



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: IMUNOLOGIA

Bolsista: Suamy Rabelo Rocha da Costa – Graduanda do 9º período

Orientada por: Prof. Dr. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos

A UTILIZAÇÃO DO SOFOSBUVIR NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Hepatite C consiste em uma infecção viral pelo vírus da hepatite C (HCV), caracterizada pela inflamação do fígado, com o aparecimento de sintomas como icterícia, febre, náuseas, dor abdominal e urina e fezes escurecidas. Essa inflamação ocorre na maioria das pessoas que adquire o vírus e, dependendo da intensidade e tempo de duração, pode levar a cirrose e câncer. Ao contrário dos demais vírus que causam hepatite, o vírus da hepatite C não gera uma resposta imunológica adequada no organismo, o que faz com que a infecção aguda seja menos sintomática, mas também com que a maioria das pessoas que se infectam se tornem portadores de hepatite crônica, com suas consequências em longo prazo (CALCAGNO, 2013).

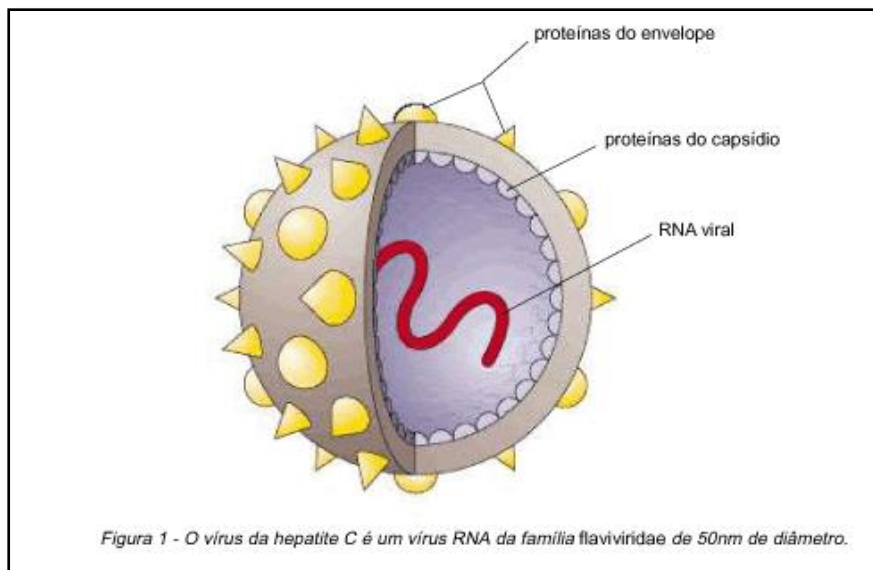
A hepatite C é um problema de saúde pública global, acometendo aproximadamente 3% da população mundial, e destas, 70 milhões de pessoas são portadores de hepatite C crônica. É atualmente a principal causa de transplante hepático em países desenvolvidos e responsável por 60% das hepatopatias crônicas. No Brasil, em doadores de sangue, a incidência da

hepatite C é de cerca de 1,2%, com diferenças regionais, sendo a Região Norte a primeira da lista (OLIVER, 2013; BRASIL,2018; WHO,2018).

Diferentemente das hepatites A e B, a maioria das pessoas que adquirem a hepatite C desenvolvem doença crônica (silenciosa) e lenta, sendo que a maioria (90%) é assintomática ou apresenta sintomas muito inespecíficos, como letargia, dores musculares e articulares, cansaço, náuseas ou desconforto no hipocôndrio direito. Assim, o diagnóstico só costuma ser realizado através de exames para doação de sangue, exames de rotina ou quando sintomas de doença hepática surgem, já na fase avançada de cirrose (SOUSA, 2015).

A transmissão da hepatite C ocorre após o contato com sangue contaminado. Apesar de relatos recentes mostrando a presença do vírus em outras secreções (leite, saliva, urina e esperma), a quantidade do vírus parece ser pequena demais para causar infecção e não há dados que sugiram transmissão por essas vias. O vírus da hepatite C chega a sobreviver de 16 horas em ambientes externos e os grupos de maior risco incluem receptores de sangue, usuários de drogas endovenosas, pacientes em hemodiálise e trabalhadores da área de saúde (VIANNA et al, 2013).

A hepatite C é causada por um vírus tipo RNA (as informações genéticas são codificadas em RNA - no hospedeiro, este RNA em forma de fita + é copiado para forma de fita -, que é utilizado como "molde" para a produção de novos vírus) (figura 1). O vírus da hepatite C é membro da família *Flaviviridae*, a mesma da dengue e da febre amarela e existem variações deste vírus, sendo 6 as mais importantes (1 a 6), sendo que estes estão subdivididos em mais de 50 subtipos (1a, 1b, 2a, etc). Os genótipos chegam a apresentar 30 a 50% de diferença no seu RNA. Esta divisão é importante porque cada subtipo tem características próprias de agressividade e resposta ao tratamento. Genótipos 1 e 4 tem maior resistência ao tratamento com interferon que os 2 e 3. Variações podem "enganar" o sistema imunológico e dificultar muito a produção de vacinas, entre outras complicações (BARROS, 2012).



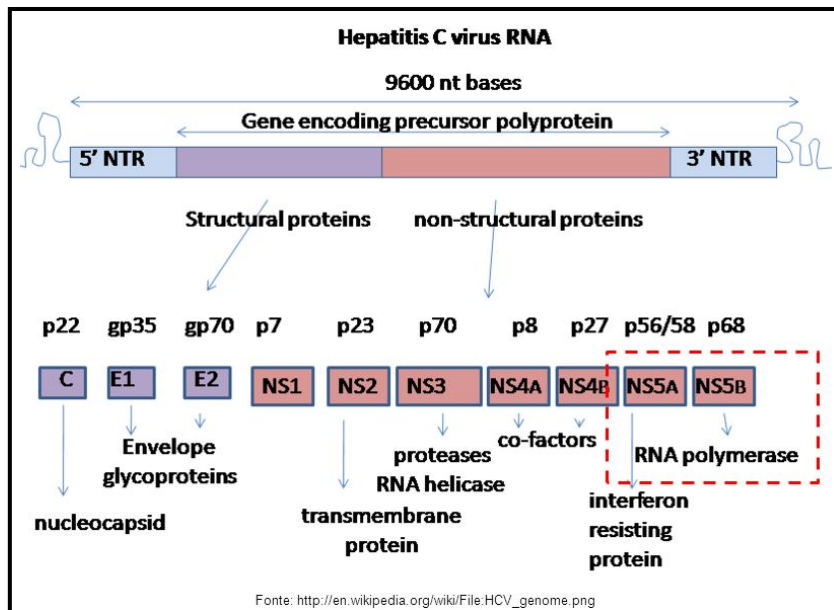
Quanto a patogenicidade da Hepatite C ainda não é bem elucidada, no entanto acredita-se que as lesões hepáticas se relacionam a uma resposta imunológica. Após o vírus se instalar no organismo, os macrófagos irão fagocitá-lo e posteriormente apresentá-lo aos linfócitos. Após o reconhecimento pelos linfócitos, irá ocorrer uma diferenciação em linfócito Th1 e Th2. Enquanto as células Th1 secretam interleucina 2 e interferon gama estimulando a resposta anti-viral do hospedeiro, as células Th2 produzem interleucinas 4 e 10, que estimulam a formação de anticorpos. A longa evolução da doença, a concomitância de elevada carga viral, as alterações constituem dados clínicos ao efeito citopático direto do VHC. Fatores hormonais e genéticos e de faixa etária, podem estar relacionados a patogênese da hepatite pelo VHC, acometendo com prevalência indivíduos do sexo masculino e indivíduos com idade superior a 40 anos. Outro importante fator, variável independente no prognóstico evolutivo da fibrose hepática, é o consumo alcoólico (STRAUSS,2001).

Geralmente a hepatite C é assintomática, porém, algumas situações, porém, pode ocorrer uma forma aguda da enfermidade, provocando os seguintes sintomas: mal-estar, vômitos, náuseas, pele e mucosas de cor amarelada (icterícia), perda de peso e fadiga. Em geral, a maioria dos portadores só percebe que está doente anos após o contato com o vírus, quando apresenta um quadro grave de hepatite crônica com risco de desenvolver complicações, como cirrose, câncer no fígado e insuficiência hepática (CALCAGNO, 2013).

O principal método diagnóstico para a hepatite C continua sendo a sorologia para anti-HCV pelo método ELISA, sendo que a terceira geração deste exame, o ELISA III, tem sensibilidade e especificidades superiores a 95% (com valor preditivo positivo superior a 95%). Após a infecção, o exame torna-se positivo em aproximadamente 50 dias. (REIS, 2012).

Em maio de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) registrou o primeiro medicamento genérico sofosbuvir, um antiviral de ação direta, que atua como inibidor da polimerase NS5B, uma enzima essencial para a multiplicação do vírus HCV. O sofosbuvir é indicado para o tratamento de infecções de hepatite C crônica (HCC) como um componente da combinação do regime de tratamento antiviral ou co-infecção por HCV / HIV-1, e se apresenta na forma de comprimido na dose de 400 mg. O regime e a duração do tratamento são dependentes tanto do genótipo viral como da população de pacientes e a monoterapia deste não é recomendada. Este medicamento é capaz de curar a hepatite C em cerca de 95% dos casos, portanto muito mais eficaz do que os medicamentos existentes até 2014, cujas eficiências das terapias chegavam em cerca de 50% dos casos tratados (BOURLIÈRE et al, 2017; OLIVEIRA, SILVEIRA, 2018).

O sofosbuvir é um análogo do nucleotídeo inibidor da polimerase NS5B do vírus da hepatite C (HCV), um pró-fármaco que é submetido ao metabolismo intracelular para formar o trifosfato análogo de uridina farmacologicamente ativo (GS-461203), o qual pode ser incorporado ao RNA do HCV pela polimerase NS5B e atua como um finalizador de cadeia. O GS- 461203 inibe a atividade de polimerase do NS5B recombinante do HCV genótipos, inibindo dessa forma a replicação viral do HCV. Dentre as reações adversas observadas no uso do Sofosbuvir, estão: cefaleia, náuseas, bradicardia grave quando administrado concomitantemente com amiodarona e outro agente antiviral direto contra o vírus da hepatite C, teratogenicidade (ANVISA, 2015; MEDSCAPE, 2018).



https://images.slideplayer.com.br/46/11707400/slides/slide_37.jpg

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVARES-DA-SILVA, M. R; SANTOS, D. C. A; BONFANTI, L. A; SCHACHER, J. W; COMUNELLO F. Caracterização do polimorfismo do gene IL28B em pacientes com hepatite C no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista de Ciências da Saúde da UFRGS**. Porto Alegre, 2014.

BARROS, H. L. S; BRITO, Z.C; AGUIAR, A. A; MEDEIROS, M. M; NETO, A. C. M; MEDEIROS, F. J. V; DANTAS, A. A. H. Carcinoma hepatocelular fibrolamelar avançado: um relato de caso com resposta parcial ao tratamento com gemox. **Anais da XI semana brasileira do aparelho digestivo**, v.31, n.1, p.28-47, 2012.

BOURLIÈRE, M., GORDON, S.C., FLAMM, S.L., COOPER, C.L., RAMJI, A., TONG, M. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. **Revista de medicina**, v.376, n.22, p.2134-2146, 2017.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova novo genérico para tratamento da hepatite C**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rss/lasset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4442240>. Acesso em: 20/04/2019.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. **Bulário eletrônico**. Brasília, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=6041472015&pidanexo=2729359> Acesso em: 21/04/2019.

CALCAGNO, N. G. S; FOUCHY, M. F; PORTO, A. R; SOUSA, A. S; QUADROS, L. C. M. Enfermagem na redução de danos: prevenção e Educação em saúde de hepatites b e c para manicures e Pedicures. **Revista Brasileira de Enfermagem**. São Paulo, 2013.

MEDSCAPE. Sofosbuvir.Disponível em: <<https://reference.medscape.com/drug/sovaldi-sofosbuvir-999890#4>> Acesso em:21/04/2018.

OLIVEIRA. A. G., SILVEIRA, D. Medicamento para tratamento da hepatite C: da aprovação do medicamento genérico Sofosbuvir pela Anvisa às dificuldades sociais e comerciais. **Revista de Ciências Farmacêuticas INFARMA**, v.30, n.3, p. 143-145, 2018.

OLIVER, J.C; PRADO, C.G; OLIVEIRA, C. C; ALVARENGA, D. J; COSTA, D. R. S. A; GERMANO, J. L; NERY, J. M; NERY, J. O; FERREIRA, J. N; SELICANI, L.F; SOUZA, L. R. A; ROSA, L. M; MONTEIRO, L. O; SIQUEIRA, N. G; VEIGA, S. M. O. M. Hepatite C: prevenção e diagnóstico. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**. v. 11, n. 1 , 2013.

SOUSA, T. C. Perfil dos doadores de córneas com hepatites virais B e C no Distrito Federal, 2004–2013. **Revista de Saúde Pública**. Brasília, 2015.

STRAUSS,E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, n. 1, p. 69-82,2001.

VIANNA, C. M. M; MOSEGUI, G. B. G; SILVA, F. V. C; PEREGRINO, A. A. F; RODRIGUES, M. P. S; JARDIM, F. N. Avaliação Econômica do Interferon Peguilado Alfa 2a em Combinação com a Ribavirina para o Tratamento da Infecção Pelo Genótipo 1 da Hepatite Crônica C: Comparação do Tratamento por 48 Semanas e Terapia Estendida. **Revista Brasileira de Saúde Pública**, v. 2, n.3,p.342-346, 2013.

WHO. Hepatitis C. World Health Organization. **Hepatitis C**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 20/04/2019.