**Interações medicamentosas na farmacoterapia combinada da doença hepática gordurosa não alcoólica e hepatite B crônica**

Alessandra Braga Macedo; Laís Fagundes Carvalho; Vinicius Barreto da Silva.

Escola de Ciências Médicas e da Vida. Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

**RESUMO**

**Objetivo:** Descrever e analisar as interações medicamentosas dos fármacos usados no tratamento da hepatite B crônica com os da doença hepática gordurosa não alcoólica. **Métodos:** triagem das interações medicamentosas fármaco-fármaco dos agentes utilizados no tratamento da hepatite B crônica e no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica utilizando a plataforma Interactions Checker da base de dados Drugs.com. **Resultados:** Foram encontradas oito possibilidades de interações medicamentosas, as quais foram subdivididas em três categorias, sendo elas: diminuição da absorção do fármaco, nefrotoxicidade e neuropatia periférica. **Conclusão:** Os sistemas digestório, renal e nervoso periférico estão envolvidos nas interações medicamentosas averiguadas, cujas repercussões clínicas para os eventuais pacientes incluem possível interferência na efetividade terapêutica dos fármacos, nefrotoxicidade e neuropatia periférica.

**Palavras-Chave:** hepatopatia Gordurosa não Alcoólica, síndrome metabólica, farmacologia.

**INTRODUÇÃO**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença multissistêmica rotineiramente associada a diversas condições clínicas altamente relevantes na modernidade, incluindo a obesidade, a resistência insulínica, o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão e as dislipidemias1. A DHGNA é uma das manifestações da síndrome metabólica, e cerca de 12 a 14% dos indivíduos com a doença podem desenvolver estágios mais avançados, como a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), a qual pode evoluir para fibrose, cirrose ou até câncer hepático, sendo que a chance de um indivíduo com obesidade ou diabetes mellitus tipo 2 desenvolver EHNA aumenta de duas a três vezes2,3.

A DHGNA caracteriza-se por esteatose hepática em mais de 5% dos hepatócitos na ausência de causas secundárias, como consumo de álcool significante, uso contínuo de medicamentos e distúrbios hereditários4. Possui uma prevalência de 25% globalmente e estima-se que na próxima década seja a principal causa de cirrose com necessidade de transplante de fígado5. O tratamento deve considerar, além de mudanças de hábitos de vida, o uso de fármacos para perda de peso e diabetes, especialmente a pioglitazona e os agentes agonistas do receptor GLP-1, além do manejo de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão e dislipidemia1. Apesar do progresso alcançado na compreensão da fisiopatologia da doença e na identificação de potenciais alvos terapêuticos, pouco avanço tem sido visto no campo terapêutico, de modo que ainda não há um protocolo farmacoterapêutico específico aprovado para a DHGNA. Assim, o objetivo principal da farmacoterapia consiste na melhora da inflamação, da esteatose e da fibrose2.

Juntamente com a DHGNA, a hepatite B crônica (HBC) figura entre as principais causas de doença hepática em âmbito mundial6. A HBC é uma doença viral cuja repercussão continua contribuindo para a morbimortalidade global7. Possui alta prevalência e potencializa o risco de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) nos pacientes infectados8. Embora a infecção pelo vírus tenha diminuído devido ao uso em larga escala das vacinas, o número de pacientes com hepatite B crônica permanece expressivo9,10. Evidências apontam para a redução da mortalidade e do risco de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular pela terapia antiviral, assim como a melhora dos parâmetros gerais de saúde11.

O aumento da incidência global de obesidade e da síndrome metabólica (SM) tem contribuído para que a ocorrência da DHGNA e da HBC seja cada vez mais frequente e de forma simultânea em um mesmo indivíduo6. Ao contrário do vírus da hepatite C, não há evidência de que o vírus da hepatite B aumente o risco de esteatose, apesar de não ser incomum essa realidade em indivíduos com a doença, os quais apresentam disfunção metabólica, sendo factível as duas etiologias hepáticas concomitantes. Além disso, pacientes com o vírus da hepatite B e com DHGNA tem risco aumentado de evoluir para estágios avançados de doença hepática e para o CHC, porém há melhora prognóstica com o tratamento e ajuste dos fatores de risco metabólicos relacionados à DHGNA, juntamente com o tratamento da hepatite B na sua fase inicial6,12.

Estudos prévios deram maior enfoque em como a associação da síndrome metabólica e seus componentes afetam e influenciam na progressão da doença hepática em pacientes portadores do vírus da hepatite B (HBV) sem tratamento. No entanto, a síndrome metabólica corrobora de forma adversa à progressão da doença hepática em pacientes sob regime de tratamento com análogos de nucleotídeos (antivirais) por aumentar a taxa de ocorrência cumulativa de resistência genotípica e CHC, porém sem aumentar a resposta virológica13. Assim, fica evidente o potencial para a manifestação de interações doença-doença e fármaco-doença. Contudo, nenhum estudo mostrou como o tratamento da síndrome metabólica pode influenciar no tratamento concomitante com antivirais, faltando, então, evidências sobre possíveis interações medicamentosas e o perfil de risco dessas interações.

A interação medicamentosa é a modificação do efeito de um fármaco diante de sua administração concomitante com outro fármaco, o que gera um desfecho distinto daquele em que se administra cada um dos fármacos isoladamente14. As interações medicamentosas podem modificar o perfil dos efeitos esperados dos fármacos, sendo importante, portanto, avaliar previamente se há alguma possibilidade de interação medicamentosa quando o indivíduo utiliza dois ou mais fármacos, com o intuito de diminuir riscos ao paciente15. Assim, o principal objetivo deste trabalho consiste em descrever as interações medicamentosas dos fármacos rotineiramente empregados no tratamento combinado da HBC e da DHGNA, de acordo com o mecanismo e o efeito esperado, identificando associações potencialmente perigosas.

Dessa maneira, a força do trabalho presente está em sistematizar possíveis interações entre os tratamentos citados, visto a possibilidade e necessidade do manejo de ambas as doenças de forma não só independente, mas também em conjunto, uma vez esclarecido a prevalência das comorbidades metabólicas, predispondo à DHGNA e HBC paralelamente. Assim, o intuito é mitigar a carência de dados sobre esse assunto. Além disso, é necessário que a equipe de profissionais da saúde envolvida no processo terapêutico saiba do potencial de interação medicamentosa entre os fármacos propostos no manejo de cada doença para que danos possam ser evitados aos pacientes já acometidos por duas doenças críticas com repercussões locais e sistêmicas.

**MATERIAL E MÉTODOS**

O levantamento das interações medicamentosas fármaco-fármaco envolvendo os agentes terapêuticos que compõem o tratamento da HBC, incluindo a alfapeguinterferona 2a (PEG-IFN 2a), entecavir e tenofovir, e os fármacos utilizados no manejo clínico da DHGNA foi efetuado por meio da base de dados de medicamentos Drugs.com15, mediante o módulo “*Interactions Checker*” disponível na plataforma. A seleção dos fármacos que compõem o manejo clínico da DHGNA foi realizada por meio da diretriz para o diagnóstico e tratamento da DHGNA em ambientes clínicos de atenção primária e endocrinologia da Associação Americana de Endocrinologia Clínica1 e das diretrizes brasileiras individuais de cada critério determinante para diagnóstico e tratamento dos fatores que compõem a síndrome metabólica – hipertensão16, diabetes17, dislipidemia18 e obesidade19. Para o tratamento do diabetes foram selecionados somente os fármacos de maior evidência de desfecho clínico positivo para os pacientes com a gordura hepática e diabetes, segundo a diretriz americana do tratamento da DHGNA, totalizando três classes (tiazolidinedionas, análogos do GLP-1 e inibidores da SGLT2)1.

As buscas foram realizadas a partir do cruzamento aos pares dos nomes dos fármacos empregados para tratamento da HBC com o grupo de fármacos usados no manejo da DHGNA, totalizando 177 pares de combinações. As interações encontradas para cada combinação que apresentaram relevância clínica e potencial nocivo para potenciais pacientes foram selecionadas. As informações referentes ao mecanismo provável de cada interação, assim como as respostas clínicas esperadas e as possibilidades de manejo terapêutico foram coletadas para posterior sistematização. As interações foram categorizadas de acordo com os efeitos clínicos esperados para cada combinação potencialmente perigosa de fármacos.

**RESULTADOS**

Considerando a amostragem de antivirais empregados no tratamento da HBC (PEG-IFN 2a, entecavir e tenofovir) e o grupo de fármacos rotineiramente prescritos no manejo da DHGNA, foram encontradas 9 interações medicamentosas a partir das 177 combinações de fármacos estudadas. As interações foram subdivididas em três categorias, de acordo com os desfechos clínicos esperados, incluindo diminuição da absorção, nefrotoxicidade e neuropatia periférica. Os três fármacos considerados para o tratamento da HBC estão envolvidos em pelo menos uma interação medicamentosa cada, ao passo que para a DHGNA destacam-se o orlistate, a amilorida, a hidralazina e as estatinas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Interações medicamentosas descritas para a terapia combinada de DHGNA e HBC, considerando as combinações de fármacos, classificação de cada interação, desfecho clínico, mecanismo provável da interação e condutas clínicas.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fármacos**  **para HBC** | **Fármacos**  **Para manejo da DHGNA** | **Desfecho clínico esperado** | **Mecanismo provável da interação** | **Conduta clínica ideal** |
| Tenofovir  Entecavir | Orlistate | Diminuição  da absorção dos fármacos antivirais. | Aumento da  velocidade do  trânsito intestinal causado pelo orlistate. | Considerar o aumento de  dose dos antivirais; espaçar ao máximo o horário de administração dos antivirais ao orlistate. |
| PEG-IFN 2a | Hidralazina Pravastatina Fluvastatina Pitavastatina Atorvastatina Rosuvastatina | Neuropatia periférica. | Desconhecido. | Reduzir as  doses ou  evitar a  associação. |
| Tenofovir | Amilorida | Nefrotoxicidade. | Competição pela  excreção renal  levando ao  aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos. | Evitar a  Associação. |

**DISCUSSÃO**

1. **Diminuição da absorção**

Entecavir (ETV) e tenofovir (TNF) são dois agentes antivirais que podem interagir com o orlistate, um fármaco que reduz a absorção de gorduras no intestino, resultando em uma possível redução da absorção dos fármacos antivirais. O ETV é um agente antiviral de primeira linha para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. É um análogo de nucleotídeo que restringe a replicação viral de forma eficiente, uma vez que a terapia oral com ETV pode restaurar acentuadamente a histologia hepática após 48 semanas de terapia20.

No entanto, um dos entraves na terapia oral com o ETV é a influência dos alimentos na absorção intestinal do antiviral, sobretudo uma dieta hiperlipídica, os quais podem reduzir a biodisponibilidade do fármaco no organismo e consequentemente a sua eficácia clínica. A administração por via oral do ETV em conjunto com uma refeição de alto teor de gordura resulta em atraso na absorção do fármaco e na redução da absorção e do seu pico plasmático. O efeito alimentar negativo sobre a absorção intestinal do ETV provavelmente se deve à baixa permeabilidade do antiviral em combinação com alterações pós-prandiais no trato gastrointestinal, incluindo pH, motilidade, tempo de trânsito intestinal e viscosidade. Para minimizar o efeito negativo dos alimentos na terapia oral com ETV, é indicado administrá-lo em jejum. Entretanto, é importante frisar que um esquema posológico pouco flexível costuma prejudicar a adesão dos pacientes à farmacoterapia20.

Já o TNF atua como um análogo de nucleotídeo acíclico da adenosina 5’ monofosfato que é fosforilado intracelularmente pela adenilato quinase para alcançar a sua forma ativa, o tenofovir difosfato21. Entretanto, apesar de sua reconhecida eficácia, a baixa biodisponibilidade, inclusive já documentada em estudos em animais como sendo de 18% em beagles e 5,3% em macacos, é um fator limitante na aceitação do TNF como agente clínico20.

Para facilitar o seu emprego na prática clínica, foi desenvolvido o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF), o qual é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O TDF requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão em TNF no organismo e subsequentes fosforilações por enzimas celulares para formar o tenofovir difosfato, servindo, portanto, como um pró-fármaco. A biodisponibilidade oral em jejum do TDF é de aproximadamente 25%. A administração do TDF após uma refeição hipercalórica – contendo 40% a 50% de gorduras – aumenta sua biodisponibilidade oral em aproximadamente 40% e as concentrações plasmáticas máximas do fármaco em aproximadamente 14%20,22.

Recentemente, foi desenvolvida uma segunda opção de pró-fármaco, o tenofovir alafenamida (TAF). O TAF, assim como o TDF, facilita a absorção do fármaco no trato gastrointestinal, só que de uma forma ainda mais eficiente, uma vez que a biodisponibilidade de 25% observada para o TDF em jejum passa a ser de 40% com o TAF. Outra diferença entre os dois pró-fármacos está na distribuição do tenofovir no organismo. Enquanto o fármaco advindo do TDF é distribuído de maneira uniforme em uma ampla variedade de tecidos diferentes, o tenofovir proveniente do TAF sofre uma captação mais seletiva pelas células nas quais ocorrem a maior parte das replicações virais22. O TAF possui uma ligação mais forte com o sal de alafenamida, assim, a maior parte da droga circula no organismo ligada a ele, sofrendo, majoritariamente, uma captação bastante seletiva pelas células nas quais ocorre a maior parte da replicação viral20,21.

Dessa forma, os dois fármacos antivirais para HBC (ETV e TNF) podem sofrer interação medicamentosa com o agente orlistate, um fármaco que auxilia, em conjunto com uma dieta minimamente hipocalórica, na perda de peso em indivíduos obesos ou com sobrepeso com fatores de risco associados. O fármaco atua no trato gastrointestinal como um potente inibidor específico das lipases intestinais, chegando em uma inibição de até 91% das lipases gástricas e 81% das lipases pancreáticas em indivíduos saudáveis. Esse fato dificulta que os triglicerídeos da dieta sejam reduzidos a ácidos graxos e monoglicerídeos para a posterior absorção. Assim, a porcentagem média de gordura nas fezes de indivíduos que fazem uso do medicamento passa de 5% para 32%. É esperado, assim, que o principal efeito adverso do orlistate ocorra no próprio trato gastrointestinal, com a presença de fezes gordurosas, urgência fecal, diarreia e desconforto abdominal23.

Além dos efeitos citados, o orlistate também pode afetar a absorção no trato gastrointestinal do ETV e do TNF quando necessário sua associação para pacientes dislipidêmicos com hepatite B crônica. Em relação ao ETV, a ação do orlistate de diminuir a absorção de lipídeos, aumentando sua quantidade na luz intestinal, e de aumentar a velocidade do trânsito intestinal, acaba por prejudicar a absorção do antiviral, uma vez que o ETV tem sua absorção diminuída com uma dieta hipercalórica e com o aumento da motilidade intestinal24. Já com o TNF, pode-se pensar inicialmente que o aumento da quantidade de lipídios no lúmem intestinal pode facilitar a absorção do antiviral, a depender do sal empregado, visto que o TDF tem sua absorção potencializada por dieta hiperlipídica. Entretanto, é importante frisar que o acúmulo de lipídio gerado pelo orlistate no trato gastrintetsinal não segue o fluxo normal de absorção observado em uma dieta hiperlipidica, visto que o objetivo do fármaco consiste em reduzir a absorção de gorduras que são eliminadas nas fezes, resultando, portanto, na menor absorção do antiviral20.

Apesar disso, apenas evitar o uso do orlistate em pacientes obesos usuários de ETV e TNF pode ser prejudicial do ponto de vista terapêutico, visto que o orlistate tem efeitos benéficos na DHGNA e o uso do fármaco foi associado à diminuição da atividade sérica das aminotransferases e/ou à reversão da esteatose em imagens de ultrassonografia hepática23. Uma das opções é diminuir a dosagem de orlistate até um limiar mínimo que ainda seja benéfico ao organismo e paralelamente avaliar a necessidade de aumento da dosagem dos fármacos antivirais, uma vez que sua absorção poderá ser reduzida por conta da associação com o orlistate. Naturalmente, como o desfecho da interação é afetado por uma ação local no trato gastrintestinal, o espaçamento entre as administrações do antiviral e do orlistate emerge como uma opção plausível a ser considerada.

1. **Neuropatia periférica**

Outro potencial desfecho clínico encontrado é a neuropatia periférica, a qual pode ser resultado da interação entre PEG-IFN 2a e fármacos empregados no manejo da DHGNA, especialmente as estatinas e a hidralazina (Tabela 1). A neuropatia periférica induzida por fármacos (NPIF) ocorre quando uma substância química gera algum dano no sistema nervoso periférico, seja nos neurônios ou nas células da glia25. Apresenta elevada importância clínica, visto a alta capacidade de gerar sintomas irreversíveis, os quais incluem déficits sensoriais, dor e parestesia, sendo o acometimento motor mais raro26. Os principais fármacos associados a essa condição são agentes quimioterápicos, antimicrobianos, anticonvulsivantes, psicotrópicos, estatinas e a amiodarona27.

O sistema nervoso periférico tem melhor alcance de substâncias químicas em relação ao sistema nervoso central, o que explica seu maior acometimento. As regiões mais comumente afetadas pela dormência e formigamento são os lábios, mãos e pés, cujas inervações são predominantemente sensoriais. A neuropatia dolorosa aponta para uma disfunção das fibras Aδ mielinizadas e das fibras C não mielinizadas menores em diâmetro26. Apesar da potencial irreversibilidade do quadro, uma observação mais atenta de pacientes em uso dos fármacos com representatividade de risco, apresentando os sintomas associados, permite uma intervenção precoce, substituindo, reduzindo ou até descontinuando o uso das drogas, viabilizando a reversibilidade clínica da iatrogenia e a sua margem de resolutividade26,27.

O início dos sintomas é dependente da dose farmacológica, podendo levar semanas a meses para aparecer, necessitando de determinada quantidade de neurotoxinas na corrente sanguínea para que o sistema nervoso periférico seja afetado26. Os mecanismos associados ao desenvolvimento de NPIF consistem em: alteração do metabolismo; modificação covalente; alteração da função de organelas e formação de espécies reativas de oxigênio; sinalização intracelular e inflamatória alterada; transporte axonal lento e alteração da dinâmica e expressão dos canais iônicos28. Microscopicamente, é possível observar uma degeneração distal dos axônios26.

As estatinas estão entre os fármacos que podem causar neuropatia periférica. Porém, a patogênese ainda não é bem conhecida. Algumas teorias consideram que a inibição da síntese do colesterol, mecanismo de ação das estatinas, em conjunto com a alteração de função da membrana dentro dos nervos atrapalha a síntese de ubiquinona, consequentemente perturbando a utilização de energia27,29. No entanto, ao buscar drogas com efeito de melhora da neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina, um agente antineoplásico, a sinvastatina foi uma das candidatas. Com a análise de prontuários de uma universidade japonesa e com um estudo focado em modelos de rato, a sinvastatina se mostrou capaz de reduzir substancialmente a neuropatia induzida pela oxaliplatina, assim como a hiperalgesia causada por esse quimioterápico, sendo paradoxalmente usada como fármaco profilático para esse efeito30.

A descoberta sobre a sinvastatina é de grande importância clínica, visto que a NPIF corresponde a cerca de 4% dos casos de neuropatia. Além disso, cerca de 60% dos pacientes com quimioterapia em curso desenvolvem NPIF27. Essa contradição encontrada sobre o uso da sinvastatina na indução da neuropatia periférica e na sua profilaxia quando associada a oxaliplatina merece mais estudos esclarecendo o mecanismo de cada efeito, tendo em vista tanto a porcentagem de pacientes com câncer que desenvolvem essa condição e que seriam beneficiados, quanto em relação à quantidade de pessoas que usam hipolipemiantes, principalmente a sinvastatina, e que são prejudicados, sobretudo se ocorre alguma interação medicamentosa que potencializa tal efeito, como a descrita neste trabalho entre estatinas e PEG-IFN 2a, o que pode elevar o risco de ocorrência de sequelas quando se combina a terapia da HBC com a DHGNA.

Por cursar principalmente com parestesia, o tratamento da neuropatia periférica induzida por fármacos não envolve uma intervenção específica, apenas a diminuição ou suspensão do fármaco em questão que esteja interferindo na capacidade sensorial do paciente25. Contudo, se a neuropatia gerar incapacidade e dores de alta intensidade, emergem como opções terapêuticas os antidepressivos e os gabapentinoides. Dessa forma, em processos de acompanhamento terapêutico envolvendo terapia combinada entre HBC e DHGNA, fica evidente a importância sobre a identificação precoce da NPIF pelos profissionais da área da saúde, possibilitando uma intervenção previamente à ocorrência de uma iatrogenia incapacitante e irreversível.

1. **Nefrotoxicidade**

Amilorida e tenofovir (TNF) são dois agentes que quando combinados podem estar associados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade (Tabela 1). A nefrotoxicidade define-se por qualquer lesão renal que tenha como etiologia o uso de medicamentos, de forma direta ou indireta, sendo apresentada mais comumente como insuficiência renal aguda, tubulopatias e glomerulopatias. A redução aguda da taxa de filtração glomerular está rotineiramente relacionada ao uso de anti-inflamatórios, antibióticos (como a vancomicina e aminoglicosídios) e agentes quimioterápicos (como cisplatina e metotrexato). As tubulopatias tem maior relação com anfotericina B, polimixinas e o próprio TNF. Já os casos de glomerulopatias são comuns com o emprego de inibidores do VEGF (Fator de Crecimento Epidermal Vascular), bisfosfonados e imunoterapia31.

O TNF é um dos antirretrovirais amplamente utilizados para o tratamento do HIV e da HBC. Apesar de ter boa tolerância, baixa indução de resistência e dosagens favoráveis, apresenta limitações associadas aos seus efeitos adversos. Entre os efeitos estão a tubulopatia proximal renal e a distrofia óssea. Quanto à nefrotoxicidade, ela é causada pelo acúmulo do TNF citoplasmático e intramitocondrial, resultando na depleção de mRNA e DNA mitocondrial e disfunção da cadeia respiratória oxidativa nas células renais32.

As manifestações clínicas iniciais incluem proteinúria, hipofosfatemia e glicosúria, podendo envolver doença renal crônica em determinados casos. Alguns fatores de risco relacionados à lesão tubular incluem a duração do uso do fármaco, a associação com inibidores de proteases (principalmente atazanavir e ritonavir), redução prévia da taxa de filtração glomerular, hipertensão arterial sistêmica e idade acima de 50 anos31.

O TAF tem sido preferido para o tratamento do HIV e da HBC. Essa escolha advém da ocorrência de menos efeitos adversos renais e minerais ósseos em relação ao TDF. No entanto, mesmo com resultados favoráveis comparativamente, quanto maior o tempo de uso, maiores as chances de piores desfechos renais e ósseos. Além disso, já tem sido observado que em pacientes com insuficiência renal basal, outras anormalidades renais subjacentes ou uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas as chances são maiores para a ocorrência de efeitos adversos ao TAF. Na realidade ambulatorial, nem sempre a menor toxicidade prevista se concretiza na prática clínica. Portanto, situações específicas do paciente sobrepostas podem levar a uma taxa de depuração menor do fármaco, com seu consequente aumento no plasma, facilitando a injúria renal. Nesse quesito, as interações medicamentosas podem funcionar como gatilho na alteração da farmacocinética do fármaco e a consequente indução de dano renal 32.

O consequente aumento no plasma ocorre porque o TNF é eliminado por secreção tubular ativa. Outros fármacos também apresentam essa via de eliminação e quando são coadministrados podem levar a um aumento plasmático do TNF ou do fármaco administrado simultaneamente devido à competição pela excreção renal, elevando o risco de indução de nefrotoxicidade por acúmulo do fármaco. Esse é o mecanismo envolvido na interação entre amilorida e TNF33. Nesse sentido, a conduta clínica mais prudente consiste em evitar a associação entre amilorida e TNF.

As interações medicamentosas fármaco-fármaco são uma realidade quando se considera a farmacoterapia combinada da DHGNA e da HBC. As informações descritas nesta pesquisa permitem compreender a gravidade das interações medicamentosas e estabelecer condutas apropriadas, esclarecendo sobre as eventuais repercussões clínicas e os possíveis mecanismos envolvidos. O trato gastrintestinal e os sistemas renal e nervoso periférico foram os envolvidos nas interações medicamentosas averiguadas, cujas repercussões clínicas de efeito se associam a redução da absorção de fármacos empregados no tratamento da HBC, neuropatia periférica e nefrotoxicidade. Dessa maneira, as interações medicamentosas no tratamento da HBC e da DHGNA podem gerar efeitos que prejudicam a qualidade de vida dos pcientes e a efetividade terapêutica. Assim, é necessário reforçar que os profissionais de saúde façam investigação prévia antes do início do tratamento farmacológico concomitante, adequando a abordagem de cada paciente de forma individualizada e segura.

**REFERÊNCIAS**

1. CUSI, K., ISAACS, S., BARB, D., BASU, R., CAPRIO, S., GARVEY, W. T., KASHYAP, S., MECHANICK, J. I., MOUZAKI, M., NADOLSKY, K., RINELLA, M. E., VOS, M. B., YOUNOSSI, Z. 2022. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice 28(5):528–562.

2. RAZA, S., RAJAK, S., UPADHYAY, A., TEWARI, A., SINHA, R. A. 2021. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. Frontiers in Bioscience (Landmark edition) 26(2):206–37.

3. HARRISON, S. A., GAWRIEH, S., ROBERTS, K., LISANTI, C. J., SCHWOPE, R. B., CEBE, K. M., PARADIS, V., BEDOSSA, P., WHITEHEAD, J. M. A., LABOURDETTE, A., MIETTE, V., NEUBAUER, S., FOURNIER, C., PAREDES, A. H., ALKHOURI, N. 2021. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. Journal of Hepatology 75(2):284–91.

4. CATALDO, I., SARCOGNATO, S., SACCHI, D., CACCIATORE, M., BACIORRI, F., MANGIA A., CAZZAGON, N., GUIDO, M. 2021. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Pathologica 113(3):194–202.

5. MAURICE, J., MANOUSOU P. 2018. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Medicine (London, England) 18(3):245–250.

6. SHI, Y., YANG, R., FAN, J. 2021. Chronic hepatitis b infection with concomitant hepatic steatosis: Current evidence and opinion. World Journal of Gastroenterology 27(26):3971–3983.

7. SHAH, N. J., ALOYSIUS, M. M., SHARMA, N. R., PALLAV, K. Advances in treatment and prevention of hepatitis B. 2021. World Journal Gastrointestinal Pharmacology Therapeutics 12(4):56–78.

8. JARCUSKA, P., DRAZILOVA, S., FEDACKO, J., PELLA, D., JANICKO M. 2016. Association between hepatitis B and metabolic syndrome: Current state of the art. World Journal of Gastroenterology 22(1):155–64.

9. TRÉPO, C., CHAN, H. L. Y., LOK, A. Hepatitis B virus infection. 2014. Lancet 384(9959):2053–2063.

10. TAN, M., BHADORIA, A. S., CUI, F., TAN, A., VAN HOLTEN, J., EASTERBROOK, P., FORD, N., HAN, Q., LU, Y., BULTERYS, M., HUTIN, Y. 2021. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology 6(2):106–19.

11. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE., KRIST, A. H., DAVIDSON, K. W., MANGIONE, C. M., BARRY, M. J., CABANA, M., CAUGHEY, A. B., DONAHUE, K., DOUBENI, C. A., EPLING JR, J. W., KUBIK, M., OGEDEGBE, G., OWENS, D. K., PBERT, L., SILVERSTEIN, M., SIMON, M. A., TSENG, C., WONG, J. B. 2020. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 324(23):2415–22.

12. LEE, Y. B., HA, Y., CHON, Y. E., KIM, M. N., LEE, J. H., PARK, H., KIM, K., KIM, S., RIM, K. S., HWANG, S. G. 2019. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Clinical and Molecular Hepatology 25(1):52–64.

13. KIM, N. H., CHO, Y. K., KIM, B. I., KIM, H. J. Effect of Metabolic Syndrome on the Clinical Outcomes of Chronic Hepatitis B Patients with Nucleos(t)ide Analogues Treatment. 2018. Digestive Diseases and Sciences 63(10):2792–2799.

14. TEIXEIRA, L. H. de S., MAXIMO, M. de P., VIEIRA, A. R. M., SOUZA, L. N. F., BATISTA, A. D., FONSECA, C. S. M. 2021. Interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva do Brasil: Revisão integrativa. Brazilian Journal of Health Review 4(2):7782–96.

15. Drugs.com. Retrieved May 8, 2022, from https://www.drugs.com/.

16. BARROSO, W. K. S., RODRIGUES, C. I. S., BORTOLOTTO, L. A., MOTA-GOMES, M. A., BRANDÃO, A. A., FEITOSA, A. D. de M., MACHADO, C. A. et al. 2021. Diretrizes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 116(3):516–658.

17. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. 2019. Diretrizes Sociedade Brasielira de Diabetes 2019-2020. Clannad Editora Científica, 489p.

18. FALUDI, A. A., IZAR, M. C. O., SARAIVA, J. F. K., CHACRA, A. P. M., BIANCO, H. T., AFIUNE NETO, A., BERTOLAMI, A., PEREIRA, A. C., LOTTENBERG, A. M., SPOSITO, A. C., CHAGAS, A. C. P., et al. 2017. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 109(2 Supl. 1):1-76.

19. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. 2016. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4ª ed., ABESO, São Paulo, 186p.

20. MURPHY, R. A., VALENTOVIC, M. A. 2017. Factors contributing to the antiviral effectiveness of tenofovir. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 363(2):156–63.

21. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila [bula de medicamento]. Responsável técnico Rodrigo Fonseca da Silva Ramos. Rio de Janeiro - RJ: Fundação Oswaldo Cruz; 2022.

22. DI PERRI, G. Tenofovir alafenamide (TAF) clinical pharmacology. 2021. Le Infezioni in Medicina 29(4):526–529.

23. FILIPPATOS, T. D., DERDEMEZIS, C. S., GAZI, I. F., NAKOU, E. S., MIKHAILIDIS, D. P., ELISAF, M. S. 2008. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: A critical review. Drug Safety 31(1):53–65.

24. JUNG, H. J., HO, M. J., AHN, S., HAN, Y. T., KANG, M. J. 2018. Synthesis and physicochemical evaluation of entecavir-fatty acid conjugates in reducing food effect on intestinal absorption. Molecules 23(4):731.

25. VILHOLM, O. J., CHRISTENSEN, A. A., ZEDAN, A. H., ITANI, M. 2014. Drug-induced peripheral neuropathy. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 115(2):185–192.

26. GREEN, S., HOLTON A. 2016. Drug-induced peripheral neuropathy. Adverse Drug Reaction Bulletin 300(1);1159-1162.

27. JONES, M. R., URITS, I., WOLF, J., CORRIGAN, D., COLBURN, L., PETERSON, E., WILLIAMSON, A., VISWANATH, O. 2020. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review 15(1):38–48.

28. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. Neurosci Lett [Internet]. 2015;596:33–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.048

29. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: A case-control study. Neurology. 2002;58(9):1333–7.

30. Zamami Y, Niimura T, Kawashiri T, Goda M. Biomedicine & Pharmacotherapy Identification of prophylactic drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using big data. Biomed Pharmacother [Internet]. 2022;148:112744. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112744

31. Teixeira G, Sales M, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. 2020;66(Suppl 1):82–90.

32. Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, Surintrspanont J, Iampenkhae K, Avihingsanon Y, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. AIDS Res Ther [Internet]. 2021;18(1):1–8. Available from: https://doi.org/10.1186/s12981-021-00380-w

33. Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A. (2021). Fumarato de tenofovir desoproxila comprimido Revestido 300 mg. https://www.blanver.com.br/wp-content/uploads/2021/03/1-Bula\_Paciente\_Tenofovir.pdf