



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir nos portadores de hepatite C crônica: revisão sistemática

Aline Rezende Gomes

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Gomes, Aline Rezende

G467 Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir em portadores de hepatite C crônica : revisão sistemática/ Aline Rezende Gomes. Salvador: AR Gomes, 2015.

VIII, 34p.

Professora orientadora: Áurea Angélica Paste.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia(FMB), da Universidade Federal da Bahia.

1. Hepatite C. 2. Telaprevir. 3. Boceprevir. I. Paste, Áurea Angélica. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.36-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir nos portadores de hepatite C crônica: revisão sistemática

Aline Rezende Gomes

Professor orientador: **Áurea Angélica Paste**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir em portadores de hepatite C crônica: revisão sistemática*, de **Aline Rezende Gomes**.

Professora orientadora: **Áurea Angélica Paste**

COMISSÃO REVISORA:

- **Áurea Angélica Paste** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Jacy Amaral Freire de Andrade**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Nilse Nelia Querino Santos**, Professora do Departamento de Bio-interação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Vinicius Pinto Costa Rocha**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

*“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”*
(Cora Coralina)

Aos Meus Pais, **Maria Gilsa Rezende** e
Joady Fonseca Gomes, pelo apoio
constante e por sempre acreditarem em
mim.

EQUIPE

- Aline Rezende Gomes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: alinne_rezende@hotmail.com;
- Professora orientadora: Áurea Angélica Paste. Correio-e: aureapaste@hotmail.com.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Áurea Angélica Paste**, pelo acolhimento e orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.
- ◆ À minha Colega **Priscila Neri Lacerda**, pela colaboração no desenvolvimento do trabalho e apoio nos momentos de dificuldade.
- ◆ Às Doutoradas **Jacy Amaral Freire de Andrade** e **Nilse Nelia Querino Santos**, e ao Doutorando **Vinicius Pinto Costa Rocha**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela colaboração no aprimoramento deste trabalho. Meus agradecimentos pela disponibilidade.

SUMÁRIO

I. RESUMO	2
II. OBJETIVOS	3
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
IV. REVISÃO DE LITERATURA	6
IV.1. Hepatite C	6
IV.2. Tratamento convencional	8
IV.3. Telaprevir e Boceprevir	9
V. METODOLOGIA	12
VI. RESULTADOS	15
VII. DISCUSSÃO	26
VIII. CONCLUSÕES	29
IX. SUMMARY	30
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

I. RESUMO

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM TELAPREVIR E BOCEPREVIR NOS PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução: A infecção por hepatite C tem alta prevalência, sendo estimado que uma porcentagem de 3% da população mundial é portadora desta infecção. O boceprevir e telaprevir quando associados ao interferon e à ribavirina em tripla terapia, aumentam o índice de pacientes com resposta virológica sustentada. Apesar do melhor desfecho com o uso destas drogas, elas aumentam a frequência de efeitos adversos e apresentam inúmeras interações medicamentosas. **Objetivo:** Analisar as interações de medicamentos com telaprevir ou boceprevir em pacientes portadores de hepatite crônica C. **Metodologia:** Revisão sistemática, com busca hierarquizada e sistematizada de artigos publicados entre os anos de 2011 e 2014 no banco de dados PUBMED. **Resultados:** Foram identificados 136 artigos, sendo 25 deles incluídos no estudo para a leitura completa, de acordo com critérios de inclusão. Dois artigos estavam indisponíveis e, então, foram analisados um total de 23 (56,5% ensaio clínico, 26,1% relato de caso e 17,4% *coorte*). Em 82,6% dos artigos observaram-se interações medicamentosas (47,8% com boceprevir e 56,5% com telaprevir). O principal mecanismo de interação foi através do CYP3A4. 30,4% dos artigos analisaram as interações com imunossupressores e 30,4% com drogas anti-HIV. Efeitos adversos foram identificados em 18 (78,3%) artigos. **Discussão:** O telaprevir e o boceprevir são metabolizados pelo CYP3A e ao mesmo tempo inibem esta enzima. Aproximadamente 60% dos medicamentos são metabolizados pelo CYP3A. Verificou-se em 82,6% dos artigos alguma evidência de interação medicamentosa e em 100% destes o mecanismo foi através desta enzima. Os imunossupressores (30,4%) e as drogas anti-HIV(30,4%) foram as classes mais estudadas, por serem drogas comumente utilizadas em pacientes transplantados ou co-infectados. Em 78,3% dos artigos os pacientes apresentaram efeitos adversos, os quais seriam explicados pelas interações farmacodinâmicas. Interações medicamentosas que aumentam os níveis dos inibidores de protease aumentam o risco de efeitos adversos. **Conclusões:** Este estudo ratificou as inúmeras interações medicamentosas do telaprevir e boceprevir com vários fármacos, devido ao seu mecanismo de ação em uma das isoformas do CYP450. Há, entretanto, o uso seguro dos inibidores de protease com algumas drogas, o que ajuda a direcionar o médico na condução desses pacientes que apresentam comorbidades e muitos efeitos adversos.

Palavras chave: 1 Hepatite C; 2 Telaprevir; 3 Boceprevir.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar as interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir em pacientes com hepatite C crônica.

SECUNDÁRIOS

1. Identificar os medicamentos que apresentam interação com telaprevir ou boceprevir.
2. Identificar os medicamentos que apresentam toxicidade aumentada pela interação com telaprevir ou boceprevir e em quais se observa redução da eficácia.
3. Descrever os principais efeitos adversos resultantes das combinações do telaprevir ou boceprevir com os demais medicamentos.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os novos agentes de ação direta, boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), foram aprovados para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) genótipo 1 nos Estados Unidos e na Europa em 2011. No Brasil, a aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também ocorreu neste mesmo ano. Desde então, alguns estudos e experiências clínicas têm sido desenvolvidos e observados no intuito de verificar sua real eficácia e potenciais riscos. Sabe-se que os inibidores de protease (telaprevir e boceprevir), devido à sua via de metabolização, têm o potencial para interagir com muitas outras drogas que se utilizam da mesma via¹.

As interações medicamentosas trazem consequências importantes para um bom funcionamento das drogas¹. Em alguns casos, uma droga aumenta a toxicidade da outra e em outros diminui a sua eficácia¹. Além disso, drogas com índice terapêutico estreito merecem atenção em relação a este tema, pois podem ter grandes implicações clínicas¹. Em se tratando do telaprevir e do boceprevir que agem como fortes inibidores da enzima CYP3A, temos que as interações são inúmeras, visto que boa parte das drogas são metabolizadas por esta enzima¹. Além disso, existe uma gama de medicamentos que são substratos ou sofrem metabolização da glicoproteína P, para a qual o telaprevir e boceprevir são substratos e agem como inibidores¹. Os inibidores de protease sofrem interações com um grande número de drogas, alterando os efeitos de anti-retrovirais, imunossupressores, inibidores da HMG CoA redutase e contraceptivos orais, por exemplo². Algumas classes desses medicamentos já possuem estudos bem conduzidos demonstrando suas interações, já outras possuem apenas conclusões baseadas em sua farmacocinética.

As interações medicamentosas também são responsáveis pelo grande número de eventos adversos decorrentes do tratamento para hepatite crônica C, fazendo-se necessário o conhecimento destas interações para o ajuste de doses, evitando, assim, consequências maléficas para os pacientes e facilitando a adesão terapêutica.

O telaprevir ou boceprevir junto a interferon e ribavirina representam o tratamento padrão da hepatite C (HCV) crônica genótipo 1 atualmente. Este tratamento tem aumentado o número de pacientes com resposta virológica sustentada (não detecção do HCV seis meses após o término do tratamento), mas apresentam muitas interações

com outros medicamentos, o que pode diminuir sua eficácia¹. O manejo deste tratamento na população em uso tornou-se um grande desafio, visto que a manutenção das concentrações de determinadas drogas é muitas vezes a chave para o sucesso do tratamento¹. Percebendo-se a escassez da literatura neste tema, este estudo torna-se relevante, visando à verificação dessas interações.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC), um dos principais responsáveis pelas hepatites crônicas, cirrose e carcinoma hepático e a principal causa de transplante de fígado, pertence à família Flaviviridae^{3,4} ao gênero Hepacivirus, sendo a espécie *Hepatitis C* vírus³. É um vírus envelopado de constituição lipoproteica³. O genoma é composto de um RNA de fita simples e de polaridade positiva, com aproximadamente 9,6 Kb^{3,4}. O virion é composto pela proteína C do *core*, as proteínas E1 e E2 do envelope e por proteínas não estruturais (NS)^{3,4}. O genoma do vírus é utilizado para sua classificação em genótipos e subtipos^{3,4}. Até o momento foram distinguidos 6 genótipos principais^{3,4}. O VHC entra no hepatócito do hospedeiro por um processo chamado de endocitose mediado por receptor⁵. Ao entrar, libera sua fita de RNA simples que sofrerá tradução, produzindo uma poliproteína⁵. Esta poliproteína sofrerá a ação de proteases para a formação de proteínas estruturais e não estruturais⁵. As estruturais são responsáveis pela montagem da partícula viral e as não estruturais pela replicação⁵.

A transmissão por via transfusional sofreu um declínio após o ano de 1993, quando tornaram-se obrigatórios os testes sorológicos no sangue de possíveis doadores^{3,4,6}. Portanto, indivíduos que receberam transfusão antes deste período são considerados de risco^{3,4,6}. Entretanto, existem outras vias de transmissão, de grande importância atualmente, como através de objetos perfuro-cortantes e a transmissão sexual^{3,4,6}. Temos, ainda, a transmissão vertical que é menos importante se comparada à hepatite B^{3,4,6}. O período de incubação da doença é bastante variável, com uma média de 7 a 8 semanas, sendo que a maioria dos pacientes evolui de forma assintomática, contribuindo, deste modo, para a disseminação da doença^{3,4}. A maioria dos casos de hepatite C evolui para a cronificação da doença^{3,4}.

O VHC sofre intensas mutações e isto é um dos fatores responsáveis pelo escape deste vírus à resposta do hospedeiro³. Além disso, acredita-se que o mecanismo de lesão hepática envolve uma destruição dos hepatócitos infectados, ou seja, uma resposta citopática do sistema imune e, ainda, uma desregulação do equilíbrio entre a resposta Th1 e Th2³. Outros fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro também têm sido levados em consideração³. Em relação ao hospedeiro é possível considerar co-infecções, grau de imunocompetência, consumo de bebida alcoólica, idade e sexo³.

A hepatite aguda apresenta um quadro bastante variável, desde uma apresentação assintomática até uma evolução fulminante⁷. Na apresentação clássica são distinguidas 3 fases principais: o período de incubação, a fase pré-ictérica e a fase ictérica⁷. Na fase pré-ictérica surgem sintomas como fadiga, dor no hipocôndrio direito, náuseas e falta de apetite⁷. Na fase ictérica, as manifestações incluem colúria, acolia fecal, icterícia, prurido, piora dos sintomas da fase pré-ictérica, podendo ocorrer perda ponderal, anorexia e disgeusia⁷. A hepatite aguda pode ter um caráter autolimitante, sofrer recidivas ou evoluir para a cronicidade⁷. Em média, 60% a 85% dos casos evoluem para a cronificação, sendo que 20% podem desenvolver cirrose e 1% a 5% carcinoma hepatocelular⁶. Na hepatite crônica, os sintomas normalmente são inespecíficos, variando se há presença ou não de cirrose, e incluindo em alguns casos os mesmos sintomas da hepatite aguda⁷. As manifestações extra-hepáticas mais comuns incluem crioglobulinemia, glomerulonefrite e porfiria cutânea tardia⁴.

A maioria dos casos notificados de hepatite C no período de 1999 a 2011 foram nas regiões Sul e Sudeste⁸. A proporção do número de notificações entre homens e mulheres vem declinando, sendo de 2,0 em 1999 e de 1,4 em 2010⁸. Em 2010, foi observada uma maior taxa de detecção após os 40 anos de idade⁸. Em relação à raça, tivemos neste mesmo ano uma maior prevalência na raça branca⁸. Quanto à fonte de infecção, ainda se tem pouca confiabilidade nos dados, devido à falta de preenchimento deste campo nas fichas de notificação⁸. A forma clínica predominante é a crônica⁸. O genótipo 1 é o mais notificado, apesar dos poucos campos preenchidos⁸. A maioria dos casos notificados na região Nordeste é do estado da Bahia⁸.

A avaliação diagnóstica da hepatite C crônica começa com um teste para detecção de anticorpos^{3,9}. Este pode ser realizado através do teste imunoenzimático (ELISA, do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), no qual é feita a detecção do anticorpo anti-HCV^{3,9}. Em caso de dúvidas, como em pacientes de baixo risco, é possível ser feito testes confirmatórios como o Imunoblot^{3,9}. Um teste de anticorpos positivo ou indeterminado deve ser seguido por testes de biologia molecular para detecção do HCV-RNA que têm sido cada vez mais usados para a detecção precoce da infecção e para determinação e acompanhamento do tratamento^{3,9}. Se o HCV-RNA é detectado, o diagnóstico de infecção por HCV é confirmado⁶. Testes de genotipagem são recomendados para a condução do tratamento após o diagnóstico⁶. Outros exames laboratoriais também podem ser realizados para avaliação do funcionamento hepático, como aminotransferases, bilirrubinas, proteínas séricas, fosfatase alcalina, gama GT,

tempo de protrombina, alfafetoproteína e hemograma⁶. Os testes histológicos, como a biópsia hepática, também são recomendados para a determinação do nível de fibrose e inflamação, confirmando, assim, o diagnóstico e conduzindo o tratamento^{3,9}. Apesar da biópsia hepática ter sido considerada o padrão-ouro para estadiar fibrose hepática, esta é uma técnica invasiva, sujeita a erros e variabilidade entre observadores¹⁰. Este fato propiciou o surgimento de novas técnicas de avaliação de fibrose, com as vantagens de não serem invasivas e permitirem uma interpretação mais objetiva, entretanto mostram baixa precisão nos estágios intermediários de fibrose¹⁰. As técnicas de imagem como a elastografia hepática transitória (FibroScan®) merece destaque, medindo a rigidez do fígado através de ondas elásticas e ultra-sons de baixa frequência¹⁰.

IV.2. Tratamento convencional

O tratamento da hepatite C tem por objetivo conter a replicação do vírus, diminuindo assim a lesão hepática³. O tratamento convencional para hepatite C envolve duas drogas: interferon e ribavirina³. Estas drogas apresentam baixo índice de alcance da resposta virológica sustentada^{3,5} que é definida como a não detecção do HCV seis meses após o término do tratamento^{5,9,2,11}. O interferon tem um papel na resposta imune inata e adaptativa antiviral, mas não age diretamente sobre o vírus ou complexo de replicação, ele age induzindo genes estimulados pelo interferon que estabelecem um estado antiviral dentro da célula, através da ligação a receptores e ativação de cascatas de sinalização¹². Já a ribavirina age diretamente na replicação do HCV-RNA, através da inibição da polimerase viral, imunomodulação (converte resposta Th2 em resposta Th1), depleção de GTP (trifosfato de guanósina), além de mutagênese que resulta na redução da infectividade do vírion¹². O interferon e a ribavirina apresentam efeitos colaterais importantes e são usados por um tempo prolongado³. O tempo de tratamento é determinado pelo genótipo e pela resposta virológica ao mesmo⁹. Pacientes com hepatite aguda têm recomendação de tratar, embora não haja consenso quanto ao esquema terapêutico^{3,6}, podendo ser monoterapia com interferon ou terapia dupla com interferon e ribavirina⁶. Antes de iniciar o tratamento é necessário um exame e anamnese completos para a identificação de fatores que contra-indicam o tratamento, principalmente se levado em conta os efeitos colaterais das drogas⁹.

Os efeitos colaterais do uso do interferon incluem sintomas gripais, neutropenia, plaquetopenia, anemia leve, alterações gastrointestinais, sintomas neuropsiquiátricos, alterações endócrinas e imunológicas, com destaque para o diabetes, alterações dermatológicas e alterações menos frequentes em outros sistemas como cardiovascular, renal, auditivo, oftalmológico e pulmonar^{3,6,9}. Existem dois tipos mais comuns de interferon utilizados na prática clínica: α 2a e o α 2b que correspondem em termos de eficácia³. Existe ainda o interferon peguilado que apresenta uma meia-vida maior e permite que as injeções sejam dadas semanalmente^{3,13}.

Os efeitos colaterais da ribavirina incluem anemia hemolítica dose-dependente, alterações cardiovasculares devido à anemia, efeitos teratogênicos em casos de gravidez e outros sintomas inespecíficos, como fadiga, cefaleia, insônia, tosse, prurido, faringite, congestão nasal, vertigem e depressão^{3,6}. Além de que deve ser usada com cuidado em pacientes com insuficiência renal, já que esta droga é excretada pelos rins⁹. A ribavirina e o interferon não sofrem metabolização hepática e não interferem na metabolização de outras drogas por esta via¹³. Estas drogas são imunomoduladoras além de antivirais³.

Dentre os fatores preditivos de uma melhor resposta virológica encontramos: sexo feminino, indivíduos mais jovens (<40 anos) e ausência de cirrose^{3,9}. O consumo de bebidas alcóolicas, assim como co-infecções, o subtipo 1b e carga viral elevada são fatores de um prognóstico ruim^{3,9}.

IV.3. Telaprevir e Boceprevir

Telaprevir e boceprevir atuam inibindo a enzima serina protease NS3 do HCV, impedindo a replicação do vírus^{2,14}, já que esta enzima atua no processo pós-transcricional de proteínas importantes para a replicação⁸. Além disso atuam inibindo um cofator importante neste processo: NS4A⁸. Boceprevir e telaprevir são substratos da enzima CYP3A e ao mesmo tempo potentes inibidores desta enzima^{2,13}.

O boceprevir consiste em cápsulas de 200mg, sendo a dose recomendada de 800mg, por via oral, em intervalos de 8 horas, ou seja, 12 comprimidos por dia^{1,5,14}. Seu uso é iniciado após 4 semanas de terapia com interferon e ribavirina^{5,14}. Este período de 4 semanas conhecido como *lead-in* parece diminuir as taxas de resistência para o início da tripla terapia com carga viral mais baixa². O tempo de uso varia de 24 a 44

semanas¹⁴. O uso do boceprevir está contraindicado em gestantes, pacientes com função hepática não compensada, com hepatite auto-imune ou com hipersensibilidade ao princípio ativo¹⁴. Anemia e neutropenia são efeitos adversos observados com o uso do boceprevir¹¹. Além disso, outros efeitos adversos foram observados com maior frequência quando usada a tripla terapia: fadiga, anemia, náuseas, disgeusia, tremores, insônia, alopecia, neutropenia, diarreia, diminuição do apetite, irritabilidade, vômitos, artralgias, tonturas, pele seca, erupções cutâneas, astenia, trombocitopenia e dispnéia aos esforços¹. Boceprevir é metabolizado pela aldocetoreductase e pela enzima CYP3A^{1,5,13} e é também um substrato e inibidor do transportador de droga, a P-glicoproteína^{1,13}. O boceprevir tem sua biodisponibilidade aumentada quando administrado com alimentos⁶ e é excretado principalmente pelas fezes e parte pela urina^{1,5}.

A apresentação do telaprevir é de 375mg, sendo a dose recomendada de 750mg a cada 8 horas por via oral, ou seja 6 comprimidos por dia^{1,5,11,14}. A tripla terapia com este medicamento dura 12 semanas, mas o tratamento total pode variar de 24 a 48 semanas¹⁴. O telaprevir deve ser administrado com uma quantidade moderada de comidas gordurosas^{1,5,11}. O seu uso está contraindicado em gestantes, em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo, em hepatite auto-imune e paciente com função hepática não-compensada¹⁴. Os efeitos adversos mais comuns do uso do telaprevir são rash, anemia, sintomas gastrointestinais, prurido, fadiga, desconforto anorretal, disgeusia e hemorroida^{1,11}. Telaprevir é metabolizado pela enzima CYP3A e é também um substrato e inibidor do transportador de droga, a P-glicoproteína, e sua eliminação é principalmente pela fezes^{1,5}. Além disso, este medicamento sofre ligação a proteínas plasmáticas como a glicoproteína alfa-1-ácida e albumina após ser administrado⁵.

A anemia pode ser controlada com a diminuição da dose da ribavirina¹¹ ou com a administração de eritropoietina⁵. Telaprevir e boceprevir possuem um alto grau de insolubilidade e pequena meia-vida, o que justifica o grande número de comprimidos tomados por dia¹. Os inibidores de protease estão indicados para pacientes do genótipo 1^{5,14} e com grau de fibrose avançado (F3 e F4) ou com evidências de cirrose hepática através do exame de endoscopia ou outros exames de imagem¹⁴. O tratamento pode incluir pacientes sem tratamento prévio assim como aqueles que já foram previamente tratados com os medicamentos convencionais e que foram não respondedores¹¹. O paciente não deve já ter sido tratado com os inibidores de protease, deve ser

monoinfectado com HCV e ter uma doença hepática compensada. Pacientes previamente transplantados não devem fazer esta terapia¹⁴.

O telaprevir é optado preferencialmente na tripla terapia em pacientes com grau de fibrose F4 não previamente tratados e em pacientes no retratamento ou em pacientes com grau de fibrose F3 que foram respondedores nulos em um tratamento prévio¹⁴. O boceprevir é indicado em pacientes com antecedente de Stevens- Johnson, doenças perianais e em situações de difícil avaliação da farmacodermia associada ao telaprevir¹⁴. Em pacientes F3, excluindo-se os nulos de resposta, é possível a utilização tanto do boceprevir quanto do telaprevir, observando neste caso o menor custo¹⁴. O tratamento com boceprevir deve ser interrompido quando o HCV-RNA > 100UI/ml com 8 semanas de terapia tripla ou HCV-RNA detectável na semana 20¹⁴. Com telaprevir, a interrupção deve ocorrer quando o HCV-RNA \geq 1000UI/ml com 4 semanas da terapia ou em casos de farmacodermia grave durante as primeiras quatro semanas¹⁴. Não existe indicação de substituição de um inibidor por outro^{11,14}.

V. METODOLOGIA

V.1. Desenho do estudo

Revisão sistemática dos trabalhos científicos encontrados no banco de dados eletrônico PUBMED, acessado através do site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. A escolha dos artigos utilizados foi conduzida com base em critérios de inclusão e exclusão.

V.2.1 Critérios de inclusão

- Artigos publicados entre os anos de 2011 e 2014;
- Artigos em humanos;
- Artigos nos idiomas português e inglês;
- Artigos originais (relatos de caso, série de casos, ensaios clínicos, *coorte*, corte transversal) que descrevem e/ou analisem interações medicamentosas com telaprevir ou boceprevir em pacientes com hepatite crônica C.

V.2.2 Critérios de exclusão

- Artigos publicados em outros idiomas,
- Artigos abrangendo outras metodologias;
- Artigos com células humanas *in vitro*;
- Estudos publicados antes do ano de 2011 ou que não tenham sido incluídos na base de dados antes de Setembro de 2014.

V.3.Estratégia de pesquisa

Artigos originais sobre interações medicamentosas com telaprevir ou boceprevir em pacientes com hepatite C crônica publicados entre 2011 e 2014 foram revistos utilizando análise de dados secundários. Os artigos foram encontrados através da busca de trabalhos publicados em fontes indexadas a partir da base de dados PUBMED. Para isso, foram utilizados termos encontrados na base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para realização da busca. Foi realizada uma pesquisa estruturada utilizando termos de busca com base em descritores de forma sistematizada e hierarquizada através dos termos e operadores booleanos da base de dados. A estratégia utilizada para a busca no banco de dados PUBMED foi o PPR (P=população alvo, P=fator de predição, R=resultado), sendo a população alvo pacientes com hepatite C, o fator de predição tratamento com telaprevir ou boceprevir e em uso de outros medicamentos comparado com a mesma terapia sem uso de outros medicamentos concomitantes, e sendo o resultado as interações medicamentosas. A pesquisa foi realizada utilizando a busca avançada e as palavras-chave: “hepatitis C” AND telaprevir OR boceprevir AND “drug interactions”.

V.4. Seleção dos artigos

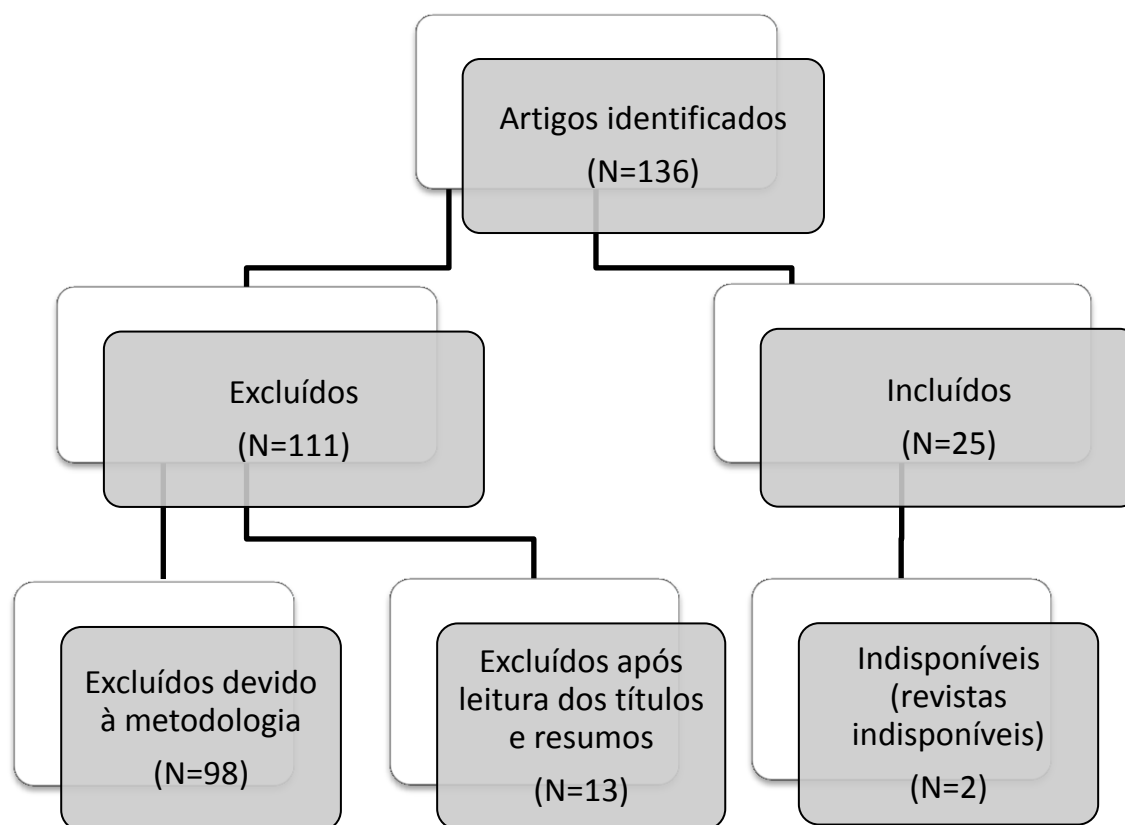
Os artigos encontrados através do método anteriormente descrito foram submetidos a uma triagem prévia, que incluiu a leitura dos títulos e resumos. Os trabalhos científicos selecionados por essa etapa foram submetidos à leitura completa. Os trabalhos que preencheram todos os critérios de inclusão do estudo tiveram seus dados analisados e organizados em quadros através do software Microsoft Excel. A análise estatística dos dados dos artigos selecionados foi descritiva.

V.5. Aspectos éticos

O estudo não envolve intervenções sobre os pacientes, de forma que não há nenhum risco para sua integridade física. Além disso, não há utilização de dados dos pacientes, somente leitura e análise de dados publicados na literatura. Portanto, esse trabalho não necessitou da aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa para a sua realização.

VI. RESULTADOS

Foram encontrados um total de 136 artigos entre os anos de 2011 e 2014 com base nos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Posteriormente foram excluídos 111 artigos: 98 artigos devido à metodologia (revisão sistemática ou revisão de literatura ou estudos in vitro com células humanas) e 13 trabalhos excluídos após a leitura dos títulos e resumos, por não descreverem e/ou analisarem interações medicamentosas com telaprevir ou boceprevir em pacientes com hepatite crônica C. Foram incluídos no estudo 25 artigos, após busca sistematizada na base de dados PUBMED, porém 2 estavam indisponíveis. Foram analisados um total de 23 artigos, publicados entre os anos de 2011 e 2014 (4,4% no ano 2011, 39,1% no ano 2012, 47,8% no ano de 2013 e 8,7% no ano de 2014). A etapas de seleção dos artigos estão resumidas no fluxograma 1.



Fluxograma 1. Etapas de seleção dos artigos

A síntese qualitativa dos artigos analisados e as principais interações medicamentosas estão descritas no Quadro 1. Dos 23 artigos analisados, 13(56,5%) apresentavam na metodologia ensaio clínico como desenho de estudo, 4 (17,4%) *coorte* e 6 (26,1%) relato de caso. Foram analisados dados referentes às medicações que apresentavam interação medicamentosa com o uso de telaprevir e boceprevir, aos mecanismos de interação, efeitos adversos, potencialização ou redução da eficácia terapêutica.

Dos 23 artigos analisados, 19 (82,6%) apresentaram alguma evidência de interação medicamentosa com os inibidores de protease em pacientes portadores de hepatite crônica C. Destes 19 artigos, 100% apresentaram como mecanismo de interação a enzima CYP3A4. Foram analisadas as interações medicamentosas com boceprevir em 11 (47,8%) dos artigos selecionados e em 13 (56,5%) deles foram descritas as interações com teleprevir. Um total de 15 (65,2%) artigos utilizaram cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa para determinar os níveis dos fármacos no plasma. Efeitos adversos foram identificados em 18 (78,3%) artigos, com destaque para cefaleia (39,1%) e disgeusia em 6 (26,1%) dos artigos. As classes de drogas mais estudadas foram os imunossupressores (30,4%) e as drogas anti- HIV (30,4%).

Os principais medicamentos que apresentaram interação com o uso de telaprevir foram warfarina, contraceptivos orais com etinil estradiol, metadona, ciclosporina, tacrolimus, midazolam, digoxina, cetoconazol, rifampicina, efavirenz, atazanavir associado ao ritonavir, bosentano e sirolimus. Ciclosporina, tacrolimus, atorvastatina, pravastatina, ritonavir + atazanavir / lopinavir / darunavir, doxazosina, tansulosina, quetiapina, evorolimus e etravirina apresentaram interação medicamentosa com boceprevir.

Kanter et al.^{15,16}, em um ensaio clínico envolvendo vinte e quatro pacientes, não evidenciaram interação entre o uso de omeprazol e boceprevir¹⁵, assim como de raltegravir com boceprevir em outro ensaio clínico com mesmo número de pacientes¹⁶. Os níveis de plasma dos fármacos foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa^{15,16}. Em um ensaio clínico que incluiu dezenove voluntários, Luo et al.¹⁷ não evidenciaram interação entre telaprevir e buprenorfina¹⁷.

Os níveis de plasma de ambos os fármacos também foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa¹⁷.

Hulskotte et al.^{18,19,20} relataram a potencialização da eficácia terapêutica da atorvastatina e pravastatina com o uso concomitante de boceprevir através de ensaio clínico, incluindo vinte voluntários adultos saudáveis, evidenciando o mecanismo de inibição da enzima CYP3A4 e do transportador OATP1B1 pelo inibidor de protease como responsável pelos efeitos da interação medicamentosa¹⁸. Da mesma forma, demonstraram através de uma coorte prospectiva, que incluiu trinta e dois pacientes, a potencialização da eficácia terapêutica da ciclosporina e tacrolimus com o uso concomitante de boceprevir através da inibição da enzima CYP3A4/5¹⁹. Através de outro ensaio clínico, envolvendo trinta e nove adultos saudáveis, evidenciaram que boceprevir associado à ritonavir + atazanavir / lopinavir / darunavir diminui a exposição deste, tendo como mecanismo a inibição de ambos da enzima CYP3A4/5²⁰. Os níveis no plasma dos fármacos nos três estudos foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa^{18,19,20}. Hulskotte et al. relataram disgeusia e cefaleia como sintomas mais frequentes após uso concomitante de um inibidor de protease (boceprevir) e ciclosporina, tacrolimus, atorvastatina, pravastatina ou ritonavir + atazanavir / lopinavir / darunavir^{18,19,20}.

Gatti & Cha²¹ demonstraram a potencialização da eficácia terapêutica da warfarina com uso concomitante de telaprevir através de um relato de caso, evidenciando a inibição da enzima CYP3A4 pelo inibidor de protease como principal mecanismo de interação medicamentosa²¹. Relataram, ainda, sangramentos, devido à potencialização dos efeitos da warfarina com uso concomitante de telaprevir²¹.

Garg et al.^{22,23,24,25} evidenciaram através de um ensaio clínico, envolvendo vinte e quatro voluntários, o aumento do efeito de primeira passagem no fígado como responsável pela redução da eficácia terapêutica dos anticoncepcionais com etinil estradiol com o uso concomitante de telaprevir, pelo fato dos mesmos não serem metabolizados apenas através da enzima CYP3A4²². Demonstraram, ainda, através de outro ensaio clínico, envolvendo vinte voluntários saudáveis, que tacrolimus e ciclosporina, quando associados ao telaprevir, têm suas concentrações aumentadas, visto que são substratos da enzima CYP3A e esta é inibida pelo telaprevir²³. Em um outro ensaio clínico, que incluiu vinte e quatro voluntários saudáveis, relataram o aumento da concentração da digoxina e do midazolam com uso concomitante de

telaprevir, sendo o principal mecanismo a inibição da enzima CYP3A pelo inibidor de protease²⁴. Ainda em outra publicação, Garg et al.²⁵ reuniram três ensaios clínicos, totalizando cento e sessenta e oito pacientes, sendo todos eles com o telaprevir²⁵. Em um desses testou-se a interação do telaprevir com o cetoconazol e obteve uma inibição do metabolismo do telaprevir, visto que o cetoconazol é um inibidor da enzima CYP3A4²⁵. Esta inibição foi mais pronunciada após uma dose única de telaprevir do que após administração repetida²⁵. Cefaleia moderada foi o efeito adverso evidenciado nesta interação²⁵. Nos dois outros estudos, associou telaprevir a rifampicina em um e ao efavirenz em outro, tendo a redução da exposição do telaprevir em ambos os casos, pois a rifampicina e o efavirenz são forte e moderado indutor da enzima CYP3A4, respectivamente²⁵. Garg et al.²² relataram menstruação irregular e cefaleia como efeitos colaterais observados após interação entre telaprevir e anticoncepcionais orais com etinil estradiol²². Evidenciaram, ainda, dispepsia e erupção cutânea ao associar ciclosporina e telaprevir; prurido e escoriação com a associação de tacrolimus e telaprevir²³; rash macular, cefaleia, náusea e vômitos com uso concomitante de midazolam ou digoxina e telaprevir²⁴. Os níveis no plasma dos fármacos nesses estudos foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa^{22,23,24,25}.

Heeswijk et al.²⁶ evidenciaram através de um ensaio clínico, envolvendo dezoito pacientes, que a metadona tem sua exposição reduzida se associada com telaprevir, já que é metabolizada pela CYP3A4²⁶. Relataram também que o uso de metadona e telaprevir concomitantemente tem como efeitos adversos mais comuns náusea e humor eufórico²⁶. Os níveis de plasma de ambos os fármacos foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa²⁶.

Hammond et al.²⁷ através de um relato de caso, mostraram que doxazosina, tamsulosina e quetiapina interagem como o boceprevir através da CYP3A4, tendo suas concentrações aumentadas²⁷. Descreveram, ainda, que doxazosina, tamsulosina e quetiapina juntamente com boceprevir podem causar priapismo²⁷. Em um ensaio clínico, envolvendo vinte voluntários saudáveis, Hammond et al.²⁸ evidenciaram a interação entre boceprevir e etravirina, tendo este último as concentrações reduzidas²⁸. A etravirina é um substrato do citocromo P450(CYP)3A, indutor do CYP3A4 e fraco inibidor do transportador P-glicoproteína, já o boceprevir é um substrato de CYP3A e da P-glicoproteína e também um inibidor do CYP3A²⁸. Os efeitos adversos observados no estudo foram: disgeusia, cefaleia, fadiga, náusea e hipocalcemia²⁸. Boceprevir e

etravirina foram quantificados utilizando cromatografia líquida validada juntamente com espectrometria de massa em tandem e ensaios de alta-performance de cromatografia líquida/ ultravioleta, respectivamente²⁸.

Gutierrez-Valencia et al.²⁹ demonstraram, através de um ensaio clínico com quatorze homens co-infectados HIV/HCV, que quando usado telaprevir e atazanavir associados ao ritonavir, este foi o responsável pelas interações prejudiciais que ocorrem entre os demais, provavelmente por influenciar tanto a fase de absorção ou metabolismo de primeira passagem do telaprevir²⁹. Quando há co-administração de telaprevir e atazanavir ocorre um aumento da exposição de ambas as drogas em comparação com a sua co-administração com ritonavir²⁹. O mecanismo proposto é a enzima CYP3A4²⁹. O efeito adverso relatado foi o de bilirrubinemia quando o telaprevir e atazanavir são associados ao ritonavir²⁹. Os níveis de plasma de ambos os fármacos foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa²⁹.

Reddy et al.³⁰ mostraram, através de um relato de caso, que no uso do boceprevir e tacrolimus concomitantemente em um paciente que recebeu transplante hepático faz-se necessário grandes reduções nas doses de tacrolimus para evitar a toxicidade³⁰. O mecanismo de interação é através da enzima CYP3A. Mostraram, ainda, que o uso do boceprevir e tacrolimus causou anemia³⁰.

Le et al.³¹ trouxeram um relato de caso em que evidencia interação entre telaprevir e bosentano³¹. O paciente fazia uso de diversas outras medicações (raltegravir e emtricitabina / tenofovir), mas o quadro surgiu quando o bosentano e o telaprevir foram introduzidos, obtendo uma resolução após a suspensão dos mesmos³¹. Os resultados foram consistentes com a superexposição do bosentano³¹. O telaprevir é um substrato e inibidor do CYP3A4 e P-glicoproteína e bosentano é um substrato e indutor de CYP2C9 e CYP3A4 e possivelmente também da P-glicoproteína, o que explica o possível mecanismo de interação entre o bosentano e telaprevir³¹. Os níveis de plasma de ambos os fármacos foram determinados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massa³¹. Le et al.³¹ demonstraram também que na interação entre telaprevir e bosentano foram observados efeitos adversos neuropsiquiátricos como grande confusão, visão turva, tonturas, hipotensão, equilíbrio e marcha³¹.

Werner et al.^{32,33} apresentaram, através de uma *coorte*, a interação do telaprevir com drogas imunossupressoras^{32,33}. As drogas utilizadas pelos pacientes do estudo

foram tacrolimus, ciclosporina A ou sirolimus^{32,33}. Foram incluídos no estudo um total de 9 pacientes que estavam sendo tratados para recorrência de HCV genótipo 1 após transplante de fígado^{32,33}. O estudo não trouxe especificidades de cada interação, mas concluiu que os imunossupressores devem ter suas doses diminuídas durante o uso concomitante do telaprevir, visando manter a dose-alvo, já que imunossupressores e telaprevir são substratos do CYP3A^{32,33}. Esta terapia necessita de vigilância e profissionais especializados, devido ao risco de desenvolvimento de efeitos colaterais graves^{32,33}. No estudo foi demonstrado que na interação do telaprevir com drogas imunossupressoras os eventos adversos apresentados pelos pacientes foram variados e incluíram: pneumonia bacteriana, insuficiência renal por overdose de tacrolimus, enterite infecciosa por *Yersinia pseudotuberculosis*, diabetes exacerbado, aumento de enzimas hepáticas devido a esteato-hepatite não-alcóolica comprovada histologicamente, anemia, leucopenia, plaquetopenia e reações cutâneas^{32,33}.

Maasoumy et al.³⁴ relataram, por meio de uma *coorte* envolvendo 115 pacientes, interações com boceprevir e telaprevir, utilizando para isto um recurso da Web: www.hep-druginteractions³⁴. As classes que foram suspensas durante o estudo, devido a uma interação importante foram: hormônios tireoidianos(levotiroxina), derivados dihidropiridinos(anlodipino), medicina alterativa, agentes beta-bloqueadores seletivos(bisoprolol), estrogênios(etinilestradiol), antagonistas alfa-adrenérgicos(tansulosina), glicocorticoides(prednisolona), inibidores seletivos da receptação de serotonina(escitalopram)³⁴. Os efeitos adversos, assim como se houve aumento ou diminuição da eficácia dentro de cada classe, não foram relatados³⁴. O mecanismo das interações foi através da enzima CYP3A4³⁴.

Antonini et al.³⁵ apresentaram um relato de caso em que o paciente fazia uso de terapia para HIV, telaprevir e imunossupressores, pois tinha realizado transplante hepático³⁵. Mais uma vez foi evidenciado que na associação do tacrolimus com o telaprevir há uma diminuição da depuração do tacrolimus³⁵. Trouxeram, ainda, que o telaprevir associado ao raltegravir não há interação, visto que raltegravir não é um substrato do CYP3A³⁵. Efeitos adversos não foram relatados no artigo³⁵.

Schwarze-Zander & Rockstroh³⁶ mostraram, através de uma correspondência/retrato de caso, dois casos de pacientes em uso de boceprevir associado a terapia antirretroviral para HIV³⁶. Concluíram que dados clínicos sugeriam que os níveis das drogas da terapia antirretroviral que são co-administrados com boceprevir

podem estar dentro do intervalo normal em pacientes com doença hepática avançada³⁶. Ambos são substratos e inibidores do citocromo P450-3, bem como um substrato da p-glicoproteína³⁶. O artigo não relatou os efeitos adversos³⁶.

Coilly et al.³⁷ demonstraram por meio de um ensaio clínico piloto, envolvendo cinco pacientes, que no uso do boceprevir juntamente com drogas imunossupressoras foi necessário reduzir as doses dos imunossupressores para manter nos níveis ideais, sendo a enzima CYP3A o mecanismo desta interação³⁷. Observaram, ainda, que o boceprevir juntamente com drogas imunossupressoras geraram um quadro de anemia em todos os pacientes e um paciente apresentou pneumonia por legionella³⁷. Concentrações de sangue total foram analisadas usando um imunoensaio de micropartículas quimioluminescente em um auto-analisador Architect para ciclosporina e tacrolimus e por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa para everolimus³⁷.

Dos dois artigos indisponíveis, um trata-se do efeito do telaprevir na farmacocinética do sirolimus em receptores de transplante de fígado³⁸. O outro artigo aborda a interação do telaprevir com a morfina ou metadona³⁹.

Quadro 1. Síntese qualitativa dos artigos selecionados.

AUTOR	ANO	DESENHO DO ESTUDO	INIBIDOR DE PROTEASE	DROGAS QUE INTERAGEM	RESULTADO DA INTERAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	MECANISMO DE INTERAÇÃO
Hulskotte et al.	2012	<i>Coorte</i> prospectiva	BOC	Ciclosporina e tacrolimus	Aumento da exposição da ciclosporina e tacrolimus	Disgeusia e cefaleia	CYP3A4/5
Hulskotte et al.	2013	Ensaio Clínico	BOC	Atorvastatina e pravastatina	Aumento da exposição da atorvastatina e pravastatina	Disgeusia e cefaleia	CYP3A4 OATP 1B1
Hulskotte et al.	2013	Ensaio Clínico	BOC	Ritonavir + atazanavir / lopinavir / darunavir	Redução da exposição do ritonavir	Disgeusia e cefaleia	CYP3A4/5
Gatti & Cha	2012	Relato de caso	TVR	Warfarina	Aumento da exposição da warfarina	Sangramento	CYP3A4
Garg et al.	2012	Ensaio clínico	TVR	Contraceptivos orais com etinil estradiol	Redução da eficácia dos contraceptivos orais	Menstruação irregular e cefaleia	CYP3A4

[CONTINUA]

AUTOR	ANO	DESENHO DO ESTUDO	INIBIDOR DE PROTEASE	DROGAS QUE INTERAGEM	RESULTADO DA INTERAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	MECANISMO DE INTERAÇÃO
Garg et al.	2011	Ensaio clínico	TVR	Ciclosporina e tacrolimus	Aumenta a exposição de ciclosporina e tacrolimus	Ciclosporina: dispepsia e erupção cutânea Tacrolimus: prurido e escoriação	CYP3A
Garg et al.	2012	Ensaio clínico	TVR	Cetoconazol, rifampicina e efavirenz	Cetoconazol aumenta a exposição ao telaprevir e rifampicina e efavirenz diminuem	Telaprevir e cetoconazol = cefaleia moderada	CYP3A
Garg et al.	2012	Ensaio clínico	TVR	Midazolam e digoxina	Aumenta a exposição do midazolam e da digoxina	Rash macular, cefaleia, náusea e vômitos	CYP3A
Heeswijk et al.	2013	Ensaio clínico	TVR	Metadona	Redução da exposição da metadona	Náusea e humor eufórico	CYP3A4
Hammond et al.	2014	Relato de caso	BOC	Doxazosina, tansulosina, quetiapina	Aumenta a exposição da doxazosina, tansulosina e quetiapina	Priapismo	CYP3A4

AUTOR	ANO	DESENHO DO ESTUDO	INIBIDOR DE PROTEASE	DROGAS QUE INTERAGEM	RESULTADO DA INTERAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	MECANISMO DE INTERAÇÃO
Hammond et al.	2013	Ensaio clínico	BOC	Etravirina	Aumenta a concentração de etravirina	Disgeusia, cefaleia, fadiga, náusea e hipocalcemia	CYP3A e P-glicoproteína
Gutierrez-Valencia et al.	2014	Ensaio clínico	TVR	Atazanavir associado a ritonavir	Aumenta a exposição de TVR. Sem ritonavir aumenta exposição de TVR e atazanavir	Bilirrubinemia	CYP3A4
Reddy et al.	2013	Relato de caso	BOC	Tacrolimus	Aumenta exposição do tacrolimus	Anemia	CYP3A
Le et al.	2013	Relato de caso	TVR	Bosentano	Aumenta exposição do bosentano	Grande confusão, visão turva, tonturas, distúrbios de hipotensão, equilíbrio e marcha	CYP3A4 e P-glicoproteína
Werner et al.	2012/ 2013	<i>Coorte</i>	TVR	Ciclosporina A, tacrolimus e sirolimus	Aumenta exposição dos imunossupressores	(A)	CYP3A4

(A) Pneumonia bacteriana; insuficiência renal por overdose de tacrolimus; enterite infecciosa por *Yersinia pseudotuberculosis*; diabetes exacerbado; aumento de enzimas hepáticas devido a esteato-hepatite não-alcóolica comprovada histologicamente; anemia; leucopenia; plaquetopenia e reações cutâneas.

AUTOR	ANO	DESENHO DO ESTUDO	INIBIDOR DE PROTEASE	DROGAS QUE INTERAGEM	RESULTADO DA INTERAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	MECANISMO DE INTERAÇÃO
Maasoumy et al.	2013	<i>Coorte</i>	TVR e BOC	Levotiroxina, anlodipino, bisoprolol, etinilestradiol, tansulosina, prednisolona, escitalopram	Não especificou no artigo	Não relatou no artigo	CYP34A
Antonini et al.	2013	Relato de caso	TVR	Tacrolimus e raltegravir	Aumenta exposição de tacrolimus e não interage com raltegravir	Não relatou no artigo	CYP3A (Tacrolimus)
Schwarze-Zander & Rockstroh	2012	Correspondência/Relato de caso	BOC	Inibidor HIV	Níveis normais da terapia anti HIV	Não relatou no artigo	CYP3A e P-glicoproteína
Coilly et al.	2012	Ensaio clínico	BOC	Ciclosporina, tacrolimus, evorolimus	Aumento da exposição dos imunossupressores	Anemia	CYP3A
Kanter et al.	2013	Ensaio clínico	BOC	Omeprazol	Não há interação	Disgeusia	Não existe mecanismo de interação
Kanter et al.	2013	Ensaio clínico	BOC	Raltegravir	Não há interação	Disgeusia e cefaleia	Não existe mecanismo de interação
Luo et al.	2012	Ensaio clínico	TVR	Buprenorfina	Não há interação	Cefaleia e náusea	Mecanismo proposto: CYP3A4

VII. DISCUSSÃO

As interações medicamentosas podem ser de origem farmacodinâmica e farmacocinética⁴⁰. Em se tratando de interação farmacocinética, tem-se um aumento ou diminuição da concentração das drogas, através da absorção, metabolismo, distribuição ou eliminação⁴⁰. Esta interação pode ocorrer através de enzimas CYP ou transportadores de membrana que podem ser induzidos ou inibidos, alterando, deste modo, a concentração das drogas⁴⁰. A indução resulta em diminuição da concentração dos substratos, já a inibição resulta em aumento dos substratos⁴⁰. O telaprevir e o boceprevir são metabolizados pelo CYP3A e ao mesmo tempo inibem esta enzima⁴⁰.

O sistema do citocromo P450 é composto por uma série de enzimas que estão envolvidas na metabolização de uma grande variedade de substâncias, endógenas e exógenas, incluindo os fármacos⁴¹. Aproximadamente 60% dos medicamentos são metabolizados pelo CYP3A⁴². Verificou-se na maioria dos artigos (82,6%) alguma evidência de interação medicamentosa e em 100% destes o mecanismo foi através da enzima CYP3A4.

As classes de drogas mais estudadas foram os imunossupressores (30,4%) e as drogas anti-HIV(30,4%). O destaque para estas classes deve-se a sua importância clínica e por serem drogas comumente utilizadas em pacientes com HCV, os imunossupressores em pacientes transplantados e as drogas anti-HIV nos pacientes co-infectados.

Estima-se que aproximadamente 30% das pessoas, nos Estados Unidos, são co-infectadas pelo HIV e HCV²⁸. Esta alta taxa de pacientes co-infectados deve-se ao compartilhamento da mesma via de transmissão do HCV e do HIV²⁸. Estes pacientes apresentam uma taxa de progressão para fibrose maior do que a população mono-infectada²⁸. A terapia anti-HIV tem diminuído estas taxas, entretanto ainda não de modo suficiente para evitar, em alguns pacientes, doença hepática avançada²⁸. O tratamento é um desafio nesta população, devido ao maior potencial de efeitos adversos e as interações medicamentosas²⁸. A interação com efavirenz e com atazanavir + ritonavir foi verificada neste estudo, assim como pode ser verificada na literatura, sendo recomendado monitorar para hiperbilirrubinemia no uso do atazanavir+ritonavir e TVR, considerar a necessidade caso a caso no uso do atazanavir+ritonavir e BOC, aumentar a

dose do TVR quando usar efavirenz e não usar efavirenz com BOC²⁸. Neste estudo, verificou-se, ainda, interação com a etravirina, mas os dados da literatura trazem que não há necessidade do ajuste de dose com o uso dos inibidores de protease, pois há uma interação com importância clínica incerta²⁸. Entretanto, verificou-se nos resultados deste estudo que algumas drogas anti-HIV tiveram seus níveis mantidos mesmo com uso concomitante dos inibidores de protease, como é o caso do raltegravir, o que condiz com os dados verificados na literatura⁴³.

Os resultados encontrados em relação às drogas imunossupressoras, em especial o tacrolimus e a ciclosporina, ratificam aquilo que já é verificado na literatura, ou seja, o telaprevir e o boceprevir aumentam as concentrações de ciclosporina e tacrolimus⁴⁰. Estes resultados estão bem estabelecidos, pois foram testados em voluntários saudáveis em estudos com boa qualidade metodológica⁴⁰.

Outras classes de medicações merecem destaque por fornecerem relevantes informações para o manejo adequado dos pacientes. A redução da concentração dos contraceptivos orais, também verificada na literatura, suscita a importância de um ajuste, já que a ribavirina é teratogênica e a prevenção da gravidez é de extrema necessidade na condução da tripla terapia⁴⁰. Em relação aos opióides, verifica-se que o telaprevir reduz as concentrações totais da metadona, mas não tem efeito sobre a buprenorfina⁴⁰. Em ambos os casos, o ajuste de doses é provavelmente desnecessário.⁴⁰ Os inibidores da HMG-CoA redutase são altamente dependentes da enzima CYP3A para o seu metabolismo e exige alerta com o uso concomitante do boceprevir⁴⁴. A pravastatina é metabolizada por várias vias e assim como no estudo, a literatura traz que o possível mecanismo de interação é através da inibição do OATP1B1⁴⁴. Dentre os medicamentos psicotrópicos, o midazolam, visto neste estudo, teve suas concentrações aumentadas, pois é um substrato da enzima CYP3A, assim como é verificado na literatura⁴⁴.

Em 78,3% dos artigos os pacientes apresentaram efeitos adversos, os quais seriam explicados pelas interações farmacodinâmicas que resultam em efeitos aditivos, sinérgicos ou antagonistas⁴⁰. Ou seja, interações medicamentosas que aumentam os níveis dos inibidores de protease aumentam o risco de efeitos adversos⁴⁰.

Os efeitos adversos mais importantes associados com o boceprevir são anemia, neutropenia e disgeusia⁴⁴. Já com o telaprevir são mais comuns a erupção cutânea e

sintomas anorretais⁴⁴. Isto é verificado no estudo, pois em 26,1% dos artigos foram relatados disgeusia e em 100% destes o inibidor de protease foi o boceprevir. Assim como os artigos que relataram reações cutâneas tiveram como inibidor de protease o telaprevir e os que relataram anemia, o boceprevir. A cefaleia, apesar de ter sido o efeito adverso mais comum do estudo (39,1%), é pouco abordado nos artigos, provavelmente por se tratar de um sintoma muito comum e inespecífico, apresentando inúmeras etiologias. Contudo, muitos dos artigos não explicitaram se todos os efeitos adversos realmente diziam respeito às interações ou se estavam relacionados às drogas isoladamente.

A partir dessa revisão foi possível observar que, até o momento, foram desenvolvidos poucos estudos originais no intuito de verificar as interações medicamentosas com o telaprevir e o boceprevir para o tratamento da hepatite C crônica. Além disso, dentre os estudos realizados, ainda encontram-se muitos com qualidade metodológica fraca. Outra questão observada nesta revisão foi a heterogeneidade das drogas estudadas, o que é justificável pelo grande número de medicações que possivelmente interagem com o telaprevir e o boceprevir.

A alta porcentagem de interações medicamentosas assim como de efeitos adversos, relatados neste estudo, dificulta o manejo deste tratamento, revelando a grande complexidade de lidar com os inibidores de protease. Entretanto, os estudos na área do tratamento para hepatite C crônica têm evoluído e novos medicamentos têm sido descobertos e testados. No Brasil, quatro novos medicamentos tiveram seu registro liberado pela ANVISA: o Daklinza (daclatasvir), o Olysio (simeprevir sódico), Sovaldi (sofosbuvir) e Viekira Pak (comprimidos revestidos de ombitasvir, veruprevir e ritonavir associados e comprimidos revestidos de dasabuvir)⁴⁵. Estes medicamentos passam a ser mais uma opção terapêutica para os pacientes, os quais poderão contar, em um futuro próximo, com um tratamento mais confortável, com menor tempo, menos efeitos adversos e maior eficácia⁴⁵.

VIII. CONCLUSÕES

1. Este estudo ratificou as inúmeras interações medicamentosas do telaprevir e boceprevir com vários fármacos, devido ao seu mecanismo de ação em uma das isoformas do CYP450.
2. Há, entretanto, o uso seguro dos inibidores de protease com algumas drogas, o que ajuda a direcionar o médico na condução desses pacientes que apresentam comorbidades e muitos efeitos adversos.
3. As classes de drogas mais estudadas (imussopressores e anti-HIV) demonstram a preocupação e importância do tratamento em pacientes transplantados e co-infectados.
4. Manejar o tratamento da hepatite C é complexo, por isso estudos que avaliem o telaprevir e o boceprevir com melhor qualidade metodológica, assim como estudos que avaliem a real eficácia das novas drogas para tratamento da hepatite crônica C, fazem-se necessários para o aprimoramento do manejo destes pacientes de forma segura e eficiente.

IX. SUMMARY

DRUG INTERACTIONS WITH TELAPREVIR AND BOCEPREVIR IN HEPATITIS C CARRIERS CHRONIC: SYSTEMATIC REVIEW

Background: Hepatitis C infection has a high prevalence. It is estimated that a percentage of 3% of the world population carries this infection. Boceprevir and telaprevir when combined with interferon and ribavirin in a triple therapy increase the rate of patients with sustained virologic response. Despite the best outcome with the use of these drugs, they increase the frequency of adverse effects and feature numerous drug interactions. **Objective:** To analyze the interactions of drugs with telaprevir or boceprevir in patients with chronic hepatitis C. **Methods:** Systematic review with hierarchical and systematic search of articles published between the years 2011 and 2014 in the PubMed database. **Results:** Were identified 136 articles, 25 of them included in the study for the full reading, according to inclusion criteria. Two articles were unavailable and then were analyzed a total of 23 articles (56.5% clinical trial, 26.1% case report and 17.4% *cohort*). In 82.6% of the articles were observed drug interactions (47.8% with boceprevir and 56.5% with telaprevir). The main mechanism of interaction was through CYP3A4. 30.4% of the articles analyzed the interactions with immunosuppressants and 30.4% with anti-HIV drugs. Adverse events were identified in 18 (78.3%) articles. **Discussion:** Telaprevir and boceprevir are metabolized by CYP3A and simultaneously inhibit this enzyme. About 60% of drugs are metabolized by CYP3A. It was found in 82.6% of articles some evidence of drug interactions and in 100% of these the mechanism was by this enzyme. Immunosuppressive drugs (30.4%) and anti-HIV drugs (30.4%) were the most studied classes, because they are drugs commonly used in transplantation or co-infected patients. In 78.3% of the articles patients presented adverse effects, which would be explained by the pharmacodynamic interactions. Drug interactions that increase the levels of protease inhibitors increase the risk of adverse effects. **Conclusions:** This study ratified the numerous drug interactions of telaprevir and boceprevir with several drugs, due to its mechanism of action in one of the CYP450 isoforms. There is, however, safe use of protease inhibitors with some drugs, which helps to direct the doctor in the conduction of these patients with comorbidities and many adverse effects.

Key words: 1.Hepatitis C; 2 Telaprevir; 3 Boceprevir.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and Management of Drug Interactions with Boceprevir and Telaprevir. *Hepatology* 2012; 55:1620–1628.
- 2.Wilby KJ, Partovi N, Ford JE, Greanya ED, et al. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2012; 26.
- 3.Strauss E. Hepatite C. *Rev. Soc. Bras. Med.Trop* 2011;34.
- 4.RÁCZ ML, Candeias JAN. Hepatites virais. In: Trabulsi LR, Althertum F. *Microbiologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.607-19.
- 5.Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and Telaprevir in the Management of Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2012;54:96-104.
- 6.Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. 2011.
- 7.Hoofnagle JH, Lindsay KL. Hepatite Viral Aguda. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil: Tratado de Medicina Interna*. 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.p. 1265-74.
8. Brasil. Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico, nº1, Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- 9.Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, et al. Hepatitis C: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* 2010;81.
- 10.Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho-Filho RJ. Non invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2014;20(11):2854-66.
- 11.Rajani AK, Ravindra BK, Dkhar SA. Telaprevir: Changing the standard of care of chronic hepatitis C. *J. Postgrad Med* 2013;59:42-7.
- 12.Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436:967-72.
- 13.Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, et al. Clinical management of drug–drug interactions in HCV therapy: Challenges and solutions. *Journal of Hepatology* 2013;58:792–800.
- 14.Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.2012.

15. Kanter CTMM, Colbers APH, Blonk MI, et al. Lack of a clinically significant drug–drug interaction in healthy volunteers between the HCV protease inhibitor boceprevir and the proton pump inhibitor omeprazole. *J Antimicrob Chemother* 2013.
16. Kanter CTMM, Blonk MI, Colbers APH, Schouwenberg BJJW, Burger DM. Lack of a Clinically Significant Drug–Drug Interaction in Healthy Volunteers Between the Hepatitis C Virus Protease Inhibitor Boceprevir and the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir. *HIV/AIDS* 2013; 56(2):300-6.
17. Luo X, Trevejo J, Heeswijk RPG, Smith F, Garga V. Effect of Telaprevir on the Pharmacokinetics of Buprenorphine in Volunteers on Stable Buprenorphine/Naloxone Maintenance Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 56(7):3641-7.
18. Hulskotte EGJ, Feng HP, Xuan F, Gupta S, et al. Pharmacokinetic Evaluation of the Interaction between Hepatitis C Virus Protease Inhibitor Boceprevir and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Atorvastatin and Pravastatin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013; 57.
19. Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, Zutven MV, et al. Pharmacokinetic Interaction Between the Hepatitis C Virus Protease Inhibitor Boceprevir and Cyclosporine and Tacrolimus in Healthy Volunteers. *Hepatology* 2012; 56.
20. Hulskotte EGJ, Feng H, Xuan F, Zutven MGJA, Treitel M.A., Hughes EA, O'Mara E, Youngberg SP, Wagner JA, Butterson JR. Pharmacokinetic Interactions Between the Hepatitis C Virus Protease Inhibitor Boceprevir and Ritonavir-Boosted HIV-1 Protease Inhibitors Atazanavir, Darunavir, and Lopinavir. *HIV/AIDS* 2013; 56(5):718-26.
21. Gatti DC, Cha A. Apparent interaction between telaprevir and warfarin in a patient with chronic hepatitis C viral infection. *Am J Health-Syst Pharm* 2012;69.
22. Garg V, Heeswijk RV, Yang Y, Kauffman R, et al. The Pharmacokinetic Interaction Between an Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone and the HCV Protease Inhibitor Telaprevir. *Journal of Clinical Pharmacology* 2012;52:1574-1583.
23. Garg V, Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of Telaprevir on the Pharmacokinetics of Cyclosporine and Tacrolimus. *Hepatology* 2011;54(1).
24. Garg V, Chandorkar G, Farmer HF, Smith F, Alves K, Heeswijk RPG. Effect of Telaprevir on the Pharmacokinetics of Midazolam and Digoxin. *Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 52:1566-1573.
25. Garg V, Chandorkar G, Yang Y, Adda N, McNair L, Alves K, Smith F, van Heeswijk RPG. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 75(2):431–439.

26. Heeswijk R, Verboven P, Vandevoorde A, Vinck P, Snoeys J, Boogaerts G, Paepé ED, Solingen-Ristea RV, Witek J, Gargd V. Pharmacokinetic Interaction between Telaprevir and Methadone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57(5):2304-9.
27. Hammond K P, Nielsen C, Linnebur S A, Langness J A, Ray G, Maroni P, Kiser JJ. Priapism Induced by Boceprevir-CYP3A4 Inhibition and α -Adrenergic Blockade: Case Report. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58.
28. Hammond KP, Wolfe P, Burton JR, Predhomme JA, Ellis CM, Ray ML, Bushman LR, and Kiser JJ. Pharmacokinetic Interaction Between Boceprevir and Etravirine in HIV/HCV Seronegative Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(1):67–73.
29. Gutierrez-Valencia A, Ruiz-Valderas R, Torres-Cornejo A, Viciana P, Espinosa N, Castillo-Ferrando JR, Lopez-Cortes LF. Role of Ritonavir in the Drug Interactions Between Telaprevir and Ritonavir-Boosted Atazanavir. *HIV/AIDS* 2014;58.
30. Reddy KR, Everson GT. Treatment of Chronic Hepatitis C With Protease Inhibitor-Based Therapy After Liver Transplantation. *Hepatology* 2013;58(3).
31. Le MP, Gervais A, Beller CL, Long K, Larrouy L, Papy E, Mal H, Descamps D, Peytavin G. Serious neuropsychiatric adverse effects in a hepatitis C virus/hepatitis B virus/HIV-coinfected patient receiving bosentan and telaprevir. *J Antimicrob Chemother* 2013.
32. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP, Berg CP. Telaprevir-Based Triple Therapy in Liver Transplant Patients With Hepatitis C Virus: A 12-Week Pilot Study Providing Safety and Efficacy Data. *Liver transplantation* 2012;18(12).
33. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP, Berg CP. Feasibility of Telaprevir-Based Triple Therapy in Liver Transplant Patients with Hepatitis C Virus: SVR 24 Results. *Journal pone* 2013.
34. Maasoumy B, Port K, Serrano BC, Markova AA, Sollik L, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. The clinical significance of drug–drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013; 38: 1365–1372.
35. Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haim-Boukobza S, Sebah M, Coilly A, Bonhomme-Faivre L, Peytavin G, Roque-Afonso A, Vittecoq D, Samuel D, Taburet A, Duclos-Valle J. Successful anti-hepatitis C virus therapy with telaprevir in an HIV/hepatitis C virus co-infected patient with a severe recurrence of hepatitis C virus infection on the liver graft. *AIDS* 2013; 27:2655–2659.
36. Schwarze-Zander C, Rockstroh JK. HIV protease inhibitors in combination with boceprevir: are drug–drug interactions the same for all patients? *AIDS* 2012, 26:1845–1850.

37. Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noël C, Bonhomme-Faivre L, Antonini TM, Roque-Afonso A, Samuel D, Taburet A, Duclos-Vallée J. Practical Management of Boceprevir and Immunosuppressive Therapy in Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Recurrence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56(11): 5728–5734.
38. O'Leary JG, McKenna GJ, Klintmalm GB, Davis GL. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of sirolimus in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2013;19(4):463-5.
39. Fudin J, Fontenelle DV, Fudin HR, Carlyn C, Hinden DA, Ashley CC. Potential P-glycoprotein pharmacokinetic interaction of telaprevir with morphine or methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27(3):261-7.
40. Kiser JJ, Burton Jr JR, Everson GT. Drug–drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Rev. Gastroenterology & Hepatology* 2013;10:596-606.
41. Wilkinson GR. Farmacocinética. Dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos. In: Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005. p.3-23.
42. Teixeira R, Nascimento YA, Crespo D. Safety aspects of protease inhibitors for chronic hepatitis C: adverse events and drug-to-drug interactions. *Braz J Infect Dis* 2013;17(2):194–204.
43. Rockstroh JK, Bhagani S. Managing HIV/Hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Medicine* 2013, 11:234.
44. Teixeira R, Nascimento YA, Crespo D. Safety aspects of protease inhibitors for chronic hepatitis C: adverse events and drug-to-drug interactions. *Braz J Infect Dis* 2013;17(2):194-204.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Novo medicamento para tratamento da hepatite C é aprovado pela Anvisa [acesso em 7 maio 2015]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>