



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

Bruno Fernando Rodrigues Ferreira

**Prevalência de lesão renal dos pacientes portadores do vírus da hepatite B em tratamento com
análogos de nucleos(t)ídeos**

**RIO DE JANEIRO
2024**

Bruno Fernando Rodrigues Ferreira

PREVALÊNCIA DE LESÃO RENAL NOS PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA HEPATITE B EM TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DE NUCLEOS(T)ÍDEOS.

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientadora: Prof^a Cibele Franz Fonseca

**RIO DE JANEIRO
2024**

Bruno Fernando Rodrigues Ferreira

PREVALÊNCIA DE LESÃO RENAL EM PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA HEPATITE B EM TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DE NUCLEOS(T)ÍDEOS.

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 29 de fevereiro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Eduardo Motta
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Me. Roberta Celles Cordeiro Soares
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a. Dr^a. Alessandra Mendonça de Almeida Maciel
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

“Vini, vidi, vici.”

Julius Caesar

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Deus e a minha família por me darem a oportunidade de ter chegado aqui, aos amigos pelo apoio durante a trajetória e a mim, por nunca ter desistido, mesmo nos momentos de desânimo e fraqueza. Obrigado a todos, conseguimos!

RESUMO

Objetivos: Avaliação clínica dos portadores do vírus da hepatite B em terapia com análogos de nucleos(t)ídeos e função renal.

Métodos: Estudo transversal, retrospectivo e descritivo de prontuários de pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B em tratamento com análogos de nucleos(t)ídeos no Ambulatório de Hepatologia de um hospital universitário com análise dos prontuários e comparação com a literatura.

Resultados: Nesse estudo a prevalência de alterações dos marcadores de função renal em pacientes com hepatite B crônica que tratam com TDF foi de 20,8%, definida pela alteração nos valores de creatinina sérica, sendo considerado como corte o valor igual ou maior que 1,3mg/dl. Estes pacientes também apresentaram queda na taxa de filtração glomerular, calculada pelo método CKD-EPI, no momento pré-tratamento de 94,6 ml/min/1.73m², para 57,2 ml/min/1.73m² após o início do tratamento, com um período médio de tratamento de 9,68 anos.

Conclusão: Alterações nos marcadores de função renal podem ocorrer decorrente do uso prolongado de TDF, com melhora após a sua retirada.

Palavras-chave: Lesão renal; Hepatite B; Análogos de nucleos(t)ídeos; Tenofovir

ABSTRACT

Objectives: Clinical evaluation of patients with hepatitis B virus undergoing therapy with nucleos(t)ide analogs and renal function.

Methods: Cross-sectional, retrospective, and descriptive study of medical records of patients with chronic hepatitis B virus infection undergoing treatment with nucleos(t)ide analogs at the Hepatology outpatient clinic of a university hospital, with analysis of medical records and comparison with the literature.

Results: In this study, the prevalence of renal function marker alterations in patients with chronic hepatitis B treated with TDF was 20.8%, defined by changes in serum creatinine values, with a cut-off value considered equal to or greater than 1.3mg/dl. These patients also showed a decrease in glomerular filtration rate, calculated by the CKD-EPI method, from 94.6 ml/min/1.73m² at the pre-treatment moment to 57.2ml/min/1.73m² after treatment initiation, with a mean treatment period of 9.68 years.

Conclusion: Alterations in renal function markers may occur as a result of prolonged TDF use, with improvement after its withdrawal.

Keywords: Kidney injury; Hepatitis B; Tenofovir

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Número de pacientes do estudo em tratamento medicamentoso em comparação ao número de pacientes que não estão em tratamento medicamentoso.....	20
Gráfico 2 – Quais medicações os pacientes estão utilizando nesse estudo.....	21
Gráfico 3 – Avaliação do valor da creatinina em pacientes em uso de TDF.....	21
Gráfico 4 – Avaliação da taxa de filtração glomerular entre os pacientes em uso de entecavir.....	22
Gráfico 5 – Avaliação da taxa de filtração glomerular entre os pacientes que não tratam hepatite B.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pontos de corte para elastografia hepática transitória em pacientes com hepatite B crônica.....	13
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

VHB – Vírus da hepatite B

HBeAg – Antígeno marcador de replicação do vírus da hepatite B

ALT – Alanina aminotransferase

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Anti-HBc – Anticorpo contra antígeno do core do vírus da hepatite B

INR – Razão normalizada internacional

AST – Aspartato aminotransferase

ETV – Entecavir

TDF – Tenofovir desoproxila

TAF – Tenofovir alafenamida

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IRA – Insuficiência renal aguda

TFG – Taxa de filtração glomerular

OMS – Organização mundial da saúde

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

HUGG – Hospital universitário Gaffree e Guinle

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	18
3. METODOLOGIA.....	19
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1) Introdução

A hepatite B é uma doença causada pelo vírus da hepatite B (VHB) e, junto da hepatite C, são algumas das principais etiologias da cirrose hepática, além de também apresentarem íntima relação com o carcinoma hepatocelular. ⁽¹⁾ No mundo, existem mais de 350 milhões de portadores do vírus da hepatite B. ⁽²⁾ Dados de 2008 sobre o Brasil mostram uma prevalência de 370 pacientes infectados a cada 100 mil. ⁽¹⁾

O curso infeccioso é dividido em 5 etapas:

(1) **Infecção crônica por VHB com HBeAg positivo (Imunotolerante):** altos níveis de carga viral ($>$ ou $=$ 20.000 UI/ml), HBeAg positivo, alanina aminotransferase (ALT) normal, biópsia hepática sem evidência de fibrose ou inflamação hepáticas.

(2) **Hepatite B crônica HBeAg positivo:** altos níveis de carga viral e ALT, com fibrose hepática e/ou inflamação hepática moderada/acentuada.

(3) **Infecção crônica por VHB com HBeAg negativo (Portador Inativo):** com carga viral reduzida ($<$ 2.000 UI/ml) e níveis de ALT persistentemente normais. Ausência de fibrose hepática em exames invasivos e não-invasivos e ausência de inflamação hepática na biópsia hepática.

(4) **Hepatite crônica por hepatite B com HBeAg negativo:** com altos níveis de carga viral ($>$ ou $=$ 2.000 UI/ml e $<$ 20.000 UI/ml) e oscilações dos níveis de ALT ao longo do acompanhamento clínico. ⁽³⁾

A hepatite B aguda é uma doença causada pelo VHB com característica autolimitada e com perda do HBsAg e soroconversão do anti-HBc IgM durante a infecção aguda, com duração menor que seis meses. ⁽⁴⁾ Muitas vezes, a ausência de sintomas ou a sutileza dos mesmos na fase inicial dificulta o diagnóstico precoce da infecção, exigindo preparação dos profissionais da saúde para ofertar a testagem rápida para a população. ⁽⁵⁾

Há indicação de tratamento na hepatite B aguda com antiviral em caso de ser considerada grave, ao apresentar um dos seguintes critérios: (1) distúrbio da coagulação evidenciada por valores de INR $>$ 1,5 ou (2) sintomas e icterícia com bilirrubina total maior que 3mg/dl ou bilirrubina direta maior que 1,5mg/dl por mais de 4 semanas ou (3) por encefalopatia ou (4) por ascite. ⁽⁶⁾

Hepatite B crônica é definida quando a doença causada pelo VHB, tem seu diagnóstico confirmado pela persistência por mais de seis meses do antígeno de superfície HBsAg no plasma. Existem alguns marcadores que são importantes de serem analisados para a avaliação da gravidade da infecção crônica, como: HBeAg, o qual indica replicação e infectividade viral; as transaminases aspartato aminotransferase (AST)/ alanina aminotransferase (ALT), que se correlacionam com degeneração e/ou necrose celular do parênquima hepático, e o VHB-DNA, que quantifica a carga viral. A ultrassonografia abdominal é recomendada para todos os pacientes após a confirmação diagnóstica. ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾

Outra opção que pode ser utilizada para estadiamento da hepatopatia é a utilização do método de elastografia hepática transitória. Esse método decorre do processo de irradiação de força de impulso acústico e elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento, avaliando a resistência hepática à emissão de ondas. ⁽⁶⁾

EHT	pSWE/ARFI	2D-SWE	Interpretação	Conduta
<6 kPa	<1,34 m/seg	<7,1 kPa	Sem fibrose significativa	Manter seguimento clínico.
6 - 9 kPa(a)	1,34 - 1,79 m/seg	7,1 - 10 kPa	Zona cinzenta	Avaliar critérios clínicos e, em caso de dúvida, deve-se realizar biópsia hepática para indicação de tratamento.
>9 kPa(a)	≥1,8 m/seg	≥10,1 kPa	Fibrose avançada ou cirrose	Tratar para hepatite B e rastrear para varizes esofágicas e CHC

Adaptado de Bhateja et al, 2014. ⁶⁵

Tabela 1: Pontos de corte para elastografia hepática transitória em pacientes com hepatite B crônica. ⁽⁶⁾

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde o tratamento para a infecção pelo VHB é indicado para pacientes com HBsAg persistente por mais de 6 meses associado à:

- (1) Paciente com HBeAg reagente e ALT > 2x o limite superior da normalidade (LSN);
- (2) Adulto maior de 30 anos com HBeAg reagente
- (3) Paciente com HBeAg não reagente, HBV-DNA >2.000 UI/ml e ALT > 2x LSN
- (4) História familiar de CHC
- (5) Manifestações extra-hepáticas com acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e poliarterite nodosa
- (6) Coinfecção entre VHB e vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- (7) Coinfecção entre VHB e vírus da hepatite C
- (8) Hepatite aguda grave (coagulopatias ou icterícia por mais de 14 dias)
- (9) Reativação de hepatite B crônica
- (10) Cirrose/insuficiência hepática
- (11) Biópsia hepática METAVIR maior ou igual ao estágio A2F2 ou elastografia hepática maior que 7,0kPa
- (12) Prevenção da reativação viral em pacientes que irão receber terapia imunossupressora ou quimioterapia ⁽⁶⁾

O tratamento da hepatite B apresenta como objetivo uma melhoria da qualidade de vida somada à extensão da expectativa de vida. Esse processo decorre da

prevenção da doença para estágios como cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito. Esse objetivo é atingido por meio da eliminação da replicação do VHB, que leva a normalização dos níveis enzimáticos e estabilização da progressão da fibrose. No Brasil, a primeira linha de tratamento é por meio do uso de medicamentos análogos dos nucleos(t)ídeos: entecavir (ETV) ou tenofovir desoproxila (TDF). ⁽⁸⁾

ETV e TDF são potentes inibidores de VHB com uma alta barreira à resistência e devem ser usados como monoterapias de primeira linha. Mais de 95% dos pacientes tratados com o altamente potente TDF e ETV alcançam indetectabilidade virológica. Os análogos de nucleos(t)ídeos são administrados oralmente, a tolerabilidade é favorável e a eficácia é boa para controle da doença. Em uma população principalmente caucasiana de pacientes HBeAg positivos, a perda de HBsAg foi de cerca de 10% após 5 anos de TDF e foi mais provável que ocorresse em pacientes caucasianos. Nenhuma perda de HBsAg foi observada após 2 anos de TDF ou ETV. ⁽³⁾

O objetivo ideal do tratamento antiviral é a obtenção de uma resposta sustentada sem tratamento para reduzir a incidência de CHC e limitar a progressão da doença hepática. No entanto, isso ainda é difícil de conseguir, pois o DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) persiste nos hepatócitos. A supressão viral mantida durante o tratamento é, portanto, a segunda melhor alternativa. ⁽⁹⁾

O desfecho ideal do tratamento é a perda sustentada de HBsAg (cura funcional), com ou sem soroconversão para anti-HBs. Devido à alta taxa de recidiva após a descontinuação do tratamento com análogos de nucleos(t)ídeos, em pacientes com hepatite crônica HBeAg-negativa, o tratamento até a perda do HBsAg é recomendado. Com o tratamento disponível atualmente, essa cura funcional com perda de HBsAg é incomum, com 0 a 3% dos pacientes tratados com análogos de nucleos(t)ídeos, perdem HBsAg. ⁽¹⁰⁾

Nas últimas 3 décadas, primeiro com o interferon alfa, seguido pelos análogos de nucleos(t)ídeos, houve um aumento do número de pacientes que recebem tratamento, sendo que, dentre as opções, o TDF é a medicação que apresenta maior probabilidade de diminuir os níveis de carga viral do VHB, normalizar os níveis de ALT e conversão do HBeAg após 1 ano de tratamento. ⁽¹¹⁾

Além do TDF, o ETV é uma medicação também utilizada como primeira linha de tratamento para a hepatite B crônica, sendo ambos de alta eficácia e baixo nível de resistência. ⁽¹²⁾ Efeitos colaterais do ETV incluem acidose lática. ⁽²⁾ Ambas medicações apresentam efetividade no tratamento de pacientes com hepatite B crônica e que nunca foram tratados. ⁽¹²⁾

Pacientes que receberão terapia imunossupressora tem indicação de tratamento profilático com análogos de nucleos(t)ídeos para evitar reativação do vírus

B. Entretanto, o TDF está relacionado com evolução para lesão renal, enquanto o ETV apresenta boa indicação nesses casos, mas não é indicado caso haja uso de lamivudina prévio devido ao risco de resistência. Nessa situação específica o tenofovir alafenamida (TAF) é indicado, mantendo eficácia da supressão viral, normalização das transaminases e segurança renal. Isso porque o TAF apresenta níveis mínimos de metabólitos residuais a serem filtrados pelos rins, tendo, não só segurança, mas não estando relacionado à lesão renal estrutural. ⁽¹³⁾

Pacientes com câncer que fazem quimioterapia estão especialmente vulneráveis a disfunção renal, dependendo do tipo e estágio de câncer e de acordo com o regime de quimioterapia e as comorbidades do paciente. Em caso de disfunção renal nesses pacientes, há uma elevada morbidade e mortalidade, aumentando o risco de efeitos adversos da quimioterapia. ⁽¹³⁾

Os medicamentos análogos de nucleos(t)ídeos mais utilizados apresentam metabolização renal, sendo assim, devemos avaliar possíveis alterações. Ocorre que, com a terapia ao longo prazo, esses remédios podem levar a um leve declínio dos valores de clearance de creatinina. ⁽²⁾

Portanto, a terapia antiviral oral apresenta algumas desvantagens, sendo a que mais nos interessa a toxicidade. Embora os análogos de nucleos(t)ídeos sejam seguros e bem tolerados, após uso prolongado, alguns pacientes podem apresentar toxicidade cumulativa, como pacientes idosos e os que possuem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) associada, que evoluíram com desenvolvimento de lesão renal com o uso do tenofovir. ⁽⁸⁾

Efeitos adversos do TDF não são comuns, e incluem sintomas leves como astenia, diarreia e náuseas. Sintomas mais graves, com taxa de apresentação mais rara, ocorrem em caso de terapia a longo prazo ou administração do tenofovir junto de outras medicações antirretrovirais, que incluem falência hepática, acidose láctica, osteoporose, disfunção tubular proximal por passagem de fosfato, acidose tubular renal e injúria renal. ⁽¹⁴⁾

Poucos estudos falam sobre o risco de injúria renal aguda associada ao uso dessas medicações. Entretanto, o TDF é mais associado a esse risco, sendo que, esse risco não é incrementado no primeiro mês de tratamento, ele geralmente leva pelo menos um ano para que ocorra algum tipo de dano renal, e com certeza há certa diminuição na função renal nos primeiros 2 anos de uso de TDF. ⁽¹²⁾

É importante atentar que os pacientes com hepatite B crônica podem apresentar alterações nos marcadores de lesão renal devido a pré-existência de alterações prévias relacionadas com o funcionamento renal – como a diabetes e hipertensão. ⁽¹²⁾

O TDF é uma medicação sabidamente nefrotóxica. Uma vez no citoplasma das células do túbulo, ele se transporta para o espaço intracelular levando a efluxos apicais para sair do espaço urinário. Devido a essa via de transporte ele pode causar lesão tubular aguda quando o efluxo para fora das células é atenuado (por mutação de perda de função nos transportadores de efluxo ou por competição de outras substâncias endógenas por estes transportadores) ou o transporte para o interior da célula é aumentado, levando a um aumento na concentração intracelular e consequente disfunção mitocondrial. ⁽¹⁵⁾

Lesão tubular aguda é a personagem da insuficiência renal aguda (IRA), que ocorre por vários mecanismos. Pacientes suscetíveis, associado a nefrotoxicidade de determinadas drogas e o funcionamento renal de medicações resultam na injúria tubular aguda. Os mecanismos que levam a queda da taxa de filtração glomerular (TFG) vistos na injúria tubular não são conhecidos, mas provavelmente são uma combinação de vasoconstrição da arteríola aferente, retorno do filtrado glomerular e obstrução tubular por células necróticas/apoptóticas. A função renal tende a retornar, mas não para todos os pacientes. Esse processo pode ser consequência de remodelamento devido a inflamação, que causa atrofia tubular e fibrose intersticial. ⁽¹⁵⁾

O processo de avaliação da IRA induzida por medicamentos é desafiante por não ter muitas descrições na literatura, por ter definições inconstantes de como caracterizar uma IRA medicamentosa e pela falta de definição de quais marcadores são específicos para lesão renal aguda medicamentosa e poucos estudos publicados. ⁽¹⁶⁾

Além disso, as manifestações clínicas e o mecanismo variam de acordo com a medicação que pode estar relacionada com a IRA. Há uma heterogeneidade entre os pacientes e consequentemente é desafiador determinar o papel das medicações entre outras etiologias, como sepse ou hipovolemia. ⁽¹⁶⁾

Alguns autores evidenciaram uma perda de função renal mais frequente em pacientes que fazem uso crônico de TDF, seja para profilaxia ou para tratamento, mesmo que por períodos curtos (6 a 48 meses). Alguns fatores de risco para lesão tubular inclui o tempo de uso, associação com inibidores de protease (atazanavir e ritonavir), redução prévia da TFG, hipertensão arterial sistêmica e idade acima de 50 anos). ⁽¹⁷⁾

Os principais marcadores de lesão renal são a creatinina, a TFG e a microalbuminúria, sendo esta a responsável por intervenções precoces no tratamento da doença renal crônica, mas não é certo que a redução da microalbuminúria é necessária para redução da evolução para DRC e melhora de desfechos clínicos. ⁽¹⁸⁾

Outro ponto que deve ser analisado para evitar a evolução para doença renal terminal é a redução da TFG em 50% ou a creatinina dobrar o seu valor (visto que a

creatinina ao dobrar de valor está relacionada com uma mudança de 57% na TFG). Na injúria renal aguda a creatinina sérica é descrita como um marcador tardio e insensível para a injúria subjacente. ⁽¹⁸⁾

Poucos estudos falam sobre a reversibilidade da disfunção renal em caso de descontinuação do TDF. Um grande estudo de 183 pacientes mostra que a recuperação tende a ser rápida e completa, embora não demore muito, mas para alguns pacientes pode demorar e ser incompleta. Esse estudo indica que a disfunção renal associada ao TDF é reversível na maioria dos pacientes, sendo que 78,5% dos pacientes recuperaram pelo menos 80% da função renal prévia, com metade deles atingindo 100% de recuperação, processo que se deu nos primeiros 6 meses. A monitorização de rotina da creatinina sérica pode identificar disfunção renal precoce, permitindo a descontinuação do TDF mais rapidamente para preservar a função renal. ⁽¹⁹⁾

De acordo com as orientações da OMS para tratamento da hepatite B crônica, é importante medir a função renal e avaliar os fatores de risco para disfunção renal antes do início da terapia antiviral. Deve ser evitado o TDF em caso de TFG abaixo de 50 ml/min ou na presença de fatores de risco para insuficiência renal, como DM, hipertensão arterial sistêmica ou doenças ósseas. ⁽¹⁹⁾

2) Objetivo

Avaliação da função renal e prevalência de lesão renal dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B em tratamento com análogos de nucleos(t)ídeos, por meio de alterações nos marcadores de função renal (creatinina

sérica e taxa de filtração glomerular calculada pelo método Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI).

3) Metodologia

Estudo transversal, retrospectivo e descritivo de prontuários de pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B em tratamento com análogos de

nucleos(t)ídeos por busca ativa de prontuários do arquivo do Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffree e Guinle (HUGG).

Foi realizada coleta de dados nos prontuários físicos entre abril/2023 e julho/2023 (com preenchimento de planilha sem qualquer identificação dos pacientes que pudesse gerar perda de confidencialidade). O estudo foi submetido para análise na Plataforma Brasil e liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG em 30/09/2021, sob o número CAAE 50897421.3.0000.5258.

Os critérios de inclusão são pacientes com HBsAg reagente, com variáveis clínicas como hipertensão e diabetes, laboratoriais como valor de creatinina e demográficas, como sexo ou idade. Valores de creatinina sérica maiores ou iguais a 1,3 mg/dl foram considerados alterados.

Os dados foram coletados, armazenados e organizados em planilha no programa Microsoft Excel 2010 e foram analisados no mesmo programa. As variáveis quantitativas analisadas foram: idade, se está em tratamento, duração do tratamento, carga viral, ALT, AST, creatinina sérica, ureia, taxa de filtração glomerular.; enquanto as variáveis qualitativas analisadas foram: sexo, cor/raça, tratamentos utilizados, comorbidades.

Os dados analisados foram comparados com referências obtidas na literatura, por meio de publicações encontradas nas bases de dados: SciELO e Pubmed.

4) Resultados

Foram incluídos dados de prontuários de 47 pacientes. Desses, 30 pacientes (63%) do sexo masculino. A média de idade é de 56,6 anos, com um desvio padrão da idade de 12,9.

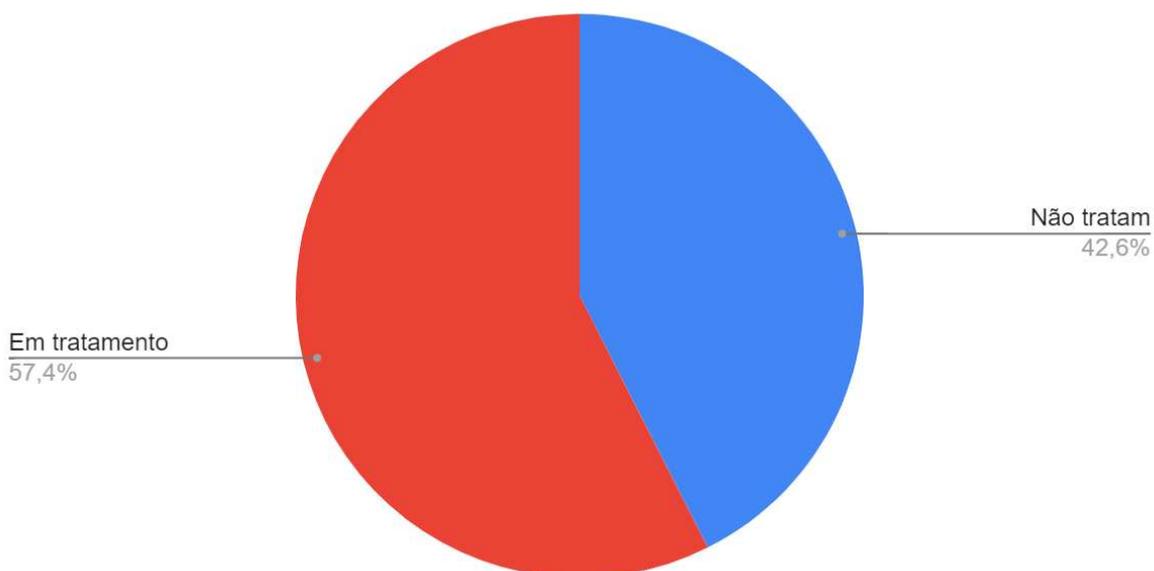
Do total de pacientes, 20 (42%) são identificados pela raça/cor branca, 8 (17%) pela raça/cor parda, 9 (19%) pela raça/cor preta e 10 (21%) sem identificação de raça/cor.

Em relação ao sexo, no estudo são 17 são mulheres (36%) enquanto 30 são homens (64%), com uma relação de 1,7:1.

Destes pacientes, 21 apresentavam comorbidades, sendo 11 (52%) com hipertensão arterial sistêmica, 2 (9%) com diabetes mellitus e 8 (38%) com associação entre hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.

Em relação ao número de pacientes

N=47



Dos 47 pacientes, 27 (57%) estão em tratamento medicamentoso, sendo 23 (48%) com TDF, 3 com ETV (6,3%) e 1 com TAF (2,1%). Além disso, 5 tiveram o uso interrompido de TDF nos últimos 3 anos por orientação médica, sendo 3 por cura funcional. Um dos pacientes teve o tratamento com Lamivudina interrompido por orientação médica.

Os pacientes em tratamento apresentam uma média de idade de 54 anos, enquanto os que não estão em tratamento possuem uma média de idade de 60 anos. A média de tempo de tratamento entre os pacientes é de 9,7 anos.

Entre os pacientes que tratam com TDF (n=23), predomina a quantidade de homens, tendo 16 homens (69%) e 7 mulheres (31%), com uma relação de 2,2:1.

Medicações em uso

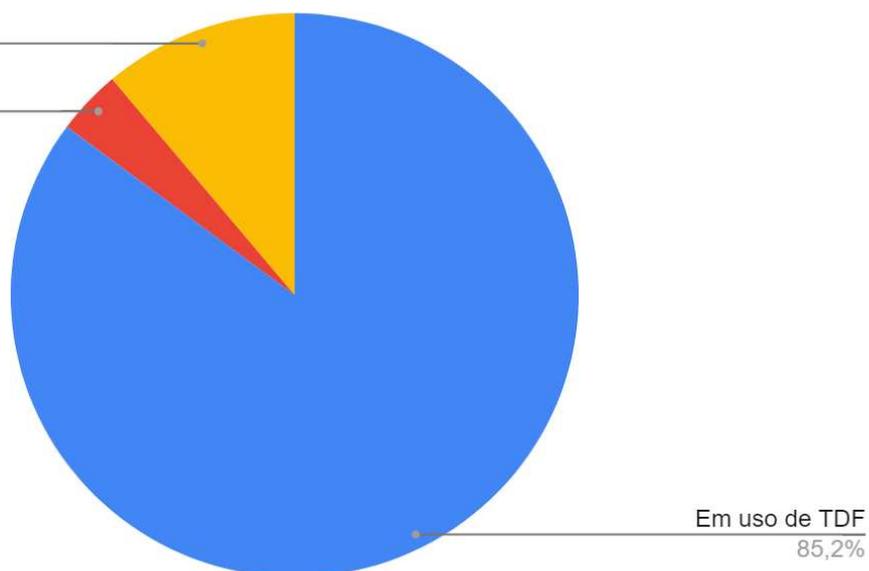
N=27

Em uso de ETV

11,1%

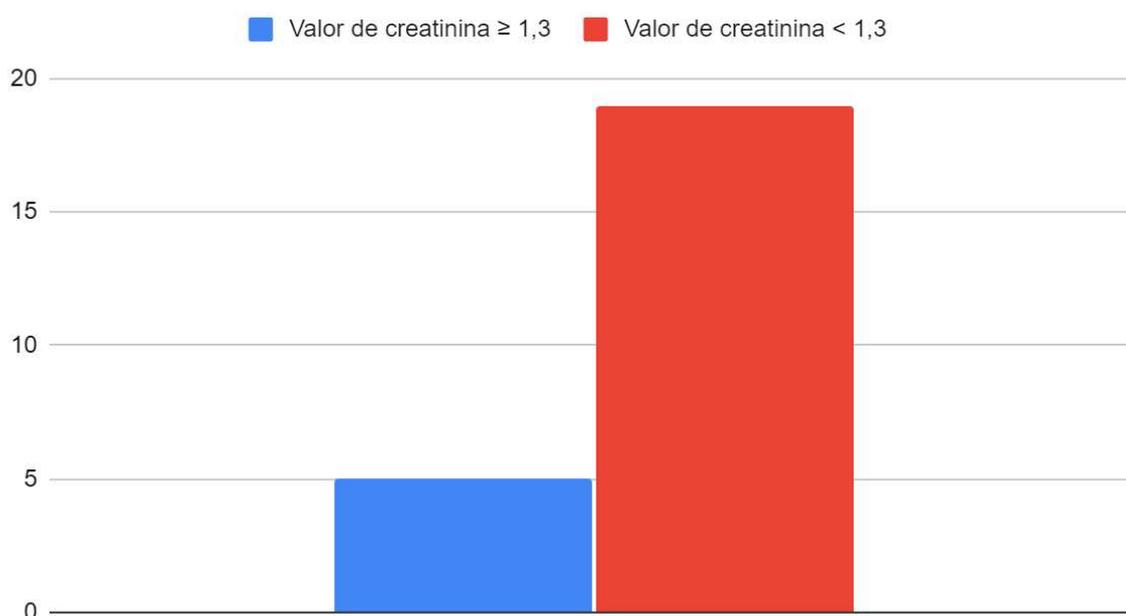
Em uso de TAF

3,7%



Entre os 23 pacientes que estão em uso de TDF, 4 (17%) apresentam alterações nos marcadores séricos de função renal. Desses 5, 4 são do sexo masculino e 1 do sexo feminino. A média de idade entre eles é de 53 anos. Quanto às comorbidades associadas, 2 (40%) apresentam hipertensão arterial sistêmica e 3 (60%) não apresentam comorbidades.

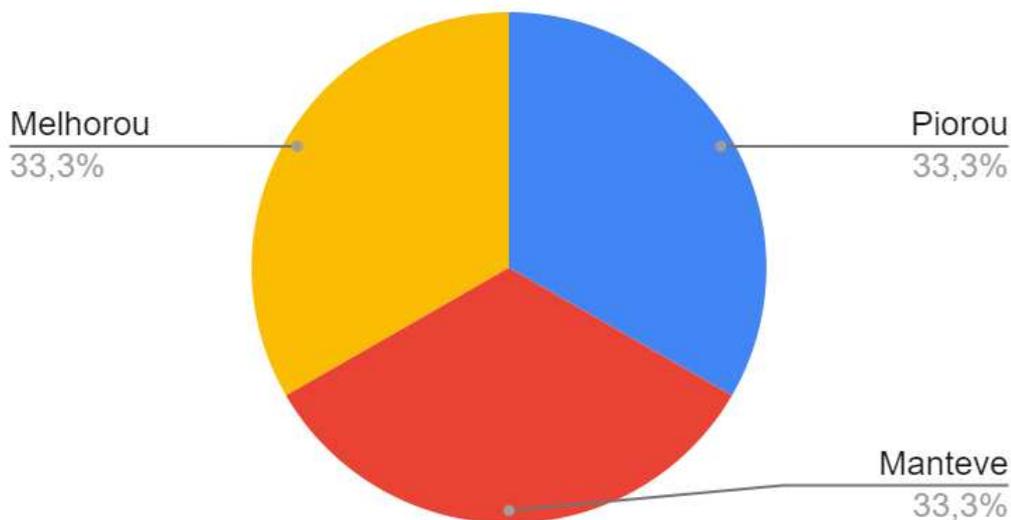
Pacientes em uso de TDF



Dos 5 pacientes com valores alterados de creatinina sérica, 4 apresentavam valores normais no momento pré-tratamento, sendo que 1 deles não possuía dados registrados do momento antes do tratamento.

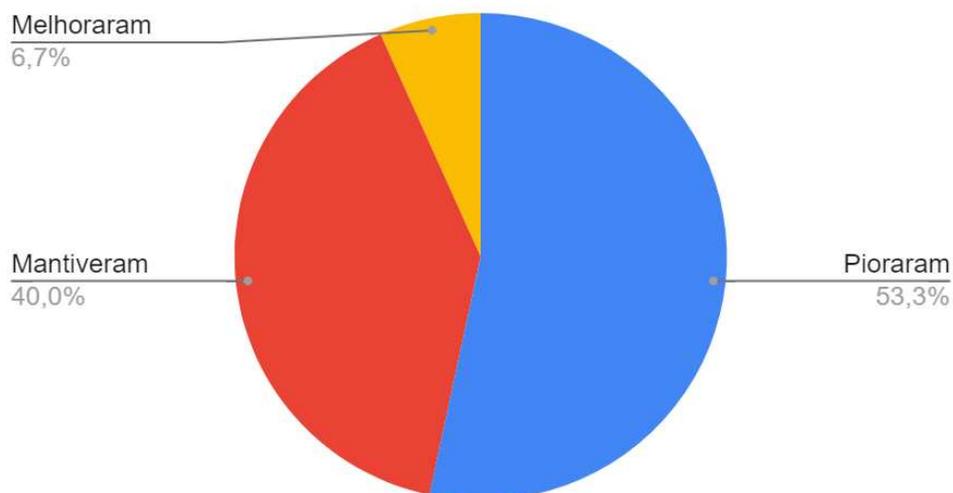
Quanto à taxa de filtração glomerular calculada pelo método CKD-EPI no momento pré tratamento em relação ao pós-tratamento, todos os 5 pacientes apresentaram decréscimo da função renal em pelo menos 1 estágio, com uma média de taxa de filtração glomerular pré-tratamento de 94,6 ml/min/1.73m², enquanto no pós tratamento a média desses valores foi de 57,2 ml/min/1.73m², com um período médio de tratamento de 9,68 anos.

Dentre os pacientes em uso de ETV:



Ainda sobre a TFG, entre os que tratam com ETV 1 piorou, 1 manteve e 1 melhorou. Entre os que tiveram o TDF suspenso por orientação médica, 3 pioraram e 2 mantiveram.

Dentre os pacientes que não tratam:



Em comparação, dos pacientes que não tratam a hepatite B, 8 pioraram o estágio da TFG em relação ao momento de diagnóstico e a última consulta, 6 mantiveram e 1 melhorou. A média de taxa de filtração glomerular entre os pacientes que não tratam, no momento do diagnóstico é de 97,5 mL/min/1.73m². Enquanto na

última consulta foi de 84,9 mL/min/1.73m². O período médio entre as medições foi de 12,53 anos.

Entre os pacientes em uso de TDF que não apresentaram valor de creatinina igual ou maior a 1,3mg/dl, a TFG média pré-tratamento foi de 103 mL/min/1.73m², enquanto a pós-tratamento foi de 86,8 mL/min/1.73m².

Em relação à elastografia hepática transitória 41 pacientes (87%) realizaram este exame, com uma média de KpA de 9,1. E 9 pacientes (19%) apresentaram elastografia acima de 9KpA, com média de 21,3KpA, mostrando fibrose avançada ou cirrose.

Entre os que apresentam alteração dos marcadores de função renal a média é de 8,94 Kpa. Dos 5 pacientes com alteração de função renal, 1 paciente tinha histórico de uso por longo tempo (5 anos) de TDF e este foi relacionado à alteração renal do mesmo, sendo trocado para TAF. Este paciente apresentava como comorbidade hipertensão arterial sistêmica.

5) Discussão

Tenofovir Desoproxila (TDF) e Entecavir (ETV) podem causar lesão renal por alguns mecanismos, como injúria tubular renal, apoptose ou toxicidade mitocondrial. De acordo com uma revisão sistemática coreana, que analisou 21 estudos de pacientes com hepatite B em uso de TDF com a dose de 245 ou 300mg/dia. ⁽¹⁹⁾

Em um dos estudos, por meio da avaliação da TFG pelo método *Modification of diet in renal disease* (MDRD), evidenciou uma queda da média de 90.8 mL/min para 85.1 mL/min em 60 meses (n=424). Uma coorte-observacional de Taiwan mostrou que a TFG decaiu de 78.3 mL/min/1.73m² para 73.0 mL/min/1.73m² em 24 meses (n=37). ⁽¹⁹⁾

Uma coorte prospectiva que utilizou do método Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration and cystatin C (CKD-EPI-CysC) demonstrou que a TFG média nos pacientes em uso de TDF decaiu de 84.7 mL/min/1.73m² para 76.9 mL/min/1.73m² em 24 meses. Entretanto, os valores médios nos 2 grupos foram diferentes se utilizados pelo método Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration and creatinine plus cystatin C (CKD-EPI-Cr-CysC). Os valores médios de TFG em pacientes em uso de TDF variaram de 90.6 mL/min/1.73m² para 73.6 mL/min/1.73m² em 24 meses. ⁽¹⁹⁾

Em outro estudo, ocorreu redução da TFG no tratamento com TDF, mas que retornou aos valores de normalidade após a troca pelo TAF. Mudanças nos status basais do estágio de DRC no 5 ano se mantiveram estáveis no 5 ano ou até melhoraram nos pacientes em uso de TAF, evoluindo 1 estágio. Efeitos similares ocorrem após a troca do TDF para o TAF, com melhora na função renal. ⁽²⁰⁾

Foi notável nos pacientes em uso de TDF que trocaram para o TAF, a redução da TFG induzida pelo TDF foi reversível, um achado que é consistente com estudos prévios de pacientes com hepatite B crônica em supressão viral. Essa troca evidencia que o mecanismo de lesão é reversível em vários pacientes. ⁽²⁰⁾

Ao comparar com o paciente do estudo que realizou a troca, houve melhora do valor da creatinina sérica de 1,36 mg/dl para 1,02 mg/dl 7 meses após a troca da medicação, com associada melhora da TFG de 66 mL/min/1.73m² para 93 mL/min/1.73m².

São dados que se correlacionam com esse estudo o gênero, no qual mais homens estão em uso de TDF em comparação com as mulheres (Riveiro-Barciela et al, 2017 pontua uma relação de 2,6:1), com média de idade de 50 anos, próxima a média de 56,6 anos obtida nesse estudo. ⁽²⁰⁾

Além disso, esse presente estudo apresentou dados similares, analisando a TFG, que em pacientes em uso de TDF apresentaram uma queda de 105,43 mL/min/1.73m² para 79,1 mL/min/1.73m², com média de tempo entre as avaliações de 9,91 anos (n=23).

No entanto, faltam estudos com maior período de seguimento dos pacientes para que seja entendido o mecanismo de lesão renal, quanto tempo é necessário para que o TDF se torne nefrotóxico, se comorbidades associadas são fatores que pioram o prognóstico e o momento que se torna necessário trocar a medicação em uso.

6) Conclusão

Cinco (20,8%) pacientes portadores de hepatite B crônica em uso de tenofovir desoproxila apresentaram alterações dos marcadores de função renal. Contudo, os fatores como idade e comorbidades associadas podem ter contribuído para essa alteração.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho JR de, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JM de A. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática - Brasil, 2008. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2014Oct;23(4):691–700. Available from: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000400011>
2. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int.* 2018 Jan;38(1):23-32. doi: 10.1111/liv.13498. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28627094.
3. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. *J Hepatol.* 2020 Aug;73(2):409-422. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.013. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333923.
4. Cha A, Besignano-Long AR, Rothberger N, Shah B. Reversibility of renal dysfunction after discontinuation of tenofovir. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2016 May-Jun;56(3):280-3. doi: 10.1016/j.japh.2016.02.013. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27067552.
5. Sterling RK, Wahed AS, Ciochetti G, Hoofnagle JH, Lee WM; Hepatitis B Research Network Investigators. Acute Hepatitis B Virus Infection in North American Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(7):1881-1892.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2022.09.004. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36116752; PMCID: PMC10017371.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.
7. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. *J Hepatol.* 2020 Aug;73(2):409-422. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.013. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333923.
8. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Feb 26;33(2):e00046-19. doi: 10.1128/CMR.00046-19. PMID: 32102898; PMCID: PMC7048015.
9. LORA HENN, M.; ZARPELON KUNZ, R.; FERRARI RECH MEDEIROS, A. ANÁLISE DO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA NO MUNICÍPIO DE CHAPECÓ - SC. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 02–09, 2019. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/302>. Acesso em: 13 dez. 2023.
10. Hepatitis B virus RNA decline without concomitant viral antigen decrease is associated with a low probability of sustained response and hepatitis B surface antigen loss - 2021 Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222190/>
11. Bedre, Renesh H.; Raj, Utkarsh; Misra, Sri Prakash; Varadwaj, Pritish Kumar (2016). Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: A meta-analysis of prospective randomized trials. *Indian Journal of Gastroenterology*, 35(2), 75–82. doi:10.1007/s12664-016-0632-5
12. Zhang, Kai; Lin, Su; Wang, Mingfang; Huang, Jiaofeng; Zhu, Yueyong (2020). The Risk of Acute Kidney Injury in Hepatitis B Virus-Related Acute on Chronic Liver Failure with Tenofovir Treatment. *BioMed Research International*, 2020(), 1–8. doi:10.1155/2020/5728359
13. HBsAg clearance in chronic hepatitis B patients with add-on pegylated interferon alfa-2a to ongoing tenofovir treatment: A randomized controlled study Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611343/> (t)
14. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nucleoside Analogues. [Updated 2020 May 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548938/>

15. Efficacy and Renal Safety of Prophylactic Tenofovir Alafenamide for HBV-Infected Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Efficacy and Renal Safety of Prophylactic Tenofovir Alafenamide for HBV-Infected Cancer Patients Undergoing Chemotherapy (Lee IC, Lan KH, Su CW, Li CP, Chao Y, Lin HC, Hou MC, Huang YH. Efficacy and Renal Safety of Prophylactic Tenofovir Alafenamide for HBV-Infected Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 26;23(19):11335. doi: 10.3390/ijms231911335. PMID: 36232631; PMCID: PMC9569539.)
16. Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Dec;25(6):550-557. doi: 10.1097/MCC.0000000000000653. PMID: 31483318. Drug-induced nephrotoxicity
17. Yousif ZK, Koola JD, Macedo E, Cerda J, Goldstein SL, Chakravarthi R, Lewington A, Selewski D, Zappitelli M, Cruz D, Tolwani A, Joy MS, Jha V, Ramachandran R, Ostermann M, Pandya B, Acharya A, Brophy P, Ponce D, Steinke J, Bouchard J, Irrarrazabal CE, Irrarrazabal R, Boltansky A, Askenazi D, Kolhe N, Claire-Del Granado R, Benador N, Castledine C, Davenport A, Barratt J, Bhandari S, Riley AA, Davis TK, Farmer C, Hogarth M, Thomas M, Murray PT, Robinson-Cohen C, Nicoletti P, Vaingankar S, Mehta R, Awdishu L. Clinical Characteristics and Outcomes of Drug-Induced Acute Kidney Injury Cases. *Kidney Int Rep.* 2023 Aug 14;8(11):2333-2344. doi: 10.1016/j.ekir.2023.07.037. PMID: 38025217; PMCID: PMC10658426.
18. Zhong J, Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Mar 1;312(3):F375-F384. doi: 10.1152/ajprenal.00266.2016. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27974318; PMCID: PMC5374308.
19. Yang YM, Choi EJ. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV mono-infection. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Sep 26;13:1273-1285. doi: 10.2147/TCRM.S143286. PMID: 29033575; PMCID: PMC5628694.
20. Chan HLY, Buti M, Lim YS, Agarwal K, Marcellin P, Brunetto M, Chuang WL, Janssen HLA, Fung S, Izumi N, Abdurakhmanov D, Jabłkowski M, Celen MK, Ma X, Caruntu F, Flaherty JF, Abramov F, Wang H, Camus G, Osinusi A, Pan CQ, Shalimar D, Seto WK, Gane E. Long-term Treatment With Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Results in High Rates of Viral Suppression and Favorable Renal and Bone Safety. *Am J Gastroenterol.* 2023 Aug 10. doi: 10.14309/ajg.0000000000002468. Epub ahead of print. PMID: 37561058.

