

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES, COMEDICAÇÕES E
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM AGENTES ANTIVIRAIS
DIRETOS ORAIS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C CRÔNICA

RAQUEL BOFF DA COSTA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE, BRASIL

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES, COMEDICAÇÕES E
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM AGENTES ANTIVIRAIS
DIRETOS ORAIS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C CRÔNICA

RAQUEL BOFF DA COSTA

Orientador: Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção de título de Mestre.

PORTO ALEGRE, BRASIL

2018

CIP - Catalogação na Publicação

COSTA, RAQUEL BOFF DA
PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES, COMEDICAÇÕES E
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM AGENTES ANTIVIRAIS
DIRETOS ORAIS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C CRÔNICA / RAQUEL BOFF DA COSTA. -- 2018.
66 f.
Orientador: MARIO REIS ÁLVARES-DA-SILVA.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Interação medicamentosa. 2. Antivirais de ação
direta (DAA). 3. Hepatite C. 4. Comorbidade. 5.
Comedicação. I. ÁLVARES-DA-SILVA, MARIO REIS, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Ao meu pai, que por sua humildade me fez entender que o desconhecimento não pertence aos ignorantes, mas aos que não se desafiam a aprender. Pelas inúmeras vezes que disse “estuda minha filha” minha gratidão e saudade;

Ao meu esposo pelo amor e cumplicidade, paciência e compreensão durante as tardas horas de desenvolvimento deste tema eu dedico algo que é de imensurável importância – o meu amor pelo conhecimento e a minha energia renovada;

Ao meu filho Gustavo, por me permitir sonhar com novas oportunidades na vida, eu dedico esta linda fase que passei compartilhada com sua adolescência;

A minha mãe por ouvir os relatos das descobertas e reproduzir o brilho nos olhos que o retorno à academia me permitiu, eu dedico minha admiração;

As minhas irmãs e cunhados por sempre acreditarem na minha capacidade e paixão pela docência dedico este momento e;

Em especial a minha irmã Marisa Boff Costa por entender que o mestrado era o que eu precisava para renascer depois do momento mais difícil da minha vida eu dedico a alegria deste momento. Sem você “Boff sister” essa conquista não seria possível.

Obrigada!

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela oportunidade de viver e partilhar desse universo de descobertas que é a ciência, a pesquisa e o ensino;

Ao meu orientador Prof. Mário Reis Álvares-da-Silva pela oportunidade de realizar este sonho e de ter conduzido com extrema competência e dignidade;

A todos os professores por quem passei e pude admirar a sensibilidade do ser educador, o cuidado com o ser humano e o comprometimento com o conhecimento;

Aos colegas do CPC, Daniela Miotto, Gustavo Hirata, Larisse Longo, Dr. Matheus Michalczuk, Deivid Santos, Dinara Campos e Marisa Boff pelo apoio e ajuda incondicional na construção do extenso banco de dados e aos colegas da PPG que incentivaram este desafio;

Aos educadores da família e aos meus avós que em sua doença terminal me fizeram entender que é preciso acreditar e buscar alternativas para o tratamento das doenças. Mesmo não querendo ser imortal está em nossas mãos melhorar a qualidade de vida uns dos outros.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1	Estrutura do HCV.....	9
2.2	Hepatite C crônica.....	10
2.2.1	Prevalência.....	10
2.2.2	Fatores de risco.....	11
2.2.3	Genótipos.....	12
2.2.4	Manifestações hepáticas.....	12
2.2.5	Manifestações extra-hepáticas.....	14
2.3	Comorbidades - CMOR.....	15
2.4	Comedicações - CMED.....	15
2.5	Tratamento.....	16
2.5.1	Simeprevir e Sofosbuvir.....	19
2.5.2	Sofosbuvir e Ribavirina.....	19
2.5.3	Daclatasvir e Sofosbuvir.....	20
2.5.4	Ledipasvir e Sofosbuvir.....	20
2.5.5	Velpatasvir e Sofosbuvir.....	20
2.5.6	Grazoprevir e Elbasvir.....	21
2.5.7	Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir e Dasabuvir (2D ou 3D).....	21
2.5.8	Glecaprevir e Pibrentasvir.....	22
2.5.9	Sofobuvir, Velpatasvir e Voxilaprevir.....	22
2.6	Situações especiais.....	22
2.7	Interações medicamentosas.....	23
2.8	Limitações.....	26
3	JUSTIFICATIVA.....	27
4	QUESTÃO DA PESQUISA.....	28
5	HIPÓTESE.....	29
6	OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO.....	30
7	ARTIGO ORIGINAL.....	31
8	PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

RESUMO

Introdução e objetivo: Comorbidades (CMOR) e comedicações (CMED) são comuns em pacientes com hepatite C (HCV) podendo resultar em interações medicamentosas (DDIs) de risco. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de CMOR, CMED e DDIs com agentes antivirais diretos (DAAs) nesta população.

Método: CMOR e CMED foram avaliadas em uma coorte retrospectiva de pacientes com hepatite C. As DDIs, de acordo com as CMED, foram estimadas com os seguintes esquemas: telaprevir (TVR); sofosbuvir (SOF)/simeprevir (SMV), SOF/daclatasvir (DCV), SOF/ledipasvir (LDV), SOF/velpatasvir (VEL), elbasvir (EBR)/ grazoprevir (GZR), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (2D) e 2D/dasabuvir (3D); glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) e SOF/VEL/voxilaprevir (VOX). As interações foram avaliadas de acordo com a base de dados da Universidade de Liverpool. **Resultados:** Foram avaliados os dados de 1433 pacientes com HCV. A média de idade foi de 51,7 anos ($DP \pm 10,7$) e 50,6% dos pacientes eram do sexo feminino. DAAs foram prescritos para 345 (24,1%) dos pacientes e 264 (76,5%) atingiram resposta virológica sustentada. A média de CMOR foi de $1,5 \pm 1,27$ por paciente. A média de CMED foi de $3,16 \pm 2,67$ medicamentos por paciente. Foram encontradas 12916 DDIs, sendo 1.859 (14,4%) de alto risco - média de $1,29 \pm 3,13$ por paciente. O esquema 3D, além de GLE/PIB e SOF/VEL/VOX, apresentou os maiores índices de DDIs. **Conclusão:** CMOR e CMED são frequentes em pacientes com HCV e as DDIs são comuns. Mesmo com os fármacos de segunda geração as DDIs continuarão a apresentar risco significativo.

Palavras-chave: Interação medicamentosa, antiviral, hepatite C, comorbidades

ABSTRACT

Introduction and aim: Comorbidities (CMOR) and comedications (CMED) are common in patients with hepatitis C (HCV), which may result in risky drug interactions (DDIs). The objective of this study was to evaluate the prevalence of CMOR, CMED and DDIs with direct antiviral agents (DAAs) in this population.

Method: CMOR and CMED were evaluated in a retrospective cohort of HCV patients. The DDIs, according to the CMED, were estimated with the following drug schemes: telaprevir (TVR); elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (2D), and sofosbuvir (SOF)/simeprevir (SMV), SOF/daclatasvir (DCV), SOF/ledipasvir 2D/dasabuvir (3D); glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) and SOF/VEL/voxilaprevir (VOX). The interactions were evaluated according to the University of Liverpool database. **Results:** Data from 1433 patients with HCV were evaluated. The mean age was 51.7 years (SD \pm 10.7) and 50.6% of the patients were female. DAAs were prescribed for 345 (24.1%) patients and 264 (76.5%) achieved sustained virological response. The main CMORs were systemic arterial hypertension [436 (30.4%)], diabetes mellitus [352 (24.6%)] and depression [130 (9.1%)]. The mean CMOR was 1.5 ± 1.27 per patient. The mean CMED was 3.16 ± 2.67 medications per patient. A total of 12916 DDIs were found, of which 1,859 (14.4%) were high risk - mean of 1.29 ± 3.13 per patient. The 3D scheme, besides GLE/PIB and SOF/VEL/VOX, presented the highest indexes of DDIs. **Conclusion:** CMOR and CMED are common in patients with HCV and DDIs are common. Even with the use of second generation drugs, the occurrence of DDIs remains presenting a significant risk.

Key words: Drug-drug interactions, antiviral, hepatitis C, comorbidities

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	Veruprevir/Ritonavir, Ombitasvir
3D	Veruprevir/Ritonavir, Ombitasvir e Dasabuvir
APRI	Escore de biomarcadores para fibrose
BOC	Boceprevir
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMED	Comedicações
CMOR	Comorbidades
DAA	Agentes antivirais diretos
DCV	Daclatasvir
DDI	Drug-drug interaction, interações medicamentosas
DM	Diabete melito
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSV	Dasabuvir
EASL	Congresso Europeu do Fígado
EBR	Elbasvir
F1	Fibrose grau leve
F2	Fibrose grau moderada
F3	Fibrose grau avançada
F4	Cirrose
FIB4	Escore de biomarcadores para fibrose
GLE	Glecaprevir
GRZ	Grazoprevir
GT	Genótipo

HBV	Vírus da hepatite B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBP	Inibidor de bomba de prótons
IMC	Índice de massa corporal
INF	Interferon
LDV	Ledipasvir
MELD	Model of end stage liver disease, modelo para doença hepática terminal
OBV	Ombitasvir
ORF	Open reading frame, estrutura de leitura aberta
PIB	Pibrentasvir
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirina
RVS	Resposta virológica sustentada
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TARV	Terapia antiretroviral
TVR	Telaprevir
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

LISTA DE FIGURAS E TABELA DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1 - Estrutura e organização do vírus da hepatite C.....	10
Figura 2 - Ação dos DAAs na replicação do vírus da Hepatite C.....	17
Tabela A – Características farmacocinéticas dos DAAs.....	18

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - General description of the main comorbidities	42
Table 2 - Distribution of the interactions found according to the scheme DAAs	43
Table 3 - Interactions by physiological system.....	44
Table 4 - Published studies evaluating drug interactions with DAAs in patients with hepatitis C	45

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença silenciosa que evolui para a fase crônica muitas vezes sem manifestar sintomas específicos. As implicações clínicas da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), em longo prazo, são altamente variáveis, desde alterações hepáticas mínimas até hepatite crônica, fibrose extensa e cirrose com ou sem carcinoma hepatocelular (CHC) (1, 2), apresentando uma acentuada morbimortalidade devido às suas descompensações (2).

Assim a hepatite C é uma das principais causas de cirrose, somente sendo suplantada pela doença hepática alcoólica e representa a etiologia mais frequentemente associada ao câncer de fígado e a mais frequente causa de transplante de fígado no Brasil (3).

Os cuidados clínicos para pacientes com doença hepática relacionada ao HCV avançaram consideravelmente durante as duas últimas décadas com o conhecimento crescente sobre os mecanismos da doença, desenvolvimento dos procedimentos diagnósticos e avanços nas abordagens terapêutica e preventiva. O genótipo e o grau da lesão do fígado são utilizados para orientar decisões e gestão do tratamento para a doença. A diminuição da progressão da fibrose e do risco de desenvolvimento de CHC é o objetivo do tratamento com resposta virológica sustentada (RVS). Não existe vacina para o HCV, no entanto é uma das poucas doenças virais que pode ser curada, com taxas acima de 90% com uso dos agentes antivirais diretos (DAAs) (4).

Estudos demonstram que pacientes com HCV têm alta prevalência de comorbidades (CMOR) (5) e utilizam diversos medicamentos concomitantemente, aqui denominados comedicações (CMED), o que pode resultar em uma complexa interação medicamentosa (*Drug-drug interaction* – DDI) com os DAAs. É de suma

importância conhecer as possíveis interações farmacológicas e suas consequências que podem afetar a adesão a ambos os tratamentos. O risco de interação é proporcional ao número de medicamentos prescritos. Prescrições com alto risco de interações medicamentosas devem ser cuidadosamente monitoradas, visando à segurança do paciente (6). Ademais, há significativas interações medicamentosas a serem consideradas com os DAAs (7).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Estrutura do HCV

O HCV é um vírus hepatotrópico que acomete milhões de indivíduos pelo mundo (2). É um vírus de RNA de fita simples de polaridade positiva com um genoma altamente estruturado com 9,6 kb de comprimento. Esta molécula flanqueia uma estrutura de leitura aberta (*open reading frame* – ORF) que codifica uma poliproteína maciça de cerca de 3.000 aminoácidos, clivada em proteínas estruturais e replicativas (8). Durante a replicação, a RNA polimerase viral NS5B, auxiliada pela NS5A, gera um RNA de sentido negativo que serve como modelo para gerar numerosas cópias do genoma de sentido positivo (9). As proteínas estruturais (núcleo, E1, E2) são codificadas na região terminal N da ORF, enquanto as proteínas não-estruturais (p7, NS2, NS3, NS4B, NS5A e NS5B) residem na região terminal C. E1 e E2 são as glicoproteínas do envelope que controlam a entrada celular mediada por receptor. P7 é uma proteína essencial que parece formar um canal iônico em bicamadas lipídicas. A NS2 e a NS3 são proteases da região N terminal e possuem atividade de helicase e NTPase. NS3 e NS4 são responsáveis pelo processamento da poliproteína viral. A multiplicação do genoma do HCV requer a ação conjunta do RNA viral, fatores do hospedeiro e proteínas virais. Adicionalmente a NS5A participa da modulação da resposta do interferon (IFN) (10). Uma melhor compreensão da ligação entre as sequências de RNA virais, as suas estruturas e os papéis que estas desempenham no vírus facilitarão o desenvolvimento de terapias melhoradas e modelos mais robustos para a função viral.

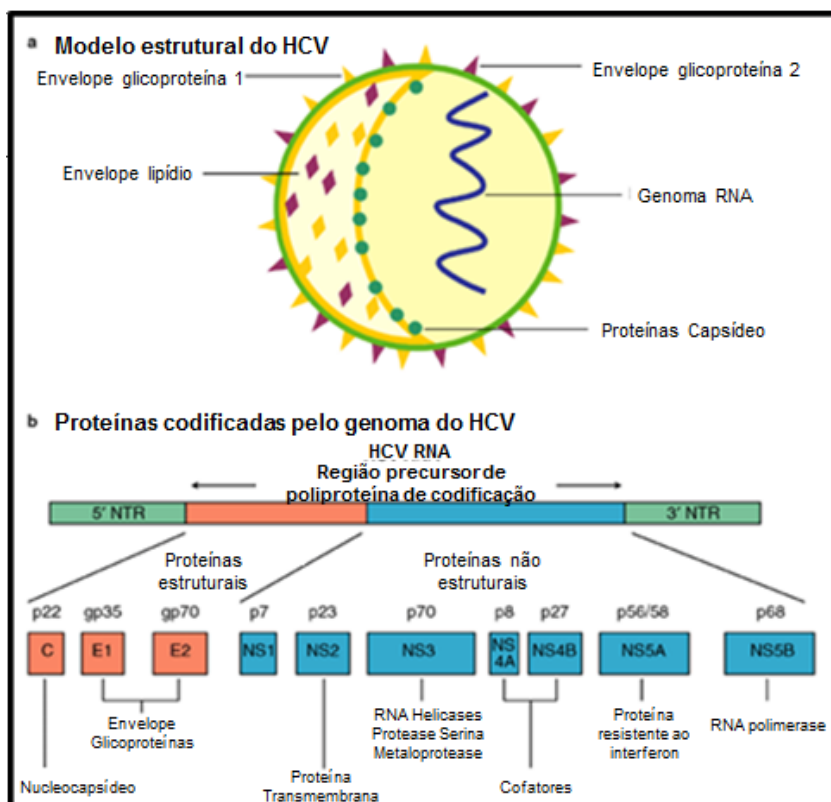


Figura 1 - Estrutura e organização do vírus da hepatite C.
 Fonte: Hepatitis C vírus (HCV): model structure and genome organization, 2006.

2.2 Hepatite C crônica

2.2.1 Prevalência

A infecção pelo HCV é um problema de saúde mundial, com cerca de 150 milhões de pessoas cronicamente infectadas em todo o mundo (11), com estimativa de 700.000 mortes por ano. A prevalência da infecção é maior em países de baixa e média renda, onde o contágio esteve, no passado, associado à transmissão iatrogênica (12). Na população brasileira, a prevalência de infecção crônica por HCV é de aproximadamente 1,4% entre adultos (7), com maior prevalência na faixa etária de 50-59 anos. Estima-se que a população total infectada pelo HCV continue crescendo pelo menos até o ano de 2021 (7).

Após o período de incubação que é de 2 semanas a 6 meses, aproximadamente 80% das pessoas contaminadas não apresentam qualquer tipo de sintomas. Naqueles onde ocorre a manifestação dos sintomas estes podem se apresentar como febre, fadiga, diminuição do apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, urina escura, fezes de cor cinza, dor nas articulações e icterícia (13).

Uma barreira importante para a eliminação do HCV ainda resulta do fato de que uma proporção substancial de pacientes com infecção crônica pelo HCV não conhece o diagnóstico. A preocupação é justamente com paciente onde a infecção permanece assintomática por até décadas e o diagnóstico ocorre quando grande parte destes poderão já apresentar formas avançadas da doença (14). Este é um dos motivos que condicionam a hepatite C como uma das principais causas de cirrose, somente sendo suplantada pela doença hepática alcoólica, e representa a etiologia mais frequentemente associada ao câncer de fígado e a mais frequente causa de transplante de fígado no Brasil (3).

2.2.2 Fatores de risco

A progressão do HCV para cirrose é altamente variável, dependendo da presença de cofatores capazes de acelerar o processo da fibrose. Os cofatores comprovados para progressão da fibrose, incluem, tempo de infecção, sexo masculino, consumo crônico de álcool, obesidade, resistência à insulina, diabetes melito (DM) tipo 2 e imunossupressão (15).

Outro fator relacionado ao aumento da mortalidade é a presença de coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV) e/ou vírus da imunodeficiência humana (HIV), cuja prevalência varia conforme a região estudada e o desenho dos estudos de prevalência aplicados. Segundo orientações de hepatologistas, publicada no

Congresso Europeu do Fígado (EASL) 2018, todos os pacientes HCV positivos devem ser testados para outros vírus transmitidos pelo sangue, particularmente o HBV e HIV (15). Cerca de 2 – 10% dos pacientes com HCV possuem anticorpo HBsAg positivo (16). Globalmente, cerca de 6% das pessoas portadoras do HIV são coinfetadas pelo HCV (17) e estes pacientes apresentam risco aumentado para progressão da fibrose e CHC, tornando a cura do HCV uma prioridade (17).

2.2.3 Genótipos

Existem sete genótipos do HCV identificados. O genótipo (GT) 1 é o mais prevalente no mundo todo. As infecções pelos GT 2 e 3 do HCV são mais comuns na América Latina (5% a 30%), Europa (20% a 40%) e na Ásia (30% a 45%) (18-20). O GT 4 é comumente encontrado em partes da África e do Oriente Médio, GT 5 na África do Sul, GT 6 no Sudeste Asiático, GT 7 na África Central (21). Os GTs 1 e 3 são responsáveis, juntos, por aproximadamente 85% das infecções (22) e predominam na região sul (23). O GT 1 é o mais frequente em todas as regiões do Brasil (65%), seguido pelo GT 3 (30%) e GT 2 (5%). Os GTs 4 a 6 são raramente relatados (0,3%) no país (24).

2.2.4 Manifestações hepáticas

Dependendo dos diversos fatores de risco, entre 10% e 40% de todos os pacientes com infecção crônica pelo HCV desenvolverão cirrose. Uma vez estabelecido o diagnóstico da cirrose, o risco anual de descompensação é de 3 a 6%. A morte relacionada às complicações da cirrose pode ocorrer a uma incidência aproximada de 4% ao ano. A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes

gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite), encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC. CHC ocorre nesta população a uma incidência estimada de 1% a 5% com uma probabilidade de 33% de morte durante o primeiro ano (25).

Estudo de coorte demonstrou que a progressão da fibrose hepática ocorre em indivíduos com idade acima de 50 anos de modo mais acelerado, portanto idosos apresentam maior risco de desenvolver hepatopatias crônicas graves, incluindo cirrose e CHC (14, 26).

O estadiamento da doença é definido pela escala Metavir, obtido diretamente pela biópsia (F1 – fibrose leve, F2 – moderada, F3 – avançada e F4 – cirrose). Outros métodos utilizados são o APRI ou FIB4 (escalas de biomarcadores) e elastografia hepática. Entre eles, os métodos não invasivos são na maioria dos casos precisos para o diagnóstico e para o monitoramento de complicações da doença hepática (27) embora o desempenho em casos de obesidade (IMC>30kg/m²) possa ser prejudicado com falhas em aproximadamente 20% dos casos (28). Recomenda-se a associação de APRI e/ou FIB4 com elastografia para melhorar a acurácia do diagnóstico.

A taxa de progressão para cirrose é variável e pode ser mais acelerada em determinados grupos de pacientes, como alcoolistas ou coinfectados pelo HIV (29). Coinfecções podem afetar os escores, superestimando o grau de envolvimento hepático.

Os escores utilizados para determinar a descompensação hepática são Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), modelo para doença hepática terminal (*Model of End-stage Liver Disease* – MELD) e FIB4. No Brasil o protocolo recomenda a utilização

do Child-Pugh que utiliza as escalas A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10) e em geral a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Pugh >7 embora o estudo ERCHIVES indique o escore FIB4 como o melhor preditor de cirrose descompensada e CHC (30).

2.2.5 Manifestações extra-hepáticas

A hepatite C crônica está associada a múltiplas manifestações extra-hepáticas que envolvem desde mecanismos imunológicos que conduzem a fenômenos autoimunes até aqueles que são virológicos e relacionados ao tropismo do vírus a outros tecidos. Estima-se que 40 a 74% dos pacientes com hepatite C crônica podem desenvolver pelo menos uma manifestação extra-hepática durante o curso da doença. Entre as manifestações estão a crioglobulinemia mista, doença renal crônica ou doença renal terminal, DM 2, linfoma de células B, líquen plano, síndrome de Sjögren, porfiria cutânea tarda, artrite reumatóide e depressão (31-33). A hepatite C crônica está associada a um risco quatro vezes maior de desenvolvimento de DM 2 com doença cardiovascular associada em 17 a 37% dos pacientes. A crioglobulinemia se apresenta em 36 - 54% dos pacientes e aumenta com o tempo de infecção ou estágio da doença (32). A DM 2 também pode ser considerada uma manifestação extra-hepática e pacientes com GT 3 apresentam maior predisposição. O HCV também pode promover uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau que pode afetar o desenvolvimento de algumas manifestações particularmente doenças vascular cerebral e cardiovascular (34). O HCV também está relacionado com o comprometimento cognitivo especialmente na memória e concentração (35). Portanto as manifestações extra-hepáticas envolvem múltiplos sistemas além do fígado ligados a uma variedade de CMOR

que podem levar a um aumento significativo da mortalidade por eventos não relacionados ao fígado.

2.3 Comorbidades - CMOR

Pacientes com HCV possuem alta prevalência de CMOR e o perfil destas impacta nas DDIs (36). Quanto maior a idade do paciente maior é a ocorrência de CMOR e mais frequente é o uso de medicamentos (17). Pacientes com idade ≥ 65 anos apresentam as seguintes CMOR em ordem decrescente de prevalência: hipertensão, doenças reumatológicas, DM 2, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)/asma, doença cardíaca isquêmica e câncer (26). Em população europeia a prevalência de CMOR registrada foi de 41,3%, sendo as mais prevalentes hepatopatia (22,1%), DPOC (10,2%), DM (10,6%) e CHC (37) além de depressão (26.1%) (36). Estudo apontou que a DM 2 representa 26,42% dos pacientes com HCV e que a alta prevalência em pacientes ilustra o papel da infecção no provável dano ao fígado e pâncreas que causa defeitos na produção de células beta resultando em altos níveis de glicose no sangue. A maioria dos pacientes diagnosticados com hepatite C que posteriormente desenvolveram DM estavam na faixa de 30 a 40 anos (38). É muito importante o correto controle de todas as CMOR particularmente as relacionadas à síndrome metabólica (PDCT 2018).

2.4 Comedicações - CMED

Medicamentos utilizados concomitantemente aos DAAs podem variar conforme a prevalência de CMOR. Na Alemanha apenas 20% (n= 52) dos pacientes em tratamento para HCV não tomavam medicamento regularmente para as CMOR, entretanto os demais utilizavam 1-3 fármacos em 46% (n= 120), 4-6 fármacos em

24% (n= 61), 7-9 fármacos em 9% (n= 22) e 10 ou mais fármacos diferentes em 2% (n= 6). Entre os pacientes com cirrose avançada a mediana do número de medicamentos por paciente duplicava (39). A população do Reino Unido apresentou de um modo geral a prevalência de agentes psicotrópicos (antidepressivos, opióides e hipnóticos) com prevalência de 38,6% seguido dos antidiabéticos com 9,3%, imunossuppressores 6,1%, estatinas e antirretrovirais com 4,9% (36). Estudos com análise segregada de CMED por gravidade da doença identificaram que, além dos antipsicóticos e antidepressivos presentes na literatura, os inibidores da bomba de próton (IBP) (representados por omeprazol e pantoprazol), os diuréticos e betabloqueadores foram mais utilizados em pacientes com doença moderada a grave, enquanto que os fármacos ansiolíticos foram mais comuns em pacientes com doença hepática leve (40). Entre os representantes dos IBP mais frequentemente usados em pacientes com HCV foram encontrados o pantoprazol (18,8%) omeprazol (4,6 %) e esomeprazol (0,8%) (39). Outra classe terapêutica bastante citada na população americana é a sinvastatina cuja prevalência variou de 2,3% a 15,7% (39, 41), entretanto alguns autores apresentam somente a classe estatinas, podendo haver outros componentes além da sinvastatina.

Indivíduos com idade acima de 75 anos apresentavam maior probabilidade de uso de mais de dois medicamentos por dia (26).

2.5 Tratamento

Os DAAs representam o avanço no tratamento da hepatite C e são indicados para todos os pacientes, independentemente do estágio de fibrose hepática. Todos os

medicamentos elencados atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento (42).

A maioria dos DAAs são extensivamente metabolizados pelas enzimas do fígado e têm a capacidade de influenciar o citocromo P450 (CYP). Além disso, os DAAs agem como substratos e inibidores de determinados transportadores de fármacos, o que os torna possíveis vítimas ou autores de DDIs (43). A tabela 5 resume as características farmacocinéticas de cada DAA.

No Brasil, os agentes orais aprovados para o tratamento da HCV são: Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SMV), Daclatasvir (DCV), Ledipasvir (LDV), Elbasvir (EBR), Grazoprevir (GZR), Velpatasvir (VEL) e os esquemas 2D (Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV)) e 3D (2D/Dasabuvir (DSV)), combinados ou não com Ribavirina (RBV). Na Europa outros DAAs já estão aprovados (Glecaprevir (GLE), Pibrentasvir (PIB) e Voxilaprevir (VOX)) que compõem esquemas de segunda geração (6).

Na figura 2 é possível verificar a ação dos DAAs nas etapas de replicação do vírus.

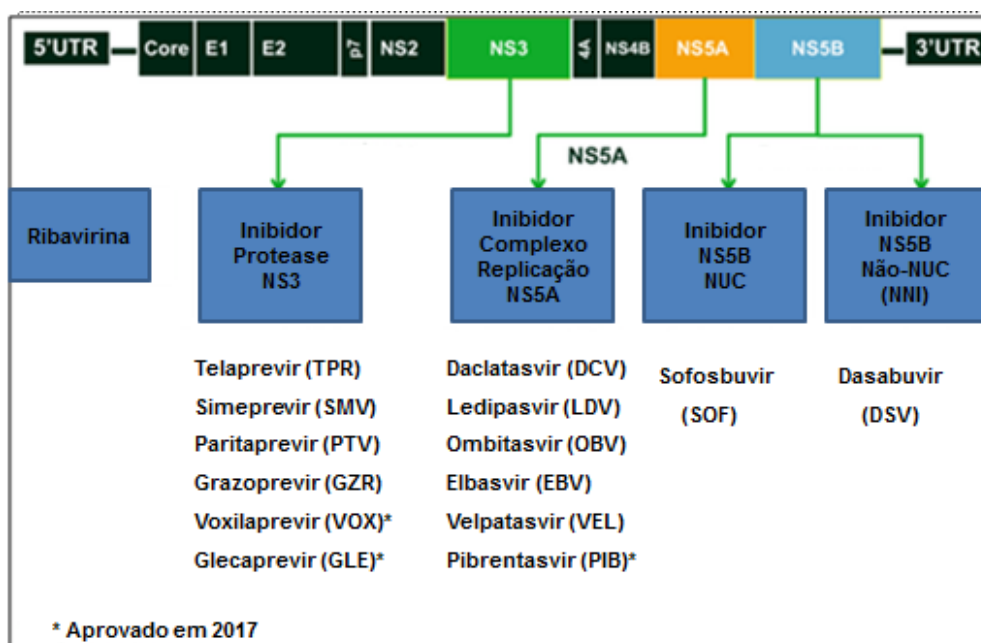


Figura 2 - Ação dos DAAs na replicação do vírus da Hepatite C.

Fonte: Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: Do they really matter?, 2017

Tabela A - Características farmacocinéticas dos DAAs

Fármaco de classe	Absorção	Distribuição	Metabolismo		Principal via Eliminação
			substrato	Inibidor/ indutor	
telaprevir	↑ com gordura	PPB 60-76% gp-P	CYP3A4 / 5	CYP3A forte inibidor	Hepática
simeprevir	↑ com alimento	P-gp, OATP1B1 e MRP2	CYP3A4	inibidor suave CYP3A4 intestinal e CYP1A2	Hepática
paritaprevir	↑ com alimento	PPB 97-98-%; P-gp e BCRP; OATP1B1	CYP3A4 / 5	ND	Hepática
grazoprevir	↑ com gordura	PPB 98,8% OATP1B1, P-gp. Inibe o BCRP	CYP3A	Inibidor fraco de CYP3A	Hepática
glecaprevir	ND	PPB 98,8% OATP1B1, P-gp. Inibe o BCRP	P-gp, BCRP e OATP1B1 / 3.	inibidores da P-gp, BCRP e OATP1B1 / 3, CYP3A, CYP1A2 e UGT1A1	Biliar
voxilaprevir*	ND	CYP3A	P-gp, BCRP e OATP1B1 / 3	P-gp, BCRP e OATP1B1 / 3	Fezes
daclatasvir	↓ com gordura	PPB 99% P-gp OATP1B1	CYP3A	ND	Hepática
ledipasvir	↓ com aumento do pH gástrico	PPB 99% P-gp	Minimamente metabolizado	ND	Inalterada
ombitasvir	↑ com alimento	PPB 99% P-gp e BCRP	Hidrólise de amida	ND	Hepática
elbasvir	↓ com gordura	PPB 99,9% P-gp. Inibe BCRP, P-gp	CYP3A	ND	Hepática
velpatasvir	↓ com gordura	PPB 99,5%	CYP2B6, OATP1B3		Hepática
Pibrentasvir	ND	BCRP	P-gp	inibidores da P-gp, BCRP e OATP1B1 / 3, CYP3A, CYP1A2 e UGT1A1.	Biliar
Sofosbuvir	Alimento	PPB 61-65% P-gp e BCRP	Pró-droga fosforilado para forma nova	ND	Renal
Dasabuvir	↑ com alimento	PPB 99% P-gp e BCRP	CYP2C8 CYP3A, CYP2D6	ND	Hepática

Fonte: Adaptado de Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction, 2017. Legenda: AKR: aldoceto redutase; BCRP: proteína de resistência

ao câncer de mama; CYP: citocromo P450; DAA: agente antiviral de ação direta; MRP: proteína multirresistente; ND: sem dados; OATP: polipeptídeo transportador de ânions orgânicos; P-gp: glicoproteína P; PPB: ligação às proteínas plasmáticas. ↑ aumentar; ↓ diminuir; ↔ nada; * pangenotípico.

Normalmente o tratamento é definido considerando o GT, a presença ou não da cirrose e o status desta (compensada ou não compensada). Os fármacos são associadas e apresentadas em esquemas. Estudos de DDIs demonstram que os esquemas de DAAs mais utilizados na Europa foram SOF/RBV, seguido do 3D, e os menos utilizados foram SOF/LDV, seguido de SOF/DCV (40).

2.5.1 Simeprevir e Sofosbuvir

O SMV é um inibidor da protease NS3 que isoladamente não é prescrito. Ele é utilizado em associação com o SOF, um inibidor da polimerase NS5B análogo de nucleosídeos (44). Pacientes com HCV GT 1a ou 1b, sem cirrose, apresentaram altas taxas de RVS (84%) (45) com 12 semanas de tratamento.

2.5.2 Sofosbuvir e Ribavirina

O SOF é um inibidor da polimerase NS5B do HCV e seu uso é indicado para os GT 1, 2 ou 3, incluindo aqueles infectados concomitantemente com HIV. Pode ser utilizado em combinação com a RBV por 12 ou 24 semanas. As dosagens e a duração do tratamento variam conforme as características da doença e do paciente (7).

2.5.3 Daclatasvir e Sofosbuvir

O DVC é um inibidor da NS5A usado com o SOF e indicado à pacientes pós-transplante, coinfectedos HIV/HCV e cirróticos, incluindo cirrose descompensada. As taxas de RVS com tratamento por 12 e 24 semanas são elevadas – 96% e 100%, respectivamente (46). Na doença hepática avançada apresentou RVS de 82% (47). É considerado pangenotípico por atingir RVS em todos os GT.

2.5.4 Ledipasvir e Sofosbuvir

O LDV é um inibidor da NS5A associado ao SOF, indicado à pacientes GT 1a, virgens de tratamento, que apresentou resultados que atingiram taxas de RVS de cerca de 95% com 12 semanas de tratamento, onde a adição de RBV ou aumento do tempo de tratamento não representou alteração significativa na RVS (48). Já em pacientes com tratamento prévio foi necessário 24 semanas de tratamento com LDV/SOF ou adicionar RBV nos pacientes cirróticos para obter RVS mais altas – 96% (49) sem isentar a ocorrência dos eventos adverso como anemia, fadiga e insônia.

2.5.5 Velpatasvir e Sofosbuvir

O VEL, um inibidor pangenotípico de NS5A é associado com SOF, indicado para uso por 12 semanas apresentando altas taxas de RVS de 97% a 99% em pacientes com infecção pelo genótipo 1a ou 1b, incluindo aqueles com cirrose e experiência prévia de tratamento (50). Para pacientes com cirrose descompensada indica-se associação com ribavirina, o que também se aplica ao GT 3 com cirrose compensada.

2.5.6 Grazoprevir e Elbasvir

O GZR é um inibidor da protease NS3 que está disponível em combinação de dose fixa com o EBR, um inibidor da NS5A. O tratamento com GZP/EBR por 12 semanas foi associado à taxas de RVS de 92% em pacientes virgens de tratamento e de 99% e 100%, em experimentados com infecção pelo GT 1a e 1b, respectivamente (51, 52). Com exceção dos pacientes GT 1a, a taxa de RVS foi semelhante nos pacientes tratados neste esquema com e sem a adição de ribavirina, no entanto sua inclusão foi associada à maior incidência de anemia, fadiga e náusea. A presença ou ausência da cirrose não alterou a taxa de RVS.

2.5.7 Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir e Dasabuvir (2D ou 3D)

O PTV é um inibidor da protease NS3 que é co-formulado com ritonavir e OBV (um inibidor da NS5A) = 2D. Para pacientes com infecção pelo GT 1, o DSV (um inibidor da polimerase NS5B não nucleosídeo) foi adicionado = 3D. A RVS da associação de OMB/PTV/DSV, sem RBV foi maior em pacientes com GT 1b (99%) do que GT 1a (90%); no entanto, com a adição de RBV, pacientes com GT 1a aumentaram a RVS para 97% (53). Eventos adversos foram manifestados com a inclusão de RBV como anemia, fadiga, insônia e erupção cutânea (54). Pacientes com cirrose e sem cirrose GT 1b tratados por 12 semanas com ou sem RBV tiveram RVS de 97 a 100%. Nos pacientes GT 1a com cirrose o 3D com RBV por 24 semanas aumentou a RVS de 88,6% a 94,2% (54, 55). Pacientes infectados com GT 4 podem ser tratados com o esquema 2D com RBV por 12 semanas (56).

2.5.8 Glecaprevir e Pibrentasvir

GLE (um inibidor da protease NS3/4a) é associado ao PIB (inibidor NS5a) e foi testado em GT 3 por 8 e 12 semanas em pacientes virgens de tratamento e sem cirrose e obteve RVS de 95% (57, 58). A taxa de RVS no período de 8 semana também foi satisfatória (99,7%) com pacientes já experimentado com IFN (59). Pacientes coinfectados HIV/HCV com GT 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 foram tratados por 8 e 12 semanas (sem e com cirrose, respectivamente) e tiveram taxa de RVS geral de 98% (60). Assim GLE/PIB é um esquema cujos estudos sugerem maior segurança em pacientes com doença renal, coinfectados HCV/HIV e não respondedores a terapia prévia (61).

2.5.9 Sofobuvir, Velpatasvir e Voxilaprevir

A associação de dose fixa de SOF (inibidor da polimerase NS5B), do VEL (inibidor da NS5A) e VOX (inibidor da protease NS3/4A) está aprovada para o tratamento dos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6. Em geral o período de tratamento mais adequado para a combinação é de 12 semanas embora este regime tenha sido testado em 8 semanas (62). Pacientes GT 3, com cirrose, virgens de tratamento ou não respondedores a IFN tiveram RVS de 96% (POLARIS-3). SOF/VEL/VOX é definida como a combinação de primeira opção de linha de tratamento para falhas de outros DAAs (63).

2.6 Situações especiais

Os pacientes que apresentam doença renal crônica devem ser tratados, se possível, com esquema terapêutico sem RBV. Além disso, deve ser realizada a monitorização periódica da função renal durante todo o período do tratamento (42). Em pacientes em diálise e potenciais receptores de transplante de rim, o uso de

SOF deve ser aplicado com cautela (15), uma vez que não há recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min. Para pacientes com doença renal crônica leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30 mL/min), infectados pelos GT 2, 3, 4, 5 ou 6, e que estejam dentro das indicações de tratamento por outros motivos, podem ser tratados com os mesmos regimes terapêuticos dos indivíduos com função renal preservada (6). O tratamento com DAA para os pacientes com cirrose descompensada e com indicação de transplante hepático com MELD score ≥ 20 deve ocorrer após o transplante (64). Pacientes com cirrose descompensada devem ser tratados exclusivamente em centros de referência. O tratamento da hepatite C com esquemas livres de INF, na vigência de CHC é assunto controverso na literatura, considerando a possibilidade de recidiva do tumor após o tratamento (7). Os medicamentos vigentes também permitem que o tratamento dos pacientes coinfectados pelo HIV seja realizado de forma análoga ao tratamento dos pacientes monoinfectados e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e expectativa de vida (15, 64).

2.7 Interações medicamentosas

Atualmente, as informações de DDIs da base de dados da *University of Liverpool - Hep C Drug Interactions* disponível em www.hep-druginteractions.org permitem classificar as DDIs em 4 tipos: (1) Não coadministrar; (2) Interação potencial; (3) Interação potencial fraca sem relevância clínica; (4) Nenhuma interação esperada. Inúmeros estudos embasam a classificação das DDIs nesta base de dados.

Consequências negativas das DDIs com os DAAs incluem a diminuição da concentração plasmática, resultando em perda da eficácia e até mesmo o desenvolvimento de resistência, ou o contrário, aumento dos seus níveis o que estaria associado a toxicidade e não aderência ao tratamento. Apesar de diversos estudos terem demonstrado tanto a alta eficácia quanto a tolerabilidade, estas novas medicações não estão livres de interações medicamentosas (40).

A partir de uma perspectiva farmacocinética, os principais mecanismos pelos quais acontecem as DDIs resultam da indução ou inibição enzimática, transportadores celulares, ou menos frequentemente, deslocamento de proteínas de ligação. O conhecimento das características farmacológicas dos antivirais é crucial para a prevenção das interações.

As DDIs com classes medicamentosas da terapia antiretroviral (TARV) são vastas na literatura e representaram uma das primeiras preocupações no surgimento dos DAAs visto os grupos de risco para HCV. SMV, PTV/r ou GZR interagem com alguns TARV por inibir ou induzir a CYP450. A coadministração de SMV com efavirenz está contraindicada. SOF é praticamente livre de interações farmacocinéticas com TARV, no entanto, ajuste de doses pode ser necessários em pacientes com disfunção renal grave. DCV possui interações geralmente toleráveis através do ajuste de suas doses (17).

Outro grupo de potenciais interações entre os DAAs são representados pelos agentes imunossupressores utilizados por pacientes transplantados como tacrolimus, sirolimus, ciclosporina. Quando analisados com esquemas DAAs de primeira geração (SMV/SOF e LDV/SOF em transplante hepático e renal) não demonstraram mudanças nos níveis de imunossupressão nem necessidade de

correção de dose. Entretanto ocorreu elevação das aminotransferases em 3% dos casos e nefrotoxicidade em 20% dos pacientes (22).

Agentes psicoativos são mais frequentemente substratos do que indutores/inibidores de DDIs e a principal consequência das interações farmacocinéticas é refletida na concentração plasmática dos DAAs. Em torno de 20-25% dos casos as interações podem ser manejadas clinicamente através do ajuste de doses (65). Concentrações diminuídas podem resultar na ausência do efeito terapêutico desejado, enquanto concentrações aumentadas podem levar à toxicidade e intolerância ao uso (40). Entre os DAAs de primeira e segunda geração o esquema 3D apresentou o maior percentual de interações do tipo não coadministrar com os medicamentos psicotrópicos (65). DVC está contraindicado em pacientes que fazem uso de fenitoína, carbamazepina e rifampicina. Ainda, pode resultar em bradicardia severa quando coadministrado com SOF e amiodarona (66).

É importante atentar às possíveis interações com o uso concomitante de IBP e DAAs já que o pH gástrico pode afetar a biodisponibilidade dos DAAs, especialmente com 3D e SOF/LDV. No entanto, foi demonstrado que a coadministração de 3D com IBP não afeta a erradicação viral (40).

Estudo de DDIs do tipo não coadministrar na população americana, incluindo DAAs de primeira geração encontrou prevalência de 8,8% e nesta população a média da faixa etária estudada foi de 61 anos. Foram identificados 554 DDIs, sendo que 80,3% dos pacientes tinham pelo menos uma DDI, com uma média de 1,85 por paciente; 76% dos DDIs identificados foram categorizados como potencial ou do tipo não coadministrar. Do total, 38,1% dos DDIs foram atribuídos ao 3D embora apenas 7,2% dos pacientes utilizassem este esquema. As DDIs mais comuns

envolviam agentes de supressão ácida (20%). A monitorização do paciente foi a intervenção mais recomendada (59%) seguida da modificação da dose do medicamento concomitante (30%). Não houve diferença na RVS12 entre pacientes com pelo menos uma DDI em comparação com aqueles sem DDIs (94,8% vs 95,8%; P = 0,73) (41).

Na população americana 80,3% dos pacientes apresentaram DDIs em pacientes polimedicados. Outro estudo com italianos sugeriu que o esquema com maior possibilidade de interações de acordo com o perfil dos pacientes encontrados foi o 3D (40). Entre as 322 CMED utilizadas foram encontradas 25% (n= 82) de DDIs potenciais e 3% (n= 10) do tipo não coadministrar. Em pacientes com doença hepática leve 30% utilizaram pelo menos um medicamento com DDI potencial, enquanto que dos 363 pacientes com doença hepática moderada a grave, 161 (44%) apresentavam risco para uma ou mais DDIs (40).

Nosso estudo diferenciou-se porque analisou a possibilidade de interação com todos os possíveis esquemas terapêuticos disponíveis no mundo, inclusive os fármacos recentemente inseridas, ditas de segunda geração. Na literatura foi encontrado apenas um relato que analisa DDIs com os fármacos da segunda geração, mas este não avaliou a prevalência e sim, apresentou os mecanismos das possíveis DDIs.

2.8 Limitações

Este estudo se baseou em dados do prontuário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e em função do período de abrangência algumas mudanças no protocolo do Ministério da Saúde para o atendimento aos pacientes com hepatite C foram absorvidas e, portanto, não há padronização de informações. Outra limitação

é o fato de não haver possibilidade de entrevista com o paciente para confirmar utilização de medicamentos e doses, isto impede a realização de análise de DDI dose dependente. Os casos mais preocupantes se referem a suplementos vitamínicos, minerais, chás e fitoterápicos que praticamente não estavam relatados assim como anticoncepcionais que também foram subnotificados e representam risco de DDIs com os DAAs. Além disso, há vinte seis medicamentos que não constavam na base de dados Liverpool e isto demonstra o perfil de cada população e a importância de personalizar o tratamento e os cuidados.

3 JUSTIFICATIVA

Com a inserção dos DAAs na terapia farmacológica para o tratamento da hepatite C (66), um desafio é inserido no manejo terapêutico, visto a possibilidade das interações farmacológicas com os medicamentos em uso para tratamento das demais CMOR (6). A Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado recomenda uma avaliação de potenciais DDI antes de iniciar a terapia antiviral (67). Há uma escassez de dados experimentais sobre DDI dos DAAs. Não existe um estudo da prevalência das CMOR presentes nos pacientes acompanhados no Serviço de Gastroenterologia do HCPA para que se avaliem as possibilidades, os efeitos e a gravidade de uma possível DDIs antes de surgir efeitos clinicamente relevantes que comprometam o tratamento.

4 QUESTÃO DA PESQUISA

Qual o percentual de DDIs possíveis em pacientes com hepatite C acompanhados no HCPA, considerando a inclusão dos DAAs e os CMEDs em uso para tratamento das CMORs? Qual a prevalência de CMOR entre os pacientes tratados para hepatite C no HCPA? Quais são os CMED prevalentes nesta população?

5 HIPÓTESE

As DDI entre os DAAs e medicamentos em uso para tratamento de CMOR comumente presentes em pacientes com hepatite C estão frequentemente presentes na prática clínica e representam riscos relacionados à toxicidade e/ou potencialidade de efeitos e/ou não efetividade.

6 OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO

Objetivo Primário

Avaliar as possíveis DDIs com o uso dos DAAs e os demais medicamentos em uma população de portadores de hepatite C.

Objetivos Secundários

1. Avaliar as CMED em uso nesta população e o percentual de pacientes que apresentam interações do tipo não coadministrar;
2. Avaliar as CMOR prevalentes em pacientes com hepatite C;
3. Estimar o percentual de necessidade de troca das CMED em função do esquema antiviral.

7 ARTIGO ORIGINAL

(Paper submitted on Nov. 05.2018, in Annals of Hepatology)

TITLE

Antiviral Agents in Hepatitis C: Drug Interactions Remain Significant with Second Generation Drugs

AUTHOR'S FULL NAME

Raquel Boff da Costa²; Marisa Boff Costa²; Larisse Longo²; Daniela Elisa Miotto³; Gustavo Hirata Dellavia³; Matheus Truccolo Michalczuk¹; Mário Reis Álvares-da-Silva^{1,2,3}

For PubMed Indexing: Costa, R B; Costa, M B; Longo, L; Miotto, D E; Dellavia, G H; Michalczuk, M T; Álvares-da-Silva, M R.

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre

²Programa de Pós Graduação de Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Corresponding author:

- Academic degrees – Pharm
- Name – Raquel Boff da Costa
- Mailing Address – Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2033, Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CEP 90035-903, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil
- Telephone number - +55 51 33598307
- E-mail – raquelboff80@gmail.com

Abstract:

Introduction and aim: Comorbidities (CMOR) and comedications (CMED) are common in patients with hepatitis C (HCV), which may result in risky drug interactions (DDIs). The objective of this study was to evaluate the prevalence of CMOR, CMED and DDIs with direct antiviral agents (DAAs) in this population. **Method:** CMOR and CMED were evaluated in a retrospective cohort of HCV patients. The DDIs, according to the CMED, were estimated with the following drug schemes: telaprevir (TVR); elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (2D), and sofosbuvir (SOF)/simeprevir (SMV), SOF/daclatasvir (DCV), SOF/ledipasvir; 2D/dasabuvir (3D); glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) and SOF/velpatasvir (VEL)/voxilaprevir (VOX). The interactions were evaluated according to the University of Liverpool database. **Results:** Data from 1433 patients with HCV were evaluated. The mean age was 51.7 years (SD \pm 10.7) and 50.6% of the patients were female. DAAs were prescribed for 345 (24.1%) patients and 264 (76.5%) achieved sustained virological response. The main CMORs were systemic arterial hypertension [436 (30.4%)], diabetes mellitus [352 (24.6%)] and depression [130 (9.1%)]. The mean CMOR was 1.5 ± 1.27 per patient. The mean CMED was 3.16 ± 2.67 medications per patient. A total of 12916 DDIs were found, of which 1,859 (14.4%) were high risk - mean of 1.29 ± 3.13 per patient. The 3D scheme, besides GLE/PIB and SOF/VEL/VOX, presented the highest indexes of DDIs. **Conclusion:** CMOR and CMED are common in patients with HCV as well as DDIs. Even with the use of second generation drugs, the occurrence of DDIs remains presenting a significant risk.

INTRODUCTION

Chronic hepatitis C is an insidious disease that can progress to cirrhosis (1). The goal of treatment is sustained virological response (SVR) that, nowadays with the use of interferon free direct action antiviral (DAAs) are greater than 90% but do not rule out the risk of drug interactions (DDIs) especially in patients being treated for other comorbidities (CMOR) (2, 3)

Patients infected with hepatitis C virus (HCV) have a high prevalence of CMOR and use several drugs (4), which can result in complex DDIs. Linking the patient with hepatitis C to the health service is essential to monitor the disease and seek to achieve the goal of the World Health Organization that predicts its control by 2030(5). Reducing the complexity of treatment is essential for an effective primary care and in this context the pangenotypic agents likely to have a major role in achieving such goal. In order to prepare and implement public programs for HCV, it is important to assess the impact of DDIs as they may represent a barrier to dissemination of treatment. Doing so could help governments and healthcare professionals to properly elaborate plans aiming at minimizing its effects and monitoring data. There are no studies of DDIs in patients with HCV in Brazil that include all available agents for the treatment of the disease. The aim of this study was to evaluate and prospect the risk of possible DDIs and other drugs for CMOR treatment by defining the prevalence of CMOR and comedications (CMED) in patients with HCV.

METHOD

This study is a retrospective cohort with the objective of evaluating the prevalence of CMOR and CMED in patients diagnosed with HCV who underwent follow-up in a specialized service in the south of Brazil between the years of 2012 to 2017. Based on the actual CMED data in this sample, a simulation of DDIs with different DAA schemes was performed. Data was collected from electronic records at the last medical record of 1433

patients and analyzed the following variables: age and sex; risk factors for HCV infection (alcohol consumption, drug addiction, HIV/HBV coinfection, organ transplantation, blood transfusion); total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, platelets, creatinine, prothrombin time, albumin, glycemia, total cholesterol and its fractions, triglycerides, genotype (GT) and viral load; hepatic fibrosis (biopsy according to METAVIR and/or elastography) and clinical evidence of cirrhosis (echography, endoscopic and/or clinical aspects), CMOR, CMED, previous antiviral treatment, occurrence of adverse reactions and DDIs. The CMOR as well as the CMED were listed. The DDIs were evaluated according to the information available at the University of Liverpool bank (<https://www.hep-druginteractions.org>), with the following therapeutic regimens: (a) Disused schemes: telaprevir (TVR); (b) Schemes with first generation drugs: sofosbuvir (SOF)/simeprevir (SMV), SOF/daclatasvir (DCV), SOF/ledipasvir (LDV), SOF/velpatasvir (VEL), elbasvir (EBR)/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (2D) and 2D/dasabuvir - 3D; (c) Second generation drug regimens: glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) and SOF/VEL/voxilaprevir (VOX).

The CMOR were categorized according to the organs or systems involved. The drugs were grouped into therapeutic classes to assess the frequency of prescriptions. The DDIs were classified into: (1) Not-coadminister; (2) Potential interaction; (3) Weak potential interaction without clinical relevance; (4) No interaction expected.

This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (n. 160657). The researchers signed a confidentiality agreement asserting patient privacy.

Quantitative variables were described by mean \pm standard deviation or median and interquartile range. Qualitative variables were described by absolute and relative frequency. To compare means between groups, the t-student test was applied. Initially the results obtained were tested for normality of distribution using the Shapiro-Wilk test. For the verification of possible associations, the chi-squared test with adjusted residual analyzes was applied. For comparisons between medians of severity of interactions by DAA scheme, matched nonparametric tests (Friedman test) were used. The level of significance was 5% and the data analysis was performed in the SPSS® v. 18.0.

RESULTS

We evaluated the medical records of 1433 patients diagnosed with HCV which generated a database containing 3,374,398 filling fields. The CMOR and CMED were tabled for analysis of frequency and crossroad of interactions.

The mean age of the population was 51.7 ± 10.7 years, of which 50.6% were female. The distribution of genotypes was GT1= 732 (51.1%), GT2= 84 (5.86%), GT3= 510 (35.6%) and mixed genotypes= 5 (0.28%). Among the risk factors for HCV infection, alcohol abuse was reported by 342 (24.1%) of the patients and injecting drug use by 189 (13.3%). There were 178 (12.5%) transplanted patients. HIV coinfection was present in 124 (8.7%) patients and HBV in 19 (1.3%).

The methods used to estimate fibrosis by the METAVIR scale in the sample were the biopsy in 452 (49.6%) patients and the elastography in 459 (50.4%). In relation to fibrosis, 100 (11.0%) patients had F0, 256 (28.1%), F1, 169 (18.6%), F2, 182 (20.0%), F3. Cirrhosis

was present in 723 (50.4%) of the population. Hepatocellular carcinoma was identified in 199 (13.9%) of the patients.

The DAAs were prescribed for 345 (24%) of the patients, being SOF/DCV/RBV, for 12 weeks, prescribed for 221 (64.06%) of them. The SVR rate with DAAs was 264 (76.5%). Among the patients treated with DAAs, 139 (41%) presented adverse reactions and 59 (42%) of them changed the medication because of this.

In 681 patients (47.5%) there were 2 or more comorbidities and in 41 (2.86%) patients there were 5 to 7 CMOR. The population under 30 years of age (n= 48, 3.3%) had a mean of 1.12 ± 1.24 diseases, whereas patients over 65 years of age (n= 143, 4.5%) had a mean of 2.04 ± 1.28 diseases each. The main CMORs are listed in table 1.

A total of 199 drugs were included, among them the most frequent ones being: omeprazole [n= 397/27.7%], propranolol [n= 265/18.5%], furosemide [n= 187/13.0%], metformin [n= 179/12.5%] and insulin [n= 151/10.5%]. Regarding to polypharmacy, 12 patients (0.84%) used concomitantly more than 10 medications, 263 (18.35%) from 6 to 10 and 843 (58.3%) from 3 to 5 medications. The mean CMED was 3.16 ± 2.67 medications per patient. Stratifying the analysis among patients with systemic arterial hypertension (SAH), depression and hypothyroidism/hyperthyroidism, the use of ≥ 10 medications occurred in 16 (3.7%), 1 (0.8%) and 2 (1.8%) respectively. The percentage is higher when analyzing patients with diabetes mellitus (DM), of which 18 (5.1%) of the patients used ≥ 10 medications.

The DDIs were distributed in 4 categories and related to the DAA schemes in each generation, as shown in table 2. In 1117 patients (77.9%), there were no non-co-administration DDIs.

Potentially weak interactions, with no clinical relevance, represented 1,618 possibilities and whereas 36,115 possibilities represent associations with no expected interaction or no clear data to classify. Potential interactions totaled 9,439, with omeprazole, propranolol, furosemide, metformin, enalapril, tacrolimus, amlodipine and simvastatin being the most prescribed and everolimus (n= 9), warfarin (n= 8), carvedilol (n= 8), tacrolimus (n= 7), amlodipine (n= 7), omeprazole (n= 5), simvastatin (n= 5), dipyrrone (n= 5), digoxin (n= 5), olmesartan (n= 5). The omeprazole DDIs were classified as potential with respect to the LED/SOF, SOF/VEL and SOF/VEL/VOX regimens and as potential weak type with no clinical relevance for the GLE/PIB, 2D and 3D regimens. The use of contraceptive agents was probably underreported in the medical records, as it was described in only one patient of childbearing age who used estradiol. In this case, there would be potential interaction with 2D or 3D, and weak potential with GLE/PIB.

This study found a mean of 9.01 ± 9.29 DDIs per patient, being 1.29 ± 3.13 of the not-coadminister type. The prevalence of this type of DDI was 1151 (14.3%) for the first generation and 521 (22.43%) for the second generation respectively. The most important DDIs occurred with the 3D, 2D, GLE/PIB and SOF/VEL/VOX. Analyzing the DDIs not coadminister type by the Friedman multiple comparison test, SOF, DCV, EBR/GZR, SOF/LDV and VEL/SOF did not differ among themselves ($p > 0.05$) and presented a lower prevalence of DDIs than the second ($p < 0.001$) - Table 2. There was no significant difference between the DDIs found with GLE/PIB and SOF/VEL/VOX ($p = 0.478$).

Considering the high-risk (not co-administer type) DDIs, 1859 possibilities were found, mainly with simvastatin (n= 425), lopinavir (n= 217), carbamazepine (n= 204), efavirenz (n= 168), phenobarbital (n=120), phenytoin (n= 96), atorvastatin (n= 75), atazanavir (n= 70), cyclosporine (n= 64), domperidone (n= 56), amiodarone (n= 45), quetiapine (n= 33), budesonide (n= 16), fluconazole (n= 14) and genfibrozil (n= 3) - Table 3.

Of the 199 drugs used by the patients, 25 (12.5%) are not included in the Liverpool database. The consumption of teas, supplements and herbal products was not analyzed.

DISCUSSION

This study simulated the occurrence of DDIs with antiviral regimens in patients with HCV and, according to our knowledge; it's the first to include second generation drugs. It demonstrated a high rate of CMOR and CMED, which determined a significant number of DDIs. These occurred more frequently with the first generation 2D and 3D schemes, which are coming into disuse, but also with GLE/PIB and SOF/VEL/VOX, second generation schemes. This demonstrates that the introduction of these pangenotypic and co-formulated DAAs is unlikely to have an impact on reducing DDIs, which may negatively influence the spread of hepatitis C treatment, since DDIs represent an important barrier to prescription in primary health care (6).

The mean age of the patients was similar to most studies with HCV (3, 7), and genotypic distribution, according to previous findings (8, 9). The prevalence of GT3 was 35.6%, slightly lower than that reported in other studies in the southern region of Brazil. The number of patients with advanced fibrosis was greater than 70%, showing the severity of the cases. Cirrhotic should be considered as having impaired cytochrome P450 enzymes, which means a higher risk of toxicity in cases of DDIs (10, 11). The most used antiviral regimen was SOF/DCV/RBV, which was the current treatment in Brazil at the time (12).

This may justify the lower SVR rate found in this study relative to others (8-10). However, a Brazilian study with 3D in F3-F4 patients reached an SVR rate above 95% (Mario Pessoa et al, Ann Hepatol in press), so that the retrospective character of the our study may have represented an additional limitation.

Relative to CMOR, about half of the population had two or more associated diseases, and they were more frequent in patients over 65 years of age than in other studies (8, 13). The most frequent CMORs were SAH, DM and depression, as described in other studies (8, 10). Among them, DM is causally related to HCV (14), and it is speculated that depression may be associated with viral replication in the central nervous system(15). On the other hand, renal manifestations of HCV are frequent and may be associated with hypertension(16). Increased comorbidities and their chronic character contribute to polypharmacy, which is considered the use of 5 or more concomitant medications, as well as for self-medication, which may be present in some cases.

The CMEDs most found in the sample were with proton pump inhibitors (PPI), followed by propranolol, furosemide and metformin, all of which were commonly used in the population. Omeprazole is a drug that does not require prescription and that is often used without exact indication, which may lead to potential interaction with DAAs. The use of drugs of the proton pump inhibitor class was 27.7% in this sample and reproduced the findings in studies in the American population (7, 11). These studies did not analyze the interaction with second-generation DAAs, but this seems important, since these drugs have potential DDI with SOF/VEL/VOX and weak potential with GLE/PIB. Omeprazole doses higher than 20mg/day are not recommended because they interfere with the absorption of VEL (6), in the same way that the drug interferes with the absorption of 3D and SOF/LDV, although it has not shown any loss in SVR (17, 18).

The present study analyzed DDIs with all the DAAs available in the world, with twice as many not-coadminister interactions (16.11% versus 8.8%) than in the American population. The most important DDIs were with 2D, 3D and second generation schemes. Kondilli, evaluating first generation DAAs, showed that the scheme with the greatest possibility of interactions was 3D. Table 4 shows results of published studies on this outcome. The study by Rocero et al (2018)(19) simulated interactions between first and second generation DAAs only associated to psychotropic drugs and demonstrated that SOF-based regimens have fewer DDIs than those that include protease inhibitors.

In this study, 1859 possibilities of high-risk (not coadminister) DDIs were found, mainly with simvastatin (n= 425), lopinavir (n= 217), carbamazepine (n= 204), efavirenz (n= 168), phenytoin (n= 96), atorvastatin (n= 75), phenobarbital (n= 50), cyclosporine (n= 64), domperidone (n= 56), amiodarone (n= 45), quetiapine (n= 33), budesonide (n= 16), fluconazole (n= 14) and genfibrozil (n= 3). Concerning simvastatin, important DDIs occur with 2D, 3D and newer generation drugs (7, 11) In fact, administration of statins with GLE/PIB or SOF/VEL/VOX increases the risk of myopathy and rhabdomyolysis. Antiretroviral DDIs are extensively discussed in the literature (13). Lopinavir increases the systemic concentrations of GLE/PIB, whereas efavirenz may significantly decrease plasma concentrations. Amiodarone, a calcium channel inhibitor, should not be used with SOF/VEL/VOX, for the risk of bradycardia, as well as with 2D or 3D.

Studies indicate 1.85 DDI per patient (range 1-9), with 80.3% with at least one DDI each and 76% with clinical potential or critical interaction. These studies did not consider the second generation regimens, which, according to our results represent 5.62 DDIs per patient (n= 8052) when only the serious and potential DDIs are considered.

The limitations of this study are its retrospective nature, which prevented the interview with the patients to verify the exact doses of CMED used, as well as to explore the use of natural products and estrogens, among others, which may be contraindicated with some antiviral regimens. Thus, the analysis was limited to the qualitative character of the DDI and not quantitative, referring to the dose adjustment, and therefore only the not-coadminister type DDIs were discussed. Also, twenty-six CMEDs were not in the Liverpool database and this demonstrates a particularity of each population and the importance of adjusting treatment and care.

In conclusion, CMOR and CMED are common in patients with HCV and DDIs are common. Even with second generation drugs, DDIs will continue to present a significant risk.

Table 1 - General description of the main comorbidities

Comorbidities	n (%)
Arterial hypertension	436 (30,4)
Diabetes mellitus	352 (24,6)
Hypothyroidism / Hyperthyroidism	112 (7,8)
Neuropsychiatric Disorders	155 (10,8)
Depression	130 (9,1)
Bipolar Mood Disorder	17 (1,19)
Schizophrenia	5 (0,35)
Alzheimer	1 (0,06)
Parkinson's disease	1 (0,06)

Legend: total comorbidities = 88;

Table 2 - Distribution of the interactions found according to the scheme DAAs

Generation	DAA	Type of Interaction			
		Not co-administer (n/%)	Potential Interaction (n/%)	Interaction Weak* (n/%)	No Interaction (n/%)
Disuse	TVR	187 (10,06 %)	2318 (24,56 %)	36 (2,22 %)	1923 (5,32 %)
First Generation	SOF	40 (2,15 %)	9 (0,10 %)	57 (3,52 %)	4358 (12,07%)
	SMV	182 (9,79 %)	814 (8,62 %)	45 (2,78 %)	3423 (9,48 %)
	DCV	47 (2,53 %)	383 (4,06 %)	237 (14,65 %)	3764 (10,42 %)
	SOF/LDV	45 (2,42 %)	784 (8,31 %)	40 (2,47 %)	3595 (9,95 %)
	2D	293 (15,76 %)	1094 (11,59 %)	510 (31,52 %)	2567 (7,11 %)
	3D	296 (15,92 %)	1227 (13,00 %)	516 (31,89 %)	2425 (6,71 %)
	VEL/SOF	77 (4,14 %)	785 (8,32 %)	27 (1,67 %)	3575 (9,90 %)
	EBR/GZR	171 (9,20 %)	366 (3,88 %)	7 (0,43 %)	3884 (10,75 %)
Second Generation	GLE/PIB	255 (13,72 %)	806 (8,54 %)	113 (6,98 %)	3286 (9,10 %)
	SOF/VEL/VOX	266 (14,31 %)	853 (9,04%)	30 (1,85 %)	3315 (9,18 %)
		n= 1.859 (3,79%)	n= 9.439 (19,25%)	n = 1.618 (3,30%)	n = 36.115 (73,66%)

Legend: Total number of interactions = 49,031; * Interaction without clinical relevance; TVR = telaprevir; SOF = sofosbuvir; SMV = simeprevir; DCV = daclatasvir; LDV = ledipasvir; 2 D = OBV/PTV/r = (ombitasvir, paritaprevir / ritonavir); 3 D = OBV/PTV/r+DSV (ombitasvir, paritaprevir/r, dasabuvir); VEL = velpatasvir; EBR = elbasvir; GZR = grazoprevir; GLE = glecaprevir; PIB = pibrentasvir; VOX = voxilaprevir.

Table 3 - Interactions by physiological system

		Interaction with DAA "do not coadminister"											
		Antiviral Regimens DAAs x Generation											
		Disuse			First Generation							Second Generation	
System	Main prescribed drugs (n/%)	TVR ^(d)	DCV ^(p)	SOF/DCV ^(p)	SOF/VEL ^(p)	SOF/SMV ⁽¹⁾	SMV ⁽¹⁾	SOF/LDV ⁽¹⁾	EBR/GZR ⁽¹⁾	2 D	3 D	GLE/PIB ⁽²⁾	SOF/VEL/VOX ⁽²⁾
Cardiovascular	Amiodarone (5/0,35%)	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red
Endocrine	Simvastatin (85/5,93%)	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Atorvastatin (15/1,04%)	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Gemfibrozil (3/0,21%)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Neuropsychiatric	Carbamazepine (17/1,19%)	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
	Phenobarbital (10/0,70%)	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
	Phenytoin (8/0,56%)	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Respiratory	Quetiapine (11/0,77%)	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Budesonide (8/0,56%)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rheumatologic	Fluticasone (2/0,14%)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Metamizole (31/2,16%)	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Dermatological	Methotrexate (4/0,28%)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
	Dexamethasone (2/0,14%)	Green	Red	Red	Green	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Gastrointestinal	Domperidone (28/1,95%)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green
Antibiotic Antiinfection Antiviral*	Efavirenz (28/1,95%)	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
	Atazanavir (14/0,97%)	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red
	Lopinavir (31/2,16%)	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red
	Nevirapine (4/0,27%)	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
	Saquinavir (1/0,07%)	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red
	Rifampicin (5/0,35%)	Red	Green	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
	Clarithromycin(2/0,14%)	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Immunosuppressants	Fluconazole (7/0,49%)	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	Tacrolimus (117/8,16%)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green
	Cyclosporin (16/1,12%)	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Green	Red

Legend: DAA in disuse: TVR: telaprevir; (p) DAAs pangenotypic first generation: DCV: daclatasvir; SOF/DCV: sofosbuvir and daclatasvir; SOF/VEL: sofosbuvir and velpatasvir; (1) DAAs first generation: SOF/SMV: sofosbuvir and simeprevir; SMV: simeprevir; SOF/LDV: sofosbuvir and ledipasvir; GZR/EBR: grazoprevir and elbasvir; 2 D = OBV/PTV/r = ombitasvir, paritaprevir and ritonavir; 3 D = 2D+DSV = ombitasvir, paritaprevir/r, dasabuvir; (2): DAAs of second generation: GLE+PIB: glecaprevir / pibrentasvir; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir; Red square = Presence of "Do not coadminister" type interaction; Green square = Absence of "Do not coadminister" type interaction; * mixed therapeutic class.

Table 4 - Published studies evaluating drug interactions with DAAs in patients with hepatitis C

Author, year	N	Generation DAAs	Design	% CMOR	% CMED	% DDI high risk (n)	Conclusion
Siederssen 2015 (7)	261	First generation	Retrospective	NA	Mean 2 (0 – 15)/patient	0,4% (1)	DAAs have number significant DDI
Soriano 2017(13)	N/A	First generation	Review	N/A	N/A	N/A	Even with pangenotypic DAAs, DDIs remain a challenge?
Kondilli 2017 (17)	449	First generation	Prospective*	N/A	More than 3 drugs reported in 22% (19)	N/A	30 - 44% of patients with DAAs have clinically significant DDIs
Hudson 2017 (8)	6278	N/A	Retrospective	Depression: 26,1 %; DM 11,3 %; HIV 5,0 %	Anti-diabetics 9,3% and Statins 4,9%; Age>60 years: Anti-diabetics18,8% e Statins 11,7%.	N/A	(17)Patients have CMOR and polypharmacy with high risk of DDIs.

Mazareli 2018 (10)	113	First generation	Retrospective	83% between 65 e 74 years old and 88% over 74 years old.	Patients ≥ 75 years > 2 CMED (84% vs 62%, p = 0,02);patients with cirrhosis : uses ≥ 5 cp/ day (56% vs 39%, p=.008).	Patients ≥ 75 anos > frequency DDIs; 2 DDIs (80% vs 36%, p=0.001)	Second generation DAAs = simpler and safer treatment in elderly.
Ottman 2018 (11)	560	First generation	Retrospective	N/A	PPIs: 20,4% (113); Statins: 15,7% (87); Antidepressives:7,8% (43)	8,8% (49) com DDI severe; 3 D - 16,6%;	3D regime presented >DDIs severe;
Roncero 2018(19)	N/A	First and second generation	Pharmacology review	N/A	Psycho active drugs	N/A	DAAs with SOF have <DDI than IP, including GLE/PIB and GZP/ELB, has <3D DDIs.

Legend: HCV: Chronic hepatitis C; DAA: direct antiviral agents, N: sample size; CMOR: comorbidity; CMED: comedication, DDI: drug interaction; n: number; IPP: proton pump inhibitor; IP: protease inhibitors; GLE: glecaprevir; PIB: pibrentsavir; GZP: grazoprevir; ELB: elbasvir; 3D: ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir; DM: diabete mellitus, n = number; *data collected from the prescription of 15 clinical centers involved in the Piter Study.

REFERENCE

1. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021. Sect. WHO reference number : WHO/HIV/2016.06 (2016).
2. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S87-99.
3. Louie KS, St Laurent S, Forssen UM, Mundy LM, Pimenta JM. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis.* 2012;12:86.
4. Lauffenburger JC, Mayer CL, Hawke RL, Brouwer KL, Fried MW, Farley JF. Medication use and medical comorbidity in patients with chronic hepatitis C from a US commercial claims database: high utilization of drugs with interaction potential. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(10):1073-82.
5. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):833-8.
6. Ahmed M. Era of direct acting anti-viral agents for the treatment of hepatitis C. *World J Hepatol.* 2018;10(10):670-84.
7. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):561-7.
8. Hudson B, Walker AJ, Irving WL. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C under specialist care in the UK. *J Med Virol.* 2017;89(12):2158-64.
9. Mansour M, Hill L, Kerr J. Safety and effectiveness of direct acting antivirals for treatment of hepatitis C virus in patients with solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018:e12972.

10. Mazzarelli C, Considine A, Childs K, Carey I, Manini MA, Suddle A, et al. Efficacy and Tolerability of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(7):1339-45.
11. Ottman AA, Townsend ML, Hashem MG, DiMondi VP, Britt RB. Incidence of Drug Interactions Identified by Clinical Pharmacists in Veterans Initiating Treatment for Chronic Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother.* 2018;52(8):763-8.
12. Ministério da Saúde B. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral Crônica C e Coinfecções. In: CONITEC, editor. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: Março, 2018; 2018.*
13. Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, Peña JM, et al. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(8):807-16.
14. Rehman GU, Ali M, Shah F, Iqbal A, Ahmad A, Hayat Z, et al. Prevalence of Diabetes Type 2 in Hepatitis C Infected Patients in Kpk, Pakistan. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2416281.
15. Hahn D, Stokes CS, Kaiser R, Meyer MR, Lammert F, Gruenhage F. Antidepressant effects of direct-acting antivirals against hepatitis C virus-Results from a pilot study. *Eur J Clin Invest.* 2018:e13024.
16. Fabrizi F, Messa P. Managing hepatitis C therapy failures and chronic kidney disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018:1-8.
17. Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, et al. Correction: Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190803.
18. Flamm S, Reddy KR, Zadeikis N, Hassanein T, Bacon BR, Maieron A, et al. Efficacy and Pharmacokinetics of Glecaprevir and Pibrentasvir With Concurrent Use of Acid-Reducing Agents in Patients With Chronic HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018.

19. Roncero C, Villegas JL, Martínez-Rebollar M, Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis c and psychotropic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):999-1030.

CONCLUSÕES

CMOR e CMED são frequentes em pacientes com HCV e as DDIs são comuns e mesmo com os fármacos de segunda geração as DDIs continuarão a apresentar risco significativo.

Provavelmente os esquemas 2D e 3D serão paulatinamente retirados do mercado em função da maior adesão aos esquemas pangenotípicos. Isso representa redução significativa dos DDIs do tipo não coadministrar, mas não exclui DDIs clinicamente significativos com a nova geração.

8 PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança dos DAAs foram demonstradas em ambientes controlados. No entanto dados do mundo real que incluem CMOR e os CMED são necessário para avaliar estes desfechos em escala populacional. O estudo prévio do perfil de CMOR e CMED em determinada população é um mecanismo seguro para garantir a partilha de riscos, o uso correto dos DAAs, a monitorização dos eventos adversos e prever as DDIs para uma análise de risco/benefício. Nos pacientes do HCPA a polimorbidade se traduziu em polifarmácia. Nem o acesso ao diagnóstico precoce do HCV, nem os custos mais baixos da terapia garantem efetividade se não houver um racional de cada população. Esquemas simplificados de tratamento são necessários e os agentes pangenotípico de segunda geração pretendem atender esta demanda mesmo mantendo índices elevados de interações de alto risco. Embora as pesquisas atestem níveis aceitáveis de eficácia e segurança com relação aos DAAs, muitos eventos adversos e DDIs somente poderão ser conhecidos após a utilização dos antivirais em larga escala, com o auxílio de ferramentas de Farmacovigilância.

Da mesma forma que relatamos a ausência de 26 fármacos no banco de dados da Universidade de Liverpool acreditamos que existam muitas DDIs a serem relatadas e detalhadas na vida real, inclusive com fitoterápicos e suplementos. A notificação dessas informações via sistema de farmacovigilância da Notivisa permite a contribuição do Brasil em questões de relevância internacional que dependem de variações regionais como é o caso da prevalência de CMOR e CMED. Este estudo

é o primeiro estudo a analisar o risco de DDIs do tipo não coadministrar incluindo os DAAs de segunda geração, ainda não disponíveis no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol*. 2018.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
3. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA, Group BHS. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1285-90.
4. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S87-99.
5. Louie KS, St Laurent S, Forssen UM, Mundy LM, Pimenta JM. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis*. 2012;12:86.
6. Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-54.
7. Ministério da Saúde B. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral Crônica C e Coinfecções. In: CONITEC, editor. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: Março, 2018; 2018.
8. Suzuki T. Hepatitis C Virus Replication. *Adv Exp Med Biol*. 2017;997:199-209.
9. Adams RL, Pirakitikulr N, Pyle AM. Functional RNA structures throughout the Hepatitis C Virus genome. *Curr Opin Virol*. 2017;24:79-86.

10. Piñeiro D, Martinez-Salas E. RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses*. 2012;4(10):2233-50.
11. Schaefer B, Viveiros A, Al-Zoairy R, Blach S, Brandon S, Razavi H, et al. Disease burden of hepatitis C in the Austrian state of Tyrol - Epidemiological data and model analysis to achieve elimination by 2030. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200750.
12. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):833-8.
13. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021. Sect. WHO reference number : WHO/HIV/2016.06 (2016).
14. Oliveira AC, Bortotti AC, Nunes NN, El Bacha IA, Parise ER. Association between age at diagnosis and degree of liver injury in hepatitis C. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):507-11.
15. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
16. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221-8.
17. Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, Peña JM, et al. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(8):807-16.
18. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 2:18-29.
19. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 2:61-80.

20. Manos MM, Shvachko VA, Murphy RC, Arduino JM, Shire NJ. Distribution of hepatitis C virus genotypes in a diverse US integrated health care population. *J Med Virol.* 2012;84(11):1744-50.
21. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-27.
22. Mansour M, Hill L, Kerr J. Safety and effectiveness of direct acting antivirals for treatment of hepatitis C virus in patients with solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018:e12972.
23. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):41-9.
24. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:5-33.
25. Liver EAfSo. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420.
26. Mazzealli C, Considine A, Childs K, Carey I, Manini MA, Suddle A, et al. Efficacy and Tolerability of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(7):1339-45.
27. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11033-53.
28. Omran D, Zayed RA, Nabeel MM, Mobarak L, Zakaria Z, Farid A, et al. Evaluating Diagnostic Accuracy of Noninvasive Tests in Assessment of Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Egyptian Patients. *Viral Immunol.* 2018;31(4):315-20.
29. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58-68.

30. Butt AA, Ren Y, Lo Re V, Taddei TH, Kaplan DE. Comparing Child-Pugh, MELD, and FIB-4 to Predict Clinical Outcomes in Hepatitis C Virus-Infected Persons: Results From ERCHIVES. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):64-72.
31. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016;10(3):415-23.
32. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599-608.
33. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, Sampietro M, Fracanzani AL, Romano R, et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology*. 1992;16(6):1322-6.
34. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*. 2015;24(4-5):469-82.
35. Gill, K. et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016; 415-23.
36. Hudson B, Walker AJ, Irving WL. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C under specialist care in the UK. *J Med Virol*. 2017;89(12):2158-64.
37. Büsch K, Waldenström J, Lagging M, Aleman S, Weiland O, Kövamees J, et al. Prevalence and comorbidities of chronic hepatitis C: a nationwide population-based register study in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(1):61-8.
38. Rehman GU, Ali M, Shah F, Iqbal A, Ahmad A, Hayat Z, et al. Prevalence of Diabetes Type 2 in Hepatitis C Infected Patients in Kpk, Pakistan. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2416281.
39. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):561-7.

40. Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, et al. Correction: Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190803.
41. Ottman AA, Townsend ML, Hashem MG, DiMondi VP, Britt RB. Incidence of Drug Interactions Identified by Clinical Pharmacists in Veterans Initiating Treatment for Chronic Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):763-8.
42. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-94.
43. Smolders EJ, de Kanter CT, de Knecht RJ, van der Valk M, Drenth JP, Burger DM. Drug-Drug Interactions Between Direct-Acting Antivirals and Psychoactive Medications. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1471-94.
44. Chopp S, Vanderwall R, Hult A, Klepser M. Simeprevir and sofosbuvir for treatment of hepatitis C infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(17):1445-55.
45. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016;150(2):419-29.
46. Hézode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int*. 2017;37(9):1314-24.
47. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-35.
48. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-98.

49. Surendra M, Raju SB, Sridhar N, Vijay Kiran B, Rajesh G, Anvesh G, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease patients: A prospective observational study. *Hemodial Int.* 2018;22(2):217-21.
50. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol.* 2018;68(5):895-903.
51. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13.
52. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet.* 2015;385(9973):1087-97.
53. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359-65.e1.
54. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-92.
55. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother.* 2015;49(5):566-81.
56. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in

treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502-9.

57. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-69.

58. Flamm S, Reddy KR, Zadeikis N, Hassanein T, Bacon BR, Maieron A, et al. Efficacy and Pharmacokinetics of Glecaprevir and Pibrentasvir With Concurrent Use of Acid-Reducing Agents in Patients With Chronic HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018.

59. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417-26.

60. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-8.

61. Lin CW, Dutta S, Asatryan A, Chiu YL, Wang H, Clifton J, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single and Multiple Doses of ABT-493: A First-In-Human Study. *J Pharm Sci*. 2017;106(2):645-51.

62. Heo YA, Deeks ED. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs*. 2018;78(5):577-87.

63. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113-22.

64. Panel A-IHG. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1477-92.

65. Roncero C, Villegas JL, Martínez-Rebollar M, Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis c and psychotropic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):999-1030.
66. Andrade R.J. YE. Impact of comorbidities and polymedication in the selection of direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C. In: M.-I L, editor.: *Journal of Hepatology*; 2016. p. (S813-S4)
67. Miller DR. Drug Interactions: A Source Book of Adverse Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):760.

Raquel Boff da Costa

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2033

Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

CEP 90035-903, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

e-mail: raquelboff80@gmail.com

Annals of Hepatology:

The manuscript titled “**Antiviral Agents in Hepatitis C: Drug Interactions Remain Significant with Second Generation Drugs**” is the result of a single center retrospective study conducted in a site specialized in the management of Hepatitis C (HCV) patients. Medical charts from 1433 patients were reviewed to collect and analyze the prevalence of Comorbidities (CMOR), comedications (CMED) and simulated the occurrence of drug interactions (DDIs) with direct antiviral agents (DAAs) in this population with hepatitis C (HCV). On behalf of my co-authors, I am pleased to submit this manuscript. We are grateful for the opportunity to have our work considered for publication in the journal.

Data presented here are useful to improve the knowledge about DDIs, even with the use of second generation drugs, which remains presenting DDIs significant.

I confirm that all authors have approved the final version of the manuscript, whose content has not been published or submitted for publication elsewhere. We look forward to your appraisal and to contributing to **Annals of Hepatology**. Please do not hesitate to contact me with any questions regarding our manuscript.

Respectfully,

Raquel Boff da Costa