

Síndrome de Fanconi induzida pelo uso de Tenofovir em pessoa coinfetada HIV-Hepatite B multirresistente

Fanconi Syndrome induced by the use of Tenofovir in co-infected person HIV-multiresistant Hepatitis B virus

Jéssica Freitas Planello¹, Daniela Chinelato Marcelino¹, Rafael Cypriani¹, Bernardino Geraldo Alves Souto¹

¹Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFScar) – São Carlos (SP), Brasil.

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v41i1.847>

RESUMO

Introdução: A coinfeção vírus da Hepatite B-vírus da imunodeficiência humana (HIV-HBV) é comum e o Tenofovir (TDF) é droga de eleição porque age contra os dois vírus ao mesmo tempo. Porém, em cerca de 1% dos casos pode induzir Síndrome de Fanconi (SF), levando à insuficiência renal. **Relato de caso:** Em um homem coinfetado HIV-HBV, com a replicação do HIV controlada, o vírus da Hepatite B foi resistente a todos os fármacos disponíveis, exceto ao TDF. Vinte e dois meses após tratamento antirretroviral composto com esse medicamento, o qual controlou a replicação dos dois vírus ao mesmo tempo, desenvolveu insuficiência renal com perda de solutos reabsorvíveis em túbulo contornado proximal, diagnosticada como SF induzida por TDF. Diante do dilema de suspender o TDF para preservar o rim e permitir a replicação do HBV, ou manter o TDF para preservar o fígado e aceitar a degeneração renal, optou-se por balancear o tratamento segundo o melhor equilíbrio possível entre a replicação do HBV e a preservação do rim, ajustando-se a posologia dos medicamentos de acordo com os indicadores clínicos e laboratoriais do risco hepático e do funcionamento renal. **Conclusão:** A única possibilidade terapêutica disponível atualmente para pessoas coinfetadas HIV-HBV multirresistente que desenvolvem insuficiência renal por TDF consiste no ajuste da dose do TDF segundo o clearance de creatinina, no tratamento sintomático, na reposição de perdas urinárias com repercussão metabólica e no monitoramento clínico e laboratorial da infecção pelo HIV, da Hepatite B, da insuficiência renal e da remodelação óssea.

Palavras-chave: Síndrome de Fanconi; HIV; Hepatite B; insuficiência renal; infecções por HIV.

ABSTRACT

Introduction: HIV-HBV coinfection is common and Tenofovir (TDF) is the drug of choice because it acts against both viruses at the same time. However, about 1% of cases can induce Fanconi Syndrome, leading to kidney failure. **Case report:** On an HIV-HBV co-infected man, with controlled HIV replication, Hepatitis B virus was resistant to all available drugs, except TDF. Twenty-two months after antiretroviral treatment compound with that drug, which controlled both viruses' replication at the same time, he developed renal insufficiency with loss of absorbable solutes at proximal convoluted tubule, diagnosed as Fanconi Syndrome induced by TDF. Facing the dilemma of suspending the TDF for preserving the kidney and to allow the replication of the HBV, or to keep the TDF for preserving the liver and to accept the renal degeneration, we chose to balance the treatment according to the best possible equilibrium between HBV replication and kidney preservation, adjusting the posology of medications according to clinical and laboratorial indicators of liver risk and renal function. **Conclusion:** The only therapeutic option currently available to coinfected people by HIV-HBV who develop renal failure by the TDF consists on adjustment of the dose of the TDF according creatinine clearance, symptomatic treatment, replacement of urinary losses which have metabolic impact, and clinical and laboratory monitoring of the HIV infection, Hepatitis B, Renal insufficiency and Bone remodeling.

Keywords: Fanconi Syndrome; HIV; Hepatitis B; kidney insufficiency; HIV infections.

Recebido em: 20/08/2014

Revisado em: 27/02/2015

Aprovado em: 02/07/2015

Autor para correspondência: Bernardino Geraldo Alves Souto – Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Medicina – Rodovia Washington Luís, km 235 – CEP: 13565-905 – São Carlos (SP), Brasil – E-mail: bernardino@viareal.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A coinfeção pelo vírus da Hepatite B (HBV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um problema de saúde pública frequente na prática clínica porque ambos os patógenos são transmissíveis pelas mesmas vias. Cerca de 5 a 10% das pessoas que vivem com o HIV desenvolvem a forma crônica da Hepatite B quando infectadas pelo HBV, uma proporção dez vezes maior que a encontrada na população geral¹.

O HIV aumenta a taxa de replicação do HBV, alterando a evolução natural da doença induzida por este, levando a formas de Hepatite mais graves e mais prolongadas com correspondente maior dificuldade para o tratamento. Nesses casos, o Tenofovir (TDF) é uma opção terapêutica por agir contra os dois vírus ao mesmo tempo¹.

Esse medicamento é um fosfonato nucleotídico acíclico que, administrado na forma de fumarato desoproxila, sofre difosforilação por metabolização intracelular. A ação antiviral é exercida por seu metabólito difosforilado, o qual impede a replicação do vírus inibindo sua transcriptase reversa. O TDF tem elevada barreira genética ao HBV, o que significa que é necessária a coincidência de várias mutações para que o vírus se torne resistente ao medicamento. Isso dificulta, pois, o desenvolvimento de cepas virais com capacidade de se replicarem quando expostas ao TDF, de modo que ainda não há relatos de HBV resistente a esse medicamento. É ativamente eliminado na urina, por filtração glomerular e por secreção tubular, onde de 70 a 80% da dose administrada pode ser recuperada^{1,2}.

A respeito da eliminação renal do TDF e sua respectiva toxicidade, sabe-se que essa droga é captada pelas células tubulares renais proximais a partir da corrente sanguínea por meio de um sistema multiespecífico de transporte de íons. Já foi demonstrado, inclusive, que o TDF é substrato de um dos transportadores basolaterais de ânions orgânicos. Nesse caso, o principal ânion orgânico envolvido na absorção de TDF pelas células tubulares a partir da corrente sanguínea é o OAT1²⁻⁴.

Do interior da célula tubular para a luz do túbulo, acredita-se que o TDF seja transportado pelas proteínas multidroga-resistentes tipos 1 e 4 (MPR1 e MPR4)²⁻⁴.

O que pode determinar a nefrotoxicidade do TDF é o seu acúmulo no interior das células tubulares conseqüente a um desbalanço entre sua entrada na célula, mediada pelos ânions orgânicos, principalmente o OAT1, e sua excreção para a luz tubular, mediada pelas MPR1 e MPR4^{2,3}.

Esse desbalanço pode se dar por vários mecanismos que podem ser de base genética ou adquirida, os quais podem envolver aumento da expressão ou inibição de determinados transportadores tubulares renais e comprometimento mitocondrial, interferindo na oxidação de ácidos graxos e na produção de energia, entre outros^{2,4}.

O acúmulo de TDF no interior das células tubulares renais proximais resultante do desbalanço entre a captação celular e sua excreção para a luz do túbulo contornado proximal causa, mesmo

em rins previamente saudáveis, uma disfunção na célula desse túbulo capaz de fazer com que sejam eliminados solutos que deveriam ser reabsorvidos, determinando a Síndrome de Fanconi (SF) que caracteriza a toxicidade renal do TDF^{2,3}.

Essa síndrome deve ser lembrada sempre que for observada perda urinária anormal de solutos que são exclusivamente reabsorvidos no túbulo proximal, especialmente quando a pessoa estiver exposta a algum agente nefrotóxico.

O TDF é um desses agentes devido à sua capacidade de induzir SF em pessoas geneticamente suscetíveis. A esse respeito, já foi observado experimentalmente que ele reduz a expressão do co-transportador NaPi-IIa, o qual é responsável pela maior parte da absorção néfrica de fósforo^{2,4}.

Ainda que isso aconteça em 1% ou menos de quem usa esse medicamento, é importante monitorizar a função renal nessas pessoas, principalmente porque essa complicação pode ser grave e porque tais sujeitos geralmente já apresentam outros problemas importantes de saúde. Nesse caso, uma insuficiência renal poderá piorar significativamente a condição clínica do indivíduo¹⁻⁴.

Laboratorialmente essa disfunção tubular é definida por presença de acidose metabólica e pelo aumento da excreção urinária de, pelo menos, três dos seguintes componentes: proteínas, glicose (é comum glicosúria na vigência de glicemia normal), fosfatos, uratos ou potássio. Entre essas alterações, a perda crônica de fosfato é a que mais tem repercussões clínicas, por favorecer o desenvolvimento de osteomalácia, dor óssea e fraturas³⁻⁶.

O caso que se apresenta aborda a situação de uma pessoa que vive com HIV e com Hepatite B crônica sensível exclusivamente ao TDF que, entretanto, desenvolveu SF induzida por esse fármaco.

MÉTODO

Este relato de caso diz respeito a uma pessoa que teve coinfeção HIV-HBV multirresistente e SF por TDF, tendo sido autorizado por ela mediante respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado em 19 de fevereiro de 2014. A partir de então, os autores levantaram os dados do prontuário desse sujeito e os organizaram didaticamente com vistas à produção deste artigo.

Em 19 de novembro de 2014, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos emitiu parecer afirmando que este trabalho cumpriu com as determinações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Ato contínuo, providenciou-se a revisão narrativa da literatura, a qual compreendeu o período de 2005 a 2013 e cobriu textos disponíveis em português, inglês e espanhol nas bases de dados dos sistemas MEDLINE, PubMed, UpToDate e SciELO, por meio das seguintes palavras-chave: Antirretrovirais, Hepatite B, Hepatite B crônica, Hepatite crônica, Hepatite viral humana, Hepatovírus, HIV, Insuficiência renal, Vírus da Hepatite, Vírus da Hepatite B, Síndrome de Fanconi e Terapia antirretroviral de alta atividade. Dos 55 textos encontrados, 15 foram referenciados neste artigo

por tratarem do tema de modo mais específico em relação ao interesse deste trabalho, por sua maior factibilidade de recuperação, por conter discussões também feitas em mais de um dos outros trabalhos ao mesmo tempo, ou por sua atualidade.

O relato do caso e seu confronto crítico-reflexivo com a literatura é o que se apresenta a seguir.

RELATO DE CASO

A história clínica registrada no prontuário desse homem caucasiano nascido em 1962 teve início com a primeira prescrição de terapia antirretroviral que o paciente recebera em 1985. Nos primeiros 14 anos desse tratamento ele teve várias dificuldades com o uso dos medicamentos e diversas intercorrências clínicas, como Sarcoma de Kaposi, Pneumonia pneumocística, Herpes genital recorrente, Monilíase esofageana e Síndrome do pânico. Devido a isso, fez várias trocas no esquema antirretroviral até que, em 1999, conseguiu melhoras com o uso de Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz, Nelfinavir, Amitriptilina e Diazepam.

Em outubro de 2005, ainda sob uso desse esquema terapêutico, em boas condições clínicas e laboratoriais relacionadas ao HIV e sem outros agravos de ordem geral, apresentou indicadores sorológicos da presença e replicação do HBV no organismo (HBsAg e HBeAg positivos com Anti-HBe negativo). Feita uma biópsia hepática, encontrou-se Hepatite crônica persistente cujo estadiamento identificou infiltrado portal grau 1 e ausência de alterações arquiteturais, de atividade periportal ou de atividade parenquimatosa, correspondendo à classe 0 de comprometimento hepático segundo os critérios da Sociedade Brasileira de Patologia de 2000 e da classificação de Ishak de 1995, e à classe A0F0 da escala METAVIR de 1994¹. Ou seja, a condição histológica do fígado estava muito boa, com padrão mínimo de alteração pelo HBV. A contagem de CD4 estava em 677 células/mm³ e a carga viral do HIV era inferior a 80 cópias/mL. Não constam no prontuário dados sobre a carga viral do HBV ou seu genótipo.

Considerando a coinfeção pelo HIV, a elevada contagem de células CD4 e o HBeAg reagente, decidiu-se pelo tratamento com Interferon-alfa convencional, mas, houve intolerância manifestada por febre persistente, mialgia e intensa indisposição. Devido a isso, o medicamento foi suspenso no segundo mês de aplicação. Passou-se a usar, então, 10 mg de Adefovir uma vez ao dia. Cinco meses depois, ainda havia 150 cópias/mL do HBV-DNA, HBeAg reagente com Anti-HBeAg não reagente. Nessa mesma época o Nelfinavir foi retirado do mercado e teve de ser substituído por Lopinavir com Ritonavir, e o Adefovir foi mantido.

Dezessete meses depois de iniciado o uso do Adefovir ainda havia HBV-DNA detectável e presença de marcadores de replicação viral do HBV no soro. Optou-se por substituir o Adefovir por Interferon peguilado, o qual foi iniciado em setembro de 2007. Nesse momento a pessoa estava em uso de Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz, Lopinavir, Ritonavir, Amitriptilina e Diazepam, com CD4 em 995 células/mm³ e carga viral do HIV indetectável.

No 9º mês de uso do Interferon peguilado, a carga viral do HBV era de 90.769.252 cópias/mL e a infecção pelo HIV estava clínica e laboratorialmente controlada. Suspendeu-se, pois, o Interferon peguilado e iniciou-se o uso de Entecavir na dose de 1 mg por dia. Esta seria a quarta tentativa diferente de tratamento da Hepatite B, sem que as mudanças terapêuticas pudessem ser justificadas por má adesão do sujeito ao tratamento. A propósito, todas as drogas antivirais descritas neste relato foram usadas segundo as posologias recomendadas pelos respectivos protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde, atualizados à época em que as prescrições foram feitas.

Contudo, um ano depois de iniciado o uso do Entecavir, a carga viral do HBV estava em 370.000 cópias/mL, infecção por HIV clínica e laboratorialmente controlada, creatinina plasmática e glicemia de jejum normais. Nesse momento foi suspenso o Entecavir e modificado o esquema antirretroviral para TDF, Lamivudina e Lopinavir com Ritonavir. Dois meses depois, o Entecavir foi reintroduzido em associação a esse esquema por sugestão do hepatologista.

Em outubro de 2010, 14 meses depois da introdução do esquema antirretroviral contendo TDF, o HBV-DNA e a carga viral do HIV estavam indetectáveis, HBeAg reagente, creatinina sérica em 1,43 mg/dL e clearance de creatinina em 63,5 mL/min/1,73 m². O sujeito estava muito deprimido, falando em suicídio. Esse momento foi difícil porque, além da situação emocional desfavorável, a dosagem de creatinina plasmática anunciava preocupação com a continuidade do TDF; porém, o HBeAg reagente anunciava a necessidade de sua manutenção. O TDF foi mantido, mas, suspendeu-se o Entecavir, tendo em vista que essa droga em associação com o TDF intensifica a toxicidade renal; a experiência anterior já havia mostrado resposta insatisfatória com o Entecavir; e o clearance de creatinina ainda não indicava ajuste na posologia do TDF. Vale lembrar que esse ajuste só é indicado quando a depuração de creatinina^{2,7} cai abaixo de 50 mL/min/1,73 m².

Ao longo dos próximos oito meses, o indivíduo queixou-se persistentemente de dores osteomioarticulares. Os níveis de creatinina oscilaram entre 1,3 e 1,9 mg/dL, até que em junho de 2011 foi detectada glicosúria ao exame de urina rotina, na vigência de glicemia normal, sugerindo distúrbio na eliminação renal de solutos. A propedêutica desse distúrbio encontrou hipofosforemia com aumento da eliminação urinária de fósforo e acidose metabólica à gasometria arterial (pH=7,31). Esse achado remeteu-nos à hipótese de SF induzida por TDF. As cargas virais do HIV e do HBV continuavam indetectáveis; as aminotransferases e as provas de função hepática estavam normais. O TDF foi mantido, mas, passou a ter sua dose ajustada à insuficiência renal, sempre que o clearance de creatinina assim o indicava. Essa depuração, medida laboratorialmente, oscilou entre 35 e 70 mL/min/1,73 m² entre 2011 e 2014. Também foi iniciada a reposição de perdas renais com citrato de potássio, bicarbonato de sódio e fosfato dietético.

O indivíduo manteve-se estável, mas, por razões desconhecidas, mudou o esquema antirretroviral para Fosamprenavir, Ritonavir e

TDF. Em junho de 2012 submeteu-se a uma biópsia renal que mostrou necrose tubular aguda focal, fibrose intersticial e atrofia tubular compatíveis com nefropatia por TDF, segundo o laudo dessa biópsia constante no prontuário. Ao longo desse mesmo ano, o RX do quadril evidenciou redução de textura óssea e degeneração articular coxofemoral à direita, conforme descrito pelo radiologista. Nessa mesma época foi detectada recrudescência da carga viral do HIV e do HBV, implicando na necessidade de novo esquema antirretroviral e esgotamento da possibilidade de clareamento do HBV, agravado pela insuficiência renal relacionada ao TDF.

Em janeiro de 2013, esse homem fez uma genotipagem do HIV e passou a usar Lamivudina, Raltegravir, Etravirina, Darunavir, Ritonavir e TDF. Ao longo dos meses seguintes, manteve baixa carga viral do HBV (2.209 cópias/mL), carga viral do HIV indetectável, CD4 em 882 células/mm³, insuficiência renal leve estabilizada e boa reserva funcional hepática (Classe A da escala de Child-Turcotte-Pugh¹). Ao longo de todo o acompanhamento, a única alteração laboratorial relacionada à lesão ou disfunção hepática observada foi a oscilação da Alanina aminotransferase entre níveis normais e até 50% acima do limite máximo da normalidade.

Em agosto de 2014, ele suspendeu o TDF por conta própria. Até dezembro de 2014, mantinha-se estável na mesma situação clínica e laboratorial, e ainda sem o TDF.

O Quadro 1 resume o histórico clínico, laboratorial e terapêutico acima descrito.

DISCUSSÃO

A coinfeção HIV-HBV com HBeAg reagente já define critério para tratamento contra o HBV, independentemente de biópsia hepática. Para pessoas nessa condição, estando assintomáticas em relação ao HIV e com a contagem de CD4 acima de 500 células/mm³, a primeira escolha terapêutica deve ser o Interferon-alfa. Nesse caso, o objetivo do tratamento é a soroconversão de HBeAg reagente para Anti-HBeAg reagente. Caso não se consiga essa soroconversão, o objetivo torna-se o alcance de uma carga viral do HBV inferior a 10.000 cópias/mL. Em caso de ausência de resposta sustentada segundo um desses objetivos terapêuticos ou intolerância ao tratamento, conforme foi o caso relatado, indica-se terapia antirretroviral de alta potência com inclusão de TDF e Lamivudina no esquema terapêutico¹.

O caso apresentado foi de uma pessoa não respondedora ao Interferon, ao Adefovir, ao Entecavir e à Lamivudina devido ao padrão de resistência desenvolvido pelo HBV. Não foi possível realizar a genotipagem desse vírus, mas, baseado nesse padrão de resistência, é possível supor que se trata de uma cepa

Quadro 1: Síntese histórica do caso relatado

Época	Ocorrência
1985	Diagnóstico da infecção por HIV em fase avançada. CD4 em 100 células/mm ³ .
1985 a 1999	Muita dificuldade com o tratamento antirretroviral e várias trocas no esquema terapêutico. Problemas emocionais e diversos agravos oportunistas.
1999	Começou a melhorar com o uso de Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz, Nelfinavir, Amitriptilina e Diazepan.
Outubro de 2005	Diagnosticada Hepatite B crônica persistente.
Dezembro de 2005	Iniciou tratamento da Hepatite B com Interferon convencional.
Fevereiro de 2006	Interrompeu o Interferon por intolerância e começou o uso de Adefovir.
Julho de 2006	HBV-DNA: 150 cópias/ml, HBeAg reagente, Anti-HBeAg não reagente. Mantido Adefovir.
Setembro de 2007	HBV-DNA detectável, HBeAg reagente, Anti-HBeAg não reagente. Trocou Adefovir por Interferon peguilado.
Junho de 2008	Carga viral do HBV: 90.769.252 cópias/mL.
Julho de 2008	Suspensão Interferon e iniciado Entecavir.
Agosto de 2009	Carga viral do HBV: 370.000 cópias/mL. Suspensão o Entecavir e modificado o esquema antirretroviral para Tenofovir, Lamivudina e Lopinavir com Ritonavir.
Outubro de 2009	Acrescentado o Entecavir ao esquema acima.
Outubro de 2010	HBV-DNA e a carga viral do HIV indetectáveis, HBeAg reagente, creatinina sérica em 1,43 mg/dL e clearance de creatinina em 63,5 mL/min/1,73 m ² . Suspensão o Entecavir.
Outubro de 2010 a maio de 2011	Dores osteomioarticulares. Creatinina oscilou entre 1,3 e 1,9 mg/dL.
Junho de 2011	Glicosúria anormal, glicemia normal, hipofosforemia, aumento do fósforo urinário de 24 h, acidose metabólica à gasometria arterial, e cargas virais do HIV e do HBV indetectáveis. Hipótese: Síndrome de Fanconi por Tenofovir. Ajustada a dose desse medicamento à insuficiência renal e iniciada reposição de solutos.
Junho de 2012	Biópsia renal: necrose tubular aguda focal, fibrose intersticial e atrofia tubular compatíveis com nefropatia por Tenofovir.
Segundo semestre de 2012	RX do quadril: redução de textura óssea e degeneração articular coxofemoral à direita. Recrudescência das cargas virais do HIV e do HBV.
Janeiro de 2013	Orientado por genotipagem do HIV, passou a usar Lamivudina, Raltegravir, Etravirina, Darunavir, Ritonavir e Tenofovir. A partir daí, manteve baixa carga viral do HBV (2.209 cópias/mL), carga viral do HIV indetectável, CD4 em 882 células/mm ³ , insuficiência renal leve estabilizada e boa reserva funcional hepática.
Agosto de 2014	Suspendeu o Tenofovir por conta própria.
Dezembro de 2014	Estável na mesma situação clínica, laboratorial e terapêutica, sem o TDF.

mutante [M204I ou L180M+M204V] (determinante de resistência à Lamivudina, à Telbivudina e ao Entecavir)+A181T/V (determinante de resistência ao Adefovir), ou L180M+M204V+N236T (esta última determinante de sensibilidade intermediária ao TDF e resistência ao Adefovir). Não foi tentada Telbivudina, mas, na possibilidade da mutação M204I na condição descrita, pode-se supor que, talvez, essa droga também fosse ineficaz. Nesse caso, o TDF é o que se indica para o resgate terapêutico, cuja principal complicação deriva do seu potencial nefrotóxico que, entretanto, afeta menos de 1% de seus usuários^{1,3,8}.

Contudo, quando a insuficiência renal acontece em pessoa tomando TDF na ausência de outra possibilidade terapêutica contra o HBV, a situação se torna de difícil manejo clínico e de significativo potencial de morbidade. Um desses problemas que cursam com insuficiência renal pode ser a SF induzida pelo próprio TDF¹⁻⁴.

A esse respeito, a duração média do tratamento com TDF antes de desenvolver SF, em pessoas suscetíveis a essa complicação, é de 11 meses⁶. No caso relatado, elevação da creatinina plasmática foi notada a partir de 14 meses de uso desse medicamento e a SF foi diagnosticada por meio dos respectivos achados clínicos e laboratoriais, apoiados pelo vínculo epidemiológico direto com o TDF, 22 meses depois da introdução desse medicamento no esquema terapêutico.

Diante de um caso convencional de SF, a retirada do agente causal é a principal terapêutica para evitar danos renais irreversíveis³⁻⁶. No entanto, essa não foi a opção no caso relatado porque a Hepatite B crônica em tratamento com TDF era resistente a todos os outros agentes farmacológicos respectivamente indicados.

Diante dessa impossibilidade de suspensão da droga indutora da SF, uma estratégia é adequar a posologia do medicamento — no caso, o TDF — de acordo com a função renal e peso da pessoa e monitorar a SF com exames que incluam marcadores da função do túbulo proximal e da depuração renal. A excreção urinária de proteína tubular é o método mais sensível para calcular a disfunção do segmento proximal do néfron. Tanto o retinol quanto a Beta-2-microglobulina têm sido usados em estudos sobre a toxicidade do TDF⁹. No entanto, esse é um investimento dispendioso e outros testes mais baratos e mais disponíveis têm sido preferidos na rotina clínica do Sistema Único de Saúde (SUS), como a fração de excreção do fosfato e o teste de glicosúria, porém com menor sensibilidade¹⁰.

Estudos recentes mostram duas novas opções promissoras para o tratamento da SF induzida por TDF: o proliferador ativo do receptor gama de peroxissomo (PPAR-gama) e o agonista do PPAR, Rosiglitazone. Ambos agem no transporte de solutos no túbulo proximal. O uso desses medicamentos reverteu significativamente os distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos causados pelo TDF em estudo com animais¹¹. O TDF alafenamida (GS-7340), por não ser um substrato dos transportadores de ânions orgânicos renais, pode também ser uma alternativa terapêutica. No entanto, ainda falta evidência científica sobre sua provável menor toxicidade renal¹².

Outro aspecto a ser considerado diz respeito à osteopenia. A perda de fosfatos induzida pela SF pode ter seu efeito osteopênico

intensificado pela depleção de vitamina D consequente ao uso de antirretrovirais^{4,12}.

O TDF, por exemplo, pode proporcionar uma redução na disponibilidade sanguínea de 1,25-dihidroxivitamina D livre e um aumento na concentração sérica de paratormônio a ponto de reduzir em até 7% a densidade mineral óssea¹³. Alguns estudos mostram, inclusive, que a suplementação de vitamina D3 em usuários de TDF pode reduzir os níveis sanguíneos de paratormônio, independentemente da concentração de vitamina D no sangue, beneficiando a pessoa contra a osteopenia^{4,12-14}.

Além disso, a própria disfunção renal pode ser piorada na vigência de hipovitaminose D, uma vez que essa vitamina participa da regulação funcional do rim⁴.

CONCLUSÃO

O caso relatado e as publicações levantadas trazem à luz a discussão da terapêutica de uma situação complexa que é a SF causada pelo TDF em pessoas com Hepatite B multirresistente coinfectadas com o HIV que não conseguem interromper a replicação do HBV por meio do uso dos antivirais disponíveis para o tratamento da Hepatite B. Evidenciam, pois, a necessidade de se desenvolverem novos medicamentos com perfil farmacológico de menor toxicidade e mais estudos a respeito da manipulação dos efeitos tóxicos das drogas disponíveis.

Além disso, expõem uma importante questão ética do cuidado relacionada à decisão terapêutica em situações limítrofes em que a autonomia da pessoa sob cuidado precisa ser muito valorizada. Isso implica em informar e instruir suficientemente o sujeito, bem como considerá-lo, compreendê-lo e apoiá-lo existencialmente por meio de uma prática clínica centrada na pessoa, sem prejuízo dos critérios de evidência científica na tomada das decisões. No caso relatado, houve um momento em que se tornou necessário fazer a difícil escolha entre: a degeneração renal com a conservação hepática por meio do uso do TDF; a degeneração hepática com a conservação do rim por meio da suspensão do TDF; ou o apelo a alguma alternativa desprovida de suficiente evidência científica. Aceitar a degeneração do rim para preservar o fígado poderia ser opção, uma vez que existe terapia renal substitutiva, ainda que considerados todos os problemas relacionados a essa terapia; mas, em relação a aceitar a degeneração hepática para preservar o rim, poderia representar a terminalidade da vida do sujeito, uma vez que a infecção por HIV ainda é limitante para a indicação de transplante de fígado, especialmente se corroborada por disfunção de outro órgão¹⁵.

Do ponto de vista do conhecimento científico disponível, nos casos em que não se consegue a viragem sorológica do HBeAg para Anti-HBeAg na vigência de nefropatia por TDF e HBsAg multirresistente, uma alternativa razoável para manter a pessoa controlada, ainda que na condição ter de viver com nefropatia e com hepatopatia crônicas, consiste no ajuste da posologia do TDF segundo o clearance de creatinina, no tratamento sintomático, na reposição das perdas com repercussão metabólica, e no monitoramento clínico e laboratorial da infecção pelo HIV, da Hepatite B, da insuficiência renal e da remodelação óssea. Talvez o uso de vitamina D e de

Rosiglitazone seja benéfico, assim como a substituição do Fumarato de TDF desoproxila por TDF alafenamide, mas essas opções ainda aguardam por melhor evidência científica.

No caso relatado, o objetivo terapêutico deixou de ser o clareamento do HBV ou a soroconversão de HBeAg para Anti-HBe e passou a ser a redução da carga viral do HBV para menos de 10.000 cópias/mL, o que foi alcançado até então. O TDF teve de ser mantido mesmo na condição de indutor da SF, mas o ajuste da dose ao clearance de creatinina possibilitou a estabilização da insuficiência renal em uma fase em que ainda não indica terapia dialítica.

Uma preocupação que surge neste momento é com relação à possibilidade do desenvolvimento de resistência parcial ou completa do HBV ao TDF, uma vez que o vírus permanece replicante na vigência do uso desse medicamento, ainda que em baixa carga viral.

Tal replicação do HBV, mantida em uma pessoa com carga viral do HIV indetectável, supõe a possibilidade de já haver mutação do tipo N236T no HBV, a qual confere resistência parcial desse vírus ao TDF2.

Como última observação, é importante considerar o problema epidemiológico da transmissão do HBV multirresistente. A coinfeção HIV-HBV, por dificultar o clareamento do HBV e seu tratamento, pode predispor a mutações nesse vírus e o desenvolvimento de cepas multirresistentes, cuja disseminação pode se tornar uma preocupação importante devido à dificuldade terapêutica imposta por essas cepas virais. Esse problema reforça a necessidade de sempre enfatizarmos aspectos promocionais de saúde como comportamento social e sexual, imunoprofilaxia, educação em saúde e outros que podem implicar na transmissibilidade do HIV e do HBV.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p.132.
2. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol*. 2007;71(2):619-27. <http://dx.doi.org/10.1124/mol.106.028233>
3. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS*. 2009;23(6):689-96. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283262a64>
4. Canale D. Mecanismos de lesão renal em ratos com deficiência de vitamina D submetidos ao tratamento com Tenofovir. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: 2014; p.104.
5. Del Palacio M, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in hiv-infected patients. *AIDS Rev*. 2012;14(3):179-87.
6. Jullien V, Tréluyer JM, Rey E, Jaffray P, Krivine A, Moachon L, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in human immunodeficiency virus-infected patients taking highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3361-6. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.8.3361-3366.2005>
7. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Medicamentos Lexi-Comp Manole: uma fonte abrangente para médicos e profissionais de saúde. Barueri: Manole; 2009. p.1269.
8. Barbosa TC. Resistência ao adefovir, entecavir e telbivudina no tratamento da hepatite B crônica. Monografia (Conclusão de Curso) – Universidade Federal da Bahia. Salvador: 2013; p.38.
9. Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, et al. Urinary beta 2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(8):744-8. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2006.22.744>
10. Hall AM. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(7):1011-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2269-7>
11. Liborio AB, Andrade L, Pereira LV, Sanches TR, Shimizu MH, Seguro AC. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(7):910-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.252>
12. Bam R, Yant S, Cihla T. Tenofovir alafenamide (GS-7340) is not a substrate for renal organic anion transporters (OAT) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther*. 2014; Abstract. <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2770>
13. Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, et al. Association of Higher Plasma Vitamin D Binding Protein and Lower Free Calcitriol Levels with Tenofovir Disoproxil Fumarate Use and Plasma and Intracellular Tenofovir Pharmacokinetics: Cause of a Functional Vitamin D Deficiency? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11): 5619-28. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01096-13>
14. Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, Rutledge B, et al. Vitamin D3 Decreases Parathyroid Hormone in HIV-Infected Youth Being Treated With Tenofovir: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):1013-25. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir968>
15. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Hospital das Clínicas. Grupo Integrado de Transplante de Fígado [Internet]. Transplante de Fígado: Tx Fig Ribeirão: Protocolo. Disponível em <http://rca.fmrp.usp.br/servico/gastro/documentos/cirurgia/gastro/ProtocoloTx.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2015.

