu SOF com LED durante 12 semanas. Neste estudo e tal como no anterior, nenhum paciente desistiu da terapia devido a um efeito adverso<sup>25</sup>. Quanto ao último estudo, o ION-3, os efeitos adversos mais notificados foram essencialmente os mesmos dos estudos anteriores, à exceção de obstipação, como verificado na Tabela 16. Outro aspeto concordante nestes três estudos mencionados anteriormente, é o facto da adição da RBV e do aumento do número de semanas de tratamento aumentar a incidência de efeitos adversos. Sendo assim, o grupo que recebeu Harvoni® e RBV e o grupo que recebeu apenas o Harvoni® nas 12 semanas apresentou um maior número de efeitos adversos, face ao grupo apenas tratado com

**Tabela 13.** Taxas de RVS e de cirrose nos ensaios clínicos ION-1, ION-2 e ION-3 (adaptado de Pawlotsky, 2014; Kumar e Jacobson, 2014; Afdhal *et al.*, 2014; Kowdley *et al.*, 2014; Gritsenko e Hughes, 2015)

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

**Tabela 14.** Efeitos adversos reportados no estudo ION-1. Em cada um dos quatro grupos estão representados o número de pacientes envolvidos, assim como se encontram reportados o número de pacientes correspondente a cada efeito adverso (Afdhal *et al.*, 2014)

	<b>SOF-LED 12 semanas (nº = 214)</b>	<b>SOF-LED+RBV 12 semanas (nº = 217)</b>	<b>SOF-LED 24 semanas (nº = 217)</b>	<b>SOF-LED+RBV 24 semanas (nº = 217)</b>
Fadiga	44	79	53	82
Cefaleia	53	49	54	65
Insónias	17	45	26	47
Náuseas	24	37	29	32
Astenia	14	23	20	26
Diarreia	24	18	24	14
Rash	16	21	16	27
Irritabilidade	11	17	17	24
Tosse	6	21	16	25
Prurido	11	22	8	20
Anemia	0	25	0	22
Alterações hematológicas	2	22	4	16

Harvoni® durante 8 semanas. Neste estudo, três pacientes desistiram do tratamento devido efeitos adversos graves ocorridos. Dos três pacientes, um era do grupo que recebeu SOF, LED e RBV durante 8 semanas e os outros dois eram do grupo que recebeu SOF e LED, durante 12 semanas<sup>26</sup>.

## DISCUSSÃO

Com este trabalho pretendeu-se efetuar uma análise das notificações dos efeitos adversos do medicamento Harvoni®, incorporadas na base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas, da EMA. Dada a recente introdução do medicamento no mercado torna-

-se bastante pertinente esta análise. De facto, foram já notificados 2242 casos suspeitos de efeitos adversos associados à toma do medicamento, desde a introdução do Harvoni® e até ao final do mês de junho de 2016, o que é um número bastante apreciável e que permite uma análise mais segura quanto ao perfil de efeitos adversos do fármaco. De acordo com os dados obtidos pela EMA relativamente aos efeitos adversos notificados, verificou-se que 44,2% dos casos notificados foram em pessoas com idade entre os 18 e os 64 anos, seguido de idade não especificada com 28,8%, e dos 65 aos 85 anos com 26,2%. Doentes com mais de 85 anos e entre 12 e 17 foram os menos atingidos pelos efeitos

**Tabela 15.** Efeitos adversos reportados no estudo ION-2. Em cada um dos quatro grupos estão representados o número de pacientes envolvidos, assim como se encontram reportados o número de pacientes correspondente a cada efeito adverso (Afdhal *et al.*, 2014a)

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

adversos. Este facto poderá indicar que nestas faixas etárias existem apenas casos pontuais de doentes com Hepatite C, levando a poucos casos notificados, uma vez que também há poucos doentes em terapêutica com este medicamento. Além disso, não é aconselhável administrar em adolescentes o medicamento. No entanto, é difícil afirmar quais as idades com uma maior percentagem de efeitos adversos, uma vez que a idade não especificada

representa  $\frac{1}{4}$  dos casos notificados. No que diz respeito ao sexo do doente, o sexo masculino apresentou maior número de efeitos adversos notificados. Com estes resultados, poderá haver duas conclusões distintas. Por um lado, há uma maior prevalência de Hepatite C no sexo masculino e, por isso, há um maior número de doentes a efetuar o tratamento em relação ao sexo feminino. Por outro lado, não se pode excluir que

**Tabela 16.** Efeitos adversos reportados no estudo ION-3. Em cada um dos quatro grupos estão representados o número de pacientes envolvidos, assim como se encontram reportados o número de pacientes correspondente a cada efeito adverso (Kowdley *et al.*, 2014)

	<b>SOF-LED 8 semanas (nº = 215)</b>	<b>SOF-LED+RBV 8 semanas (nº = 216)</b>	<b>SOF-LED 12 semanas (nº = 216)</b>
Fadiga	45	75	49
Cefaleia	30	54	33
Náuseas	15	38	24
Insónias	11	26	15
Irritabilidade	3	29	9
Diarreia	15	13	9
Artralgia	9	11	16
Obstipação	9	13	8
Tonturas	6	13	9
Rash	3	19	5
Prurido	2	16	5
Tosse	3	12	7
Anemia	2	17	2
Espasmos musculares	3	11	6
Dispneia	0	11	1
Alterações hematológicas	0	13	2

o sexo masculino tenha uma maior suscetibilidade à ocorrência de efeitos adversos, sendo que seriam necessários ensaios clínicos para confirmar esta questão. Verificou-se que a maioria dos casos foi notificada por profissionais de saúde, representando 89,6% dos casos notificados. Estes números demonstram que os profissionais de saúde apresentam um papel preponderante na farmacovigilância e na segurança do doente. Os profissionais de saúde para

além da notificação à EMA do efeito adverso ocorrido no doente, devem também alertá-lo para a importância da comunicação dos efeitos adversos e sua posterior notificação, para que seja possível reunir o máximo de informação relativamente ao novo medicamento. Todos os dados fornecidos à EMA, quer por parte dos doentes, quer por parte dos profissionais de saúde, são contabilizados e averiguados de modo a decidir a permanência ou não

do Harvoni® no mercado. A decisão de retirada do mercado só acontece quando este deixar de ser seguro para os doentes, e conseqüentemente, o balanço benefício/risco deixar de ser favorável.

As perturbações gerais foram o grupo com um maior número de reporte com 959 casos. De seguida encontra-se o grupo das infeções e infestações com 596 casos, os exames complementares de diagnóstico com 376 casos, os distúrbios gastrointestinais com 370 casos, as doenças do sistema nervoso com 367, as doenças cardíacas com 187, as doenças psiquiátricas com 175 e, por último, as doenças renais e urinárias com 173. Todos os outros órgãos apresentam um número de casos notificados inferiores a 170, não fazendo parte da tabela dos oito grupos mais atingidos.

Avaliando o número de notificações obtidas em função da idade, sexo e profissional de saúde que reporta, observou-se que há fatores que apresentam resultados semelhantes, independentemente do órgão atingido. No que se refere à idade, em todos os órgãos, com exceção do coração, verificou-se que a maioria da idade dos doentes com casos notificados tem entre 18 e 64 anos. De facto, tal como referido anteriormente, não é aconselhável administrar em adolescentes o medicamento. Além disso, o intervalo de idades com maior prevalência de Hepatite C crónica será entre os 18 e 64 anos. Apenas nas doenças cardíacas a idade com maior percentagem de casos foi dos 65 aos 85 anos. Este facto pode justificar-se com a idade avançada dos doentes e, à maior probabilidade de ocorrência de doenças cardíacas nestas idades independentemente da presença de

Hepatite C. Serão necessários mais estudos para averiguar qual será a contribuição da toma do medicamento para a ocorrência desses efeitos cardiovasculares, mas deve-se prestar particular atenção aos efeitos adversos cardiovasculares nos pacientes desta faixa etária. Conclui-se também que apenas há um caso reportado com idade entre os 12 aos 17 anos no grupo das infeções e infestações, o que está de acordo com o facto de o medicamento não ser aconselhado em adolescentes. Quanto ao sexo, também é concordante em todos os grupos patológicos, o sexo masculino ser o mais afetado por efeitos adversos ao Harvoni®, à exceção das doenças do sistema nervoso. Apenas neste grupo, o sexo feminino apresenta um maior número de casos notificados face ao masculino, demonstrando uma forte tendência para o sexo feminino ser o mais afetado em doenças do sistema nervoso. Há que perceber quais as diferenças entre os géneros que explicam o facto de o sexo feminino ser mais afetado por este tipo de efeitos adversos. Para tal, poderão contribuir diferenças no metabolismo do fármaco ou ainda diferenças hormonais entre géneros. O facto de o sexo masculino ser, regra geral, o mais afetado pelos efeitos adversos ao Harvoni® deve-se à existência de um maior número de homens com Hepatite C crónica, como já foi referido anteriormente. Outro facto verificado em todos os grupos, sem exceções, é a importância dos profissionais de saúde na notificação dos efeitos adversos. Nos oito grupos patológicos os profissionais de saúde notificaram a maioria dos efeitos adversos, representando 80 a 90% dos casos notificados.

No que refere aos efeitos adversos notificados, verificou-se que dos 959 casos de notificações do grupo das perturbações gerais, 560 correspondem a ineficácia do fármaco e 68 a falha do tratamento. Outro efeito adverso a ter em conta, é o número de mortes que estão associadas ao tratamento com Harvoni®. Desde a introdução do Harvoni® no mercado até ao final do mês de junho de 2016 foram notificadas 55 mortes. Este facto é preocupante uma vez que dos 959 casos, 55 correspondem à morte provavelmente induzida por um medicamento que era suposto tratar o doente da Hepatite C crónica. Sendo assim, pode concluir-se que dos casos notificados no grupo das perturbações gerais, 560 obtiveram ineficácia do fármaco, 68 falha ao tratamento e 55 morreram, não obtendo claramente uma resposta positiva ao tratamento e não apresentando uma taxa de RVS elevada, como seria de esperar com base nos estudos clínicos ION prévios à colocação do medicamento no mercado. Estes factos vêm mostrar que nem todos os doentes de Hepatite C conseguem beneficiar da toma de Harvoni®, alertando para a necessidade de eleger o adequado tratamento em função do doente. O segundo efeito adverso com um maior número de notificações no grupo das perturbações gerais foi a fadiga, com 85 casos notificados. Este dado vai de encontro com os efeitos adversos notificados nos estudos ION-1, ION-2, ION-3, em que a fadiga era um dos que apresentava maior frequência. Para além da fadiga, astenia com 46 casos e indisposição com 43 foram outros efeitos adversos notificados e que também se encontram

concordantes com os três estudos referenciados anteriormente<sup>24,25,26</sup>. De notar ainda, nas perturbações gerais os 48 casos notificados de interação com outros fármacos, que podem levar a uma interrupção do tratamento.

No grupo das infeções e infestações, Hepatite C é o efeito adverso com um maior número de casos, com 396. Este deve-se a uma ausência de eficácia do tratamento, estando relacionado com os casos de ineficácia ao fármaco, falha ao tratamento e mortes, aumentando assim o número de casos que não obtiveram uma resposta positiva ao tratamento. Outros 10 casos notificaram falha virológica, indicando por isso uma falha à terapia, tal como os casos mencionados anteriormente. Todos os outros efeitos adversos deste grupo como a pneumonia, sepsia, choque séptico, celulite, peritonite bacteriana, infeção no trato urinário, Hepatite B e pielonefrite são inflamações ou infeções. Estes devem ser tratados com a maior brevidade possível, uma vez que são preocupantes e quando não tratadas a tempo podem levar à morte do doente. O profissional de saúde que acompanha o doente com Hepatite C crónica deve informá-lo de todas as precauções a tomar para que este evite, sempre que possível, uma inflamação ou infeção como as mencionadas anteriormente, de modo a não prejudicar o tratamento. No que se refere ao grupo dos exames complementares de diagnóstico, verificou-se que os dois órgãos mais afetados com a terapia são os rins e, como seria de esperar, o fígado. Os valores de creatinina, bilirrubina e filtração glomerular encontram-se fora dos valores normais em alguns casos, pelo que

indicam alterações a nível da função renal. Outros parâmetros alterados como ALT e AST são indicadores de lesão hepática. Para além destes efeitos adversos, 24 casos tiveram teste positivo para o vírus de Hepatite C e 17 apresentaram uma mutação viral, indicando assim, mais uma vez, que nestes doentes não houve uma resposta positiva à terapia. Nos restantes 5 grupos, distúrbios gastrointestinais, doenças do sistema nervoso, doenças cardíacas, doenças psiquiátricas e doenças renais e urinárias, existem muitos efeitos adversos que são comuns a outros fármacos e, na maioria das vezes são efeitos adversos menos problemáticos para o doente, como vómitos, náuseas, diarreia, dor abdominal, dores de cabeça, tonturas, parestesia, tremor, bradicardia, palpitações, insónias, ansiedade, distúrbios do sono, e agitação. No entanto, alguns efeitos adversos que se encontram nestes grupos podem ser graves e originar numa interrupção ou falha da terapia por parte do doente. Dentro destes efeitos estão encefalopatia hepática, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio, paragem cardiorrespiratória, depressão, tendência suicidas, alterações do estado mental, lesão renal aguda, insuficiência renal, falha renal, distúrbio renal, Síndrome de Fanconi, e doença renal crónica. No grupo das perturbações psiquiátricas, 8 dos 175 casos corresponderam a suicídio consumado, podendo aumentar assim o número de mortes relacionadas com o uso do Harvoni®. No que se refere ao grupo das doenças hepatobiliares, todos

os efeitos adversos estão diretamente relacionados com o fígado, ou por uma falha na terapia ou por um agravamento do estado hepático induzido pelo tratamento. Neste grupo, os 30 casos de cirrose hepática, 29 de insuficiência hepática e os 5 de Hepatite indicam uma falha à terapia por parte do doente, continuando assim com uma doença hepática.

Quanto aos ensaios clínicos efetuados que avaliam a eficácia, risco e benefício do Harvoni®, conclui-se que em doentes que apresentem Hepatite C crónica do genótipo 1 e cirrose hepática a melhor terapia é a toma de Harvoni® durante 24 semanas, uma vez que esta apresenta uma maior garantia de obtenção de cura. Em pacientes com cirrose que necessitem de outro tipo de tratamento para obter maiores taxas de RVS, a adição de RBV é uma opção, uma vez que tanto no estudo ION-1, como no ION-2 as taxas de RVS nas 24 semanas com a adição da RBV são de 100%. Assim, verifica-se que nestes doentes a terapia não envolve o IFN, colocando-os livres de qualquer efeito secundário que advém do uso deste. Quanto aos doentes que apresentem Hepatite C crónica no genótipo 1 e que não tenham um diagnóstico de cirrose, a terapia indicada é o uso do Harvoni® durante 8 semanas, uma vez que o estudo ION-3 demonstrou que uma terapia com 12 semanas e com a adição da RBV não se torna vantajosa para o doente, podendo assim encurtar o número de semanas e a ocorrência de efeitos adversos, obtendo-se a mesma eficácia e benefício, tornando a terapêutica menos dispendiosa. Com base nos estudos anteriores, conclui-se que a adição da RBV não apresenta

nenhum benefício, aumentando apenas a toxicidade, uma vez que os efeitos adversos graves notificados nos estudos, como “rash” cutâneo, anemia e alterações hematológicas, aconteceram em maior número em doentes aos quais lhes foi administrada a RBV. Nos estudos ION-1 e ION-2 não ocorreu nenhuma interrupção de tratamento, durante os ensaios clínicos. Já no estudo ION-3, três doentes interromperam o tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos graves, representando assim uma minoria de doentes que interrompeu o tratamento devido aos efeitos adversos.

Sendo assim, segundo os dados dos três ensaios clínicos referenciados anteriormente, as taxas de RVS foram elevadas quer numa terapia com Harvoni® durante 8, 12 ou 24 semanas, ou numa terapia com RBV em cirróticos durante 12 ou 24 semanas, com efeitos adversos menores, dado que os notificados foram relativamente comuns ocorrendo apenas interrupção do tratamento em três pacientes. No entanto, existem diversos parâmetros que não são concordantes entre estes estudos e os dados fornecidos pela farmacovigilância após o fármaco se encontrar no mercado e registado na base de dados da EMA. Segundo os estudos e, como já referido, a grande maioria dos pacientes apresentou taxas de RVS elevadas, associado a efeitos adversos comuns e de fácil resolução. Já nos dados fornecidos pela EMA, verifica-se um elevado número de casos de insucesso com esta terapêutica, assim como diversos efeitos adversos graves que, eventualmente, podem levar à interrupção do tratamento, ao agravamento do estado de saúde do

doente ou mesmo à morte do mesmo. São ainda de referir as 55 mortes reportadas aos centros de farmacovigilância. Esta discrepância entre os estudos e os dados da EMA pode dever-se a dois aspetos distintos. O primeiro está relacionado com os doentes que são seleccionados e incluídos nos ensaios clínicos. No estudo ION-1, dos 865 doentes com Hepatite C genótipo 1 escolhidos aleatoriamente, 16% têm cirrose, 12% são de raça negra e 67% apresentam Hepatite C genótipo 1a. Neste estudo, todos os pacientes apresentam uma idade superior a 18 anos, não tinham recebido nenhum tratamento anterior, e eram dos Estados Unidos e Europa<sup>24</sup>. Quanto ao ION-2, dos 440 doentes escolhidos aleatoriamente, 20% tem cirrose e 79% apresenta Hepatite C genótipo 1a. No que refere aos critérios de inclusão dos doentes no estudo, todos os doentes são dos Estados Unidos, têm uma idade superior a 18 anos, apresentam infeção de Hepatite C genótipo 1 e já tinham falhado um tratamento anterior com Peginterferão, RBV e um inibidor da protease<sup>25</sup>. O último estudo, ION-3, envolveu 647 doentes dos Estados Unidos, escolhidos aleatoriamente, com Hepatite C genótipo 1, sem cirrose, e que não tinham sido submetidos a um tratamento prévio. Neste, 80% apresenta Hepatite C genótipo 1a, 19% é de raça negra e 6% é hispânico<sup>26</sup>. Com estes dados verificou-se que a grande maioria dos pacientes envolvidos nestes ensaios clínicos são dos Estados Unidos e de raça branca. Assim, estes estudos não abrangem todas as etnias, para além de não ser possível afirmar se os mesmos abrangem todas as faixas etárias, uma vez que apenas se referem a uma idade

superior a 18 anos. Além disso, por norma, estes estudos excluem doentes com outras patologias, como outras infeções e o estudo ION-1 e 3, apenas inclui doentes que não tinham sido submetidos a um tratamento prévio, evitando assim potenciais interações medicamentosas. O segundo aspeto de discrepância está relacionado com a falta de alguns dados dos doentes tratados com o medicamento na base de dados da EMA. Estes apenas fornecem dados relativos a cidadãos da zona de influência da EMA, agrupados de acordo com o seu sexo e idade. Deste modo, não é possível determinar qual o genótipo da infeção do doente, a sua etnia ou a eventual presença de outras patologias, hepáticas (como a cirrose) ou de cariz diferente. O conhecimento destes fatores é relevante, dado que condicionam, diretamente, a resposta ao fármaco.

## **CONCLUSÃO**

Para os doentes com Hepatite C crónica do genótipo 1, 4, 5 e 6, a terapia com Harvoni® durante 8 semanas constituiu uma nova esperança e revolucionou a terapia já existente para estes doentes. O tratamento com este novo antiviral apresenta uma segurança e eficácia que não tinha sido verificada até à data com os outros AAD. Este apresenta poucas interações medicamentosas, uma duração mais curta de tratamento e uma dose oral fixa que leva a uma maior adesão ao tratamento por parte dos doentes.

Porém, depois de analisar cuidadosamente os dados fornecidos pela EMA, verifica-se que estes não corroboram, em parte, as conclusões obtidas pelos ensaios clínicos prévios à introdução

no mercado. Segundo os dados da EMA, existem diversos efeitos adversos graves que podem levar à interrupção do tratamento, e encontram-se reportadas mortes a quando da terapêutica com o medicamento. É também de salientar a ocorrência de falhas ao tratamento verificadas em alguns doentes, que sugerem a falta de eficácia do Harvoni®. No entanto, segundo os ensaios clínicos, os efeitos adversos mais notificados são relativamente comuns a outros fármacos, tais como fadiga, cefaleia, náuseas e insónias. Nestes ensaios, os efeitos adversos graves que ocorreram foram alterações hematológicas e anemia. Em nenhum dos ensaios clínicos se associou a morte de um doente à administração do fármaco.

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

## **Agradecimentos**

Trabalho financiado por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto UID/Multi/04546/2013.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Nawaz A, Zaidi S, Usmanghani K, Ahmad I. Concise review on the

- insight of hepatitis C. *Journal of Talibah University Medical Sciences*. 2015; 10:132-139.
2. Organização Mundial de Saúde. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. [Consultado em 02/12/2015].
3. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, et al. O impacto da hepatite c em Portugal. *Jornal Português da Gastreenterologia*. 2014; 21:44-54.
4. Martins, T., Narciso-Schiavon, J.L., Schiavon, L.L. (2011). Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), pp. 105-110.
5. Alter M. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13:2436-2441.
6. Dubuisson J, Cosset F. Virology and cell biology of the hepatitis c virus life cycle-na update. *Journal of Hepatology*. 2014; 61:S3-S13.
7. Valente C, Fernandes C, Trindade L. Hepatite C aguda no profissional de saúde - revisão a propósito de um caso clínico. *Jornal Português de Gastreenterologia*. 2010; 17:255-261.
8. Westbrook R, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014; 61: S58-568.
9. McHutchison J, Bacon B. Chronic Hepatitis C: Na Age Wave of Disease Burden. *The American Journal of Managed Care*. 2005; 11:S286-S295.
10. Lok A, Gardiner D, Lawitz E, Martorell C, Everson G, Ghalib R, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366:216-224.
11. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17:107-115.
12. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis c virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 61:S45-S57.
13. Brass V, Moradpour D, Blum H. Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; 3:29-34.
14. Lindenbach B, Evans M, Syder A, Wölk B, Tellinghuisen T, Liu C, et al. Complete Replication of Hepatitis C Virus in Cell Culture. *Science*. 2005; 309:623-626.
15. Budkowska A. Mechanism of Cell Infection with Hepatitis C Virus (HCV) – a New Paradigm in Virus-Cell Interaction. *Polish Journal of Microbiology*. 2009; 58:93-98.
16. Kagawa T, Keeffe E. Long-Term Effects of Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatitis Research and Treatment*. 2010; 1-9.
17. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39:1147-1171.
18. Hodge R. Meeting report: 28th International Conference on Antiviral Research in Rome, Italy. *Antiviral Research*. 2015; 123:172-187.
19. Pawlotsky J. New Hepatitis C Treatment: The toolbox, Strategies, and Challenges. *Gastroenterology*. 2014; 146:1176-1192.
20. HARVONI. [Em linha]. [Consultado

em 10/04/2016]. Disponível em <<http://www.harvoni.com>>.

21. Lin M, Chung R. Recent FDA Approval of Sofosbuvir and Simeprevir Implications of Current HCV Treatment. *Clinical Liver Disease*. 2014; 3:65-68.

22. Gilead Sciences International Ltd. Harvoni: Resumo das características do Medicamento. Agência Europeia do Medicamento. 2014

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

24. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier

M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV genotype 1 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2014;1-10.

25. Afdhal N, Reddy K, Nelson D, Lawitz E, Gordon S, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370:1483-1493.

26. Kowdley K, Gordon S, Reddy R, Rossaro L, Bernstein D, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 1-10.