

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ÁLVARO VITOR FERNANDES DE LIMA

ANTIRETROVIRAIS E INJÚRIA RENAL: uma coorte retrospectiva sobre o potencial
nefrotóxico das associações com o Fumarato de Tenofovir

MOSSORÓ
ABRIL DE 2021

ÁLVARO VITOR FERNANDES DE LIMA

ANTIRETROVIRAIS E INJÚRIA RENAL: uma coorte retrospectiva sobre o potencial nefrotóxico das associações com o Fumarato de Tenofovir

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito parcial para início do Estágio Obrigatório Curricular.

Orientador: Dr. Francisco Vitor Aires Nunes

MOSSORÓ
ABRIL DE 2021

©Todos os direitos estão reservados à Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996, e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tornar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata, exceto as pesquisas que estejam vinculadas ao processo de patenteamento. Esta investigação será base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) seja devidamente citado e mencionado os seus créditos bibliográficos.

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

LL732 Lima, Álvaro Vitor Fenrnades.
a ANTIRETROVIRAIS E INJÚRIA RENAL: uma coorte retrospectiva sobre o potencial nefrotóxico das associações com o Fumarato de Tenofovir / Álvaro Vitor Fenrnades Lima. - 2021.
32 f. : il.

Orientador: Francisco Vitor Aires Nunes.
Monografia (graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2021.

1. Tenofovir. 2. Lesão renal. 3. HIV/aids. 4. Antirretrovirais. I. Nunes, Francisco Vitor Aires, orient. II. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

ÁLVARO VITOR FERNANDES DE LIMA

ANTIRETROVIRAIS E INJÚRIA RENAL: uma coorte retrospectiva sobre o potencial nefrotóxico das associações com o Fumarato de Tenofovir

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito parcial para início do Estágio Obrigatório Curricular.

Defendida em: ____ / ____ / ____.

BANCA EXAMINADORA

Francisco Vitor Aires Nunes, Prof. Dr. (UFERSA)
Presidente

Isabella Maria de Oliveira Pontes, Prof. Dra. (UFERSA)
Membro Examinador

Thiago Costa do Couto, Prof. Espc. (UFERSA)
Membro Examinador

RESUMO

A Terapia Antirretroviral representa um marco de qualidade de vida para as pessoas vivendo com HIV/aids. Apesar disso, alguns efeitos colaterais representam riscos para saúde dos pacientes que fazem uso crônico dessas medicações. Entre esses, o desenvolvimento de lesão renal relacionada ao Fumarato de Tenofovir preocupa os médicos assistentes e pode ser potencializada pela associação do TDF com outros antirretrovirais como os Inibidores da Protease reforçados pelo Ritonavir e o Dolutegravir. Para comparar o impacto da função renal das três associações de antirretrovirais mais comumente associadas ao Tenofovir, esse estudo seguiu retrospectivamente três coortes de pacientes acompanhados no serviço ambulatorial de um hospital terciário e avaliou as frequências de desenvolvimento de aumento da creatinina sérica, aparecimento de proteinúria e aparecimento de glicosúria renal. Dessa forma, este estudo observou a ausência de elevação dos níveis de creatinina após 3 meses de uso regular em pacientes que utilizaram TDF+3TC+DTG e TDF+3TC+IP/r quando comparados aos que utilizaram TDF+3TC+EFV, porém existe a possibilidade de a ausência desse aumento de frequência ter se relacionado com variáveis de confusão como sexo, sorologia para vírus da Hepatite C e diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica. Outrossim, não foi possível fazer uma análise concreta dos desfechos relacionados à tubulopatia proximal em decorrência de diversas limitações do desenho do estudo.

Palavras-chave: tenofovir, lesão renal, HIV/AIDS.

ABSTRACT

The antiretroviral therapy represents a quality-of-life milestone for HIV patients. Although, some of the side effects of these medications could harm the health of those who take them for a long time. One of those side effects is the kidney injury related with the Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) which worries infectologists and could be potentialized by the association of TDF with another antiretroviral medications as Protease Inhibitors and Dolutegravir. trying to compare the impact on the kidney function of most commonly associated with Tenofovir antiretroviral schemes, this study followed retrospectively three cohorts of patients of a tertiary hospital and rated the development frequency of rising creatinine blood levels, development of proteinuria and development of glycosuria without hyperglycaemia. Thus, the study was able of exclude a higher development frequency of rising creatinine blood levels after 3 months of regular using of the medication in patients who used TDF+3TC+DTG or TDF+3TC+IP/r when compared with those who used TDF+3TC+EFV, but there is a chance that this absence is related with confounding variables such as sex, HCV serology and hypertension diagnosis. Otherwise, the study was not able to produce a concrete analysis of the tubulopathy related outcomes because of the several limitations of the study design.

Keywords: tenofovir, kidney injury, HIV/AIDS.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AIDS/SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde
ARV	Antirretroviral
ATR	Acidose Tubular Renal
DM	Diabetes Mellitus
DTG	Dolutegravir
EAS	Elementos anormais e sedimentos
EFV	Efavirenz
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IP	Inibidores da Protease
IP/r	Inibidores da Protease reforçados pelo Ritonavir
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos a nucleosídeos
ITRNt	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos a nucleotídeos
PVHIV/aids	Pessoas vivendo com HIV ou aids
SAME	Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Fumarato de Tenofovir Disoproxila
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 Os antirretrovirais.....	10
1.1.1 Inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos	10
1.1.2 Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos.....	10
1.1.3 Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos	11
1.1.4 Inibidores da Protease.....	11
1.1.4 Inibidores da integrase	11
2.2 Composição da TARV.....	12
2.3 Nefrotoxicidade da TARV.....	12
2.4 Tubulopatia proximal.....	13
2.4.1 Síndrome de Fanconi	14
3 JUSTIFICATIVA.....	15
4 OBJETIVOS	16
4.1 Objetivo Geral	16
4.2 Objetivos específicos	16
5 METODOLOGIA.....	17
5.1 Tipo de estudo	17
5.2 Local do estudo.....	17
5.3 Período do estudo.....	17
5.4 População do estudo	17
5.4.1 Critérios de Inclusão.....	17
5.4.2 Critérios de exclusão	18
5.5 Tamanho da amostra	18
5.6 Fontes de dados	18

5.7 Dados coletados	19
5.8 Coleta de dados	20
5.9 Interpretação dos dados	20
5.9.1 Definições sobre os desfechos	20
5.10 Aspectos éticos	21
6 RESULTADOS	22
7 DISCUSSÃO	24
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A	31

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e, mais especificamente, sua progressão para a apresentação sindrômica (síndrome da imunodeficiência adquirida – SIDA/AIDS) constituem um problema de saúde pública em vários países pelo globo (BRASIL, 2020).

Essa preocupação surgiu na segunda metade do século XX, com uma progressão catastrófica da infecção até então com etiologia desconhecida que levou a morte de milhares de pacientes. O temível prognóstico do paciente infectado pelo HIV se manteve até o aparecimento de drogas capazes de combater a progressão da infecção e estabilizar o quadro dos infectados na década de 90 (EIRA; MOREIRA; SILVA, 2015).

A Terapia Antirretroviral (TARV) compõe a lista de maiores sucessos terapêuticos mediados por drogas da história da medicina e transformou o prognóstico das pessoas vivendo com HIV/AIDS, melhorando a qualidade e prolongando a vida de mais de 20 milhões de pacientes. (BRASIL, 2020).

Apesar da grande importância e eficácia da TARV, são registrados na literatura demasiados efeitos colaterais oriundos do uso desses fármacos, de forma que a prevalência de problemas cardiovasculares, hepáticos, neurológicos e renais é notavelmente maior nesses pacientes quando comparada à da população em geral (EIRA; MOREIRA; SILVA, 2015).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Os antirretrovirais

Os antirretrovirais (ARV) são drogas que apresentam capacidade de diminuir a replicação viral e, conseqüentemente, diminuir a carga viral dos pacientes soropositivos (BRASIL, 2018).

Os mecanismos através dos quais atuam os fármacos são diversos, servindo, muitas vezes, como os critérios para a classificação das drogas.

Entre os tipos de ARV, existem: Inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos, Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, Inibidores da Protease e Inibidores da integrase.

1.1.1 Inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos

Os Inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos (ITRNT) são uma classe de antirretrovirais com estrutura análoga a dos nucleotídeos e que atua sobre a enzima transcriptase reversa viral, impedindo a transformação do RNA viral em DNA (EIRA; MOREIRA; SILVA, 2015).

O nucleotídeo de maior importância nessa classe é o Tenofovir, o qual pode ser encontrado na forma de Fumarato de Tenofovir Disoproxila (TDF) ou na forma de Tenofovir Alafenamida (TAF). O TDF atualmente é a primeira linha para pacientes virgens de tratamento e é disponibilizado gratuitamente pelo SUS, enquanto o TAF foi aprovado recentemente pela Anvisa (Anvisa, 2020).

1.1.2 Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos

Os Inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos (ITRN) são uma classe de antirretrovirais com estrutura análoga a dos nucleosídeos que também atua sobre a enzima transcriptase reversa viral, impedindo sua transcrição (EIRA; MOREIRA; SILVA, 2015).

Diversas drogas importantes fazem parte dessa classe, sendo pertinente destacar a Lamivudina (3TC), a Emtricitabina (FTC), a Zidovudina (AZT), o Abacavir (ABC), a Estavudina (d4T) e a Didanosina (ddI) (BRASIL, 2018).

A 3TC tem um grande destaque entre os ARV pois apresenta altíssimo potencial para diminuir a carga viral e impedir o surgimento de variantes resistentes, ao mesmo tempo em que possui um perfil de efeitos colaterais e interações medicamentosas tolerável. Por causa disso, está presente na grande maioria das TARV prescritas para PVHIV/aids (BRASIL, 2018).

1.1.3 Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos

Tal qual as classes supracitadas, os Inibidores da transcriptase reversa não-nucleotídeos (ITRNN) atuam sobre a transcrição do RNA viral, porém realizam esse feito através de uma interação entre sua estrutura díspar a dos nucleotídeos e nucleosídeos (EIRA; MOREIRA; SILVA, 2015).

Os fármacos dessa classe são frequentemente associados aos ITRN e possuem um perfil de efeitos colaterais menos tolerável que de outras classes (RANG, 2016).

Duas drogas têm destaque nesse grupo: o Efavirenz (EFV) e a Nevirapina (NVP) (BRASIL, 2018).

1.1.4 Inibidores da Protease

Os Inibidores da Protease (IP) são uma classe de antirretrovirais que atua sobre a protease viral, impedindo a maturação dos virions (RANG, 2016).

Esses fármacos frequentemente associados aos ITRN e possuem um perfil de efeitos colaterais menos tolerável que o de outras classes, ao se associarem, à lipodistrofia, dislipidemia, doença metabólica óssea e hepatotoxicidade. Além disso, protagonizam diversas interações medicamentosas. (BRASIL, 2018)

Os medicamentos dessa classe são quase sempre associados ao Ritonavir (um dos IP) com o objetivo de melhorar sua farmacodinâmica através da inibição parcial do citocromo CYP3A4. A partir dessa associação, surgem o Atazanavir (ATV/r), o Darunavir (DRV/r) e o Lopinavir (LPV/r) (RANG, 2016)

1.1.5 Inibidores da integrase

Os inibidores da integrase são uma classe nova de antirretrovirais que atua sobre a integrase viral, impedindo a junção do material genético viral ao da célula hospedeira (RANG, 2016).

Os fármacos dessa classe são frequentemente associados aos ITRN e possuem um perfil de efeitos colaterais mais tolerável, o qual consiste de náuseas e diarreia. Também protagonizam diversas interações medicamentosas.

Os principais representantes dessa classe são o Dolutegravir (DTG) e o Raltegravir (RAL). Atualmente, o DTG integra a terapia de primeira linha para pacientes virgens de tratamento junto ao TDF e a 3TC (BRASIL, 2018).

2.2 Composição da TARV

A terapia antirretroviral recomendada pelo Ministério da Saúde (2018) é montada a partir de uma metodologia de HAART (Highly Active Antirretroviral Therapy). Nessa metodologia, se dá preferência para a associação de ITRN e outras classes (BRASIL, 2018).

A dupla de ITRNt/ITRN utilizada como primeira linha atualmente é TDF+3TC. O tenofovir apresenta contraindicações em alguns pacientes, revelando a necessidade da substituição desse esquema em alguns pacientes por AZT+3TC ou ABC+3TC (BRASIL, 2018).

Esses medicamentos devem ser associados, preferencialmente, a um inibidor da integrase. Outros pacientes podem utilizar ITRNN ou IP/r. Essas últimas duas classes são mais antigas e já chegaram a compor a primeira escolha para pacientes virgens de tratamento (BRASIL, 2018).

As medicações de escolha atendem as especificidades de cada um dos pacientes, podendo ser utilizada uma medicação de segunda ou terceira linha em detrimento de uma de primeira linha, caso o paciente apresente contraindicações ou utilize medicações com probabilidade de produzir interações medicamentosas com os fármacos da TARV. Outro elemento que pode nortear a escolha da TARV é a genotipagem (BRASIL, 2018).

Sendo assim, a maioria dos pacientes em regime de HAART vai receber 3 medicações, sendo a primeira um ITRNt/ITRN, a segunda a 3TC e a terceira podendo variar entre os inibidores da integrase, um ITRNN ou um IP/r

2.3 Nefrotoxicidade da TARV

A capacidade de produzir lesão renal é uma característica do TDF. Esse medicamento apresenta um potencial de toxicidade sobre o túbulo contorcido proximal dos néfrons. Na maioria dos pacientes, essa toxicidade não se manifesta clinicamente nem laboratorialmente. Numa minoria dos casos, pode ocorrer tubulopatia proximal franca, principalmente na forma da Síndrome de Fanconi, e evolução gradual para azotemia. (NUNES, 2016)

Essa toxicidade pode ser potencializada por vários fatores, sendo eles: sexo feminino, idade avançada, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus, coinfeção com o vírus C (HCV) e baixa contagem de Linfócitos CD4+ (NUNES, 2016).

Além disso, a lesão renal parece ser mais comum na associação do TDF com alguns outros medicamentos, sendo eles:

- DTG: o DTG associado ao TDF se relacionou com um aumento dos níveis séricos de creatinina, o que mais tarde foi explicado pela competição pelo sítio de excreção tubular. Sendo assim, o consenso é que a associação TDF + DTG eleve a creatinina sérica sem prejudicar a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) (KOTEFF et al, 2013);
- IP/r: os inibidores da protease, por outro lado, parecem competir com o sítio de reabsorção do próprio TDF, de forma que a associação entre essas duas classes se relacionou com maior incidência de Síndrome de Fanconi e diminuição da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) (NUNES, 2016).

Cabe ressaltar que a associação do Tenofovir com o Efavirenz representou, por muito tempo, a terapia de primeira linha para os pacientes virgens de tratamento e apresentou uma elevada segurança renal quando comparada a essas outras duas (NUNES, 2016).

2.4 Tubulopatia proximal

As tubulopatias proximais representam um conjunto de patologias renais nas quais existe lesão no túbulo contorcido proximal e no seu interstício. A etiologia mais comum para esse tipo de lesão é relacionada a toxicidade de substâncias (AMIN, 2019).

Histologicamente, essa lesão costuma apresentar um infiltrado mononuclear associado a lesões tubulares como atrofia, dilatação luminal e espessamento da membrana basal tubular (AMIN, 2019).

Por outro lado, laboratorialmente, de acordo com Amin (2019), é comum a presença de distúrbios relacionados à disfunção do túbulo proximal. Essa disfunção resulta na Síndrome de Fanconi (AMIN, 2019).

2.4.1 Síndrome de Fanconi

Caracterizada pela falência funcional do túbulo proximal, essa síndrome pode ser identificada através do aumento da concentração urinária dos elementos reabsorvidos por esse segmento do néfron: aminoacidúria com proteinúria sub-nefrótica, bicarbonatúria (caracterizando acidose tubular renal tipo II), glicosúria sem hiperglicemia, fosfatúria (que causa osteomalácia junto da ATR tipo II). Também podem ser encontradas hipocalcemia e hipofosfatemia. (JOHNSON; FEEHALLY; FLOEGE, 2016)

3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o potencial de morbidade associado ao desenvolvimento da lesão renal nas PVHIV em uso regular dessas medicações, bem como a recomendação atual de iniciar a TARV em todos os pacientes virgens de tratamento com uma associação de fármacos cujo potencial de nefrotoxocidade ainda não foi completamente esclarecido, surge a necessidade de avaliar parâmetros epidemiológicos acerca dos impactos das associações de antirretrovirais mais comuns com o TDF na função renal dos pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Identificar as frequências de desenvolvimento de lesão renal em pacientes utilizando as combinações de antirretrovirais mais comuns com o Fumarato de Tenofovir.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os grupos estudados;
- Avaliar a frequência de elevação de níveis de creatinina nos grupos estudados;
- Avaliar a frequência de aparecimento de proteinúria nos grupos estudados;
- Avaliar a frequência de aparecimento de glicosúria renal nos grupos estudados.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional longitudinal sob os moldes de coorte retrospectiva descrita por Oliveira, Vellarde e Sá (2015).

5.2 Local do estudo

A coleta de dados aconteceu nas dependências do Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Giselda Trigueiro em Natal/RN, referência no tratamento de PVHIV/AIDS.

5.3 Período do estudo

O desenho inicial do estudo foi proposto em 2018, a revisão da literatura começou durante esse mesmo ano e seguiu até o fim de 2020. A coleta de dados ocorreu entre outubro de 2019 e março de 2020. A descrição e interpretação dos resultados ocorreu no segundo semestre de 2020.

5.4 População do estudo

A população estudada foi composta de adultos maiores de 18 anos os quais realizaram acompanhamento ambulatorial no Hospital Giselda Trigueiro e que fizeram uso regular de uma das seguintes associações de antirretrovirais por pelo menos 3 meses consecutivos:

- TDF + 3TC + DTG: a associação entre o Fumarato de Tenofovir, a Lamivudina e o Dolutegravir;
- TDF + 3TC + EFV: a associação entre o Fumarato de Tenofovir, a Lamivudina e o Efavirenz;
- TDF + 3TC + IP/r: a associação entre o Fumarato de Tenofovir, a Lamivudina e um Inibidor da Protease reforçado pelo Ritonavir, o qual poderia ser o Atazanavir (ATV/r), o Darunavir (DRV/r) ou o Lopinavir (LPV/r).

5.4.1 Critérios de Inclusão

- Idade maior que 18 anos;

- Ter registrada em prontuário a utilização regular de alguma das associações supracitadas por pelo menos 3 meses;
- Ter registrada em prontuário uma ou mais dosagens séricas de ureia e creatinina antes da introdução da respectiva associação;
- Ter registrado em prontuário um ou mais resultados de exame de urina antes da introdução da respectiva associação;
- Ter registrada em prontuário uma ou mais dosagens séricas de ureia e creatinina após 3 meses de uso regular da respectiva associação;
- Ter registrado em prontuário os resultados dos exames de urina após 3 meses de uso regular da respectiva associação.

5.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que:

- Apresentaram registro em prontuário de diagnóstico de doença renal crônica anterior à introdução das associações supracitadas;
- Apresentaram registro em prontuário de exame de urina apresentando positividade para os critérios de glicosúria renal ou proteinúria;
- Tiverem registrado em prontuário a utilização de medicamentos pertencentes à classe dos inibidores da SGLT2 (dapaglifozina, canaglifozina ou empaglifozina);
- Não apresentaram todos os dados descritos no item 4.7.

5.5 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi definido a partir do método demonstrado por Miot (2011). Utilizando uma estimativa de tamanho da população estudada de 280, o erro tolerável de 5% e a prevalência estimada de lesão renal pelo Fumarato de Tenofovir em 1% foi definido um tamanho de amostra de 164 pacientes.

Durante a coleta de dados, o número de pacientes cujos dados coletados excedeu o da previsão em 4, totalizando uma amostra final de 168 pacientes.

5.6 Fontes de dados

Todos os dados foram coletados diretamente dos prontuários dos pacientes armazenados no SAME do Hospital Giselda Trigueiro. Esses prontuários se

encontravam organizados em pastas seguindo a ordem alfabética dos nomes dos pacientes.

Para decidir a ordem de abordagem dos prontuários, foi realizado uma randomização através de um sorteio: as pastas dos prontuários foram enumeradas de 01 a 64 de forma que a pasta 01 correspondia à primeira na ordem alfabética e a pasta 64 correspondia à última na ordem alfabética; a ordem da abordagem das pastas foi definida pela sequência sorteada no site sorteador.com.br.

Figura 1 – Reprodução do sorteio da ordem das pastas



Fonte: foto/reprodução.

A partir dessa ordem, foram abordadas as pastas até que o tamanho da amostra fosse atingido, o que aconteceu na 49ª pasta abordada. Por causa disso, as últimas 15 pastas não foram abordadas.

5.7 Dados coletados

Os dados coletados dos pacientes foram: idade, sexo, peso, contagem de células CD4+ antes da introdução da associação, sorologia para HCV, presença ou ausência do diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica, presença ou ausência do diagnóstico de Diabetes Mellitus, glicemia de jejum antes e depois da introdução da associação, dosagem sérica de ureia e creatinina antes e depois da introdução da associação, exame de urina (conhecido como EAS, urinálise ou urina tipo I) antes e depois da introdução da associação.

5.8 Coleta de dados

Foram coletados dados registrados em prontuário entre 2006 e 2020. Essa coleta aconteceu através da inscrição manual dos dados em tabelas idênticas ao Apêndice A. Essa inscrição foi realizada pelo pesquisador nas dependências do SAME, de forma que, para os fins da pesquisa, os prontuários nunca deixaram a sua câmara.

Em seguida, os dados foram digitalizados e agrupados em planilhas virtuais utilizando o software Jamovi versão 1.6.23, através do qual foram realizadas as medidas de associação e os cálculos estatísticos.

5.9 Interpretação dos dados

A amostra foi dividida em grupos (coortes) independentes referentes ao esquema terapêutico utilizado. A partir disso, foram produzidas 3 tabelas 3x2 comparando os três grupos quanto ao desenvolvimento de três desfechos: elevação dos níveis de creatinina, desenvolvimento de proteinúria e desenvolvimento de glicosúria renal.

As variáveis coletadas foram divididas entre quantitativas e qualitativas, e em seguida foram produzidas as respectivas médias e desvios-padrão nas primeiras e frequências das segundas. A partir disso, foram aplicados o teste T de Student nas variáveis quantitativas e o teste qui-quadrado nas variáveis qualitativas. O teste exato de Fischer foi utilizado na avaliação das frequências dos desfechos.

5.9.1 Definições sobre os desfechos

Os critérios para definir a elevação dos níveis séricos de creatinina foram aumento maior igual a 0,3 mg/dl ou a 1,5x entre um exame anterior a introdução da associação e um após a introdução da associação. Esse é o resultado que norteou o tamanho da amostra e representa o desfecho primário, haja vista que é a variável mais relevante para responder à questão da pesquisa, sendo um reflexo direto da definição de Lesão Renal Aguda contida no KDIGO 2021.

Outrossim, os critérios para o desenvolvimento de proteinúria foram apresentar ao menos uma cruz (+) num exame de urina realizado após pelo menos 3 meses de uso regular da associação. Esse desfecho é mais raro e representa um desfecho secundário.

Já os critérios para desenvolvimento de glicosúria sem hiperglicemia foram apresentar ao menos uma cruz (+) num exame de urina e, concomitantemente, uma dosagem de glicemia de jejum inferior a 160 mg/dl após pelo menos 3 meses de uso regular da associação. Esse resultado é mais raro e representa um desfecho secundário.

5.10 Aspectos éticos

A pesquisa foi desenvolvida em conformidade com os critérios éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional da Saúde (CNS) nº 466 de 2012, que aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) em fevereiro de 2019 pela resolução 02/2019.

Todos os dados coletados do prontuário foram mantidos em sigilo.

6 RESULTADOS

Dentre os 619 prontuários analisados, apenas 168 pacientes apresentaram os critérios exigidos neste estudo.

Desses 168 pacientes, 59 utilizaram o esquema TDF+3TC+DTG, 62 utilizaram TDF+3TC+EFV e os outros 47 utilizaram TDF+3TC+IP/r.

A análise das características gerais de cada um dos grupos está contida na tabela 1.

Tabela 1 – Análise das características de cada coorte

	TDF+3TC+DTG	TDF+3TC+EFV	TDF+3TC+IP/r	p
Idade	31 ($\pm 9,8$)	38 ($\pm 7,11$)	49 ($\pm 11,4$)	0.73*
Sexo				
Masculino	49 (83%)	35 (56%)	21 (44%)	<0.01**
Feminino	10 (17%)	27 (44%)	26 (56%)	
Contagem de CD4+ (células/mm ³)	325 ($\pm 87,4$)	311 ($\pm 106,9$)	280 ($\pm 75,9$)	0.83*
Sorologia para HCV				
Positivo	3 (5%)	9 (14%)	7 (16%)	0.02**
Negativo	56 (95%)	53 (86%)	37 (84%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Positivo	1 (2%)	4 (6%)	12 (25%)	<0.01**
Negativo	58 (98%)	58 (94%)	35 (75%)	
Diabetes Mellitus				
Positivo	4	3	7	0.238**
Negativo	55	59	37	

*Teste T de Student; **Teste do qui-quadrado

A análise do desfecho elevação de níveis séricos de creatinina está contida na tabela 2.

Tabela 2 – Análise do desfecho: elevação da creatinina

Associação utilizada	Elevação da creatinina		Total
	Sim	Não	
TDF+3TC+DTG	7	52	59
TDF+3TC+EFV	2	60	62
TDF+3TC+IP/r	5	42	47
Total	14	154	168

Teste do qui-quadrado

A análise do desfecho proteinúria está contida na tabela 3.

Tabela 3 – Análise do desfecho: proteinúria

Associação utilizada	Proteinúria		p=0.28
	Sim	Não	Total
TDF+3TC+DTG	2	57	59
TDF+3TC+EFV	1	61	62
TDF+3TC+IP/r	1	46	47
Total	4	164	168

Teste do qui-quadrado

A análise do desfecho glicosúria sem hiperglicemia está contida na tabela 4.

Tabela 4 – Análise do desfecho: glicosúria renal

Associação utilizada	Glicosúria sem hiperglicemia		p=0.836
	Sim	Não	Total
TDF+3TC+DTG	0	59	59
TDF+3TC+EFV	0	62	62
TDF+3TC+IP/r	1	46	47
Total	1	167	168

Teste do qui-quadrado

7 DISCUSSÃO

A metodologia do trabalho na forma de uma coorte retrospectiva correspondeu bem as limitações da pesquisa como a natureza física e a falta de padronização dos prontuários, bem como o número limitado de pacientes que atendiam aos critérios de inclusão. Apesar disso, a raridade dos desfechos estudados acabou sendo retratada de forma limitada, uma fraqueza esperada desse tipo de estudo epidemiológico (HOCHMAN; NAHAS; OLIVEIRA FILHO; FERREIRA, 2005).

Para refinar os resultados, o ideal seria desenhar o trabalho como um caso-controle, o qual é apontado como mais adequado para condições raras (HOCHMAN; NAHAS; OLIVEIRA FILHO; FERREIRA, 2005). Esse desenho não pôde ser adotado em decorrência das limitações supracitadas.

Por causa disso, a análise dos desfechos secundários, em especial o de glicosúria renal representa uma baixa probabilidade de refletir a realidade. Dessa forma, não foi possível calcular indicadores como risco relativo e *odds-ratio* os quais seriam capazes de indicar a presença ou ausência de aumento de risco de desenvolver o desfecho relacionado a algum dos esquemas terapêuticos estudados.

Outra limitação da análise dos desfechos secundários foi a inacessibilidade para com métodos laboratoriais mais apurados na investigação de tubulopatias: a dosagem da relação proteína/creatinina na urina, a concentração sérica de potássio e a fração de excreção de fósforo urinário apresentam maiores sensibilidade e especificidade para identificar tubulopatias proximais nos pacientes em tratamento com o Fumarato de Tenofovir (LAURINDO, 2015)., mas não faziam parte da rotina laboratorial dos pacientes no serviço e por isso ficaram de fora do trabalho.

Ainda assim, o trabalho foi capaz de atestar a raridade dos desfechos quando o método de *screening* é o exame de urina tradicional pois de um total de 168 pacientes somente 4 apresentaram proteinúria e somente 1 paciente apresentou glicosúria renal a partir de 3 meses de tratamento.

Os principais parâmetros usados para detectar alterações renais no início de uma lesão renal são: creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (TFG), ureia e proteinúria, sendo creatinina e taxa de filtração glomerular os mais utilizados na prática clínica. A variação dos níveis séricos de creatinina é apontada como a principal estratégia de identificação de comprometimento renal. A creatinina é considerada um marcador específico, porém pouco sensível, por isso é importante avaliá-la junto com

outros parâmetros clínicos e levar em conta fatores como idade, peso e sexo (CAVALCANTE, 2016; PERES et al., 2013).

Já a análise do desfecho primário apresentou parâmetros adequados pois foi obtida uma incidência idêntica a observada na literatura (SOUZA 2018, NUNES 2016).

O estudo de Wisnton et al. (2006) mostrou que 1% dos pacientes que estavam em terapia contendo tenofovir tiveram insuficiência renal aguda. Menezes et al. (2011) avaliou a prevalência e os fatores de risco associados a doença renal crônica em pacientes infectados pelo HIV durante período de 6 meses. A Doença Renal Crônica (DRC) foi diagnosticada em 8,4% da população do estudo.

Em um relato de caso, Planello et al (2016) verificou que houve elevação da creatinina plasmática notada a partir de 14 meses de uso do TDF e a Síndrome de Fanconi foi diagnosticada por meio dos respectivos achados clínicos e laboratoriais, apoiados pelo vínculo epidemiológico direto com o medicamento.

Fagundes (2017) analisando os valores de creatinina e comparando-os, observou-se que 94% dos pacientes permaneceram com a creatinina dentro dos valores de referência e apenas um paciente (1,5%), após exposição ao tenofovir, teve dano renal.

Com esses conceitos em mente, é possível concluir, através da análise apresentada no presente trabalho, que existiu um aumento significativo na frequência de desenvolvimento de aumento de níveis séricos da creatinina entre as coortes estudadas ($p=0.158$).

A ausência de aumento nos níveis de creatinina (independente da diminuição da TFG) nos pacientes que utilizaram TDF+3TC+DTG vai na contramão do apresentado por Koteff et al (2013) e isso pode ter acontecido em decorrência da presença de variáveis de confusão como sexo, sorologia para HCV e HAS.

Já a ausência de aumento nos níveis séricos de creatinina (acompanhada da diminuição da TFG) nos pacientes que utilizaram TDF+3TC+IP/r vai na contramão do apresentado por Nunes e pode ter acontecido em decorrência do número limitado da amostra de pacientes que utilizaram TDF+3TC+IP/r.

Ainda assim, foi possível observar que a frequência de desenvolvimento de elevação de níveis de creatinina não é significativamente maior nos pacientes que utilizaram TDF+3TC+DTG ou TDF+3TC+IP/r quando comparados aos que utilizaram TDF+3TC+EFV.

Seguindo para a análise das características dos pacientes que compuseram as coortes, observa-se uma prevalência significativamente maior de homens sobre mulheres no grupo que utilizava TDF+3TC+DTG, uma prevalência levemente significativa de pacientes positivos para HCV nas coortes TDF+3TC+EFV e TDF+3TC+IP/r em relação à TDF+3TC+DTG e uma prevalência significativamente maior de pacientes hipertensos na coorte TDF+3TC+IP/r em relação às TDF+3TC+EFV e TDF+3TC+DTG.

Outro fator limitador foi a escolha da metodologia para análise das características dos subgrupos, visto que o Teste T de Student utilizado para comparar a idade e contagem de células T CD4+ não é adequado para comparar médias entre mais de duas amostras.

Esses resultados podem refletir a evolução do padrão epidemiológico dos diagnósticos de HIV nos últimos anos: vêm aumentando o número de jovens do sexo masculino não-usuários de drogas injetáveis e normotensos (em sua maioria) que testam positivo, os quais estão mais propensos a receber a terapia de escolha para pacientes virgens de tratamento (BRASIL, 2018).

Sendo assim, essa frequência de comorbidades menor nos usuários de TDF+3TC+DTG pode ter contribuído para que o aumento da frequência do desfecho primário nessa população não ter sido estatisticamente relevante.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escolha dos medicamentos que irão compor a TARV do paciente representa um dos maiores desafios para o médico assistente no tratamento ambulatorial de PVHIV/AIDS.

Com o objetivo de apresentar dados para auxiliar nessa escolha, este estudo comparou a frequência do desenvolvimento de elevação dos níveis séricos de creatinina entre coortes de pacientes que utilizaram as três combinações mais populares de antirretrovirais com o Fumarato de Tenofovir (que possui uma ação nefrotóxica intrínseca) e excluiu parcialmente a presença de diferenças significativas de frequências nesses grupos, ao passo que não foi capaz de estabelecer frequências confiáveis do desenvolvimento de achados relacionados a tubulopatia proximal (o compartimento renal mais comumente afetado pelo TDF).

A interpretação dos resultados deve ser refinada por estudos em outros centros e com trabalhos cujos desenhos sejam mais adequados para os desfechos primários e secundários, de forma a estabelecer uma resolução mais precisa sobre o potencial nefrotóxico dessas combinações.

REFERÊNCIAS

AMIN, Adauto Barros. Revisão/Atualização em Nefrologia Pediátrica: aspectos atuais das tubulopatias na infância. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 327-339, nov. 2019. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/12/jbn_v20n3a16.pdf. Acesso em: 20 abr. 2020.

ANVISA. **Symtuza® (Darunavir/Cobicistate/Entricitabina/Tenofovir alafenamida - D/C/F/TAF): novo registro**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/symtuza-r-darunavir-cobicistate-entricitabina-tenofovir-alafenamida-d-c-f-taf-novo-registro>. Acesso em 28 dez 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA** http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/64484/pcdt_adulto_12_2018_web.pdf?file=1&type=node&id=64484&force=1. Acesso em 14 Jul 2020.

EIRA, Margareth da; MOREIRA, Ivelise Maria; SILVA, Rúbia Jalva da Costa. **Tratamento antirretroviral**. In: FOCACCIA, Roberto (Ed.). Tratado de Infectologia. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 305-312. MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS.

HOCHMAN, Bernardo; NAHAS, Fabio Xerfan; OLIVEIRA FILHO, Renato Santos de; FERREIRA, Lydia Masako. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 2-9, 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-86502005000800002>

FAGUNDES, Karolina Hamú. **USO DE TENOFOVIR E ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL**. 2017. 48 f. TCC (Doutorado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/19300/1/2017_KarolinaHamuFagundes.pdf. Acesso em: 20 abr. 2020.

FERREIRA, Lydia Masako. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 2-9, 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-86502005000800002>.

JOHNSON, Richard J.; FEEHALLY, John; FLOEGE, Jurgen. **Nefrologia Clínica: abordagem abrangente**. 5. ed. Florianópolis: Gen Guanabara Koogan, 2016.

KOTEFF J et al. **A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects.** Br J Clin Pharmacology. 2013. Londres. v. 75. P. 990-996.

LAURINDO, Álan Fernandes. **Avaliação de lesão do túbulo proximal renal e incidência de redução da filtração glomerular em pacientes portadores de hepatite B em uso de tenofovir.** 2015. 140 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-06012016-112948/publico/ALANFERNANDESLAURINDO.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2020.

MENEZES, A.M. et al. **Prevalence and Risk Factors Associated to Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients on HAART and Undetectable Viral Load in Brazil.** PLoS One. 6(10). 2011.

MIOT, Hélio Amante. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vascular Brasileiro*. Botucatu, 2011. p. 275-278. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v10n4/v10n4a01>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

NUNES, Estevão Portela. **Terapia antirretroviral e função renal. The Brazilian Journal Of Infectious Diseases.** São Paulo: Elsevier, p. 82-90. jun. 2016. Disponível em: <<http://www.bjid.org.br/pt-terapia-antirretroviral-e-funcao-renal-articulo-217751171655969X>>. Acesso em: 30 maio 2018.

OLIVEIRA, Marco Aurelio; VELLARDE, Guillermo Coca; SÁ, Renato Augusto Moreira de. Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte. **Biblioteca Virtual e Saúde**, v. 43, n. 3, p. 105-110, jun. 2015. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-763819>. Acesso em: 20 abr. 2020.

PLANELLO, Jéssica Freitas. Síndrome de Fanconi induzida pelo uso de Tenofovir em pessoa coinfectada HIV-Hepatite B multirresistente. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, São Carlos, v. 41, n. 1, p. 55-60, jun. 2016.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2016.

SOUZA, Renato Ferneda de. **Disfunção tubular renal associada ao tenofovir na terapia antirretroviral em portadores de HIV.** 2018. 52 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto.

WINSTON, A. et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and aniongap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. **HIV-Medicine.**, v.7, n.2 p 105-111, 2006.

APÊNDICE A

Iniciais								
Data de Nascimento								
Sexo	() ♂ () ♀							
Peso	kg							
Contagem CD4+	células/mm3							
Sorologia HCV	() Positiva () Negativa							
Diagnóstico HAS	() Positivo () Negativo							
Diagnóstico DM	() Positivo () Negativo							
Creatinina antes (data)/depois (data)								
Uréia antes/depois								
Apresentou proteinúria	() Sim () Não							
Apresentou glicosúria/glicemia de jejum	() Sim () Não							