

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

WANDERSON SANT'ANA DE ALMEIDA

O IMPACTO DA UTILIZAÇÃO DA CISTATINA
C NA MANUTENÇÃO DO ESQUEMA DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES
COM HIV DO AMBULATÓRIO DE
INFECTOLOGIA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB)

BRASÍLIA
2024

WANDERSON SANT'ANA DE ALMEIDA

O IMPACTO DA UTILIZAÇÃO DA CISTATINA
C NA MANUTENÇÃO DO ESQUEMA DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES
COM HIV DO AMBULATÓRIO DE
INFECTOLOGIA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB)

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Infectologia apresentado à Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília - UnB-HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Infectologia.

Orientador: André Bon Fernandes da Costa (Médico infectologista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)).

BRASÍLIA
2024

WANDERSON SANT' ANA DE ALMEIDA

O IMPACTO DA UTILIZAÇÃO DA CISTATINA C NA
MANUTENÇÃO DO ESQUEMA DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES COM HIV DO
AMBULATÓRIO DE INFECTOLOGIA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB)

Brasília, 15/04/2024

COMISSÃO EXAMINADORA

Me. André Bon Fernandes da Costa
Preceptor do Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital Universitário
de Brasília
Orientador

Esp. Charlene Correa Mendes
Preceptora do Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital
Universitário de Brasília

Me. Giuseppe Cesare Gatto
Preceptor do Programa de Residência Médica em Nefrologia e Transplante renal do
Hospital Universitário de Brasília

Me. Valéria Paes Lima
Doutoranda em Medicina Tropical pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade
de Brasília (UnB)
Professora de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade de Brasília

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos os pacientes do Hospital Universitário de Brasília que contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional. Obrigado!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela proteção, força e direcionamento durante toda minha trajetória. O processo de passar por uma jornada que é a residência médica nos gera dor, alegrias, angústias e vitórias. Contudo, o mais importante é o poder de transformação!

Quero deixar meus agradecimentos a cada paciente que pude cuidar e aprender e a cada funcionário que tive o prazer de conviver. Agradeço também aos grandes amigos que fiz e que me acolheram da maneira possível, em especial a minha R igual Talita Resende. Vencemos!

Agradeço aos meus familiares, que são a minha base em todos os momentos da minha vida, e que me motivam diariamente a ser melhor e a vencer cada obstáculo.

Agradeço pelos ensinamentos dos meus chefes, preceptores, staffs e docentes! A dedicação em ensinar é uma das mais belas atitudes que o ser humano pode ter.

Finalizo esse ciclo com muitas memórias, aprendizados, respeito e carinho por tudo que vivenciei. Sigo para levar todo o conhecimento para mais pessoas e oferecer um cuidado técnico e humano de qualidade para meus pacientes.

Obrigado, HUB!

RESUMO

No Brasil, desde 2017, a terapia antirretroviral (TARV) de primeira linha é a combinação de tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG) para o tratamento das PVHIV, conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT). Estudos recentes sugerem que o uso prolongado do TDF pode levar a alterações renais em alguns pacientes, como diminuição da função renal e aumento do risco de doença renal crônica. Tais disfunções são capazes de gerar diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Por outro lado, o DTG, do grupo dos inibidores da integrase (INI), possui fácil posologia, inibe os transportadores de creatinina nos túbulos renais e causa elevação dos níveis séricos de creatinina, sem provocar diminuição da TFG como o TDF. A partir disso, o objetivo deste estudo foi avaliar se o uso da cistatina C sérica como marcador de TFG permitiria evitar a troca antecipada de esquema de TARV nos PVHIV. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, observacional, com revisão de prontuário eletrônico de pacientes que acompanham no ambulatório de infectologia do HUB, abrangendo o período de 01 de março de 2021 até 30 de maio de 2023. Após análise, verificou-se que foi evitada troca antecipada de TARV em 74,54% dos pacientes avaliados. Além disso, foi realizada troca com maior exatidão em 25,45%. Foi observado maior porcentagem de comorbidades no grupo de pacientes com TARV modificada, sendo a principal comorbidade a dislipidemia representando 50% de prevalência neste grupo. Houve um predomínio do sexo masculino representando 94,5% da amostra estudada. Homens que fazem sexo com homens (HSH) representaram maior porcentagem com 74,5% do grupo avaliado. Este estudo fornece dados que corroboram com a literatura internacional sobre o uso da cistatina C sérica como ferramenta na diferenciação na alteração da TFG em PVHIV quando comparada apenas ao uso da creatinina sérica. Assim, o estudo apresenta indicadores importantes para melhorar o cuidado e seguimento desses pacientes na rotina médica ambulatorial.

Palavras-chave: Vírus da imunodeficiência humana (HIV), Tenofovir Disoproxil Fumarate, Cistatina C, Sistema Único de Saúde (SUS), Terapia Antirretroviral (TARV)

ABSTRACT

Since 2017, first line antiretroviral therapy (ART) in Brazil is the combination of tenofovir (TDF), lamivudine (3TC) and dolutegravir (DTG) for the treatment of PLHIV as recommended by of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Management of HIV Infection in Adults (PCDT). Recent studies suggest that prolonged use of TDF may lead to kidney changes in some patients, such as decreased kidney function and increased risk of chronic kidney disease. Such dysfunctions are capable of generating a decrease in the glomerular filtration rate (GFR). On the other hand, DTG, from the group of integrase inhibitors (INI), has an easy dosage, inhibits creatinine transporters in the renal tubules and causes an increase in serum creatinine levels, without causing a decrease in GFR like TDF. Based on this, the objective of this study was to evaluate whether the use of serum cystatin C as a marker of GFR was possible to avoid the early change of ART regimen in PLHIV who are monitored at the HUB's infectious diseases clinic. A retrospective, single-center, observational cohort study was carried out, with electronic medical record review from March 1, 2021 to May 30, 2023. Early ART change was avoided in 74.54% of the patients evaluated. Furthermore, the exchange was carried out with greater accuracy by 25.45%. A higher percentage of comorbidities was observed in the group of patients with modified ART. Of these, the main comorbidity identified was dyslipidemia with 25.5% and within the modified ART group it reached 50% with statistical significance ($p=0.029$). There was a predominance of males representing 94.5% of the studied sample. Gays represented the highest percentage with 74.5% of the group evaluated. This study provides data that corroborate the international literature on the use of serum cystatin C as a tool in differentiating changes in GFR in PLHIV when compared only to the use of serum creatinine. Thus, the study presents important indicators to improve the care and follow-up of these patients in the outpatient medical routine.

Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV), Tenofovir Disoproxil Fumarate, Cystatin C, Unified Health System (SUS), Antiretroviral Therapy (ART)

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Dados gerais das amostras.....	16
Tabela 2. Variáveis analisadas no estudo.....	18
Tabela 3. Comorbidades e histórico de hepatite.....	19
Figura 1. Classificação e nomenclatura atual da doença renal crônica (DRC) usada pelo KDIGO.....	16
Figura 2. Ano de diagnóstico do HIV de cada paciente.....	19
Figura 3. Desfecho TARV (porcentagem de pacientes que mudaram ou mantiveram a TARV após análise pela cistatina C)	22

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ARV	Antirretroviral
CV	Carga viral
CKDEPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Clcr	Clearance de creatinina
DM	Diabetes mellitus
UDP	Difosfato de uridina hepático
DLP	Dislipidemia
DTG	Dolutegravir
TDF	Fumarato de tenofovir desoproxila
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IO	Infecção oportunista
INI	Inibidores da integrase
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
PVHIV	Pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
TARV	Terapia antirretroviral
UNB	Universidade de Brasília

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	10
2 - OBJETIVOS:.....	12
2.1 - Objetivo Geral:	12
2.2 - Objetivos específicos:.....	13
3 - METODOLOGIA:	13
4- RESULTADOS:	17
4- DISCUSSÃO:.....	22
5- CONCLUSÃO:.....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	27
Anexo I - Formulário 1 - Padronização das variáveis avaliadas através de análise de prontuários	30
Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	33
Anexo III – Pedido de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	35
Anexo IV – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	36
Anexo V – Fluxograma solicitação cistatina C dos PVHIV do ambulatório de Infectologia do HUB	37

1 - INTRODUÇÃO

Com uma maior cobertura nos últimos anos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no cuidado das pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) compreender as nuances, os impactos, as doenças e as disfunções orgânicas que podem ocorrer ao longo dos anos nessa população se mostra de grande importância para completo êxito no cuidado desses pacientes.

Desde 2017 no Brasil, a terapia para o tratamento das PVHIV de primeira linha é a combinação de fumarato de tenofovir desoproxila (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG). Esta recomendação segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT). (BRASIL, 2023).

O TDF, do grupo inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), é um medicamento antirretroviral (ARV) usado tanto para o tratamento do HIV quanto da hepatite B crônica (BRASIL, 2008). Conforme PCDT e atualizações por notas técnicas mais recentes, o TDF é recomendado como medicamento de primeira escolha para compor o esquema na terapia inicial em PVHIV devendo ser iniciada imediatamente, exceto em situações de infecções oportunistas (IO) independentemente do valor da contagem de Linfócitos TCD4 (BRASIL,2023).

Para o PVHIV necessitamos de medicações que tenham uma alta potência e alta barreira genética. A alta potência está relacionada a capacidade de redução da carga viral em um determinado período e barreira genética é quando um medicamento é menos propenso a perder sua eficácia quando o vírus sofre mutações que poderiam, de outra forma, torná-lo resistente ao tratamento, isso significa que, mesmo que o vírus HIV sofra alterações em seu material genético, o medicamento ainda consegue suprimir a replicação do vírus e manter a carga viral indetectável. Como exemplo, temos o TDF que é considerado um medicamento com uma alta barreira genética e alta potência. Isso contribui para sua eficácia e sua posição como uma das pedras angulares no tratamento do HIV.

Contudo, temos especificidades da medicação no que tange segurança no perfil renal. Estudos recentes sugerem que o uso prolongado do TDF pode levar a alterações renais em alguns pacientes, como diminuição da função renal, desenvolvimento de patologias como Síndrome de Fanconi e aumento do risco de doença renal crônica

(BRASIL,2018). Tais disfunções são capazes de gerar diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Essas alterações geram impacto importante na qualidade de vida das PVHIV, o que é relevante no contexto atual do tratamento desses pacientes (COOPER et al., 2010; NETO et al., 2016). Assim, é indispensável que tais pacientes tenham as reações adversas da terapia antirretroviral monitoradas constantemente (BRASIL, 2018).

Por outro lado, o dolutegravir, do grupo dos inibidores da integrase (INI), possui fácil posologia, mínimos efeitos colaterais e se apresenta como recomendação nas principais diretrizes pelo mundo ao tratamento do PVHIV (NETO et al, 2016). É uma droga metabolizada principalmente pelo difosfato de uridina hepático (UDP) – glucuronosiltransferase 1A1 e parcialmente pelo citocromo P450 3A. Além disso, o DTG inibe a secreção renal de creatinina por meio da inibição de alguns transportadores, incluindo o transportador de cátions orgânicos e a extrusão de multidroga e toxinas nos túbulos renais, potencialmente elevando os níveis séricos de creatinina (YUKAWA et al, 2018). Ou seja, trata-se de uma droga que não provoca diminuição da TFG como o TDF.

Desta forma, dentre os ARV o TDF é o mais frequentemente associado a lesão renal ao longo do tempo e o DTG causa elevação da creatinina sérica sem afetar a verdadeira taxa de filtração glomerular renal quando aferida por outros marcadores ou métodos (NUNES et al, 2016). Neste contexto, a utilização de outros biomarcadores ou metodologias de aferição do clearance auxilia no manejo clínico dessa população e na tomada de decisão quanto à manutenção ou modificação do esquema ARV.

Sabe-se que, ao lado das doenças neoplásicas e das alterações hepáticas, metabólicas e cardiovasculares, a doença renal é, sem dúvida, uma das principais preocupações relacionadas ao cuidado das PVHIV (BRASIL, 2019). Desse modo, buscar medidas que sejam capazes de identificar de maneira precoce lesão renal e abordá-la corretamente por suas múltiplas facetas, incluindo a decisão sobre a escolha da TARV, mostra-se como conduta importante na prática médica diária.

A partir disso, é importante definir conceitos que irão auxiliar na tomada de decisão, como, por exemplo, doença renal crônica. Entendemos a DRC quando há uma lesão renal e perda progressiva e irreversível da função glomerular, tubular e endócrina (ROMÃO et al, 2014)[.

A TFG é um importante parâmetro para se identificar a insuficiência renal, uma vez que a sua diminuição surge antes dos sinais ou sintomas clínicos da doença. Para tanto, é necessário um biomarcador que possibilite esta identificação (PERLEINFEIN et al, 2016). Por isso, a avaliação regular da função renal é importante para monitorar os

efeitos do TDF ao longo do tempo e identificar qualquer dano renal precoce, facilitando o manejo do paciente

Um biomarcador que pode ser considerado nesse contexto é a cistatina C, uma pequena proteína pertencente à família dos inibidores da cisteína protease e está presente nas células nucleadas sendo liberada na corrente sanguínea. Estudos têm evidenciado que a sua síntese é constante e não se altera conforme as variações fisiológicas dos indivíduos (ZHONGHENG et al, 2011).

Além disso, os níveis séricos de cistatina C não são afetados pela massa muscular e alteram-se muito pouco com a idade, sendo essas nítidas vantagens quando comparada à creatinina (PARIKH et al, 2006). Os principais atributos da cistatina C como marcador bioquímico para avaliar a TFG são o pequeno tamanho (13 kDa e 122 aminoácidos) e alto ponto isoelétrico, os quais permitem que esta proteína seja facilmente filtrada através da membrana glomerular. Após a filtração, é reabsorvida no túbulo proximal em uma proporção significativa e, então, catabolizada de forma quase total neste sítio, não sendo excretada na urina (DUSSE et al, 2016).

Já a dosagem sérica da creatinina, a mais usada atualmente, apresenta certas limitações como as variações conforme a massa muscular e a baixa sensibilidade em ser detectada em casos de pequeno dano renal. Além disso, sua excreção é afetada pelo uso de DTG.

Diante disso, considerando que estudos recentes demonstram que em pacientes em uso de DTG, a cistatina C é um biomarcador adequado para a aferição da TFG (YUKAWA et al, 2018); considerando que, no Brasil, há poucos estudos que descrevem os benefícios com uso da cistatina C no cuidado e vigilância de função renal das PVHIV em uso de esquemas que incluam TDF e DTG, este trabalho buscará avaliar se o uso da dosagem sérica da cistatina C nos pacientes atendidos no Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) influenciou na suspensão do TDF nos pacientes que apresentavam alterações da TFG quando dosada pelo clearance de creatinina (CICr).

2 - OBJETIVOS:

2.1 - Objetivo Geral:

- Investigar se a TFG pela Cistatina C como marcador precoce de lesão renal influenciou, no período entre 01 de março de 2021 a 30 de maio de 2023, na

mudança da TARV em pacientes que possuem em seu esquema de tratamento o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) associado ao dolutegravir (DTG).

2.2 - Objetivos específicos:

- Descrever o número de pacientes que tiveram troca de TARV após lesão renal confirmada com cistatina C.
- Descrever e avaliar os desfechos clínicos apresentando as características principais da população estudada como comorbidades, carga viral, contagem de células T CD4, sexo e idade.
- Descrever e avaliar sobre o uso concomitante de drogas nefrotóxicas previamente estabelecidas em formulário.
- Descrever o perfil epidemiológico da população estudada.

3 - METODOLOGIA:

Foi realizado um estudo retrospectivo, unicêntrico, observacional, com revisão de prontuário eletrônico, que incluiu todos os pacientes com diagnóstico de HIV em uso de TARV e em acompanhamento no ambulatório de Infectologia do HUB, atendidos no período de 01 de março de 2021 até 30 de maio de 2023, que apresentaram coleta de cistatina C.

O critério de inclusão envolveu a seleção dos pacientes que estavam em uso de esquema de tratamento que incluísse TDF e DTG e para os quais foi realizado em algum momento o exame de cistatina C sérica para avaliação do clearance. A realização de cistatina C estava condicionada aos pacientes que tivessem apresentado diminuição da TFG identificado em exame prévio em que o médico solicitou a cistatina C para auxiliar na tomada de decisão. A cistatina C sérica foi solicitada quando observado pelo médico uma diminuição da TFG com $\text{Clcr} < 70 \text{ mL/min./1,73m}^2$ ou redução maior que 25% de Clcr comparado ao último exame realizado.

Além disso, foram incluídos todos os pacientes que realizaram o exame de cistatina C com mais de 18 anos que acompanharam e/ou acompanham no ambulatório de infectologia no HUB no período estudado a partir de listagem de controle dos pacientes, elaborado pela equipe de infectologia/HUB.

Por outro lado, foram excluídos da amostra aqueles com fatores que pudessem alterar o resultado da cistatina C como gestantes, portadores de hipertireoidismo e CV detectável como já descrito na literatura.

Os dados dos pacientes foram resgatados através dos prontuários eletrônicos pelo sistema AGHUX com a construção e avaliação das variáveis determinadas. Conforme o Anexo I, foram coletados os seguintes dados de cada paciente: idade; orientação sexual; sexo biológico; comorbidades (HAS, DM, DLP, histórico de infecção crônica pelos vírus das hepatites B e C); ano de diagnóstico HIV; última CV do HIV; última contagem de CD4; medicações de uso contínuo; uso de drogas nefrotóxicas concomitante; história de tabagismo; história de etilismo; histórico de SIDA ao diagnóstico; esquema de ARV; creatinina sérica no início do tratamento; creatinina sérica no momento da solicitação da cistatina C; clearance de creatinina no início do tratamento; clearance de creatinina no momento da dosagem da cistatina C; cistatina C sérica; clearance de cistatina C; tempo de TARV e realização de genotipagem.

Para as variáveis comorbidades, desde que estivessem registradas nos prontuários, foram utilizados critérios definidos conforme as respectivas sociedades e instâncias representativas no país. Assim, para diabetes mellitus, foi definido como tratamento atual com agentes hipoglicemiantes ou de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Cardiologia (FALUDDI AA, 2017). A hipertensão arterial sistêmica foi definida como o tratamento atual com medicamentos anti-hipertensivos ou de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (BARROSO WKS, 2021). A dislipidemia foi definida como o uso de drogas terapêuticas para dislipidemia ou de acordo com as Diretrizes das Sociedades Brasileiras de Endocrinologia e Cardiologia (FALUDII AA, 2017; BARROSO WKS, 2021). A infecção crônica pelo vírus da hepatite B foi definida como apresentando antígeno de superfície positivo para hepatite B. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C foi definida como presença de carga viral positiva para o vírus da hepatite C. O uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos foi definido pelo uso de medicamentos como sulfametoxazol/trimetoprim, pentamidina, ganciclovir/valganciclovir, uso de quinolonas, anfotericina B lipossomal ou agentes anticancerígenos em algum momento durante o uso da ARV.

As taxas de filtração glomerular foram calculadas através das fórmulas de clearance de creatinina e cistatina C recomendadas pela Sociedade Brasileira de

Nefrologia. Foram utilizadas para cálculo as plataformas “Nefrocalc e calculadora CKD-EPI”¹.

As fórmulas são definidas conforme descrito abaixo (AKPINAR, 2020):

- A equação CKD-EPI Creatinina foi utilizada para o clearance de creatinina. Ela é expressa como uma equação:
 - $TFGe\ CKD-EPI- cr\ (mL/min/1,73\ m^2) = 141 \times \min(SCR/k, 1) \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018$ [se mulher].
 - Onde SCR corresponde a creatinina sérica (mg/dL), k é de 0,7 e 0,9 para mulheres e homens respectivamente, a é -0,329 e -0,411 para mulheres e homens respectivamente, min indica o mínimo de SCR/k ou 1, e max indica o máximo de SCR/k ou 1;
- A equação CKD-EPI cistatina C foi utilizada para o clearance de cistatina. Ela é expressa com uma equação:
 - $TFGe\ CKD-EPI\ cis\ C\ (mL/min/1,73\ m^2) = 133 \times \min(cistatina\ C\ sérica/0,8, 1) \times 0,499 \times \max(cistatina\ C\ sérica/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{idade}$ [x 0,932 (se mulher)]
 - Onde CisS é cistatina sérica C (mg/dL), min indica o mínimo de CisS/0,8 ou 1, e max indica o máximo de CisS/0,8 ou 1;

A partir da aplicação das fórmulas acima foi realizada uma análise descritiva dos dados e calculada a porcentagem de pacientes que evitaram a mudança de TARV após a utilização da cistatina C para definição da taxa de filtração glomerular. Além disso, também foi calculado o número de pacientes com lesão renal confirmada pela cistatina C necessitando de ajuste de esquema ARV.

Para definição de doença renal crônica foi utilizado às Diretrizes de Prática Clínica KDIGO 2020 para Tratamento do Diabetes na Doença Renal Crônica (DAVIS, et al, 2020). Assim, a DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por >3 meses, com implicações para a saúde. A DRC é classificada com base na categoria C (cause), categoria G (taxa de filtração glomerular) (G1–G5), e categoria A (albuminúria) (A1–A3), abreviada como CGA.

¹ Disponível em: <https://sbn.org.br/calculadoras/Calculadora_CKD-EPI/mobile/> <<https://www.nefrocalc.net/bibliografia.html>>

Figura 1. Classificação e nomenclatura atual da doença renal crônica (DRC) usada pelo KDIGO

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				GFR categories (ml/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high
G2	Mildly decreased	60–89				
G3a	Mildly to moderately decreased	45–59				
G3b	Moderately to severely decreased	30–44				
G4	Severely decreased	15–29				
G5	Kidney failure	<15				

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

Retirado de <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0085253820307183-fx2_lrg.jpg>.

A análise estatística realizada neste estudo foi baseada em uma variedade de métodos estatísticos, incluindo medidas descritivas e testes de hipóteses. As medidas descritivas tal como média, mediana, desvio padrão, intervalo interquartil, frequência absoluta e percentuais, foram utilizadas para descrever as características das variáveis e fornecer informações resumidas sobre os dados coletados.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para investigar a associação entre diferentes variáveis categóricas. Esse teste permitiu avaliar se as frequências observadas diferiam das frequências esperadas, indicando possíveis associações estatisticamente significativas entre as variáveis (TURHAN, 2020). O teste exato de Fisher foi aplicado quando o tamanho da amostra era pequeno, permitindo avaliar a associação entre duas variáveis categóricas quando as condições de aplicabilidade do teste Qui-quadrado não eram atendidas (LEE *et al.*, 2022).

Considerando que neste estudo não foi observado normalidade estatística nos dados, foi empregado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar as medianas de duas amostras em situações em que os dados não atendiam aos pressupostos da

distribuição normal e da homogeneidade de variâncias (OTI; OLUSOLA; ESEMOKUMO, 2021).

No presente estudo, todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o ambiente de programação R (versão 4.3.2) (R CORE TEAM, 2023) e o nível de significância adotado foi de 5%.

Na coleta dos dados, foi utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, definido e aplicado a todos os pacientes elegíveis em acompanhamento no ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) ou, que ainda que em outra unidade de saúde, estiveram com os dados atualizados para contato. Durante a pesquisa, foi oferecido TCLE com todas as orientações conforme o item “IV – do processo de Consentimento Livre e Esclarecido” da Resolução CNS 466/2012.

Foi contemplada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para o grupo de pacientes que se apresentaram com o status, durante a coleta de dados, de: 1) pacientes que evoluíram a óbito ou 2) pacientes que descontinuaram o atendimento no ambulatório de Infectologia do HUB/UnB e passaram a ser atendidos em outra unidade de saúde, porém sem dados de contato atualizados que permitiram o convite.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, conforme Certificado de Apresentação de Apreciação Ética nº 75508823.8.0000.5558.

4- RESULTADOS:

Foram coletados dados de 55 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade no período determinado que tiveram coleta de cistatina C e estavam em uso de esquema que envolvesse tenofovir associado à dolutegravir. Desses, 52 pacientes eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino, dando uma porcentagem de 94,54% e 5,45% respectivamente. Além disso, a média de idade foi de 40,4 anos e a mediana de 40 anos, sendo a menor idade 24 anos e a maior 75(tabela 1).

Podemos observar que o desfecho de pacientes que tiveram a TARV modificada esteve associado a uma maior média de idade ($p=0,004$) e maior prevalência de pacientes heterossexuais ($p=0,001$) e a mantida a uma maior prevalência de pacientes HSH. O sexo não produziu diferenças significativas.

Identificamos, quanto a orientação sexual, um dado que foi de encontro ao da literatura sobre a prevalência de HSH. Nosso trabalho, por exemplo, representou 74,5% da amostra avaliada.

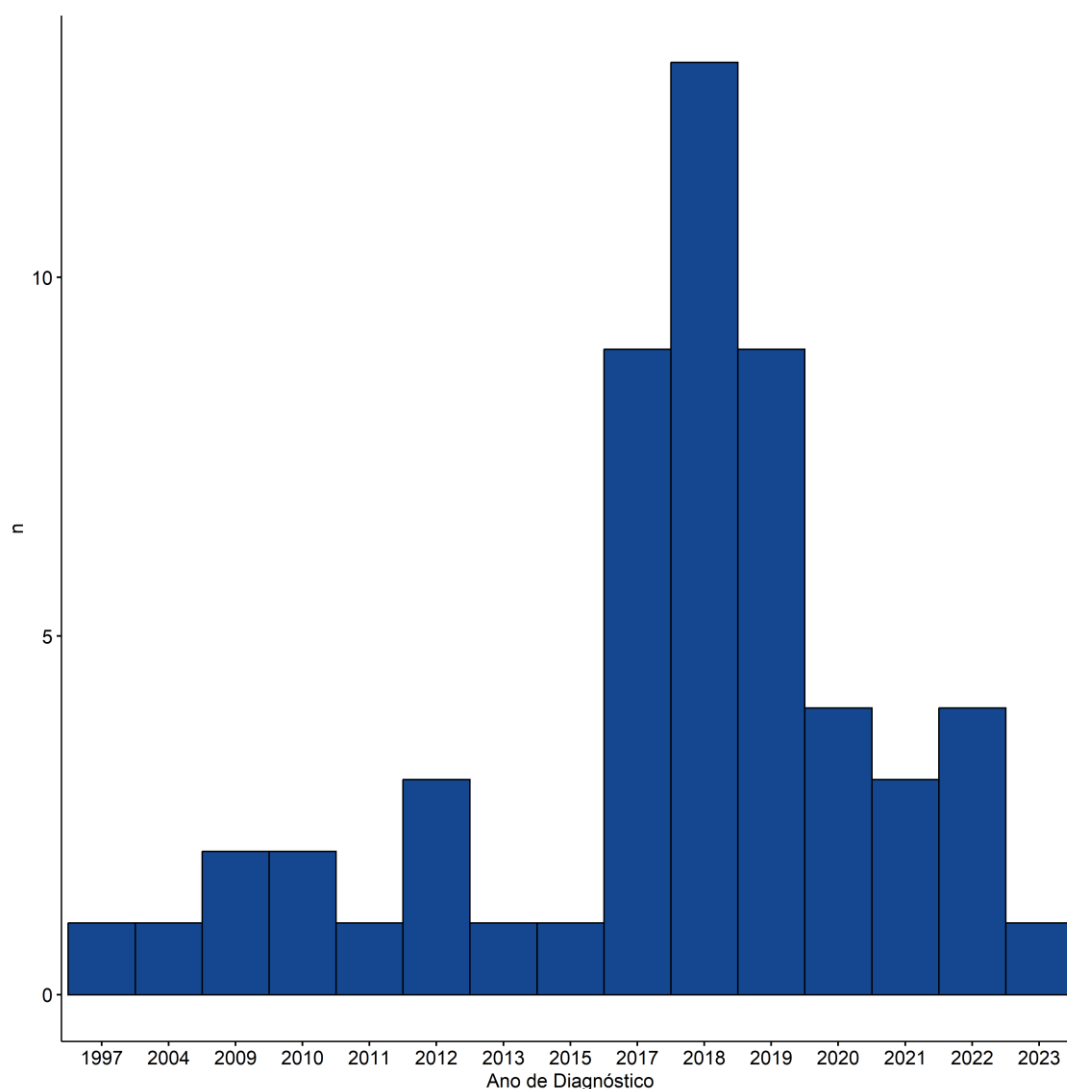
Tabela 1. Dados gerais da amostra

Características	Esquema			Valor p
	Total, N = 55	Mantida, N = 41	Modificada, N = 14	
Idade				0,004¹
Média (Desvio Padrão)	40,4 (11,6)	37,4 (9,0)	49,1 (14,3)	
Mediana [AIQ]	40,0 [30,0, 48,5]	34,0 [30,0, 46,0]	49,5 [39,0, 55,5]	
Sexo, n / N (%)				0,156 ²
Feminino	3 / 55 (5,5%)	1 / 41 (2,4%)	2 / 14 (14,3%)	
Masculino	52 / 55 (94,5%)	40 / 41 (97,6%)	12 / 14 (85,7%)	
Orientação Sexual, n / N (%)				0,001²
Bissexual	5 / 55 (9,1%)	4 / 41 (9,8%)	1 / 14 (7,1%)	
HSH	41 / 55 (74,5%)	35 / 41 (85,4%)	6 / 14 (42,9%)	
Heterossexual	9 / 55 (16,4%)	2 / 41 (4,9%)	7 / 14 (50,0%)	

¹Teste de soma de postos de Wilcoxon

²Teste exato de Fisher

Quanto ao ano de diagnóstico de HIV no grupo estudado, foi observado um maior número de pessoas a partir de 2017. Foi identificado, ainda, que pacientes com diagnósticos mais antigos, antes de 2010, representam uma minoria, com uma porcentagem de 10,90%. Tal dado é importante porque contribui para discussão sobre aqueles pacientes que já tiveram outros esquemas de TARV diferentes do esquema analisado atual (Figura 1).

Figura 2. Ano de diagnóstico do HIV de cada paciente

Fonte: autoria própria.

Em relação ao clearance de creatinina nos grupos analisados podemos observar que o desfecho de pacientes que tiveram a TARV modificada esteve associado a um menor Clcr comparado ao grupo de TARV mantida ($p=0,026$). Além disso, pacientes que tiveram menor valor absoluto de cistatina C foram relacionados com maior Clearance de cistatina C representando, assim, o grupo de pacientes com TARV mantida ($p<0,001$).

Foi possível identificar, em relação à média de clearance de creatinina e média do clearance de cistatina C coletadas no mesmo período, que tivemos maior ganho geral de taxa de filtração média quando utilizado o clearance de cistatina C comparado ao clearance de creatinina apenas. Isso representou uma média de 63,4 (mL/min/1,73 m²) de Clcr comparada à 94,0 (mL/min/1,73 m²) de Clcistatina C (figura 2). Esse dado mostra a maior exatidão da TFG comparada entre os dois métodos avaliados. E, maior

prevalência de alterações na relação albumina/creatinina em amostra de urina no grupo de TARV modificada (p=0,014). As demais variáveis não produziram resultados significativos.

Tabela 2. Variáveis analisadas no estudo

Características	Esquema			Valor p
	Total, N = 55	Mantida, N = 41	Modificada, N = 14	
Genotipagem, n / N (%)	4 / 55 (7,3%)	3 / 41 (7,3%)	1 / 14 (7,1%)	>0,999 ¹
CD4 (células/ mm ³)				0,985 ²
Média (Desvio Padrão)	765,0 (387,8)	751,3 (329,2)	805,2 (537,5)	
Mediana [AIQ]	744,0 [497,5, 952,5]	744,0 [500,0, 920,0]	702,5 [481,5, 1016,3]	
Contagem CD4 (células/ mm ³), n / N (%)				0,592 ¹
<350	5 / 55 (9,1%)	3 / 41 (7,3%)	2 / 14 (14,3%)	
>350	50 / 55 (90,9%)	38 / 41 (92,7%)	12 / 14 (85,7%)	
Tempo de DTG (anos)				0,898 ²
Média (Desvio Padrão)	3,9 (1,5)	4,0 (1,3)	3,8 (2,0)	
Mediana [AIQ]	4,0 [3,0, 5,0]	4,0 [3,0, 5,0]	4,5 [1,5, 5,0]	
Tempo de TDF (anos)				0,471 ²
Média (Desvio Padrão)	4,6 (2,1)	4,5 (2,1)	4,9 (2,4)	
Mediana [AIQ]	5,0 [3,5, 5,0]	4,0 [3,0, 5,0]	5,0 [4,0, 5,8]	
Tempo desde início de TARV e solicitação de primeiro exame Cistatina C, (anos)				0,197 ²
Média (Desvio Padrão)	3,6 (1,6)	3,5 (1,5)	4,1 (1,8)	
Mediana [AIQ]	4,0 [2,5, 5,0]	3,0 [2,0, 4,0]	4,0 [3,3, 5,0]	
Creatinina no Início do Tratamento, (mg/dL)				0,106 ²
Média (Desvio Padrão)	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1,2 (0,1)	
Mediana [AIQ]	1,1 [1,0, 1,3]	1,1 [1,0, 1,2]	1,2 [1,1, 1,3]	
Tempo de Elevação, (meses)				0,846 ²
Média (Desvio Padrão)	8,2 (8,8)	8,5 (9,6)	7,3 (5,6)	
Mediana [AIQ]	6,0 [4,0, 8,0]	6,0 [4,0, 9,0]	6,0 [4,0, 8,0]	
Creatinina que motivou solicitação Cistatina C, (mg/dL)				0,229 ²
Média (Desvio Padrão)	1,3 (0,1)	1,3 (0,1)	1,4 (0,1)	
Mediana [AIQ]	1,3 [1,3, 1,4]	1,3 [1,3, 1,4]	1,4 [1,3, 1,4]	
Creatinina momento Cistatina C, (mg/dL)				0,521 ²
Média (Desvio Padrão)	1,4 (0,2)	1,4 (0,1)	1,4 (0,2)	
Mediana [AIQ]	1,4 [1,3, 1,5]	1,4 [1,3, 1,5]	1,5 [1,3, 1,6]	
CLCR no momento da cistatina C, (mL/min/1,73 m ²)				0,026²
Média (Desvio Padrão)	63,4 (9,2)	65,1 (9,0)	58,7 (8,6)	
Mediana [AIQ]	62,7 [58,5, 69,9]	62,9 [60,7, 71,2]	58,8 [53,7, 65,3]	
Cistatina C, (mg/L)				<0,001²
Média (Desvio Padrão)	0,9 (0,2)	0,9 (0,1)	1,2 (0,2)	
Mediana [AIQ]	0,9 [0,8, 1,1]	0,8 [0,8, 0,9]	1,2 [1,1, 1,4]	
CLCistatina C, (mL/min/1,73 m ²)				<0,001²
Média (Desvio Padrão)	94,0 (24,4)	104,4 (17,0)	63,7 (16,4)	
Mediana [AIQ]	100,3 [75,3, 113,6]	107,9 [96,2, 115,0]	60,2 [54,2, 72,9]	
Relação Albuminúria Creatinina na urina, n / N (%)				0,014¹
Macroalbuminúria >300mg/g	1 / 55 (1,8%)	0 / 41 (0,0%)	1 / 14 (7,1%)	
Microalbuminúria >30 até 300mg/g	2 / 55 (3,6%)	0 / 41 (0,0%)	2 / 14 (14,3%)	
Normal 0 até 30mg/g	52 / 55 (94,5%)	41 / 41 (100,0%)	11 / 14 (78,6%)	
IO/ DGN, n / N (%)	22 / 55 (40,0%)	15 / 41 (36,6%)	7 / 14 (50,0%)	0,376 ³

¹Teste exato de Fisher

²Teste de soma de postos de Wilcoxon

³Teste qui-quadrado de independência

Legenda: n – Frequência absoluta. N – Dados válidos. % – Percentual. DP – Desvio Padrão. AIQ - Amplitude Interquartil. TDF – Tenofovir. DTG – Dolutegravir. Clcr – Clearance de creatinina. Clcistatina C - Clearance de cistatina C. IO/DGN – Infecção oportunista/ano de diagnóstico (Doenças definidoras de AIDS: Sarcoma de Kaposi, candidíase esofágica, tuberculose pulmonar, neurotuberculose, neurocriptococose, retinite por citomegalovírus, herpes zoster, LEMP).

Do ponto de vista de doenças definidoras de AIDS, foi observada uma taxa de 40% entre o grupo avaliado, dentre eles, maior número de casos de candidíase esofágica, 4 casos no total de 22 representando 18,18% do total (tabela 2).

Podemos observar que o desfecho do esquema terapêutico modificado esteve associado a uma maior prevalência de dislipidemia ($p=0,029$). Além disso, apesar de não ter significância estatística, foi observado pacientes com perfil de comorbidades entre aqueles que necessitaram da troca de TARV. Não foram identificados pacientes com história prévia de infecção pelo vírus da hepatite C. Quanto a hepatite B observamos que 89,1% do grupo com presença apenas de Anti-Hbs reagente, representando hepatite B por vacinação. As demais variáveis não produziram resultados significativos (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos pacientes avaliados

Características	Esquema			Valor p
	Total, N = 55	Mantida, N = 41	Modificada, N = 14	
Hepatite B, n / N (%)				0,031¹
Curada	5 / 55 (9,1%)	2 / 41 (4,9%)	3 / 14 (21,4%)	
Imune vacinação	49 / 55 (89,1%)	39 / 41 (95,1%)	10 / 14 (71,4%)	
Suscetível	1 / 55 (1,8%)	0 / 41 (0,0%)	1 / 14 (7,1%)	
HAS, n / N (%)	8 / 55 (14,5%)	4 / 41 (9,8%)	4 / 14 (28,6%)	0,181 ¹
DM, n / N (%)	5 / 55 (9,1%)	2 / 41 (4,9%)	3 / 14 (21,4%)	0,098 ¹
DLP, n / N (%)	14 / 55 (25,5%)	7 / 41 (17,1%)	7 / 14 (50,0%)	0,029¹
Outras Medicações Nefrotóxicas ³ , n / N (%)	30 / 55 (54,5%)	20 / 41 (48,8%)	10 / 14 (71,4%)	0,142 ²
Tabagismo, n / N (%)	17 / 55 (30,9%)	11 / 41 (26,8%)	6 / 14 (42,9%)	0,322 ¹
Etilismo, n / N (%)	23 / 55 (41,8%)	15 / 41 (36,6%)	8 / 14 (57,1%)	0,178 ²
Outras comorbidades ⁴ , n / N (%)	14 / 55 (25,5%)	9 / 41 (22,0%)	5 / 14 (35,7%)	0,313 ¹
Doença Psiquiátrica ⁵ , n / N (%)	8 / 55 (14,5%)	4 / 41 (9,8%)	4 / 14 (28,6%)	0,181 ¹

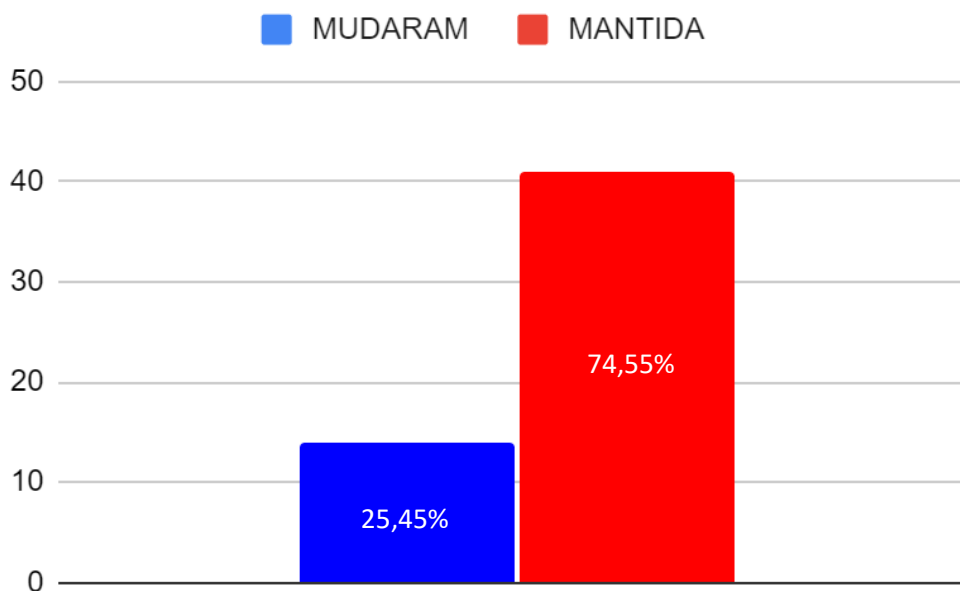
¹Teste exato de Fisher

²Teste qui-quadrado de independência

Legenda: n – Frequência absoluta. N – Dados válidos. % – Percentual. DP – Desvio Padrão. AIQ - Amplitude Interquartil. HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica. DM - Diabetes Mellitus. DLP – Dislipidemia. ³Outras medicações nefrotóxicas - sulfametoxazol/trimetoprim, pentamidina, ganciclovir/valganciclovir, uso de quinolonas, anfotericina B liposomal. ⁴Outras comorbidades – Doença hemorroidária (2), Doença do refluxo gastroesofágico (1), Hiperplasia prostática benigna (2), Doença de Chagas (2), Doença renal crônica (1), Leucemia mieloide crônica (1), hipotireoidismo (1), Neoplasia Intraepitelial cervical (1), Miomatose uterine (1), Osteopenia (1), Osteoporose (1). ⁵Doença psiquiátrica – Transtorno de ansiedade (6), Transtorno depressivo (1), Transtorno bipolar (1) e Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (1).

Em relação ao status de decisão de manutenção ou não da TARV no grupo avaliado, foi observada uma prevalência de TARV mantida em 74,55% (N=41). Entre aqueles que tiveram a necessidade de troca de TARV foi encontrada uma porcentagem de 25,45% (N=14) entre a amostra analisada (Figura 2).

Figura 3. Desfecho primário TARV (porcentagem de pacientes que mudaram ou mantiveram a TARV após análise pela cistatina C)



Fonte: autoria própria.

4- DISCUSSÃO:

Os dados coletados mostram uma enorme contribuição do uso da cistatina C sérica em pacientes que apresentam alteração do clearance de creatinina na tomada de decisão para troca de TARV. Através da utilização do clearance de cistatina C é possível apresentar maior exatidão sobre modificação da medicação do paciente. Foi possível observar que tivemos uma taxa de 74,55% de TARV mantida quando considerado a realização de cistatina C sérica (figura 2). Por sua vez, foi possível realizar uma troca com exatidão em aproximadamente 25% do grupo quando detectada disfunção renal. Tal informação vai ao encontro com outros estudos realizados como no Japão, Estados Unidos e Espanha (YOSHINO et al, 2017, PEREZ ELIAS et al, 2021, INKER et al, 2012).

A medição da cistatina C sérica como marcador de função renal alternativo pode ser clinicamente valioso para auxílio na tomada de decisão sobre a modificação ou não de esquema antirretroviral nos pacientes que possuem no esquema de tratamento o uso de TDF e DTG. Isso, porque, observamos que a cistatina C sérica não é influenciada pela administração de DTG (YOSHINO et al, 2017).

Um estudo anterior mostrou que a cistatina C e a taxa de filtração glomerular pela cistatina C eram clinicamente valiosas em pacientes com HIV (YOSHINO et al, 2018). Também sugeriram, que os níveis de creatinina sérica podem subestimar a TFG em pacientes com HIV e que a cistatina C sérica era mais valiosa no cenário clínico. Tendo em vista isso, foi possível observar em nosso estudo que os pacientes que realizaram o exame de cistatina C como marcador complementar da função renal tiveram maior segurança na decisão clínica do médico. Além disso, o grupo que apresentou piora no valor da creatinina sérica ocorreu de maneira mais rápida, dado em meses, comparado ao grupo que teve TARV mantida sendo uma média de 7,3 meses no grupo com mudança de medicação comparada há 8,5 meses no grupo com medicação mantida, onde não foi observado significância estatística. Entretanto, podemos inferir que pacientes que evoluem com disfunção renal ocorrem de maneira precoce provocada pelo TDF.

É fato que as alterações relacionadas a elevação transitória do DTG quando administrado ocorre principalmente nas primeiras 2 ou 3 semanas de tratamento e não é progressiva (YOSHINO et al, 2017). Contudo, podemos observar que na amostra estudada os pacientes demoraram mais tempo para apresentarem elevação da creatinina sérica e, conseqüentemente, redução do Clcr sendo representada por uma média aproximada de 8,2 meses. Dessa forma, sabemos, que a taxa de filtração glomerular pela creatinina sérica sofre inúmeras interferências de outros agentes externos como uso concomitante de drogas nefrotóxicas, estado nutricional, idade, peso, sexo, presença de comorbidades entre outros (YUKAWA, 2008). Essas alterações podem contribuir muitas das vezes como fator distrator na hora de tomada de decisão clínica. A discussão apresentada é que diante de casos que possam gerar dúvidas sobre uma troca antecipada da medicação devido apenas ser baseado na TFG pela creatinina, fazer uso de outras ferramentas nos garante que o paciente tenha uma TARV com alta eficácia conforme preconizado pelo ministério da saúde (BRASIL, 2023).

Atualmente, no Hospital Universitário de Brasília, não dispomos da realização de cistatina C sérica pelo laboratório por indisponibilidade de insumo, o que se torna um

desafio para coleta de dados de muitos pacientes, vez que muitos possuem um perfil socioeconômico de maior fragilidade. Portanto, os dados apresentados podem apresentar algum viés de acesso ao biomarcador. Dessa maneira, o estudo oferece dados que corroboram para discussões futuras sobre a implementação deste exame em nossa rede em pacientes que tenham o perfil apontado.

De acordo com Inker et al (2008) fatores como CV detectável podem alterar o valor da cistatina C. Portanto, é importante que sejam estabelecidos critérios quanto ao perfil do paciente que realizará a coleta do exame para reduzir fatores que possam diminuir a precisão do mesmo. Sendo assim, o perfil do paciente que usará desse cálculo de taxa de filtração pela cistatina C envolve, por exemplo, possuir carga viral HIV indetectável.

Em relação a idade foi observado um perfil semelhante com outros trabalhos publicados em que a mediana de idade encontrada foi 40,0 anos comparada a 43,5 anos em um estudo no Japão (YUKAWA et al, 2018).

Consistente com muitos relatos na literatura, nosso estudo encontrou em relação à orientação sexual uma prevalência de 74,54% (41/45) se declararam como HSH (tabela 1) em relação ao estudo proposto (YUKAYA et al, 2018). Em parâmetros gerais sobre prevalência global quanto ao número de pacientes com diagnóstico pelo vírus HIV, observamos predomínio de heterossexuais (KNAUTH et al, 2020).

O estudo identificou que a maior porcentagem de pacientes portadores de comorbidades foi presente no grupo que tiveram a TARV modificada. Entre estas, a dislipidemia apresentou maior taxa sendo 50% comparado ao grupo TARV mantida com 17,1%. Este dado é compatível com estudos já publicados previamente, apontando uma prevalência de 47% de DLP (YUKAWA et al, 2018).

Em relação a contagem de células T CD4 o estudo identificou uma mediana de 744 células/ mm³ sendo o menor valor igual a 145 células/ mm³. Em outros estudos avaliados, os pacientes apresentaram uma mediana de 507 células/ mm³ (YUKAYA et al, 2018). Isso mostra que os pacientes possuem acompanhamento regular bem como boa resposta terapêutica tendo em vista carga viral indetectável e uma contagem de células T CD4 dentro da normalidade.

Além disso, a população estudada possuía 49% de prevalência de comorbidades analisadas. Não podemos excluir a possibilidade da influência de outras medicações na alteração da função renal. A própria cistatina C sérica é utilizada por muitos profissionais como marcador precoce de lesão renal para pacientes que não vivem com HIV (HIKASA et al, 2017). Ou seja, ela consegue garantir maior exatidão nas discussões sobre diminuição da TFG associadas a outras patologias de maneira antecipada.

Nosso estudo identificou que os pacientes com esquema de TARV modificada possuíam maior tempo de uso de TDF, sendo uma mediana em anos de 5,0 (4,0 – 5,8) comparada à 4,0 (3,0 – 5,0) do grupo com esquema mantido não sendo observada significância estatística. Contudo, em linhas gerais oferece uma análise que o tempo da droga possa estar relacionado a redução progressiva da TFG.

Algumas dificuldades foram encontradas ao longo do trabalho e que estudos prospectivos podem melhorar tal investigação. As informações no prontuário sobre uso de medicações prévias, principalmente, nefrotóxicas, não estavam presentes em todos ou bem descritas nos prontuários avaliados, muito menos informações sobre tempo de uso e quando foi utilizado. É importante ressaltar que o acompanhamento no HUB ocorre de maneira horizontal e grande parte de seus pacientes conseguem manter seguimento regular. Entretanto, algumas informações são perdidas já que as consultas acontecem em média de 6/6 meses. Assim, sugerimos que seria interessante uma padronização tanto no preenchimento quanto no arquivamento desses prontuários junto ao ambulatório.

5- CONCLUSÃO:

Este estudo investigou o percentual de pacientes com disfunção renal pelo clearance de creatinina em que foi evitada a troca antecipada de terapia antirretroviral após avaliação do clearance pela cistatina C nos pacientes que vivem com HIV no ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Foi observado que foi evitada a troca antecipada de TARV em 74,55% dos pacientes avaliados. E, foi realizada uma troca com maior exatidão em 25,45%. Foram observados fatores relacionados com a troca da medicação como idade, CLCR, DLP. Tais dados corroboram com outros estudos prévios em que foi discutida mesma temática.

Sabemos que a TFG pode variar ao longo do tempo por envolver inúmeros fatores do organismo de cada indivíduo como discutido aqui e que utilizar de ferramentas que possam melhorar o cuidado prestado ao paciente na sua terapêutica se mostram de suma importância.

O estudo permitiu identificar o perfil dos pacientes do ambulatório de Infectologia do HUB trazendo informações relevantes sobre dados epidemiológicos, histórico de infecções oportunistas, comorbidades e monitoramento de cuidado em relação a carga viral.

Dessa forma, o estudo fornece informações importantes para auxiliar na discussão e desenvolvimento de estratégias que melhorem o cuidado oferecido pelo SUS em nosso serviço. Além disso, possibilita conhecer e direcionar recursos do ponto de vista técnico para perfis que realmente necessitem de tal exame. Isso tudo envolve um adequado gerenciamento de recursos públicos, otimização de fluxos de solicitação de exames, identificação precoce de disfunções renais e ajuste terapêutico no momento adequado para cada paciente. Assim, diante da coleta e análise de dados estabelecemos um fluxograma que poderá definir em quais pacientes deve ocorrer a solicitação da cistatina C sérica (anexo V).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: manual de bolso. **Ministério da Saúde**: Brasília: 2008.

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 Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. **Ministério da Saúde**: Brasília: 2023.

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 Hepatite C e Coinfecções. **Ministério da Saúde**: Brasília :2019.

CASADO, J. et al. Evaluation of kidney function in HIV -infected patients receiving an antiretroviral regimen containing one or two inhibitors of the tubular secretion of creatinine. **HIV Medicine**, v. 20, n. 10, p. 648–656, nov. 2019.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 261–267, jun. 2011.

HIKASA, S. et al. Utility of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in patients receiving combination antiretroviral therapy including dolutegravir. **Infectious Diseases**, v. 50, n. 1, p. 77–79, 2 jan. 2018.

INKER, L. A. et al. Performance of Creatinine and Cystatin C GFR Estimating Equations in an HIV-Positive Population on Antiretrovirals. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 61, n. 3, p. 302–309, 1 nov. 2012.

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: Mechanism of effect of dolutegravir on renal function. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 990–996, abr. 2013.

LU, L. et al. Comparison of Renal Function Biomarkers of Serum Creatinine and Cystatin C in HIV-Infected People on Dolutegravir-Containing Therapy. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 15, p. 1695–1706, abr. 2022.

LEE, Seung Won *et al.* Methods for testing statistical differences between groups in medical research: Statistical standard and guideline of life cycle committee. **Life Cycle**, vol. 2, 2022.

LUCAS, G. et al. Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals: Estimated GFR and clinical events in HIV infection. **HIV Medicine**, v. 15, n. 2, p. 116–123, fev. 2014.

MAUSS, S. et al. Cystatin C as a Marker of Renal Function is Affected by HIV Replication Leading to an Underestimation of Kidney Function in HIV Patients. **Antiviral Therapy**, v. 13, n. 8, p. 1091–1095, nov. 2008.

NUNES, E. P. Terapia antirretroviral e função renal. **Rev Educação Médica Continuada**, v. 2, 2016.

OTI, Eric U; OLUSOLA, Michael O; ESEMOKUMO, Perewarebo A. Statistical analysis of the median test and the mann-whitney u test. **International Journal of Advanced Academic Research**, vol. 7, no. 9, p. 44–51, 2021.

PALICH, R. et al. Plasma cystatin C as a marker for estimated glomerular filtration rate assessmen24, n. 3, p. 199–205, mar. 2018. t in HIV-1-infected patients treated with dolutegravir-based ART. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 7, p. 1935–1939, 1 jul. 2018.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2023. Available at: <https://www.R-project.org/>.

SOUZA, Rafael Rodrigues de; TOEBE, Marcos; MELLO, Anderson Chuquel; BITTENCOURT, Karina Chertok. Sample size and shapiro-wilk test: An analysis for soybean grain yield. **European Journal of Agronomy**, vol. 142, p. 126666, 2023.

PEREZ ELIAS, M. J. et al. Dynamics of creatinine estimated glomerular filtration rate using one or more antiretrovirals that inhibit creatinine tubular secretion. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 4, p. 1046–1050, 12 mar. 2021.

TURHAN, Nihan Sölpük. Karl pearson's chi-square tests. **Educational Research and Reviews**, vol. 16, no. 9, p. 575–580, 2020.

YOSHINO, Y. et al. Short Communication: The Clinical Value of Cystatin C as a Marker of Renal Function in HIV Patients Receiving Dolutegravir. **AIDS Research and Human**

Retroviruses, v. 33, n. 11, p. 1080–1082, nov. 2017.

YUKAWA, S. et al. Clinical benefits of using inulin clearance and cystatin C for determining glomerular filtration rate in HIV-1-infected individuals treated with dolutegravir. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 24, n. 3, p. 199–205, mar. 2018.

Anexo I - Formulário 1 - Padronização das variáveis avaliadas através de análise de prontuários

1. Registro do paciente: _____
2. Sexo biológico:
 - a. Masculino ()
 - b. Feminino ()
3. Data de nascimento: ___/___/___
4. Idade em anos: ____
5. Orientação sexual:
 - a. Heterossexual ()
 - b. Homossexual/gay/lésbica ()
 - c. Bissexual ()
 - d. Outro: _____
6. Ano de diagnóstico HIV: _____
7. Esquema de TARV: _____
8. Genotipagem prévia:
 - a. Sim ()
 - b. Não ()
9. Última carga viral HIV (cópias): _____
10. Última contagem de células T CD4: _____ células/ mm³
11. SIDA ao diagnóstico:
 - a. Sim (). Qual: _____
 - b. Não ()
12. Comorbidades:
 - a. Nenhuma ()
 - b. Hipertensão arterial sistêmica -HAS ()

c. Diabetes Mellitus - DM ()

d. Dislipidemia - DLP ()

e. Outras: _____

13. Hepatite B (Presença de HBsAG)

a. Sim ()

b. Não ()

14. Hepatite C

a. Sim ()

b. Não ()

15. Histórico de tabagismo

a. Sim ()

b. Não ()

16. Histórico de etilismo

a. Sim ()

b. Não ()

17. Transtorno psiquiátricos

a. Transtorno depressivo ()

b. Transtorno de ansiedade generalizada ()

c. Transtorno bipolar ()

d. Outros: _____

18. Medicações de uso contínuo:

a. Anti-hipertensivo () Quais: _____

b. Hipolipemiante () Quais: _____

c. Antidepressivo () Quais: _____

d. Repositores hormonais () Quais: _____

e. Hipoglicemiantes () Quais: _____

f. Suplementos () Quais: _____

g. Outros: _____

19. Creatinina sérica no início do tratamento: _____ ml/min/1.73m²

20. Creatinina sérica no momento solicitação cistatina C: _____ ml/min/1.73m²

21. Clearance de creatinina no início do tratamento: _____ mL/min/1.73 m²

22. Clearance de creatinina no momento da dosagem da cistatina C: _____
mL/min/1.73 m²

23. Clearance da cistatina C: _____ ml/min/1.73m²

24. Medicções nefrotóxicas utilizadas em algum momento concomitante à TARV
registradas em prontuário:

a. Sim () Qual: _____ Quando: _____ Tempo: _____

b. Não ()

25. TARV mantida?

a. Sim ()

b. Não (). Se não. Qual esquema foi prescrito? _____

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE***

Convidamos o(a) senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa **“O impacto da utilização da cistatina C na manutenção do esquema de terapia antirretroviral em pacientes com HIV do Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB)”**, sob a responsabilidade do pesquisador **Wanderson Sant’ Ana de Almeida**. O projeto *pretende avaliar se o uso da dosagem sérica de cistatina C nos pacientes atendidos no Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) influenciou na suspensão do tenofovir nos pacientes que apresentavam alterações da taxa de filtração glomerular quando dosada pelo clearance de creatinina (CICr). E, assim, obter informações do perfil dos pacientes, averiguando se a cistatina C reduz a necessidade de troca da medicação e outros fatores que interfiram nos resultados do tratamento. Com isso, a pesquisa fornecerá, informações para a instituição que visam melhorar a qualidade do acompanhamento.*

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seus dados pessoais não serão divulgados, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação se dará por meio do consentimento para a obtenção de dados do seu prontuário e sistemas de laboratório exclusivamente pela equipe de pesquisa com capacitação em Boas Práticas em Pesquisa. A pesquisa não interferirá no seu atendimento, que continuará conforme a rotina já estabelecida e não acarretará em outras intervenções além daquelas já incluídas em sua rotina de atendimento e tratamento. Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para *a obtenção de mais conhecimentos sobre pessoas com a sua situação de saúde no Distrito Federal*. Frisamos que os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa estão relacionados a exposição de dados, porém, para mitigar esse risco, a equipe de pesquisa será rigorosamente selecionada, necessitará certificação em Boas Práticas em Pesquisa e manterá as informações em banco de dados institucional de acesso restrito.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a participar se qualquer questão que lhe trouxer constrangimento, e poderá desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a) ou seu tratamento. Destacamos que sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na *Universidade de Brasília/Hospital Universitário de Brasília* podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: **Wanderson Sant’ Ana de Almeida**, no Hospital Universitário de Brasília no **telefone**

(62) 9 9944-5290, disponível inclusive para ligação a cobrar. *O contato também pode ser pelo e-mail wanderson.almeida@ebserh.gov.br.*

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com você.

Nome e assinatura do Participante de
Pesquisa

Nome e assinatura do Pesquisador
Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

Anexo III – Pedido de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

PEDIDO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, **Wanderson Sant’ Ana de Almeida**, pesquisador responsável pela pesquisa intitulada **“O impacto da utilização da cistatina C na manutenção do esquema de terapia antirretroviral em pacientes com HIV do Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB)”**, declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas na **Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares** do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Diante disso, solicito a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para execução da pesquisa junto ao grupo de pacientes que estiverem com o status, durante a coleta de dados, de: 1) pacientes que foram a óbito ou 2) pacientes que interromperam o acompanhamento junto ao Ambulatório de Infectologia do HUB/UnB, passaram a ser atendidos em outra unidade e para os quais não há mais dados de contato atualizados que permitam o convite.

Frisa-se que, como tais pacientes não estarão mais presentes no hospital no momento da pesquisa e não há contato telefônico ou e-mail para comunicação, fica inviabilizada a coleta de TCLE. Ademais, justifica-se a dispensa nestes dois casos uma vez que os dados individuais não serão expostos, mantendo-se o sigilo dos pacientes em todas as publicações científicas resultantes da pesquisa, minimizando ao máximo os riscos de quaisquer prejuízos relacionados à perda de privacidade dos pacientes avaliados.

Por outro lado, para os pacientes que seguem em acompanhamento no ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) ou que, ainda que em acompanhamento por outra unidade de saúde, estiverem com os dados atualizados para contato, será oferecido TCLE com todas as orientações conforme o item “IV – do processo de Consentimento Livre e Esclarecido” da Resolução CNS 466/2012.

Ademais, ciente de que todos os dados serão tratados apenas por profissionais envolvidos na pesquisa sendo que todos eles possuem Certificado de “Boas práticas clínicas em pesquisa científica” e de que os dados serão coletados apenas na unidade de CCIH do Hospital Universitário de Brasília, por meio de redes protegidas com AGHUX, E-mail institucional, conta Office e Forms fornecidos pela empresa EBSERH, sendo imprescindível o login institucional “@ebserh.gov.br”, com as respectivas credenciais do pesquisador, assumo, mediante este Termo, o compromisso de, ao utilizar dados e/ou informações coletadas no prontuário eletrônico, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos dados de forma a proteger os participantes da pesquisa.

Brasília, 20 de dezembro de 2023

Wanderson Sant’ Ana de Almeida

CRM DF 28.229/ CPF: 042.938.641-99

Anexo IV – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O impacto da utilização da cistatina C na manutenção do esquema de terapia antirretroviral em pacientes com HIV do Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB)

Pesquisador: WANDERSON SANT ANA DE ALMEIDA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75508823.8.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

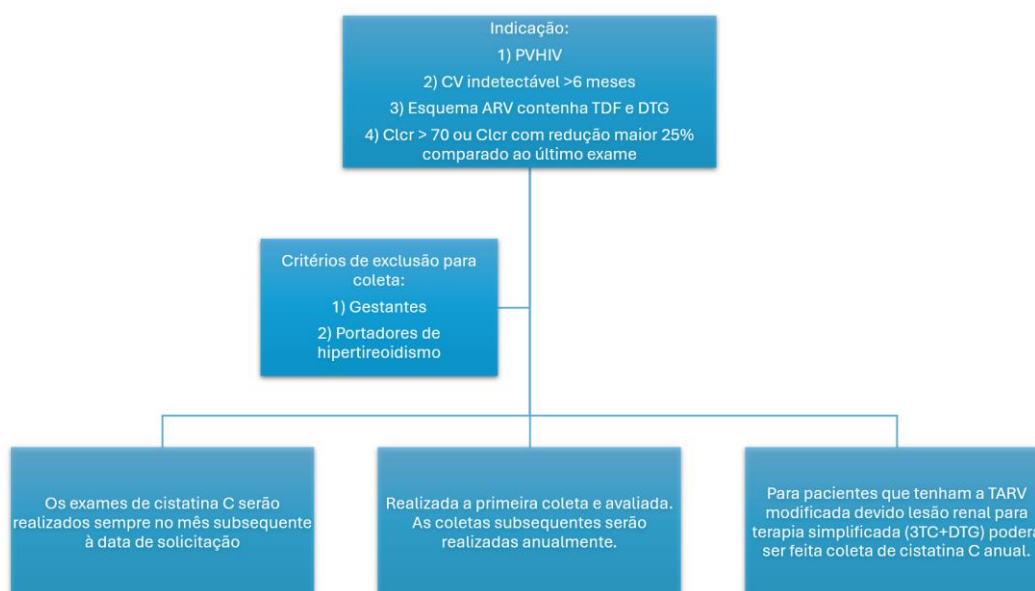
Número do Parecer: 6.634.920

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 31/01/2024 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado. OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos incisos II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Anexo V – Fluxograma solicitação cistatina C dos PVHIV do ambulatório de Infectologia do HUB

- 1) Critérios para solicitação de cistatina C sérica:
 - a. Ser PVHIV
 - b. Ter carga viral indetectável > 6 meses
 - c. Esquema ARV contenha TDF e DTG
 - d. Não ser gestante
 - e. Não possuir hipertireidismo
 - f. Ter Clcr < 70 mL/min./1,73m² OU redução do Clcr comparado ao exame anterior >25%
- 2) Caso o paciente preencha os critérios será feita solicitação de Cistatina C pelo médico para realização no laboratório;
- 3) Uma vez coletado o exame e avaliado, as coletas subsequentes serão feitas anualmente (1xano);
- 4) Os exames de cistatina C serão realizados sempre no mês subsequente à data de solicitação. A coleta acontecerá na primeira quinzena do mês a fim de facilitar a logística do laboratório;
- 5) Para situações que não estejam inclusas nos grupos pré-definidos discutir com chefe/staff de cada ambulatório.



Fluxograma solicitação cistatina C.

Fonte: Autoria própria.