



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Influência da hepatite C crônica na atividade das principais isoformas do citocromo P450 e transportadores de membranas em pacientes com diferentes graus de fibrose hepática**

**Leandro Francisco Pippa**

**Ribeirão Preto  
2022**

**LEANDRO FRANCISCO PIPPA**

**Influência da hepatite C crônica na atividade das principais isoformas do citocromo P450 e transportadores de membranas em pacientes com diferentes graus de fibrose hepática**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Toxicologia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Vera Lucia Lanchote

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado ou Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia em 23/02/2022. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto  
2022

## RESUMO

PIPPA, L. F. **Influência da hepatite C crônica na atividade das principais isoformas do citocromo P450 e transportadores de membranas em pacientes com diferentes graus de fibrose hepática.** 2022. 92f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A hepatite C crônica é uma infecção do fígado, o principal órgão envolvido na distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos. Neste estudo, investigamos participantes com hepatite C crônica ( $n = 28$ ), genótipos 1 e 3 do vírus da hepatite C, um dia antes do início do tratamento com agentes antivirais de ação direta (Fase 1) e até 30 dias após a avaliação da resposta virológica sustentada (Fase 2), alocados nos Grupos 1 ( $n = 15$ ; F0/F1 e F2, fibrose hepática leve a moderada) e 2 ( $n = 13$ ; F3 e F4, estágios avançados de fibrose/cirrose hepática) quanto à atividade das isoformas do citocromo P450 (CYP) e transportadores de membrana utilizando um coquetel de fármacos marcadores. Os participantes receberam, nas Fases 1 e 2, uma cápsula gelatinosa por via oral contendo cafeína (10 mg), losartana (2 mg), fexofenadina (10 mg), omeprazol (2 mg), metoprolol (10 mg), rosuvastatina (2 mg) e metformina (50 mg). Os fármacos inalterados e seus metabólitos em plasma foram analisados por LC-MS/MS em amostras de plasma coletadas 4 h (cálculo de razões metabólicas) ou no intervalo 0–48 h (cálculo de área sob a curva concentração plasmática vs. tempo; AUC) após a administração do coquetel. Os dados foram apresentados como médias geométricas ou medianas e intervalo de confiança de 90% das razões entre as Fases 1 e 2 ou entre os Grupos 1 e 2, empregando os testes  $t$ , Wilcoxon ou MannWhitney. A atividade da CYP2C19 (5-hidroxiomeprazol/omeprazol) foi reduzida em 37% [razão 1,63 (1,32–2,00),  $p < 0,01$ ] na Fase 1 para os participantes do Grupo 1, enquanto a atividade da CYP3A (omeprazol-sulfona/ omeprazol) foi reduzida em 64% [razão 1,46 (1,08–1,98),  $p < 0,05$ ] na Fase 1 somente para o Grupo 2. A atividade do OATP1B1 & BCRP (AUC da rosuvastatina) foi reduzida nos Grupos 1 e 2, respectivamente, em 25% [razão 0,75 (0,53–0,82),  $p < 0,01$ ] e 31% [razão 0,69 (0,46–0,85),  $p < 0,05$ ] na Fase 1 quando comparada à Fase 2. As atividades da CYP1A2 (paraxantina/cafeína), CYP2C9 (E-3174/losartana) e CYP2D6 (alfa-hidroxi metoprolol/metoprolol) foram reduzidas, respectivamente, em 57% [razão 0,43 (0,28–0,66),  $p < 0,01$ ], 52% [razão 0,48 (0,31–0,72),  $p < 0,01$ ] e 54% [razão 0,46 (0,26–0,82),  $p < 0,05$ ] no Grupo 2 quando comparadas ao Grupo 1 na Fase 1. As atividades da CYP1A2 e CYP2C19 foram reduzidas, respectivamente, em 57% [razão 0,43 (0,28–0,65), ( $p < 0,01$ )] e 43% [razão 0,57 (0,36–0,91),  $p < 0,05$ ] no Grupo 2 quando comparadas ao Grupo 1 na Fase 2. A atividade de OATP1B1 & BCRP foi reduzida nas Fases 1 e 2, respectivamente em 49% [razão 1,51 (1,17–2,20),  $p < 0,05$ ] e 61% [razão 1,39 (1,16–2,02),  $p < 0,01$ ] no Grupo 2 quando comparada ao Grupo 1. A atividade da P-gp (AUC da fexofenadina) não diferiu entre os Grupos 1 e 2 em ambas as fases ou entre as Fases 1 e 2 em ambos os grupos. Assim, o presente estudo reforça que a administração de medicamentos de baixo índice terapêutico, substratos de todas as isoformas CYP investigadas e de OATP1B1 & BCRP, deve levar em consideração a fase do tratamento e o estágio da hepatite C crônica.

**Palavras-chave:** Hepatite C crônica, inflamação, farmacocinética clínica, fármacos marcadores, CYP, transportadores de membrana.

## ABSTRACT

PIPPA, L. F. **Effect of chronic hepatitis C on the activity of the main cytochrome P450 isoforms and membrane transporters on patients with different stages of hepatic fibrosis.** 2022. 92f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Chronic hepatitis C is a hepatic infection, the main organ involved in drug distribution, metabolism, and elimination of drugs. In this study, we investigated participants with chronic hepatitis C ( $n = 28$ ), hepatitis C virus genotypes 1 and 3, one day before the beginning of the treatment with direct-acting antiviral agents (Phase 1) and up to 30 days after the assessment of the sustained virologic response (Phase 2), allocated in Groups 1 ( $n = 15$ ; F0/F1 and F2, mild to moderate hepatic fibrosis) and 2 ( $n = 13$ ; F3 and F4, advanced stages of hepatic fibrosis/cirrhosis) for the activity of cytochrome P450 (CYP) isoforms and membrane transporters applying a cocktail of probe drugs. In both Phases 1 and 2, participants received an oral gelatine capsule containing caffeine (10 mg), losartan (2 mg), fexofenadine (10 mg), omeprazole (2 mg), metoprolol (10 mg), rosuvastatin (2 mg), and metformin (50 mg). The unchanged drugs and their metabolites were analysed by LC-MS/MS in plasma samples collected at 4 h (determination of metabolic ratios) or in the range of 0–48 h (area under the plasma concentration vs time curve; AUC) after the cocktail administration. Data were presented as geometric means or medians and 90% confidence intervals of the ratios between Phases 1 and 2, or between Groups 1 and 2, applying  $t$ , Wilcoxon, or Mann-Whitney tests. CYP2C19 (5-hydroxyomeprazole/omeprazole) activity was reduced by 37% [ratio 1.63 (1.32–2.00),  $p < 0.01$ ] in Phase 1 for Group 1, while CYP3A (omeprazole-sulfone/omeprazole) activity was reduced by 64% [ratio 1.46 (1.08–1.98),  $p < 0.05$ ] in Phase 1 only for Group 2. OATP1B1 & BCRP activity (rosuvastatin AUC) was reduced in Groups 1 and 2, respectively, by 25% [ratio 0.75 (0.53–0.82),  $p < 0.01$ ] and 31% [ratio 0.69 (0.46–0.85),  $p < 0.05$ ] in Phase 1 when compared to Phase 2. The activities of CYP1A2 (paraxanthine/caffeine), CYP2C9 (E-3174/losartan), and CYP2D6 (alpha-hydroxymetoprolol/metoprolol) were reduced, respectively, by 57% [ratio 0.43 (0.28–0.66),  $p < 0.01$ ], 52% [ratio 0.48 (0.31–0.72),  $p < 0.01$ ], and 54% [ratio 0.46 (0.26–0.82),  $p < 0.05$ ] in Group 2 when compared to Group 1 in Phase 1. CYP1A2 and CYP2C19 activities were reduced, respectively, by 57% [ratio 0.43 (0.28–0.65), ( $p < 0,01$ )] and 43% [ratio 0.57 (0.36–0.91),  $p < 0.05$ ] in Group 2 when compared to Group 1 in Phase 2. OATP1B1 & BCRP activity was reduced in Phases 1 and 2, respectively, by 49% [ratio 1.51 (1.17–2.20),  $p < 0.05$ ] and 61% [ratio 1.39 (1.16– 2.02),  $p < 0.01$ ] in Group 2 when compared to Group 1. The activity of P-gp (fexofenadine AUC) did not differ between Groups 1 and 2 in either phase or between Phases 1 and 2 in either group. Thus, the present study reinforces that the administration of drugs with low therapeutic indexes, substrates of any of the assessed CYP isoforms or OATP1B1 & BCRP, should consider the evolution of the treatment and the stage of chronic hepatitis C.

**Keywords:** chronic hepatitis C, inflammation, clinical pharmacokinetics, probe drugs, CYP, membrane transporters.

## 1. INTRODUÇÃO

Estados inflamatórios com elevadas concentrações plasmáticas de citocinas modulam a expressão de isoformas da superfamília de proteínas citocromo P450 (CYP), podendo alterar o metabolismo de primeira passagem de fármacos pelo fígado, bem como o *clearance* dessas moléculas (AITKEN; RICHARDSON; MORGAN, 2006; BERTILSSON; OLSSON; MAGNUSSON, 2001; MORGAN, 2009). Pacientes com quadros inflamatórios, decorrentes ou não de doenças infecciosas, podem ter a reversão do estado inibitório quando tratados com inibidores de citocinas (*cytokine-modulating therapeutic proteins*), evidenciando um tipo de interação chamada doença-medicamento (KIM; ÖSTÖR; NISAR, 2012; MORGAN, 2009; SCHMITT et al., 2011). A interleucina 6 (IL-6) é um dos principais mediadores pró-inflamatórios com inibição de várias isoformas CYP (FRYE et al., 2002; KIM; ÖSTÖR; NISAR, 2012; MAYO et al., 2000; RIVORY; SLAVIERO; CLARKE, 2002), tanto em estudos *in vitro* quanto em estudos *in vivo* (CHEN et al., 1994; FRYE et al., 2002; MACHAVARAM et al., 2013; MORGAN, 2009; SCHMITT et al., 2011).

Um estudo realizado com pacientes submetidos à cirurgia de quadril, um modelo de inflamação aguda, investigou os pacientes quanto à atividade das isoformas CYP1A2 (cafeína), CYP2B6 (bupropiona), CYP2C9 (flurbiprofeno), CYP2C19 (omeprazol), CYP2D6 (dextrometorfano) e CYP3A (midazolam) utilizando o coquetel de Genebra. O estudo concluiu que a inflamação aguda modula a atividade das enzimas CYP de maneira específica para cada isoforma e com magnitudes distintas. As isoformas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A foram suprimidas (respectivamente em 53, 57 e 61%), enquanto as isoformas CYP2B6 e CYP2C9 foram induzidas (respectivamente 120 e 79%) e a CYP2D6 mostrou-se inalterada na fase aguda da inflamação (LENOIR et al., 2021a). O estudo também mostrou que as concentrações plasmáticas aumentadas de IL-6 mostraram correlação com a supressão da CYP3A. Outro estudo do mesmo grupo corroborou o entendimento da especificidade na modulação das diferentes isoformas CYP ao investigar pacientes com quadros de síndrome respiratória aguda grave causada pela infecção por SARS-CoV-2, utilizando o mesmo coquetel de fármacos marcadores mencionado (LENOIR et al., 2021b). Os dados também mostraram supressão das isoformas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A (respectivamente em 53, 75 e 23%), indução das isoformas CYP2B6 e CYP2C9 (respectivamente 56 e 101%) e ausência de alteração

da isoforma CYP2D6. Em estudo anterior de nosso grupo de pesquisa, pacientes com leishmaniose visceral foram investigados com um coquetel de fármacos marcadores midazolam (CYP3A), omeprazol (CYP2C19) e losartana (CYP2C9) antes do tratamento e após o tratamento para leishmaniose. A análise das razões metabólicas dos fármacos revelou que as atividades das isoformas CYP3A e CYP2C19 estavam significativamente reduzidas na fase aguda da inflamação, devido às altas concentrações de IL-6 ( $26 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$  antes do tratamento e de  $1 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$  após o tratamento) (LANCHOTE et al., 2015).

A inflamação crônica resulta na ativação constante de células imunes por antígenos. O acúmulo e ativação de macrófagos que liberam citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podem alterar a expressão de enzimas metabolizadoras e transportadores de membranas com relevantes consequências farmacocinéticas (AITKEN; RICHARDSON; MORGAN, 2006; CRESSMAN; PETROVIC; PIQUETTE-MILLER, 2012; LIPTROTT; OWEN, 2011; MORGAN et al., 2008; PETROVIC; TENG; PIQUETTE-MILLER, 2007; RENTON, 2005; SLAVIERO; CLARKE; RIVORY, 2003). A concentração de proteínas plasmáticas também é alterada durante a inflamação (HOICHEPIED et al., 2003; MOSHAGE et al., 1987), bem como mudanças no volume corpóreo e diminuição da acidez intestinal (BEALES; CALAM, 1998; SEIFERT et al., 2017).

Estudos *in vitro* (AITKEN; MORGAN, 2007; DICKMANN et al., 2011), *in silico* (MACHAVARAM et al., 2013) e clínicos (ALMEIDA et al., 2021; CARIS et al., 2020; CESTARI et al., 2020; LANCHOTE et al., 2015; LENOIR et al., 2021a, 2021b) demonstram que concentrações plasmáticas elevadas de IL-6 suprimem a expressão e consequentemente a atividade de múltiplas isoformas CYP. As concentrações plasmáticas de IL-6 em voluntários sadios variam entre 1 a  $10 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , mas podem aumentar para concentrações plasmáticas de  $10\text{--}1500 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$  em pacientes com doenças inflamatórias, tais como a artrite reumatoide (MACHAVARAM et al., 2013; SCHMITT et al., 2011). Em culturas de hepatócitos humanos, altas concentrações de IL-6 ( $10\text{--}12 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) resultam na diminuição de mais de 90% na expressão da CYP3A4 (AITKEN; MORGAN, 2007; DICKMANN et al., 2011; SCHMITT et al., 2011). Estudos *in silico* utilizando modelos de farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) empregaram dados de estudos *in vitro* da atividade da CYP3A4 para simular na clínica as interações doença-medicação reportadas com os fármacos sinvastatina e ciclosporina. Os voluntários sadios virtuais com concentrações plasmáticas de IL-6

entre 1–10 pg·mL<sup>-1</sup> não apresentaram mudanças na exposição plasmática (área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo, AUC) a sinvastatina ou ciclosporina (substratos de CYP3A4), mas os pacientes virtuais com concentrações de IL-6 entre 50–1000 pg·mL<sup>-1</sup> apresentaram aumento de até 59% na AUC da sinvastatina e de até 50% na AUC da ciclosporina (MACHAVARAM et al., 2013).

Uma extensa revisão sistemática da literatura analisou 218 trabalhos publicados e concluiu que a inflamação associada ou não a infecção afeta várias isoformas CYP de maneira específica, dependente não só da doença como também do seu estágio de evolução (LENOIR et al., 2021c). Assim, diferentes doenças inflamatórias com a mesma magnitude de aumento de uma citocina específica não resultam necessariamente na mesma magnitude de alteração da atividade da isoforma CYP (COUTANT; HALL, 2018; LENOIR et al., 2021c)

Estudos *in vitro* com hepatócitos primários humanos também mostram que a exposição a TNF- $\alpha$  e IL-6 alteram a expressão de transportadores de membrana de relevância farmacocinética de maneira independente. De forma geral, a exposição de hepatócitos primários humanos tanto a TNF- $\alpha$  quanto a IL-6 diminuiu a expressão e a atividade dos transportadores de membrana NTCP e OATP, bem como a atividade do transportador OCT1. A exposição de hepatócitos primários humanos a IL-6 também diminuiu a expressão de ABCC2 e BCRP, enquanto a exposição a TNF- $\alpha$  aumentou a expressão de BCRP. As citocinas IL-6 e TNF- $\alpha$  geram um efeito inibitório entre os transportadores de influxo sinusoidais (família SLC), enquanto provocam efeitos distintos nos transportadores de efluxo canalicular (família ABC) (FARDEL; LE VÉE, 2009; LE VEE et al., 2009).

Em estudo recente de nosso grupo, pacientes com artrite reumatoide apresentaram redução do volume de distribuição aparente e do *clearance* total aparente da fluvastatina de aproximadamente 50% quando comparada a voluntários saudáveis, evidenciando a inibição do transportador de membrana OATP1B1, responsável pela distribuição do fármaco para o fígado (CARIS et al., 2020). Em outro estudo de nosso grupo, os parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina também foram alterados pela inibição do transportador OATP1B1 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico não controlado, apresentando redução de aproximadamente 60% no volume aparente de distribuição e no *clearance* total aparente quando comparado a voluntárias saudáveis (CESTARI et al., 2020).

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é a principal causa de doença crônica de fígado no mundo (WHO, 2019), que está associada a intensa resposta inflamatória, com o aumento de concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-17A, IFN- $\gamma$ ) com consequente modulação da atividade de diversas isoformas CYP e expressão hepática de transportadores de membrana, fatores que alteram a farmacocinética da maioria dos medicamentos em uso na clínica (FARDEL; LE VÉE, 2009; HANADA et al., 2012; NAKAI et al., 2008; TARRAGÔ et al., 2014).

A hepatite C crônica induz ao estresse oxidativo celular, incluindo o aumento de espécies reativas de oxigênio (DE MARIA et al., 1996; HANADA et al., 2012). A produção elevada de IL-6 e TNF- $\alpha$  está associada ao progresso da hepatite C crônica (TARRAGÔ et al., 2014). A hepatite C crônica induz os perfis de citocinas T-Helper 2 (Th2) e T-citotóxico 2. A ineficácia em controlar a infecção leva ao recrutamento de infiltrados inflamatórios no parênquima do fígado induzidos pelas quimiocinas CXCL-9, CXCL-10 e CXCL-11 resultando em dano hepático continuado e, por fim, cirrose hepática (FALLAHI et al., 2012). Quando comparados a voluntários sadios, pacientes com cirrose compensada e com cirrose descompensada exibem concentrações plasmáticas aumentadas das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 e TNF- $\alpha$  e da citocina anti-inflamatória IL-10 (DIRCHWOLF et al., 2016).

Estudos *in vitro* reportam a relação entre a replicação do VHC e sua influência na atividade dos transportadores de membrana. Um estudo realizado em células de carcinoma hepatocelular HepG2 relatou que citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (20 ng·mL<sup>-1</sup>), IL-1 $\beta$  (5 ng·mL<sup>-1</sup>) e TNF- $\alpha$  (5 ng·mL<sup>-1</sup>), diminuíram a expressão do RNA mensageiro do MRP2 em 30% nos tecidos de pacientes infectados quando comparados com tecidos de pacientes não infectados (HINOSHITA et al., 2001).

Outro estudo *in vitro* relatou aumento da expressão de *MDR1/P-gp*, *MRP1* e *MRP3* em hepatócitos humanos provenientes de biópsias de pacientes com hepatite C crônica, tanto no estágio precoce da fibrose quanto na fase de cirrose hepática quando comparados com hepatócitos humanos de pacientes não infectados pelo VHC (ROS et al., 2003). O efeito da replicação do VHC, avaliado em função da expressão da NS5A (proteína não-estrutural A, do VHC), em células da linhagem de hepatocarcinoma humano Huh7, sugere aumento da expressão da BCRP. A indução da BCRP pela replicação do VHC pode justificar a baixa eficácia de terapias antivirais em alguns pacientes com hepatite C crônica (RIVERO et al., 2013). Entretanto, os resultados apresentados por Rivero et al. (2013) sugerindo a diminuição da expressão



de *MDR1/P-gp* são conflitantes em relação a estudos anteriores, que reportam o aumento da expressão desse transportador (HINOSHITA et al., 2001; ROS et al., 2003). Estudos com placentas de parturientes com hepatite C também mostram aumento da expressão de *MDR1/P-gp* e BCRP (PFEIFER et al., 2018), corroborando os dados dos estudos anteriores (HINOSHITA et al., 2001; ROS et al., 2003).

Em um estudo detalhado conduzido em amostras de biópsias hepáticas obtidas de pacientes com hepatite C crônica, com ou sem evidências de cirrose, ou de pacientes não infectados pelo VHC, observou-se que a hepatite C crônica associada à cirrose aumenta a expressão dos transportadores *MDR1/P-gp*, MRP1 e MRP4 e diminui a expressão dos transportadores OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MRP2 e BCRP (OGASAWARA et al., 2010). Ressalta-se, no entanto, que os dados obtidos para a BCRP no estudo de Ogasawara et al. (2010) são contraditórios em relação aos demais estudos citados anteriormente (PFEIFER et al., 2018; RIVERO et al., 2013).

O estadiamento da fibrose hepática pode ser realizado por métodos invasivos, como a biópsia hepática, ou não-invasivos, como a elastografia hepática transitória (CASTÉRA et al., 2005; CASTÉRA; FORNS; ALBERTI, 2008). O escore METAVIR classifica os graus de fibrose hepática em F0 (ausência de fibrose), F1 (fibrose portal sem septo, inicial), F2 (fibrose portal com raros septos, moderada), F3 (numerosos septos sem cirrose, grave) e F4 (presença de cirrose) (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Estudos anteriores mostram que a expressão de RNA mensageiro de enzimas CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4) e transportadores de membranas (BSEP, *MDR3*, MRP2, NTCP, OAT2 e OATP) é significativamente menor em pacientes com hepatite C crônica classificados como F3 (fibrose hepática grave) quando comparados a pacientes classificados como F0/F1 (fibrose hepática inicial). Além disso, a expressão de RNA mensageiro para as CYP2E1 e CYP3A4, OATP e OCT1 difere significativamente entre os estágios F0/F1 e F2 (fibrose hepática moderada) (HANADA et al., 2012).

Um estudo analisou amostras de biópsias hepáticas de pacientes com hepatite C crônica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, doença do fígado alcoólico e hepatite autoimune, estratificadas de acordo com o escore Child-Pugh. Foram investigadas dez isoformas CYP e quatro isoformas UGT quanto à abundância proteica. As biópsias dos pacientes com hepatite C crônica mostraram redução de 52% da abundância da CYP2E1 e de 49% da abundância da UGT2B7. A abundância proteica das isoformas CYP1A1, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 e UGT1A1, UGT1A3

e UGT2B15 permaneceu estável ao longo da progressão da disfunção hepática. Os resultados do estudo demonstram que a abundância proteica das enzimas metabolizadoras é afetada tanto pelo tipo da doença hepática quanto pelo estado funcional do órgão (DROZDZIK et al., 2021).

A expressão proteica de transportadores de membrana BCRP, BSEP, MATE1, MRP2, MRP3, MRP4, NTCP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1 e P-gp foi avaliada em amostras de fígados cirróticos de pacientes com hepatite C crônica e em amostras de biópsias de fígados não-cirróticos (controle). O estudo mostrou aumento da expressão de MATE1 e diminuição da expressão de BSEP, MRP2, NTCP, OATP1B3, OCT1 e P-gp nos fígados cirróticos de pacientes com hepatite C quando comparados aos controles. No entanto, não foi observada alteração na expressão proteica da BCRP, MRP3, OATP1B1 e OATP2B1 (WANG et al., 2016).

A avaliação da atividade *in vivo* das isoformas CYP e/ou transportadores de membranas pode ser realizada por fenotipagem, através da administração de fármacos marcadores e cálculo de razões metabólicas ou *clearance* parcial de uma via metabólica específica (FUHR; JETTER; KIRCHHEINER, 2007). Fármacos marcadores são substratos seletivos para as diferentes isoformas CYP que podem ser administrados concomitantemente, os chamados coquetéis, com o objetivo de investigar simultaneamente diferentes enzimas CYP (CUSINATO et al., 2019; DONZELLI et al., 2014; WOHLFARTH et al., 2012), assim como diferentes transportadores de membranas (CHU et al., 2018). Os fármacos marcadores devem apresentar farmacocinética linear, não devem sofrer influência da ligação às proteínas plasmáticas e do fluxo sanguíneo hepático, assim como não devem induzir ou inibir as enzimas do metabolismo (LOFT, 1990). Outros estudos preconizam a administração de coquetéis em doses sub terapêuticas com o intuito de minimizar os riscos aos voluntários associados ao uso de fármacos marcadores, (INGGS, 2010; OH et al., 2012; PRUEKSARITANONT et al., 2017). Ressalta-se que embora fármacos marcadores sejam consideravelmente específicos para isoformas CYP, a maioria dos fármacos marcadores para transportadores de membrana têm menor seletividade, pois são substratos de múltiplos transportadores de membrana (CHU et al., 2018).

A presente investigação abrange pela primeira vez o estudo da influência da hepatite C crônica na atividade da CYP1A2 (cafeína), CYP2C9 (losartana), CYP2C19 (omeprazol), CYP2D6 (metoprolol) e CYP3A (omeprazol) e dos transportadores OATP1B1 & BCRP (rosuvastatina) e P-gp (fexofenadina) em participantes com

diferentes graus de fibrose hepática. Estudos anteriores realizados *in vitro* (HINOSHITA et al., 2001; ROS et al., 2003) reportam a relação entre a replicação do VHC e sua influência na atividade dos transportadores de membrana e das isoformas CYP e ressaltam a importância da confirmação desse resultado *in vivo*. A hepatite C crônica, a progressão da fibrose hepática e a presença da cirrose podem estar acompanhadas da indução de citocinas pró-inflamatórias, podendo resultar na inibição das enzimas CYP e inibição/indução da expressão dos transportadores de membrana envolvidos na absorção, distribuição e eliminação de diversos agentes antivirais de ação direta utilizados no tratamento da hepatite C crônica.

Neste estudo investigamos participantes com hepatite C crônica, genótipos 1 e 3 do VHC, um dia antes do início do tratamento com agentes antivirais de ação direta (Fase 1) e até 30 dias após a avaliação da resposta virológica sustentada (VHC-RNA indetectável após 12 semanas do fim do tratamento com agentes antivirais de ação direta) (Fase 2), período suficiente para a eliminação completa dos fármacos utilizados no tratamento da hepatite C crônica, garantindo que qualquer alteração na expressão dos transportadores de membrana ou inibição das enzimas CYP não será influenciada pelos fármacos utilizados no tratamento da doença. Assim, avaliamos se os relatos obtidos em estudos *in vitro* também são observados *in vivo*, para uma maior compreensão da influência da hepatite C nas enzimas CYP e transportadores de membranas e, conseqüentemente no ajuste de doses dos diversos medicamentos usados por esses pacientes.

## 6. CONCLUSÕES

1. A atividade da CYP2C19 foi reduzida em 37% [razão 1,63 (1,32–2,00),  $p < 0,01$ ] na Fase 1 do estudo (antes do tratamento com os AADs) quando comparada à Fase 2 do estudo (após a obtenção da RVS) para os participantes com hepatite C crônica com fibrose hepática leve a moderada (Grupo 1).
2. A atividade da CYP3A foi reduzida em 64% [razão 1,46 (1,08–1,98),  $p < 0,05$ ] na Fase 1 do estudo (antes do tratamento com os AADs) quando comparada à Fase 2 do estudo (após a obtenção da RVS) para os participantes com hepatite C crônica com fibrose hepática grave ou cirrose (Grupo 2).

3. As atividades da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 não diferiram entre as Fases 1 (antes do tratamento com os AADs) e 2 do estudo (RVS) para os participantes com hepatite C crônica com fibrose hepática leve a moderada (Grupo 1) ou fibrose hepática grave ou cirrose (Grupo 2).
4. As atividades da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 foram reduzidas, respectivamente, em 57% [razão 0,43 (0,28–0,66),  $p < 0,01$ ], 52% [razão 0,48 (0,31–0,72),  $p < 0,01$ ] e 54% [razão 0,46 (0,26–0,82),  $p < 0,05$ ] no Grupo 2 (fibrose hepática grave ou cirrose) quando comparadas ao Grupo 1 (fibrose hepática leve a moderada do estudo) na Fase 1 do estudo (antes do tratamento com os AADs).
5. As atividades da CYP1A2 e CYP2C19 foram reduzidas, respectivamente, em 57% [razão 0,43 (0,28–0,65), ( $p < 0,01$ )] e 43% [razão 0,57 (0,36–0,91),  $p < 0,05$ ] no Grupo 2 (fibrose hepática grave ou cirrose) quando comparada ao Grupo 1 (fibrose hepática leve a moderada do estudo) na Fase 2 do estudo (após a obtenção da RVS).
6. A atividade da CYP3A não diferiu entre os Grupos 1 (fibrose hepática leve a moderada do estudo) e 2 (fibrose hepática grave ou cirrose) nas Fases 1 (antes do tratamento com os AADs) ou 2 do estudo (RVS).
7. A atividade da P-gp não diferiu entre os Grupos 1 (fibrose hepática leve a moderada do estudo) e 2 (fibrose hepática grave ou cirrose) em ambas as fases ou entre as Fases 1 (antes do tratamento com os AADs) e 2 (após a obtenção da RVS) em ambos os grupos do estudo.
8. A atividade do OATP1B1 & BCRP foi reduzida nos Grupos 1 (fibrose hepática leve a moderada do estudo) e 2 (fibrose hepática grave ou cirrose), respectivamente, em 25% [razão 0,75 (0,53–0,82),  $p < 0,01$ ] e 31% [razão 0,69 (0,46–0,85),  $p < 0,05$ ] na Fase 1 (antes do tratamento com os AADs) quando comparada à Fase 2 (após a obtenção da RVS) do estudo.
9. A atividade do OATP1B1 & BCRP foi reduzida nas Fases 1 (antes do tratamento com os AADs) e 2 (após a obtenção da RVS), respectivamente, em 49% [razão 1,51 (1,17–2,20),  $p < 0,05$ ] e 61% [razão 1,39 (1,16–2,02),  $p < 0,01$ ] no Grupo 2 (fibrose hepática grave ou cirrose) quando comparada ao Grupo 1 (fibrose hepática leve a moderada do estudo).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC n.º 27, de 17 de maio de 2012**. Brasília, 2012. 12 p.

AITKEN, A. E.; MORGAN, E. T. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 35, n. 9, p. 1687–93, set. 2007.

AITKEN, A. E.; RICHARDSON, T. A.; MORGAN, E. T. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Inflammation. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 123–149, fev. 2006.

ALMEIDA, A. C. et al. Impact of Plasmodium vivax malaria and antimalarial treatment on cytochrome P450 activity in Brazilian patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 4, p. 1859–1868, 30 set. 2020.

ÂNGELO, M. L. et al. Analytical Methods for the Determination of Rosuvastatin in Pharmaceutical Formulations and Biological Fluids: A Critical Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 48, n. 4, p. 317–329, 4 jul. 2018.

BAI, X. et al. Simultaneous Determination of Rosuvastatin, Rosuvastatin-5 S-lactone, and N-desmethyl Rosuvastatin in Human Plasma by UPLC-MS/MS and Its Application to Clinical Study. **Drug Research**, v. 68, n. 06, p. 328–334, 12 jun. 2018.

BEALES, I. L. P.; CALAM, J. Interleukin 1 $\beta$  and tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. **Gut**, v. 42, n. 2, p. 227–234, 1998.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 289–293, 1996.

BERTILSSON, P. M.; OLSSON, P.; MAGNUSSON, K. E. Cytokines influence mRNA expression of cytochrome P450 3A4 and MDRI in intestinal cells. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 5, p. 638–46, maio 2001.

BLECH, S. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 2, p. 386–399, fev. 2008.

BLUME, H. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. **Drug Safety**, v. 29, n. 9, p. 769–784, 2006.

CARIS, J. A. et al. Rheumatoid arthritis downregulates the drug transporter OATP1B1: Fluvastatin as a probe. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 146, p. 105264, 15 abr. 2020.

CASTÉRA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 128, n. 2, p. 343–350, 2005.

CASTÉRA, L.; FORNS, X.; ALBERTI, A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. **Journal of Hepatology**, v. 48, n. 5, p. 835–847, maio 2008.

CESTARI, R. N. et al. Systemic lupus erythematosus activity affects the sinusoidal uptake transporter OATP1B1 evaluated by the pharmacokinetics of atorvastatin. **Clinical and Translational Science**, 2020.

CHEN, Y. L. et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 55, n. 6, p. 649–660, jun. 1994.

CHU, X. et al. Clinical Probes and Endogenous Biomarkers as Substrates for Transporter Drug-Drug Interaction Evaluation: Perspectives From the International Transporter Consortium. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 104, n. 5, p. 836–864, 1 nov. 2018.

COELHO, E. B. et al. Limited Sampling Modeling for Estimation of Phenotypic Metrics for CYP Enzymes and the ABCB1 Transporter Using a Cocktail Approach. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 22, 14 fev. 2020.

COOPER, K. J. et al. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. 8, p. 527–531, 2002.

COUTANT, D. E.; HALL, S. D. Disease-Drug Interactions in Inflammatory States via Effects on CYP-Mediated Drug Clearance. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. 7, p. 849–863, 1 jul. 2018.

CRESSMAN, A. M.; PETROVIC, V.; PIQUETTE-MILLER, M. Inflammation-mediated changes in drug transporter expression/activity: implications for therapeutic drug response. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 69–89, 10 jan. 2012.

CUSINATO, D. A. C. et al. LC-MS/MS analysis of the plasma concentrations of a cocktail of 5 cytochrome P450 and P-glycoprotein probe substrates and their metabolites using subtherapeutic doses. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 164, p. 430–441, 5 fev. 2019.

CVETKOVIC, M. et al. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 27, n. 8, p. 866–871, 1999.

DE ANDRÉS, F. et al. Multiplex Phenotyping for Systems Medicine: A One-Point Optimized Practical Sampling Strategy for Simultaneous Estimation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 Activities Using a Cocktail Approach. **OMICS: A Journal of Integrative Biology**, v. 20, n. 2, p. 88–96, fev. 2016.

DE MARIA, N. et al. Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 21, n. 3, p. 291–295, 1996.

DICKMANN, L. J. et al. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 39, n. 8, p. 1415–1422, ago. 2011.

DIRCHWOLF, M. et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. **Cytokine**, v. 77, n. September, p. 14–25, 1 jan. 2016.

DONZELLI, M. et al. The Basel cocktail for simultaneous phenotyping of human cytochrome P450 isoforms in plasma, saliva and dried blood spots. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 53, n. 3, p. 271–282, mar. 2014.

DROZDZIK, M. et al. Gene Expression and Protein Abundance of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in Liver Pathology. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1334, 25 ago. 2021.

ELSBY, R.; HILGENDORF, C.; FENNER, K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 92, n. 5, p. 584–598, nov. 2012.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on the Investigation of Drug Interactions**. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)>. Acesso em: 31 jan. 2022.

FALLAHI, P. et al. Cytokines and HCV-related disorders. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, p. 1–10, 2012.

FARDEL, O.; LE VÉE, M. Regulation of human hepatic drug transporter expression by pro-inflammatory cytokines. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 5, n. 12, p. 1469–1481, 28 dez. 2009.

FRYE, R. F. et al. Validation of the five-drug “Pittsburgh cocktail” approach for assessment of selective regulation of drug-metabolizing enzymes\*. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 62, n. 4, p. 365–376, out. 1997.

FRYE, R. F. et al. Plasma levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 8, n. 5, p. 315–319, out. 2002.

FRYE, R. F. et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 80, n. 3, p. 235–245, 2006.

FUHR, U.; JETTER, A.; KIRCHHEINER, J. Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the “cocktail” approach. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 81, n. 2, p. 270–283, fev. 2007.

GIACOMINI, K. M. et al. International Transporter Consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 94, n. 1, p. 23–26, jul. 2013.

GIRI, P.; PATEL, H.; SRINIVAS, N. R. Use of Cocktail Probe Drugs for Indexing Cytochrome P450 Enzymes in Clinical Pharmacology Studies – Review of Case Studies. **Drug Metabolism Letters**, v. 13, n. 1, p. 3–18, 30 abr. 2019.

HANADA, K. et al. Effect of nuclear receptor downregulation on hepatic expression of cytochrome P450 and transporters in chronic hepatitis C in association with fibrosis development. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 27, n. 3, p. 301–6, 2012.

HINOSHITA, E. et al. Decreased expression of an ATP-binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 35, n. 6, p. 765–73, dez. 2001.



HOCHEPIED, T. et al.  $\alpha$ 1-Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 14, n. 1, p. 25–34, 1 fev. 2003.

IMANAGA, J. et al. The effects of the SLCO2B1 c.1457C > T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 21, n. 2, p. 84–93, fev. 2011.

INGS, R. Welcome to 'Microdosing.' *Bioanalysis*, v. 2, n. 3, p. 371–372, mar. 2010.

KIM, S.; ÖSTÖR, A. J. K.; NISAR, M. K. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? **Rheumatology International**, v. 32, n. 9, p. 2601–2604, 27 set. 2012.

KUGLER, N.; KLEIN, K.; ZANGER, U. M. MiR-155 and other microRNAs downregulate drug metabolizing cytochromes P450 in inflammation. **Biochemical Pharmacology**, v. 171, n. November 2019, p. 1–13, 2020.

LANCHOTE, V. L. et al. Impact of visceral leishmaniasis and curative chemotherapy on cytochrome P450 activity in Brazilian patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 5, p. 1160–1168, 1 nov. 2015.

LE VEE, M. et al. Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-6. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 37, n. 3, p. 685–693, mar. 2009.

LEE, C. A. et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 43, n. 4, p. 490–509, 1 abr. 2015.

LENOIR, C. et al. Impact of Acute Inflammation on Cytochromes P450 Activity Assessed by the Geneva Cocktail. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 6, p. 1668–1676, 8 jun. 2021a.

LENOIR, C. et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) on Cytochromes P450 Activity Assessed by the Geneva Cocktail. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 110, n. 5, p. 1358–1367, 1 nov. 2021b.

LENOIR, C. et al. Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 16 nov. 2021c.

LIPTROTT, N. J.; OWEN, A. The role of cytokines in the regulation of drug disposition: extended functional pleiotropism? **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 7, n. 3, p. 341–352, 8 mar. 2011.

LOFT, S. Metronidazole and antipyrine as probes for the study of foreign compound metabolism. **Pharmacology & Toxicology**, v. 66 Suppl 6, p. 1–31, 1990.

MA, J. D. et al. Evaluation of in vivo P-glycoprotein phenotyping probes: a need for validation. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 49, n. 4, p. 223–237, 2010.

MACHAVARAM et al. A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach to Predict Disease–Drug Interactions: Suppression of CYP3A by IL-6. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 94, n. 2, p. 260–268, 10 abr. 2013.

MATSUSHIMA, S. et al. Investigation of the inhibitory effects of various drugs on the hepatic uptake of fexofenadine in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 4, p. 663–669, abr. 2008.

MAYO, P. R. et al. Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 50, n. 6, p. 605–613, 2000.

MOMPER, J. D.; TSUNODA, S. M.; MA, J. D. Evaluation of Proposed In Vivo Probe Substrates and Inhibitors for Phenotyping Transporter Activity in Humans. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56 Suppl 7, p. S82–S98, 2016.

MORCOS, P. N. et al. Influence of chronic hepatitis C infection on cytochrome P450 3a4 activity using midazolam as an in vivo probe substrate. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 10, p. 1777–1784, 14 out. 2013.

MORGAN, E. T. et al. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Infection, Inflammation, and Cancer. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 2, p. 205–216, 1 fev. 2008.

MORGAN, E. T. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 85, n. 4, p. 434–438, abr. 2009.

MOSHAGE, H. J. et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 79, n. 6, p. 1635–1641, jun. 1987.

NAKAI, K. et al. Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na<sup>+</sup>-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 9, p. 1786–1793, set. 2008.

NIEMI, M. et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 77, n. 6, p. 468–478, jun. 2005.

OGASAWARA, K. et al. Hepatitis c virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 25, n. 2, p. 190–199, 2010.

OH, K. S. et al. High-sensitivity liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the simultaneous determination of five drugs and their cytochrome P450-specific probe metabolites in human plasma. **Journal of Chromatography B**, v. 895–896, p. 56–64, 1 maio 2012.

OHNISHI, A. et al. In vivo metabolic activity of CYP2C19 and CYP3A in relation to CYP2C19 genetic polymorphism in chronic liver disease. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, n. 11, p. 1221–1229, 2005.

PASANEN, M. K. et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 6, p. 726–733, dez. 2007.

PETROVIC, V.; TENG, S.; PIQUETTE-MILLER, M. Regulation of drug transporters: During infection and inflammation. **Molecular Interventions**, v. 7, n. 2, p. 99–111, abr. 2007.

PFEIFER, E. et al. Regulation of human placental drug transporters in HCV infection and their influence on direct acting antiviral medications. **Placenta**, v. 69, p. 32–39, 1 set. 2018.

PRUEKSARITANONT, T. et al. Validation of a microdose probe drug cocktail for clinical drug interaction assessments for drug transporters and CYP3A. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 101, n. 4, p. 519–530, 1 abr. 2017.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing, 2020. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

RENTON, K. W. Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 1, n. 4, p. 629–640, dez. 2005.

RIVERO, C. W. et al. Dissimilar expression of multidrug resistance *mdr1* and *bcrp* by the replication of hepatitis C virus: Role of the nonstructural 5A protein. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 20, n. 4, p. e127-30, abr. 2013.

RIVORY, L. P.; SLAVIERO, K. A.; CLARKE, S. J. Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response. **British Journal of Cancer**, v. 87, n. 3, p. 277–280, 29 jul. 2002.

ROS, J. E. et al. High expression of MDRI, MRPI, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease. **Journal of Pathology**, v. 200, n. 5, p. 553–560, 1 ago. 2003.

RUSSELL, T.; STOLTZ, M.; WEIR, S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 64, n. 6, p. 612–621, dez. 1998.

RYU, J. Y. et al. Development of the “Inje cocktail” for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms in vivo. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 5, p. 531–540, nov. 2007.

SAKAI, T. et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 6, p. 721–727, 2001.

SAMER, C. F. et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 17, n. 3, p. 165–184, jun. 2013.

SCHMITT, C. et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 5, p. 735–740, maio 2011.

SEIFERT, S. M. et al. Inflammation and pharmacokinetics: potential implications for HIV-infection. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 13, n. 6, p. 641–650, 3 jun. 2017.

SHI, J. G.; ZHANG, Y.; YELESWARAM, S. The relevance of assessment of intestinal P-gp inhibition using digoxin as an in vivo probe substrate. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 1, p. 75, jan. 2011.

SHIRAI, N. et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, n. 12, p. 1929–1937, 2001.

SHIRASAKA, Y. et al. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 41, n. 7, p. 1414–1424, jul. 2013.

SLAVIERO, K. A.; CLARKE, S. J.; RIVORY, L. P. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. **The Lancet Oncology**, v. 4, n. 4, p. 224–32, abr. 2003.

SRINIVAS, N. R. Prediction of area under the curve for a p-glycoprotein, a CYP3A4 and a CYP2C9 substrate using a single time point strategy: assessment using fexofenadine, itraconazole and losartan and metabolites. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 6, p. 945–957, 2016.

STANGIER, J. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 3, p. 292, set. 2007.

Statistical Guide for Clinical Pharmacology & Therapeutics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 88, n. 2, p. 150–152, 2010.

TAHARA, H. et al. P-glycoprotein plays a major role in the efflux of fexofenadine in the small intestine and blood-brain barrier, but only a limited role in its biliary excretion. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 33, n. 7, p. 963–968, jul. 2005.

TARRAGÔ, A. M. et al. Combined impact of hepatitis C virus genotype 1 and interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms on serum levels of pro-inflammatory cytokines in Brazilian HCV-infected patients. **Human Immunology**, v. 75, n. 11, p. 1075–1083, 1 nov. 2014.

VERBEECK, R. K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 12, p. 1147–1161, dez. 2008.

WANG, L. et al. Transporter Expression in Liver Tissue from Subjects with Alcoholic or Hepatitis C Cirrhosis Quantified by Targeted Quantitative Proteomics. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 44, n. 11, p. 1752–1758, 3 out. 2016.

WEDEMEYER, R.-S.; BLUME, H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. **Drug Safety**, v. 37, n. 4, p. 201–211, 19 abr. 2014.

WICKHAM, H. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. [s.l.] Springer-Verlag Nova Iorque, 2016.

WIENKERS, L. C.; HEATH, T. G. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. **Nature reviews. Drug Discovery**, v. 4, n. 10, p. 825–833, out. 2005.

WOHLFARTH, A. et al. Cocktail approach for in vivo phenotyping of 5 major CYP450 isoenzymes: Development of an effective sampling, extraction, and analytical procedure and pilot study with comparative genotyping. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 52, n. 8, p. 1200–1214, ago. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis C**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 14 maio. 2020.

XIMENEZ, J. P. B. **Farmacocinética não compartimental e populacional do tamoxifeno em pacientes em tratamento para o câncer de mama: estudo do metabolismo, estado hormonal e polimorfismo genético**. Ribeirão Preto, 2018. 147 p.

YASUI-FURUKORI, N. et al. Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 77, n. 1, p. 17–23, jan. 2005.

YEE, S. W. et al. Influence of Transporter Polymorphisms on Drug Disposition and Response: A Perspective From the International Transporter Consortium. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 104, n. 5, p. 803–817, 1 nov. 2018.

