

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AOS INIBIDORES DE PROTEASE DE PRIMEIRA ONDA EM PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C

Yone de Almeida Nascimento¹
Luiza Barbosa dos Santos²
Laura Izidoro Porto³
Luciana Diniz Silva⁴
Rosângela Teixeira⁵

Resumo: A introdução dos inibidores de protease (IP) no tratamento padrão dos pacientes infectados cronicamente pelo vírus da hepatite C, genótipo 1, uma nova abordagem terapêutica disponibilizada no Brasil a partir de 2013, melhora de forma significativa os resultados terapêuticos. Entretanto, esses medicamentos se associam com reações adversas (RAM) significativas e interações medicamentosas com várias consequências clínicas, desde redução da efetividade do antiviral, até aumento expressivo na toxicidade dos fármacos administrados concomitantemente. Esse estudo tem como objetivo determinar os eventos adversos ocorridos durante o tratamento dos pacientes com hepatite C crônica, genótipo 1, com a terapia triplíce. Foram avaliados os pacientes que iniciaram o tratamento entre junho de 2013 e agosto de 2014. Os dados referentes aos eventos adversos foram coletados no Protocolo de Atendimento Multidisciplinar disponível no serviço. Foram avaliados 25 pacientes, 15 (60,0%) homens, a maioria com união estável (15; 60,0%); com média de 55,8 anos; 21 (84,0%) com ao menos uma comorbidade e 18 (72,0%) usando ao menos um medicamento, totalizando 49 fármacos. O tratamento se associou fortemente com o uso de medicamentos, pois ocorreu um aumento de 265,0% no consumo (n=122 medicamentos, excluindo os antivirais) durante o tratamento. Verificou-se que 8 (32,0%) pacientes usavam 13 fármacos que poderiam interagir com os IP. Todos os pacientes apresentaram pelo menos uma reação adversa (n=251; média de 10,8 + 3,7, variando entre 2 e 16). As RAM descritas nesse estudo foram as reações no sistema músculo esquelético em 22 (84,0%) pacientes; a trombocitopenia (20; 80,0%); a leucopenia (19; 76,0%); as reações dermatológicas (19; 76,0%); as reações no trato gastrointestinal (19; 76,0%); a anemia (18; 72,0%); as reações no sistema nervoso central ou psiquiátricas (12; 48,0%) e as reações anorretais (9; 36,0%). A introdução dos inibidores traz risco significativo de reações adversas graves que exigem uma abordagem multidisciplinar.

Palavras-chave: Hepatites crônicas virais, Interações medicamentosas, Reações adversas, Boceprevir, Telaprevir

Abstract: The protease inhibitors are new drugs for the treatment of chronic hepatitis C, genotype 1. It was released in Brazil in 2013 and significantly improves the rates of sustained virologic response. However, these drugs are responsible for severe drug reactions (ADR) and drug interactions, with various clinical consequences, since reducing the effectiveness of antiviral until significant increase in toxicity of concomitantly administered drugs. The purpose of this study was to determine the adverse events during the treatment of patients with triple therapy in chronic hepatitis C patients, genotype 1, who began treatment between June 2013 and August 2014. The

adverse events were collected at the Multidisciplinary Care Protocol available in service. Twenty-five patients were evaluated, 15 (60.0%) men, most married (15; 60,0%); average overall age of the study was 55.8 years; 21 (84.0%) with at least one comorbidity and 18 (72.0%) patients using at least one drug, with a total of 49 drugs. The treatment was strongly associated with the use of drugs with an increase in consumption of 265.0% (n = 122 drugs, except antiviral drugs) during the treatment. Eight (32.0%) patients used 13 drugs which could interact with the protease inhibitors. All the patients had at least one drug reaction (n=251; average: 10,8 + 3,7, ranging for 2 and 16). The ADR described in this study were the reactions in the skeletal muscle system in 22 (84.0%) patients; thrombocytopenia (20; 80.0%); leukopenia (19; 76.0%); dermatologic reactions (19; 76.0%); reactions in the gastrointestinal tract (19; 76.0%); anemia (18; 72.0%); drug reactions in the central nervous system or psychiatric (12; 48.0%) and anorectal symptoms (9; 36.0%).

Key words: Chronic viral hepatitis, drug interactions, drug reactions, boceprevir, telaprevir

1. INTRODUÇÃO

Cerca de 70% a 85% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda pelo VHC tornam-se portadores crônicos e cerca de 20% evoluem, no período de 20 anos após a infecção, para a cirrose (BRASIL, 2008). Portanto, tratar esses pacientes, buscando aumentar a taxa de resposta virológica sustentada em pacientes com genótipo 1 do vírus da hepatite C é um desafio, pois esses pacientes apresentam baixas taxas de resposta com o tratamento convencional (GHANY *et al*, 2011).

Os inibidores de protease boceprevir (BOC) e telaprevir (TEV), associados a terapia padrão de interferon e ribavirina foram liberados pelo Ministério da Saúde, no componente especializado da Assistência Farmacêutica para pacientes com genótipo 1 que atendam a alguns critérios definidos (BRASIL, 2013).

Entretanto, a terapia tripla se associa com importantes reações adversas, sendo os mais importantes a anemia, neutropenia e disgeusia com o BOC. Os estudos clínicos indicam um aumento de 20 a 26% na taxa de anemia em comparação com a terapia padrão (Peg interferon + ribavirina) (HÉZODE, 2012). De acordo com as diretrizes atuais, a anemia e a neutropenia significativas devem ser conduzidas com a redução da dose da ribavirina, redução da dose do interferon, administração de eritropoietina e até mesmo transfusão sanguínea. Por fim, se o quadro não for controlado (neutropenia grave), recomenda-se a interrupção do IP (RAMACHANDRAN *et al*, 2012).

Já o TVP se associa principalmente ao rash cutâneo, variando de leve a grave, e sintomas anoretais (ZEU-

ZEM *et al*, 2012). Recomenda-se descontinuar a terapia tripla na presença de reações dermatológicas graves (TEIXEIRA *et al*, 2013) e cerca de 6% dos pacientes precisam descontinuar o tratamento devido ao rash (CACCOUB *et al*, 2012).

Outro aspecto que chama a atenção na terapia tripla é o seu potencial de provocar graves interações medicamentosas. Tanto o BOC quanto o TVP são metabolizados e são capazes de inibir fortemente o citocromo P450, especificamente a isoenzima 3A4, responsável pelo metabolismo de 60% dos fármacos usados na atualidade (KISER *et al*, 2012; WILBY *et al*, 2012).

Além dessa característica, ambos os IP são suscetíveis a interações mediadas por transportadores de membrana, pois ambos são substratos e inibidores da glicoproteína P (KISER *et al*, 2012; SEDEN; BACK, 2011; WILBY *et al*, 2012).

A concentração plasmática dos IP é crítica para o sucesso do tratamento de pacientes com HCV. Algumas interações medicamentosas podem diminuir a concentração e conseqüentemente o efeito desses medicamentos, levando ao desenvolvimento de resistência (HÉZODE, 2012; KISER *et al*, 2012). Entretanto, outras interações podem provocar o aumento das concentrações dos medicamentos usados concomitantemente aos IP, aumento o risco de reações adversas. Assim, o manejo adequado das interações medicamentosas é fundamental para otimizar o tratamento tríplice em pacientes com o genótipo 1 (HÉZODE, 2012).

Cerca de 80% dos indivíduos nos Estados Unidos da América usam pelo menos um medicamento e cerca de 25% usam cinco ou mais medicamentos, se consi-

derarmos os prescritos, de venda livre, suplementos minerais e polivitamínicos e fitoterápicos (KAUFMAN *et al*, 2002). Um estudo realizado com 98 pacientes com hepatites crônicas virais demonstrou que 80% usavam medicamentos, com uma média de 3,9 medicamentos por paciente (variando entre 1 e 15 medicamentos); ainda, 35,7% desses pacientes usavam polifarmácia, ou seja, cinco ou mais medicamentos concomitantemente (CRUZ *et al*, 2012), o que aumenta o risco de interações medicamentosas, principalmente com medicamentos como os IP, que possuem as características farmacocinéticas descritas.

O conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas pode contribuir para a avaliação do risco de sua ocorrência e para a adoção de ações capazes de evitar a sua ocorrência (TEIXEIRA *et al*, 2013).

O tratamento da hepatite crônica C entrou em uma nova etapa no Brasil a partir de 2013 com a disponibilização, pelo Ministério da Saúde, dos inibidores de protease, boceprevir e telaprevir, para o esquema tríplice, associado ao interferon e ribavirina. Por se tratar de uma nova abordagem terapêutica, principalmente no Brasil, o desenvolvimento de trabalhos que possam gerar conhecimentos acerca da prevenção e manejo desses eventos é de grande relevância para a prática clínica, contribuindo para a otimização do tratamento da população. Dessa maneira, esse trabalho tem como objetivo determinar os eventos adversos (interações medicamentosas e reações adversas) ocorridos durante o tratamento dos pacientes com hepatite C crônica com a terapia tríplice.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal, não concorrente no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, com os pacientes portadores de hepatite C crônica, genótipo 1, submetidos ao tratamento tríplice com Interferon peguilado, ribavirina e um dos inibidores de protease, telaprevir ou boceprevir.

O tratamento da hepatite crônica C pode ser mantido por até 48 semanas, dependendo da resposta virológica alcançada. O telaprevir é usado nas primeiras doze semanas de tratamento, sendo que no restante do tempo o paciente é mantido com a terapia padrão (interferon peguilado associado à ribavirina). Já os pacientes em uso de boceprevir iniciam o uso do medicamento na quinta semana de tratamento e mantêm a terapia tripla até o término do mesmo (BRASIL, 2013).

Dessa forma, para permitir a avaliação dos eventos

adversos decorrentes do tratamento durante a vigência desse estudo, foram considerados elegíveis para esse estudo os pacientes que iniciaram o tratamento: com telaprevir entre junho de 2013 e 20 de agosto de 2014 e com boceprevir entre junho de 2013 e fevereiro de 2014.

A coleta de dados se deu de forma retrospectiva e por meio de fontes secundárias, o Protocolo de Atendimento Multidisciplinar disponível no serviço. Nesse protocolo são registrados todos os dados referentes ao acompanhamento dos pacientes em tratamento, incluindo todos os medicamentos usados, as reações adversas desenvolvidas pelos mesmos, possíveis interações medicamentosas identificadas, assim como as condutas adotadas para o manejo das intercorrências identificadas.

Os dados foram apresentados de forma agregada e nenhuma característica de identificação de qualquer participante constará na descrição dos resultados E.

Os medicamentos foram classificados por meio da categoria ATC, segundo os critérios preconizados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2015).

Nesse estudo, foi contabilizado como um novo episódio de reação adversa os novos relatos, mas também o agravamento do episódio anterior que exigiu alteração na conduta clínica para o manejo da mesma.

Para a avaliação das interações medicamentosas foram usadas as bases Micromedex, disponível no portal Capes e Hep i chart, aplicativo gratuito disponibilizado pela Universidade de Liverpool e que pode ser baixado em smartphones.

Nesse estudo foram definidos os seguintes critérios para as reações adversas hematológicas: anemia: hemoglobina (Hb) <10 mg/dL.; trombocitopenia: plaquetas <100.000 U/mm³.

Os dados coletados foram avaliados por meio de análise descritiva, com distribuições de frequência, medidas de tendência central e medidas de variabilidade, por meio do programa SPSS 20.

3. RESULTADOS

Foram avaliados 25 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão, sendo 15 (60,0%) do sexo masculino, a maioria casado ou com união estável (15; 60,0%); a média de idade encontrada foi de 55,8 + 8,4 (variando entre 32 e 70 anos), condizente com os dados encontrados por Lauffenburger *et al* (2015), que verificou média de 51,2 + 7,5 anos em sua base de dados de pacientes com hepatite C crônica nos Estados Unidos (TABELA 1). Tais dados também são condizentes com a história natural da doença, sendo a sua detecção

em geral ocorrendo após muitos anos de infecção, muitas vezes em exames de rotina.

Vários estudos demonstram que o suporte, seja familiar ou por meio de grupos de apoio é essencial para o sucesso do tratamento de pacientes com hepatite C (TESTON *et al*, 2013; FRAENKEL *et al*, 2006).

O número maior de pacientes em uso de TVP é

condizente com o protocolo de tratamento automatizado no país a partir de 2013, que prevê o uso desse medicamento para a maioria dos pacientes elegíveis, sendo reservado o BOC para pacientes com contra indicações ao uso do primeiro, como a presença de doenças dermatológicas ou anorretais (BRASIL, 2013).

Tabela 1: Dados sócio demográficos e clínicos relativos à infecção crônica pelo VHC e tratamentos realizados pelos pacientes atendidos no AHV/HC/UFMG entre junho de 2013 a agosto de 2014

| | Frequência | Porcentagem (%) |
|--|------------|-----------------|
| Estado civil | | |
| Casado/União estável | 15 | 60,0 |
| Separado | 5 | 20,0 |
| Solteiro | 3 | 12,0 |
| Viúvo | 2 | 8,0 |
| Fibrose/atividade inflamatória (Metavir) | | |
| F3 e F4 | 12 | 48,0 |
| F0 a F2 | 8 | 32,0 |
| Ignorado | 5 | 20,0 |
| Resposta ao tratamento anterior | | |
| Não realizou | 13 | 52,0 |
| Recidivante | 9 | 36,0 |
| Não respondedor | 2 | 8,0 |
| Ignorado | 1 | 4,0 |
| Resposta virológica sustentada (tratamento atual) | | |
| Sim | 20 | 80,0 |
| Ignorado | 3 | 12,0 |
| Não completou o tratamento durante o estudo | 1 | 4,0 |
| Óbito | 1 | 4,0 |
| Duração do tratamento (semanas) | | |
| Quarenta e oito | 9 | 36,0 |
| Encurtado devido à RAM | 5 | 20,0 |
| Quarenta e quatro | 3 | 12,0 |
| Trinta e seis | 2 | 8,0 |
| Vinte e quatro | 1 | 4,0 |
| Ignorado | 5 | 20,0 |
| Inibidor de protease usado | | |
| Telaprevir | 16 | 64,0 |
| Boceprevir | 9 | 36,0 |

Fonte: elaborado pelo autor

Pacientes com genótipo 1 apresentavam a pior taxa de resposta com o tratamento padrão que consistia em interferon e ribavirina, em torno de 30 a 50% em pacientes virgens de tratamento e entre 14,0% e 22,0% em pacientes que não responderam aos tratamentos anteriores (FRAENKEL *et al*, 2006; MCHUTCHISON *et al* 1998; PARK *et al*, 2014; POYNARD *et al*, 1998), sendo essa associação o tratamento de escolha no Brasil até 2013. Apesar da taxa de resposta virológica sustentada variável, estudos disponíveis demonstram que alcançá-la parece se associar com a diminuição da progressão da doença e com melhora nas taxas de sobrevida (FRA-

ENKEL *et al*, 2006).

A associação do inibidor de protease se associa a respostas melhores, variando entre cerca de 54,0% a 75,0% em pacientes virgens de tratamento e 51, a 66,0% para pacientes que experimentaram tratamento anterior (PARK *et al*, 2014). Cabe ressaltar que a taxa de resposta obtida nesse estudo, com o uso da terapia foi de 80,0%, significativamente maior do que aquela obtida com a terapia dupla, sendo que nesse estudo foram incluídos 11 pacientes que não responderam previamente ao tratamento anterior (recidivantes e não respondedores).

3.1 Uso de medicamentos e interações medicamentosas

Além da infecção crônica pelo vírus da hepatite C, 21 (84,0%) dos pacientes apresentavam ao menos uma comorbidade, o que pode estar relacionado com a idade dos pacientes (média de 55 anos). Almeida *et al* (2015) encontrou uma quantidade menor de pacientes com comorbidades (14; 58,3%), embora a média de idade tenha sido semelhante em ambos os estudos (55,2%).

KWAN *et al.* (2006) verificou que pacientes com hepatite crônica C são mais prováveis de apresentar comorbidades, principalmente as psiquiátricas (dependência ao álcool, distúrbio bipolar, depressão, dentre outras)

e dor lombar, quando comparados com pacientes sem essa infecção.

Dezoito (72,0%) pacientes usavam um medicamento antes do início do tratamento com a terapia tríplice, totalizando 31 medicamentos. Almeida *et al* (2015) também verificou que 15 (62,5%) faziam uso de medicamentos antes do início da terapia tríplice.

O tratamento da hepatite C crônica com a terapia tríplice foi um fator que se associou fortemente com o uso de medicamentos nesse estudo, pois durante o tratamento os pacientes fizeram uso de 122 medicamentos, excluindo a terapia tríplice, o que corresponde a um aumento de 265,0% no consumo de medicamentos (TABELA 2).

Tabela 2: Análise descritiva das comorbidades e uso de medicamentos pelos pacientes em tratamento com a terapia tríplice, atendidos no AHV/HC/UFMG entre junho de 2013 a agosto de 2014

| Variável | Média | DP | Mínimo | Máximo |
|---|-------|------|--------|--------|
| Comorbidades apresentadas pelos pacientes | 1,81 | 0,81 | 1 | 4 |
| Medicamentos antes terapia tríplice (n=31) | 1,24 | 1,09 | 0 | 4 |
| Medicamentos durante a terapia tríplice (n=122) | 4,88 | 3,43 | 0 | 13 |

Fonte: elaborado pelo autor

Acredita-se que esse aumento possa ser explicado pelo número de reações adversas que os pacientes apresentaram nesse estudo, uma vez que 80,0% dos medicamentos usados pertenciam a classes usadas no manejo das principais reações adversas provocadas pela terapia tríplice.

Assim, 21 pacientes (84,0%) fizeram uso de corticosteroides sistêmicos e/ou tópicos, 15 (60,0%) antianêmicos e/ou imunomoduladores, 13 (52,0%) antihistamínicos, 13 (52,0%) antidepressivos e/ou hipnóticos sedativos, 11 (44,0%) outros medicamentos de uso tópico (TABELA 3).

Tabela 3: Medicamentos usados pelos pacientes em tratamento com a terapia tripla, atendidos no AHV/HC/UFG entre junho de 2013 a agosto de 2014, de acordo com o segundo e terceiro nível de classificação ATC.

| Medicamentos | Total | Porcentagem |
|---|------------|---------------|
| Antihistamínicos | 13 | 10,7% |
| Hidroxizina | 9 | 7,4% |
| Dexclorfeniramina | 3 | 2,5% |
| Loratadina | 1 | 0,8% |
| Corticosteróides (tópico) | 12 | 9,8% |
| Hidrocortisona | 7 | 5,7% |
| Clobetasol | 2 | 1,6% |
| Hidrocortisona+gentamicina | 2 | 1,6% |
| Dexametasona | 1 | 0,8% |
| Med de uso tópico | 11 | 9,0% |
| Dexapantenol | 7 | 5,7% |
| Cinchocaína | 2 | 1,6% |
| Minoxidil | 1 | 0,8% |
| Mupirocina | 1 | 0,8% |
| Corticosteróides (sistêmico) | 9 | 7,4% |
| Prednisona | 8 | 6,6% |
| Hidrocortisona | 1 | 0,8% |
| Antianêmicos – (Eritropoietina) | 8 | 6,6% |
| Antidepressivos | 8 | 6,6% |
| Fluoxetina | 3 | 2,5% |
| Escitalopram | 2 | 1,6% |
| Citalopram | 1 | 0,8% |
| Venlafaxina | 1 | 0,8% |
| Nortriptilina | 1 | 0,8% |
| Imunomoduladores – (Filgrastima) | 7 | 5,7% |
| Hormônios tireoideanos – (Levotiroxina) | 7 | 5,7% |
| Antimicrobianos | 7 | 5,7% |
| Beta lactâmicos (amoxicilina; cefalexina) | 3 | 2,5% |
| Quinolonas (ciprofloxacino; levofloxacino) | 4 | 3,3% |
| Med para úlcera péptica e DRGE | 6 | 4,9% |
| Omeprazol | 4 | 3,3% |
| Pantoprazol | 2 | 1,6% |
| IECA / BRA | 9 | 7,4% |
| IECA (Enalapril/ Captopril/ Ramipril) | 5 | 4,1% |
| Losartana | 4 | 3,3% |
| Benzodiazepínicos | 5 | 4,1% |
| Clonazepam | 2 | 1,6% |
| Lorazepam | 2 | 1,6% |
| Alprazolam | 1 | 0,8% |
| Relaxante muscular/analgésicos | 5 | 4,1% |
| Dipirona | 3 | 2,5% |
| Orfenadrina+dipirona+cafeína | 1 | 0,8% |
| Paracetamol | 1 | 0,8% |
| Beta bloqueadores – (Propranolol) | 4 | 3,3% |
| Antidiabéticos (Metformina) | 3 | 2,5% |
| Diuréticos | 3 | 2,5% |
| Espironolactona / Furosemida / Hidroclorotiazida | | |
| Med usados no tratamento glaucoma | 2 | 1,6% |
| Bimatoprosta / Travanoprosta | | |
| Bloqueadores dos canais de cálcio – (Anlodipino) | 1 | 0,8% |
| Med que atuam no trato alimentar – (Loperamida) | 1 | 0,8% |
| Outros med que atuam no SNC – (Riluzol) | 1 | 0,8% |
| Total de medicamentos | 122 | 100,0% |

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico; Med: medicamento; SNC: sistema nervoso central

Fonte: elaborado pelo autor

Lauffenburger *et al* (2015) em um estudo retrospectivo realizado com o objetivo de descrever a presença de comorbidades e o uso de medicamentos por pacientes com hepatite C crônica, que poderiam ou não estar em uso da terapia dupla, verificaram que os medicamentos mais consumidos foram os analgésicos/antipiréticos, incluindo opióides, antidepressivos, antivirais, medicamentos usados para distúrbios no trato gastrointestinal, benzodiazepínicos, beta bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, outros sedativos/ansiolíticos, bloqueadores dos canais de cálcio e interferon. O uso da terapia dupla e não da terapia tríplice pode justificar a diferença entre as classes encontradas.

Considerando que os inibidores de protease são medicamentos altamente associados com o risco de interações medicamentosas de importância clínica, é de suma importância a avaliação dos medicamentos em uso previamente à introdução da mesma. Da mesma maneira, a introdução de novos medicamentos na farmacoterapia do paciente já em tratamento também

deve ser feita de forma cuidadosa, tentando minimizar a ocorrência de interações por vezes graves associadas a essa classe de medicamentos.

Verificou-se que 8 (32,0%) pacientes usavam fármacos que poderiam interagir com os inibidores de protease, dado similar ao encontrado por Almeida *et al* (2015), 37,5% dos pacientes, e bem menor do que o encontrado por Lauffenburger *et al* (2015), 62,0% dos pacientes. Entretanto cabe ressaltar que esse estudo e o realizado por Almeida *et al* (2015) foram realizados no mundo real, ao contrário do estudo realizado por Lauffenburger *et al* (2015), que trabalhou de forma retrospectiva.

A Figura 1 demonstra a proporção de fármacos, dentre os 48 princípios ativos usados, que poderiam ocasionar interações medicamentosas caso fossem usados concomitantemente com o telaprevir ou boceprevir. Apenas para um fármaco não foi possível verificar o risco de interação medicamentosa com os inibidores de protease devido à ausência de informações na literatura (dipirona).

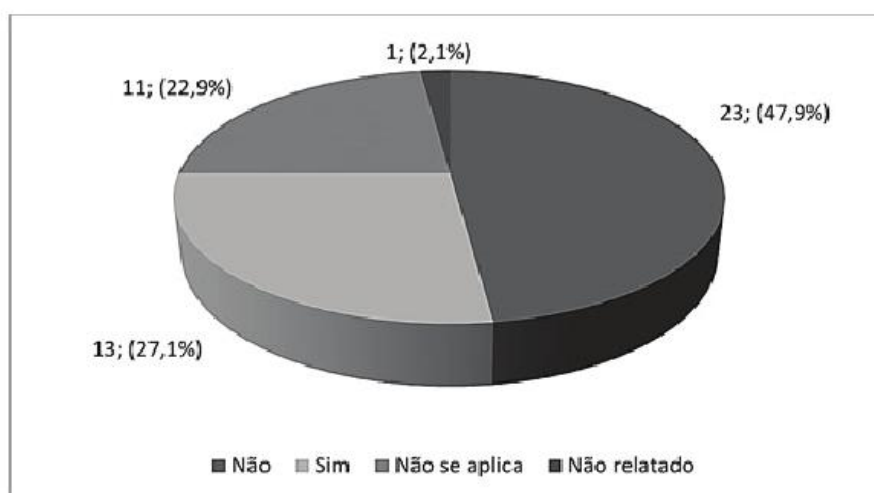


Figura 1: Risco de interação medicamentosa com os inibidores de protease de primeira onda e os medicamentos usados pelos pacientes atendidos no AHV/HC/UFMG entre junho de 2013 a agosto de 2014.

Fonte: elaborado pelo autor

A interação com a maioria dos fármacos, 10 dos 13 citados, tinha como mecanismo a inibição, por parte dos inibidores de protease, das isoenzimas do citocromo P450, podendo ocasionar acúmulo do medicamento usado concomitantemente, exigindo a monitorização da resposta terapêutica e o ajuste de dose do mesmo, se necessário. São exemplos a predniso-

na (8; 32,0%), a fluoxetina (3; 12,0%); o escitalopram (2; 8,0%), o clonazepam (2; 8,0%); o alprazolam (1; 4,0%); o anlodipino (1; 4,0%); o citalopram (1; 4,0%); a venlafaxina (1; 4,0%); a loratadina (1; 4,0%) e a loperamida (1; 4,0%). Os outros três princípios ativos se relacionam com outros mecanismos de interações medicamentosas (TABELA 4).

Tabela 4: Medicamentos usados pelos pacientes em tratamento com a terapia triplíce, atendidos no AHV/HC/UFMG entre junho de 2013 a agosto de 2014, com potencial para provocar interações medicamentosas

| | Frequência | Mecanismo | Efeito ¹ | Recomendação ¹ |
|---------------|------------|--------------------------------|---|--|
| Prednisona | 8 (32,0%) | Inibição CYP | ↑ concentração prednisona | Monitorar. Ajustar dose SN |
| Levotiroxina | 7 (28,0%) | Farmacodinâmica | Agravamento do hipotireoidismo | Monitorar. Ajustar dose SN |
| Metformina | 3 (12,0%) | Farmacodinâmica | ↑ risco de acidose láctica | Usar com cautela se insuficiência hepática |
| Fluoxetina | 3 (12,0%) | Farmacodinâmica | Aumento da toxicidade | ↓ dose de se insuficiência hepática |
| Clonazepam | 2 (8,0%) | Inibição CYP | ↑ risco de sedação e depressão respiratória | Monitorar. Ajustar dose SN |
| Escitalopram | 2 (8,0%) | Inibição CYP | ↓ concentração escitalopram | Monitorar. Ajustar dose SN |
| Levofloxacino | 2 (8,0%) | Farmacodinâmica | ↑ risco de prolongar o intervalo QT | Monitorar. |
| Alprazolam | 1 (4,0%) | Inibição CYP | ↑ risco de sedação e depressão respiratória | Monitorar. Ajustar dose SN |
| Anlodipino | 1 (4,0%) | Inibição CYP | ↑ concentração anlodipino | Monitorar. Ajustar dose SN |
| Citalopram | 1 (4,0%) | Inibição CYP | ↑ risco de prolongar o intervalo QT | Monitorar. |
| Loperamida | 1 (4,0%) | Inibição CYP e glicoproteína P | ↑ concentração loperamida; risco superdosagem | Evitar; se não for possível monitorar. |
| Loratadina | 1 (4,0%) | Inibição CYP | ↑ concentração loratadina | Monitorar |
| Venlafaxina | 1 (4,0%) | Inibição CYP | ↑ concentração venlafaxina | Monitorar. |

¹: MICROMEDEX, 2015; Hep i chart;

CYP: enzimas do citocromo P450; SN: se necessário

Fonte: elaborado pelo autor

Lauffenburger *et al* (2015) também verificou que os fármacos mais frequentes que poderiam provocar interações com os IP incluem o zolpidem, alprazolam, anlodipina e prednisona.

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina são os medicamentos de escolha para o tratamento da depressão devido ao seu perfil de segurança e tolerabilidade (KISER *et al*, 2012). Considerando o impacto da depressão em pacientes com hepatite C e o risco de agravamento durante o tratamento com interferon, as possíveis interações medicamentosas verificadas nesse trabalho não justificariam a alteração do tratamento (LAUFFENBURGER, *et al* 2015; TEIXEIRA *et al*, 2013), a não ser que o paciente apresentasse alterações clinicamente relevantes.

Em relação aos benzodiazepínicos, ocorre o aumento do risco de sedação prolongada e depressão respiratória com clonazepam e alprazolam. No sentido de evitar esse tipo de reação, uma boa opção seria o uso de lorazepam uma vez que esse fármaco não sofre metabolismo hepático (TEIXEIRA *et al*, 2013).

A anlodipina, um bloqueador do canal de cálcio usado no tratamento da hipertensão e de outras doenças cardíacas pode provocar hipotensão devido ao aumento de sua concentração plasmática. Berenguera ; González-García (2013) recomendam que esse medicamento seja usado na dose de 5 mg para evitar esse tipo de interação medicamentosa.

Em relação à prednisona, o seu uso pode se tornar inevitável em situações de rash cutâneo grave, reação adversa comum com o uso de telaprevir, e portanto, a relação risco benefício nessa situação se torna favorável, pois o manejo adequado da reação adversa pode permitir o término do tratamento com o IP e a obtenção da resposta virológica sustentada.

Por fim cabe discutir também o uso de anti-histamínicos durante o tratamento triplíce. A loratadina pode ter a sua concentração aumentada, mas com poucas repercussões clínicas (MICROMEDEX, 2015). Entretanto, a dexclorfeniramina é uma opção plausível pois não interage com os medicamentos usados. Entretanto, provoca muita sonolência devendo a escolha ser feita de acordo

com critérios clínicos.

Já a metformina e a fluoxetina são medicamentos que devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência hepática, sendo que a metformina deve ser evitada e a fluoxetina pode ser usada em doses mais baixas que o usual, embora não exista uma recomendação específica para esse ajuste (BACK; ELSE, 2013; MICRO-MEDEX, 2015).

Back e Else (2013) recomendam que todos os medicamentos sejam avaliados quanto ao potencial de interação ao se iniciar ou alterar a farmacoterapia e que os profissionais fiquem atentos para todos os medicamentos usados pelos pacientes, incluindo os de venda livre ou prescritos por outros profissionais. O uso dos inibidores de protease de primeira onda inicia uma revolução no tratamento da hepatite C crônica, mas exige cuidados es-

peciais por parte da equipe da saúde no sentido de evitar interações medicamentosas que possam comprometer o sucesso do tratamento (BARRIT; FRIED, 2012).

3.2 Reações adversas

A terapia tríplice se associa com um risco importante de reações adversas, algumas já bastante conhecidas, decorrentes do uso da ribavirina e interferon, assim como reações adversas graves associadas ao uso dos inibidores de protease, boceprevir e telaprevir.

Nesse estudo, todos os pacientes apresentaram pelo menos uma reação adversa com a terapia tríplice, totalizando 251 eventos, o que corresponde a uma média de $10,8 + 3,7$, variando entre 2 e 16; mediana de 12 eventos por paciente. As principais reações adversas apresentadas pelos pacientes estão descritas na TAB 5.

Tabela 5: RAM apresentadas pelos pacientes em tratamento com a terapia tríplice, atendidos no AHV/HC/UFG entre junho de 2013 a agosto de 2014, estratificadas pelo número de episódios da RAM

| RAM / Sistema fisiológico acometido | Total de pacientes por número de episódios | | | | Total de pacientes |
|-------------------------------------|--|----------------|----------------|------------------|--------------------|
| | Um episódio | Dois episódios | Três episódios | Quatro episódios | |
| No SME | 14 (56,0%) | 8 (24,0%) | -- | -- | 22 88,0% |
| Trombocitopenia | 4 (16,0%) | 16 (64,0%) | -- | -- | 20 80,0% |
| Leucopenia | 6 (24,0%) | 5 (20,0%) | 8 (32,0%) | -- | 19 76,0% |
| Dermatológicas | 6 (24,0%) | 7 (28,0%) | 6 (24,0%) | -- | 19 76,0% |
| No TGI | 9 (36,0%) | 8 (32,0%) | 1 (4,0%) | 1 (4,0%) | 19 76,0% |
| Anemia | 3 (12,0%) | 7 (28,0%) | 4 (16,0%) | 4 (16,0%) | 18 72,0% |
| No SNC/psiquiátricas | 4 (16,0%) | 6 (24,0%) | 2 (8,0%) | -- | 12 48,0% |
| Anorretais | 9 (36,0%) | -- | -- | -- | 9 36,0% |

SNC: Sistema Nervoso Central; SME: Sistema músculo esquelético;

TGI: trato gastrointestinal

Fonte: elaborado pelo autor

A principal RAM encontrada nesse estudo foram as hematológicas, compreendendo a anemia (46 episódios; 18,8%), a leucopenia (40; 16,3%) e a trombocitopenia (36 eventos; 14,7%). Em seguida as reações dermatológicas correspondendo a 38 episódios (15,5%), as reações no trato gastrointestinal (32; 13,1%), as reações no sistema músculo esquelético (22; 9,0%), no sistema nervoso central ou psiquiátricas (22; 9,0%) e por fim as reações anorretais (9; 3,7%).

A anemia é uma reação adversa conhecida para os profissionais que tratam pacientes com hepatite C crônica, pois a ribavirina é um medicamento sabidamente capaz

de produzir esse tipo de reação. Entretanto, o uso dos IP se associa com aumento do risco desse tipo de episódio, ocorrendo a redução da hemoglobina em 1g ou mais em relação à redução encontrada em pacientes usando a terapia dupla; a anemia é reversível com a interrupção do IP (BARRIT; FRIEND, 2012). A frequência de anemia nesse estudo foi maior que à verificada por Sangrador et al (2013) e López-Sepúlveda *et al.*, (2014), respectivamente 62,5% e 56,5%.

O manejo da anemia engloba a redução da dose da ribavirina, o uso de eritropoietina, de transfusão sanguínea e, finalmente a suspensão do tratamento, se não ocorrer

melhora do quadro (BARRIT; FRIEND, 2012). Por esse motivo, a eritropoietina foi um dos medicamentos mais prescritos nesse estudo.

A trombocitopenia ocorreu em 20 (80,0%) dos pacientes e foi responsável por 36 episódios, compatível com os dados verificados por SANGRADOR et al (2013), 76,1% dos pacientes independente da gravidade da mesma. Já López-Sepúlveda et al, (2014) encontraram uma frequência de trombocitopenia um pouco menor, 56,5% dos pacientes. A trombocitopenia é tratada, em casos graves, por meio de transfusão de concentrado de plaquetas, não existindo um medicamento específico disponível no Brasil para esse fim.

Nesse estudo optamos por descrever a leucopenia e não a neutropenia como reação adversa ao contrário de outros autores, como Almeida et al (2015) que verificaram neutropenia grave em 16,0% a 50%, dependendo do IP usado e Sangrador et al, (2013) que encontraram 17,4% a 39,5%, também dependendo do IP usado. Sabe-se que a leucopenia é uma reação comum com o uso da

terapia dupla (POYNARD et al, 1998).

A tabela 6 apresenta uma análise descritiva dos valores de hemoglobina, global de leucócitos e plaquetas ao longo do estudo. Percebe-se uma queda significativa nos níveis médios de hemoglobina, leucócitos e plaquetas, em relação aos níveis médios apresentados pelos pacientes antes do tratamento.

Vinte e dois (88,0%) pacientes apresentaram fadiga sendo 14 (56,0%) fadiga e 8 (32,0%) mialgia. Trata-se de reações adversas comuns com a terapia dupla, principalmente em decorrência do uso do interferon.

As reações adversas dermatológicas podem ser secundárias ao uso de telaprevir, mas também ocorrem como resultado da ribavirina (BARRIT; FRIEND, 2012) ou reações locais secundárias à aplicação do interferon peguilado. Nesse estudo, verificou-se a ocorrência de 38 (15,5%) eventos dermatológicos em 19 (76,0%) pacientes, sendo que a maioria em decorrência do uso do telaprevir (33; 13,5%). Almeida et al (2015) encontraram reações dermatológicas em um número bem menor de pacientes (9; 37,5%).

Tabela 6: Análise descritiva dos valores de hemoglobina, leucócitos e plaquetas apresentados pelos pacientes em tratamento com a terapia tripla, atendidos no AHV/HG/UFMG entre junho de 2013 a agosto de 2014

| Variável | Média | DP | Mínimo | Máximo |
|---|---------|--------|--------|---------|
| Hemoglobina (Hb) anterior ao tratamento (mg/dL) | 15,2 | 1,6 | 13,2 | 19,5 |
| Hb no 1º episódio | 10,3 | 1,1 | 8,5 | 11,9 |
| Hb no 2º episódio | 9,7 | 1,3 | 6,5 | 11,8 |
| Hb no 3º episódio | 9,6 | 1,0 | 6,9 | 11,8 |
| Hb no 4º episódio | 10,1 | 1,3 | 8,2 | 12,6 |
| Global de leucócitos (GL) anterior ao tratamento | 4.605 | 1.131 | 2.700 | 7.110 |
| GL no 1º episódio | 2.201 | 433 | 1.140 | 2.950 |
| GL no 2º episódio | 1.900 | 439 | 1.300 | 2.550 |
| GL no 3º episódio | 1783 | 1555 | 800 | 3000 |
| Plaquetas anterior ao tratamento | 141.300 | 60.842 | 94.000 | 303.000 |
| Plaquetas no 1º episódio | 89.710 | 27.953 | 44.200 | 138.000 |
| Plaquetas no 2º episódio | 81.563 | 25.887 | 48.000 | 134.000 |

Fonte: elaborado pelo autor

Como referido por Barrit e Friend (2012) o manejo das reações dermatológicas em pacientes em uso de telaprevir se inicia com a avaliação de sua gravidade. O rash leve inclui os casos limitados a algumas áreas corporais, com ou sem prurido. O manejo dessa reação inclui o uso de corticosteroides tópicos e anti-histamínicos. O rash de moderada gravidade é mais difuso, podendo apresentar prurido, descamação e envolvimento de mucosas, mas sem ulceração. O manejo dessa reação inclui o uso de corticosteroides tópicos e anti-histamínicos. Já o rash grave é generalizado, envolvendo mais de 50% da superfície corporal e pode se apresentar com vesículas, bolhas ou ulcerações. Para esses pacientes recomenda-se a interrupção do telaprevir. Caso a reação não melhore dentro de sete dias recomenda-se a suspensão de todo o tratamento e a avaliação por um dermatologista, pois existem raros relatos de casos de síndrome de Steven Johnson e DRESS (rash induzido por medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos), duas reações muito graves, que colocam o paciente em risco de vida (WEHMEYER *et al.*, 2014).

Nesse estudo, a maioria dos episódios de rash (29; 76,3,0%) foi considerado como leve/moderado e 9 (23,7%) como grave. Wehmeyer *et al.* (2014) encontrou 35 (34,3%) de pacientes com rash leve/moderado e 4 (3,9%) com rash grave.

As reações adversas anorretais são associadas com o uso de TVP e inclui hemorróidas, prurido e queimação local, em geral de intensidade leve a moderada. Esses eventos são manejados com o uso de pomadas tópicas, com corticosteroides e anestésicos locais. A interrupção do IP resolve essa reação (BARRIT; FRIEND, 2012). Entretanto, a recomendação de uma higiene rigorosa, com o uso de duchas higiênicas é de suma importância para evitar esse tipo de reação. Nesse estudo verificou-se a presença de distúrbios anorretais em 9 (36,0%) dos pacientes, o que condiz com os estudos avaliados, que encontraram essa reação entre 37,5% e 55,0% dos pacientes (ALMEIDA *et al.*, 2015; LÓPEZ-SEPÚLVEDA *et al.*, 2014; SANGRADOR *et al.*, 2013)

Nesse estudo, 19 (76,0%) dos pacientes apresentaram pelo menos uma reação no trato gastrointestinal, incluindo náuseas e vômitos e hiporexia relatada por 9 (36,0%) cada; diarreia e diminuição do peso por 5 (20,0%), cada e digeusia por 4 (16,0%). Várias dessas reações já eram conhecidas com o uso da terapia dupla (POYNARD *et al.*, 1998).

A disgeusia é definida como a alteração do paladar ou um gosto desagradável na boca. É uma reação leve diante das outras, mas que pode comprometer o tratamento ao induzir a perda de peso por parte dos pacientes.

Almeida *et al.* (2015) encontrou, disgeusia em 2 (8,3%) pacientes, comparável a esse estudo; entretanto, López-Sepúlveda *et al.*, (2014) encontrou valores bem maiores (47,8% para pacientes em uso de BOC e 14,0% para pacientes em uso de TVP).

Por fim, doze pacientes (48,0%) apresentaram RAM no sistema nervoso central, sendo que 6 (24,0%) relataram nervosismo/ansiedade, 5 (20,0%) apresentaram insônia, 5 (20,0%) apresentaram astenia, 3 (12,0%) depressão do humor e 2 (8,0%) lapsos de memória. Também várias dessas reações já eram conhecidas com o uso da terapia dupla (POYNARD *et al.*, 1998).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A introdução dos inibidores de protease no tratamento da HVC aumenta a possibilidade de cura, mas traz consigo riscos significativos de reações adversas graves que exigem uma abordagem multidisciplinar para o seu manejo, sendo necessário capacitar os serviços para o enfrentamento dessa realidade.

O ambulatório no qual esse estudo foi realizado conta com uma equipe multidisciplinar composta por dermatologista, psiquiatra, nutricionista e farmacêutico, além dos hepatologistas responsáveis pelo tratamento dos pacientes, e todos os pacientes foram avaliados pela equipe antes do tratamento e durante, se necessário. O olhar mais específico de cada profissional pode ter contribuído para o maior número de reações adversas detectadas nesse estudo em relação aos dados disponíveis na literatura.

Em relação às interações medicamentosas, a avaliação prévia pelo farmacêutico clínico permitiu a adequação da farmacoterapia antes da introdução da terapia triplíce, por meio da seleção de um medicamento mais seguro ou pelo ajuste de doses, contribuindo para o baixo número de interações encontradas.

Por fim, Da mesma maneira, o trabalho de toda a equipe multidisciplinar é essencial e é um componente importante no cuidado prestado a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Paulo RL *et al.* Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq Gastroenterol*, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 14-17, jan./mar, 2015 Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ag/v52n1/0004-2803-ag-52-01-14.pdf>>. Acesso em 06 fev. 2015.
- BACK, David; ELSE, Laura. The importance of drug-drug interactions in the DDA era. *Dig. liver dis.*, Roma, v. 45, Sup. 5, p. 343-348, Set, 2013. Disponível em < http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=874124295&_sort=r&_st=13&view=c&md5=380090549b6415a9aab3b7bb2dd4506d&searchtype=a>. Acesso em: 06 jan. 2015.
- BARRITT, Sidney A.; FRIED, Michael W. Maximizing Opportunities and Avoiding Mistakes in Triple Therapy for Hepatitis C Virus. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 142, n. 6, p. 1314-1323, maio, 2012.

Disponível em < http://ac.els-cdn.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/S0016508512002259/1-s2.0-S0016508512002259-main.pdf?_tid=36d36ee4-773a-11e5-a8d4-00000aacb35d&acdnat=1445352941_fc723ae4d127b73762022b921bd4c44a>. Acesso em: 06 jan. 2015.

BERENQUER, Juan B.; GONZÁLEZ-GARCÍA, Juan. Interacciones farmacocinéticas de telaprevir con otros fármacos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, Barcelona, v. 31, Supl 3, p. 37-48, julho, 2013. Disponível em: Disponível em < http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90227049&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ly=96&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v31nSupl.3a90227049pdf001.pdf>. Acesso em: 06 jan. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Hepatitis virais: o Brasil está atento*. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 60p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. *Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral C e Coinfecções*. Manejo do paciente infectado pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 36p.

CACOUR Patrice, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 455-463, fev. 2012. Disponível em: < http://ac.els-cdn.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/S016882781100657X/1-s2.0-S016882781100657X-main.pdf?_tid=b825a4c6-773a-11e5-b3a3-00000aab0f27&acdnat=1445353158_772b28465f8cc3b2ec8f8a35e0a03379>. Acesso em: 18 jan. 2015.

CRUZ, Leticia G et al. Uso de medicamentos e polifarmácia entre portadores dos vírus da hepatite B e C. *Revista Iniciação Científica do Centro Universitário Newton Paiva*, Belo Horizonte, v. 12, p. 64-73, 2012. acting antivirals. *J Hepatol*, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 455-463, fev. 2012. Disponível em: < <http://issuu.com/publicanewton/docs/inc2012>>. Acesso em 18 jan. 2015.

GHANY MG et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, Baltimore, v. 54, n. 5, p. 1433-1444, out., 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3229841/pdf/hep0054-1433.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2013

FRAENKEL, Liana et al. Patient's experiences related to anti-viral treatment for hepatitis C. Patient education and counseling. *Limerick*, v. 62, n. 1, p. 148-155. Jul. 2006. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=874093486&_sort=r&_st=13&view=c&md5=73b6aa3cfa38f90e671655d3e809dfc&sear chtype=a>. Acesso em: 18 jan. 2015.

HÉZODE Christophe. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver International*, Oxford, v. 32, Suppl 1, p. 32-38, Fev. 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2011.02707.x>>. Acesso em: 18 jan. 2013

KWAN, Jeffrey W. et al. The impact of chronic hepatitis C and co-morbid illnesses on health-related quality of life. *Qual Life Res*, Oxford, v. 17, n. X, p. 715-724, abril, 2008. Disponível em: <http://link.periodicos.capes.gov.br.ez27.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=fi/fmt.kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-2004&rfr_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925580132&svc.fulltext=yes>. Acesso em: 18 jan. 2013

KISER Jennifer J. et al. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology*, local, v. 55, p. 1620-1628, maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345276/pdf/nihms365411.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2013

LAUFFENBURGER, Julie C. et al. Medication use and medical comorbidity in patients with chronic hepatitis C from a U.S. commercial claims database: high utilization of drugs with interaction potential. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, London, v. 26, n. 10, p. 1073-1082, out., 2014. Disponível em: <http://ovidsp.tx.ovid.net/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=DMIGFPGKNDJNPNKJNGJCENDEAA00&returnUrl=ovidweb.cg%3%26TOC%3dS.sh.22.54.58.63.67.71.75.79.83.87.91.95.99.105.109.112.%257c2%257c50%26FORMAT%3dTOC%26FIELDS%3dTOC%26S%3dDMIGFPGKNDJNPNKJNGJCENDEAA00&directlink=http%3a%2f%2fgraphics.tx.ovid.com%2f2fovftpdfs%2fFPDDNCJNGOPNK00%2f047%2fovft%2flive%2fgv024%2f00042737%2f00042737-201410000-00002.pdf&filename=Medication+use+and+medical+comorbidity+in+patients+with+chronic+hepatitis+C+from+a+US+commercial+claims+database%3a++high+utilization+of+drugs+with+interaction+potential.&PDFIdLinkField=%2f047%2fovft%2flive%2fgv024%2f00042737%2f00042737-201410000-00002&link_from=S.sh.22.54.58.63.67.71.75.79.83.87.91.95.99.105.109.112%2c2&pdf_key=B&pdf_index=S.sh.22.54.58.63.67.71.75.79.83.87.91.95.99.105.109.112&D=ovft>. Acesso em: 18 jan. 2015.

LÓPEZ-SEPÚLVEDA, R. et al. Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual. *Farm Hosp.*, Madrid, v. 38, n. 1, p. 44-49, Jan-Fev. 2014. Disponível em: < <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v38n1/07original07.pdf>>. Acesso em 06 jan. 2015.

MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series), (electronic version). *Truven Health Analytics*, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com.ez27.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 15 fev 2015.

MCHUTCHISON, John. G. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 339, n. 21, p. 1485-1492. Nov. 1998. Disponível em: < http://link.periodicos.capes.gov.br.ez27.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=fi/fmt.kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-2004&rfr_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925428260&svc.fulltext=yes>. Acesso em: 18 jan. 2015.

PARK, C; JIANG, S.; LAWSON, K.A. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Oxford, v. 39, n. 1, p. 14-24, Fev. 2014. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.121>>. Acesso em 06 jan. 2015.

POYNARD, Thierry et al. Randomised trial of Interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*, *Lancet*, London, v. 352, n. 9138, p. 1426-1432. Out. 1998. Disponível em: http://ac.els-cdn.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/S0140673698071244/1-s2.0-S0140673698071244-main.pdf?_tid=7bfcc10e-7740-11e5-b362-00000aab0f26&acdnat=1445355634_b398645814a366528ccea0a8198e56>. Acesso em 18 jan. 2015.

RAMACHANDRAN, P et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*, Oxford, v. 35, n.6, p. 647-662, Mar. 2012. Disponível em: < http://link.periodicos.capes.gov.br.ez27.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=fi/fmt.kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-2004&rfr_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925501163&svc.fulltext=yes>. Acesso em 18 jan. 2015.

SANGRADOR, C. Pelluz; LLÁCER, F. J. Maiques; COMPANY, E. Soler. Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir em la hepatitis C crónica. *Farm Hosp*, Madrid, v. 37, n. 6, p. 489-493, Nov-Dez, 2013. Disponível em: < http://www.sefh.es/fh/136_Vol37n6006.pdf>. Acesso em 18 jan. 2015.

SEDEN, Key ; BACK David. Directly acting antivirals for hepatitis C and antiretrovirals: potential for drug-drug interactions. *Curr Opin HIV AIDS*, Hagerstown, v. 6, n. 6, p. 514-526, Nov. 2011. Disponível em: < http://journals.lww.com/co-hivandaids/Abstract/2011/11000/Directly_acting_antivirals_for_hepatitis_C_and.12.aspx>. Acesso em 18 jan. 2015.

TEIXEIRA, Rosângela; NASCIMENTO, Yone de Almeida; CRESPO, Déborah. Safety aspects of protease inhibitors for chr onic hepatitis C: adverse events and drug-to-drug interactions. *Braz J Infect Dis*, Salvador, v. 17, n. 2, p. 194-204, Mar, 2013.

TESTON, Elen Ferraz; SILVA, Regina Lúcia Dalla Torre; MARCON, Sonia Silva.

Convivendo com hepatite: repercussões no cotidiano do indivíduo infectado. Rev Esc Enferm USP. São Paulo, v. 47, n. 4, p. 860-868, Set-Out. 2013. Disponível em: < <http://www.revistas.usp.br/reeusp/article/view/78035/82047> >. Acesso em 18 jan. 2015.

WILBY, Kely J. et al. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. Ann Hepatol., México, v. 11, n. 2, p. 179-185, Mar-Abril, 2012. Disponível em: < <http://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2012/ah122d.pdf> >. Acesso em 18 jan. 2015.

ZEUZEM S, ANDREONE P, POL S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med., Boston, v. 364, n. 25, p. 2417-2428, Jun. 2011. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1013086> >. Acesso em 18 jan. 2015.

WEHMEYER, Maite H et al. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. BMC Gastroenterology, London, v. 14, n. 87, 2014, p. 1-10, Maio. 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/87>>. Acesso em: 06 jan 2015.

WORLD HEALTHY ORGANIZATION. The ATC/DDD system. Disponível em <<http://www.whodc.no/atcddd>>. Acesso em: 27 fev. 2015.

NOTAS

¹Coordenadora da pesquisa. Docente do Centro Universitário Newton Paiva. Contato: yone.almeida@newtonpaiva.br

²Discente do Centro Universitário Newton Paiva.

³Discente do Centro Universitário Newton Paiva.

⁴Discente do Centro Universitário Newton Paiva.

⁵Discente do Centro Universitário Newton Paiva.