

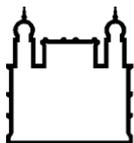
Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO RENAL EM  
PACIENTES COM HIV/AIDS**

**DIANA MARISA BARROS DA SILVA**

Teresina – PI  
Novembro – 2015



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***DIANA MARISA BARROS DA SILVA***

Prevalência e Fatores Associados à Disfunção Renal em Pacientes com HIV/AIDS

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical em Novembro de 2015.

Orientador (es): Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa – Orientador  
Prof. Dra. Liline Maria Soares Martins – co-orientadora

Teresina – PI  
Novembro – 2015

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

S586 Silva, Diana Marisa Barros da

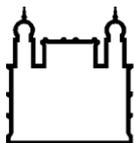
Prevalência e fatores associados à disfunção renal em pacientes com HIV/AIDS / Diana Marisa Barros da Silva. – Teresina, 2015.  
xx, 93 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.

Bibliografia: f. 84-93

1. HIV. 2. AIDS. 3. TFGe. 4. TARV. 5. Linfócitos TCD4. I. Título.

CDD 616.9792



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

*Diana Marisa Barros da Silva*

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO RENAL EM  
PACIENTES COM HIV/AIDS**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa**  
**Prof. Dra. Liliane Maria Soares Martins**

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio - IDTNP**

**Prof. Dr. Avelar Alves da Silva – UFPI/FACID**

**Prof. Dr. Givaldo Victor Ribeiro do Nascimento – UESPI/FACID/NOVAFAPI**

Teresina, 18 de Novembro de 2015.

## **Dedicatória**

Ao meu pai Amarantino, exemplo de fortaleza, de amizade, “um homem de sonhos”, que sempre acreditou nos meus e me ensinou que a paciência, a confiança, a dedicação, a perseverança no estudo são virtudes importantes na vida. Obrigada Pai, por acreditar em mim e por tanto empenho na minha formação. Amor eterno por você.

Ao Carlos, Gabriel e Cília, que silenciosamente e resignadamente torceram por mim. Tantos momentos ausentes se fizeram necessários. Mais sei que a torcida foi grande. Amo vocês.

## **Agradecimentos**

Ao meu Deus, bom e misericordioso, toda honra e toda glória, fonte de luz, fortaleza e sabedoria, que me carregou quando faltaram forças, que me deu saúde e muita fé para o término dessa tese. Obrigada, Deus.

Ao Prof Dr Filipe Aníbal Carvalho Costa, meu orientador, um ser humano especial, tamanha é sua dedicação e sabedoria. Obrigada professor por me ensinar os primeiros passos da carreira acadêmica com tanta tranquilidade e sapiência.

À Prof Dra Liline Maria Soares Martins, minha co-orientadora, pelo apoio e orientação fundamental para realização desta tese. Tantas foram as dúvidas, e sempre com paciência e dedicação me ajudou. Obrigada.

À Prof Dra Maria do Amparo Salmito, uma pessoa iluminada, que graças à Deus tive o prazer de conhecer e conviver. Obrigada professora pelo apoio, pelas palavras de incentivo, por acreditar e lutar por nossa causa e nos incentivar a seguir a carreira acadêmica.

Ao Prof Dr Kelsen Dantas Eulálio, pela orientação e conhecimentos transmitidos, pela amizade e disponibilidade em todos os momentos.

Ao Prof Dr Avelar Alves da Silva, um incentivador de todas as minhas conquistas. Um professor de profundo conhecimento científico. Obrigada pelo encorajamento, paciência, dedicação e pela disponibilidade e prontidão em ajudar-me todos os momentos.

Ao Prof Dr Wladimir Costa Silva do Laboratório de Biologia Molecular pelos conhecimentos transmitidos.

Aos Professores Doutores do curso de mestrado pela dedicação, entusiasmo e incentivo.

Ao Prof. Dr. José Adail Fonseca de Castro (*in memoriam*), pelo grande professor que foi e por me incentivar na carreira acadêmica.

À Prof Dra Maria Edileuza Soares Moura, pelo entusiasmo, pela motivação nos momentos difíceis e por tantas sugestões apontadas nas etapas do estudo.

Aos colegas do mestrado pela boa convivência e ajuda coletiva. Obrigada pelo apoio de vocês nos momentos difíceis.

À Dra Miranizia Gonçalves Honório, médica iluminada por Deus e grande amiga. Obrigada doutora pela ajuda incondicional, pelas palavras de força, apoio e carinho. Sua ajuda foi fundamental nessa tese.

À Dra Maria das Dores Rocha Rodrigues, uma amiga especial. Obrigada pela ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

Aos médicos do ambulatório do IDTNP: Antônio Pessoa Júnior, Antônia Belo Ferreira, Norma Cely Salmito Cavalcanti, Geórgia Agostinho pela grande ajuda em encaminhar seus pacientes para participarem da pesquisa.

Aos funcionários do IDTNP, em especial Dona Dalva, seu Chiquinho, Francisca Pereira pela grande ajuda na coleta dos exames dos pacientes.

À Saara Barros do Nascimento pela ajuda e disponibilidade nos momentos difíceis da tese.

Ao meu Pai, Amarantino Barros da Silva, pelo apoio e entusiasmo pelo estudo.

À minha mãe, Maria das Graças Barros Assunção, que sempre acreditou nas minhas conquistas, me incentivando e na torcida por mim.

Ao meu esposo, Carlos Alberto Furtado Fontes pela ajuda, companheirismo, encorajamento e grande paciência nesses dois longos anos.

Aos meus filhos, Gabriel Barros Furtado Fontes e Cilia Maria Barros Furtado Fontes pelos sorrisos, beijos e abraços apertados no final do dia. Obrigada meus amores por tanto carinho, mesmo quando não dei atenção devida à vocês.

Aos irmãos, Diana Helena Barros da Silva e Amarantino Barros da Silva Filho, pela força e entusiasmo constantes.

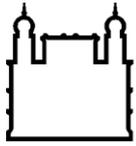
Aos amigos, que ficaram na torcida e sempre me dando força para continuar.

Aos pacientes, pela aceitação em participar do trabalho e grande contribuição à pesquisa científica.

Enfim, a todos que de forma direta ou indireta me ajudaram nessa grande conquista.

“Porque onde está o teu coração,  
aí também estará o teu tesouro.”

Mt 6:21 São Mateus



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Prevalência e Fatores Associados à Disfunção Renal em Pacientes com HIV/AIDS

### RESUMO

**Introdução.** Com a utilização em larga escala da terapia antirretroviral combinada em pacientes com HIV/AIDS, tem se observado um aumento da frequência de doenças crônicas e degenerativas, como a insuficiência renal crônica, nesta população. Algumas drogas utilizadas, como o tenofovir, assim como lesões atribuídas à própria infecção são potencialmente nefrotóxicas. **Objetivos.** O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência e os fatores associados às alterações renais em pacientes portadores de HIV/AIDS atendidos em um serviço de referência em Teresina, Piauí. **Materiais e Métodos.** Foi realizado um estudo do tipo transversal, em pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS atendidos no ambulatório do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella. Calculou-se uma amostra aleatória de 109 indivíduos, considerando-se uma frequência esperada de alterações renais de 5%, erro de 4% e nível de confiança de 95%. A coleta de dados se deu de março a julho de 2015. Além de exames de rotina, foram realizados exames mais específicos e sensíveis para avaliar a função renal: microalbuminúria na urina isolada,  $\beta_2$ -microglobulina na urina e fósforo sérico. **Resultados.** Observou-se que 9,2% dos pacientes apresentaram disfunção renal com TFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 28,4% dos pacientes tinham alterações renais, definidas por TFG<sub>e</sub> < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A frequência de pacientes com níveis alterados de microalbuminúria na urina isolada foi de 21,1% (23/109). A presença de níveis alterados de fósforo sérico foi observada em 40,4% (44/109) e níveis anormais de  $\beta_2$ -microglobulina foram observados em 24,8% dos pacientes (27/109). Alteração na concentração de  $\beta_2$ -microglobulina na urina foi associada ao sexo masculino (31,8%), à idade > 60 anos (58,3%) e ao uso do tenofovir (39,4%). Os pacientes com TFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e os pacientes hipertensos e diabéticos tinham uma média de tempo maior de uso

de TARV. Não observamos correlação entre a contagem de linfócitos TCD4 e a taxa de filtração glomerular. **Conclusões.** Marcadores como a microalbuminúria na urina isolada e a  $\beta_2$ -microglobulina na urina tem relevância na identificação precoce de pacientes com disfunção renal incipiente.

**Palavras-chave:** HIV, AIDS, TFGe, TARV, linfócitos TCD4.

## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Diana Marisa Barros da Silva

### INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Prevalence and Factors Associated with Renal Dysfunction in Patients with HIV / AIDS

#### ABSTRACT

**Introduction.** With the large-scale use of antiretroviral combination therapy in patients with HIV / AIDS, we have observed an increased frequency of chronic and degenerative diseases such as chronic renal failure in this population. Some drugs used, such as tenofovir, as well as lesions attributed to infection itself, are potentially nephrotoxic. **Goals.** This study aims to evaluate the prevalence and factors associated with kidney abnormalities in patients with HIV / AIDS treated at a reference service in Teresina, Piauí. **Materials and methods.** One cross-sectional study was conducted in patients with HIV / AIDS treated at the outpatient clinic of the Institute of Tropical Diseases Natan Portella. We calculated a random sample of 109 subjects, considering an expected frequency of kidney abnormalities of 5%, 4% error and reliability level of 95% .The data collection took place from March to July 2015. In addition to routine tests, more specific and sensitive tests were performed in order to assess the renal function: isolated microalbuminuria in urine,  $\beta$ 2 microglobulin in urine and serum phosphorus. **Results.** We observed that 9.2% of patients had renal dysfunction with  $eGFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  and 28.4% of patients had mild, mild to moderate or severe kidney abnormalities defined by  $eGFR < 90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . The frequency of patients with altered levels of microalbuminuria isolated in urine was 21.1% (23/109). The presence of altered levels of serum phosphorus was observed in 40.4% (44/109) and abnormal levels of  $\beta$ 2-microglobulin were observed in 24.8% of patients (27/109). Changes in the concentration of  $\beta$ 2-microglobulin in urine was associated with male (31.8%), age > 60 years (58.3%) and the use of tenofovir

(39.4%). Patients with eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> and hypertensive and diabetic patients had a longer usage of ART. There was no correlation between CD4 lymphocyte count and glomerular filtration rate. **Conclusions.** Markers as microalbuminuria isolated in urine and  $\beta_2$ -microglobulin in urine are relevance to the early identification of patients with incipient renal dysfunction. Early diagnosis of renal disease in patients with HIV and identification of risk factors is critical to prevent the progression of kidney damage and to the institution of the appropriate treatment.

**KEYWORDS:** HIV, AIDS, eGFR, ART, CD4 lymphocytes.

## SUMÁRIO

<b>Resumo</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>xi</b>
<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>xvi</b>
<b>Lista e Quadros e Tabelas</b> .....	<b>xvii</b>
<b>Lista de Siglas e Abreviaturas</b> .....	<b>xviii</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1 Aspectos históricos – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida .....	1
1.2 Dados epidemiológicos de infecção pelo HIV e AIDS .....	2
1.3 Diagnóstico de infecção pelo HIV .....	4
1.4 Tipos de doença renal em pacientes infectados pelo HIV.....	6
1.5 Doenças renais mais comuns nos pacientes com infecção pelo HIV .....	7
1.5.1 Nefropatias glomerulares e vasculares.....	7
1.5.1.1 Nefropatia associada ao HIV .....	7
1.5.1.2 Glomerulonefrite mediada por imunocomplexos .....	8
1.5.1.3 Nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva.....	10
1.5.1.4 Microangiopatia trombótica.....	10
1.5.1.5 Hipertensão maligna.....	11
1.5.2 Nefropatias tubular e intersticial.....	11
1.5.2.1 Necrose tubular aguda .....	11
1.5.2.2 Nefropatia tubular induzida por drogas.....	11
1.5.2.3 Nefropatia obstrutiva intra-renal induzida por cristal.....	13
1.5.2.4 Nefrite intersticial imunoalérgica.....	14
1.5.2.5 Rabdomiólise.....	14
1.5.3 Insuficiência renal aguda .....	14
1.5.4 Doença renal crônica .....	15
1.6 Conceito de doença renal crônica.....	16
1.7 Epidemiologia da doença renal crônica.....	18
1.8 Fatores de risco para doença renal crônica .....	19
1.9 Ônus da doença renal crônica – situação mundial e no Brasil.....	24
1.10 Doença renal crônica no paciente com HIV .....	26
1.11 Avaliação da função renal em pacientes com HIV .....	29

1.12 Justificativa.....	35
<b>2 Objetivos .....</b>	<b>37</b>
2.1 Objetivo geral .....	37
2.2 Objetivos específicos .....	37
<b>3 Material e métodos.....</b>	<b>38</b>
3.1 Desenho do estudo e aspectos éticos.....	38
3.2 Local do estudo.....	38
3.3 Seleção da amostra .....	38
3.3.1 Critérios de inclusão .....	38
3.3.2 Critérios de exclusão .....	39
3.4 Coleta de dados .....	39
3.5 Exames laboratoriais.....	40
3.5.1 Exames gerais .....	40
3.5.2 Exames laboratoriais para avaliação de função renal.....	40
3.6 Definições de conceitos .....	42
3.7 Composição de grupos de comparação e estudo de fatores associados .....	43
3.8 Análises estatísticas.....	44
<b>4 Resultados e discussão.....</b>	<b>45</b>
4.1 Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes estudados .....	45
4.2 Prevalência de alterações renais em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no ambulatório do IDTNP .....	53
4.3 Fatores associados à presença de alterações renais em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no ambulatório do IDTNP .....	55
4.3.1 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por TFG inferior a 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> .....	55
4.3.2 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por TFG inferior a 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> .....	57
4.3.3 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por microalbuminúria .....	59
4.3.4 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por alteração do fósforo sérico .....	62
4.3.5 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por alteração na concentração de $\beta_2$ microglobulina na urina .....	64

4.3.6 Relação entre o tempo de utilização das drogas antirretrovirais e a presença de alterações nos testes de avaliação da função renal.....	67
4.3.7 Estudo de correlação entre a concentração urinária de $\beta_2$ microglobulina, a microalbuminúria e a TFG .....	69
4.3.8 Estudo de correlação entre o grau de imunossupressão e as alterações renais .....	73
<b>5 Perspectivas .....</b>	<b>75</b>
<b>6 Conclusões .....</b>	<b>76</b>
<b>7 Apêndice e/ou anexos.....</b>	<b>77</b>
Apêndice A.....	77
Apêndice B.....	79
Anexo 1 .....	81
<b>8 Referências bibliográficas .....</b>	<b>84</b>

## Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição dos casos de HIV/AIDS pelos municípios.....	47
Figura 2: Frequência cumulativa de CD4 por sexo. . . . .	48
Figura 3: Correlação da TGFe e a microalbuminúria.....	71
Figura 4: Correlação da TGFe e a $\beta_2$ - microglobulina.....	72
Figura 5: Correlação entre a TFG e linfócitos CD4 . . . . .	74

## Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1: Categorias da TFG pelo KDIGO – Guidelines para DRC 2012 .....	43
Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo.....	52
Tabela 2: Prevalência de alterações renais em pacientes com HIV/AIDS - IDTNP ..	54
Tabela 3: Fatores associados à disfunção renal por TGFe < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> em 107 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí .....	57
Tabela 4: Fatores associados à disfunção renal por TGFe < 90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> em 107 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí .....	59
Tabela 5: Fatores associados à disfunção renal por microalbuminúria em 109 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí .....	61
Tabela 6: Fatores associados à disfunção renal por alteração do fósforo em 109 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí .....	64
Tabela 7: Fatores associados à disfunção renal por alteração do $\beta_2$ – microglobulina em 109 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí .....	66
Tabela 8: Correlação da $\beta_2$ – microglobulina com idade > 60 anos, sexo e TDF por regressão logística multivariada .....	67
Tabela 9: Relação Tempo de TARV com alterações nos testes da avaliação da função renal.....	69

## Lista de Siglas e Abreviaturas

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AINH – Antinflamatórios não hormonais

ATV – Atazanavir

BRAs – Bloqueadores do receptor de angiotensina

CG – Equação de *Cockcroft – Gault*

CKD – EPI – Equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CKD – MBD – *Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder*

DM – Diabetes mellitus

DPP – Imunocromatografia de dupla migração

DRC – Doença renal crônica

DRCT – Doença renal crônica em estágio terminal

FDA – *Food and Drug Administration*

GN – Glomerulonefrite

HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz (do inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy*)

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus B

HBV – Vírus da hepatite B

HCV – Vírus da hepatite C

HDL – *High Density Lipoprotein*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HIVAN – Nefropatia associada ao HIV (do inglês, *HIV-associated nephropathy*)

IB – Imunoblot

IBR – Imunoblot rápido

IDTNP – Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella

IECAs- Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IFI – Imunofluorescência indireta

IgA – Imunoglobulina A

IgM – Imunoglobulina M

IPs – Inibidores de protease

IRA – Insuficiência renal aguda

ITRN – Inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KDOQI – *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*

LDL – *Low Density Lipoprotein*

LIA – Imunoensaios em linha (do inglês, *Line Immuno Assay*)

LPV – Lopinavir

LRA – Lesão renal aguda

LV – Leishmaniose visceral

MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

NGAL – *Neutrophil gelatinase-associated lipocalina*

NTA – Necrose tubular aguda

OMS – Organização Mundial de Saúde

RBP – *Retinol-binding protein*

RNA – Ácido ribonucléico

SAOS – Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

SHU – Síndrome Hemolítica Urêmica

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SRA – Síndrome retroviral aguda

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia antirretroviral

TCD4 – Linfócitos T helper CD4+

TDF – Tenofovir disoproxil fumarate

TGF real – Taxa de filtração glomerular real

TGFe – Taxa de filtração glomerular estimada

TRS – Terapia de substituição renal

uPCR – Razão proteína/creatinina na urina

WB – Western blot

$\beta_2$ M –  $\beta_2$  microglobulina

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos históricos – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

A identificação, em 1981, da *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) tornou-se um marco na história da humanidade. A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da AIDS representa fenômeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo (BRITO et al, 2000).

Desde a descrição original em 1981, de casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e sarcoma de *Kaposi* em homens previamente saudáveis que faziam sexo com homens, avanços na compreensão da síndrome de imunodeficiência adquirida foram alcançados. A identificação de um retrovírus citopático em 1983 e o desenvolvimento de um teste sorológico para o diagnóstico do HIV em 1985 serviu de base para o desenvolvimento de melhorias no diagnóstico. Além disso, a terapia foi drasticamente alterada com a introdução de medicamentos antirretrovirais em 1987 e revolucionada por tratamento combinado, conhecido como Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), em 1996 (UPTODATE, 2014). <http://www.uptodate.com/store> (acessado em 15/01/2015).

A AIDS destaca-se entre as enfermidades infecciosas emergentes pela grande magnitude e extensão dos danos causados às populações, e desde sua origem, cada uma de suas características e repercussões têm sido exaustivamente discutida pela comunidade científica e pela sociedade em geral (BRITO et al, 2000).

A introdução da HAART em 1996 e 1997 levou a uma redução bem documentada na mortalidade e risco de doenças definidoras de AIDS. A taxa de mortalidade em toda a Europa diminuiu rapidamente, e dentro de um período de 2 anos da ampla disponibilidade da HAART, o número de mortes foram menos de um quinto das pessoas antes da terapia antirretroviral (MOCROFT et al, 2003).

No final da década de 1990 houve mudanças na história natural da infecção pelo HIV com diminuição substancial da incidência de AIDS e mortalidade. Apesar da diminuição da mortalidade relacionada ao HIV, a mortalidade por outras causas é ainda elevada. Além disso, uma maior longevidade resultou em aumento de

comorbidades crônicas como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, doenças cardíacas, entre outras (JUNG et al, 2004).

Com a introdução da HAART houve redução na mortalidade e melhora na expectativa de vida em pacientes com HIV. No entanto, o aumento da sobrevida está associado com aumento da prevalência de comorbidades, tais como: doenças cardiovasculares, hepáticas e renais (SCARPINO et al., 2013).

## **1.2 Dados epidemiológicos da infecção pelo HIV e da AIDS**

No Brasil, como resultado das profundas desigualdades sociais, a epidemia da infecção pelo HIV revela-se com múltiplas dimensões que ao longo do tempo vem sofrendo profundas transformações em seu perfil epidemiológico. De epidemia inicialmente restrita as metrópoles nacionais, Rio de Janeiro e São Paulo, e marcadamente masculina, que atingia prioritariamente homens com prática sexual homossexual e indivíduos hemofílicos, a doença depara-se hoje, com quadro epidemiológico marcado pelos processos de heterossexualização, da feminização, da interiorização e da pauperização. O aumento da transmissão por contato heterossexual resultou em crescimento dos casos em mulheres, o que vem sendo apontado como o mais importante fenômeno para o atual momento da epidemia (BRITO et al, 2000).

Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil até junho de 2014 foram registrados no país 757. 042 casos da doença. A distribuição proporcional dos casos no Brasil segundo a região mostra uma concentração nas regiões sudeste e sul, correspondendo a 54,4% e 20% do total de casos identificados de 1980 até junho de 2014, respectivamente. As regiões Nordeste, Centro-oeste e Norte correspondem a 14,3%, 5,8% e 5,4% do total dos casos respectivamente. Nos últimos cinco anos , o Brasil tem registrado uma média de 39,7 mil casos anuais de AIDS (BRASIL, 2014).

De 1980 até junho de 2014, foram registrados no Brasil 491. 747 (65%) casos de aids em homens e 265. 251 (35%) em mulheres. As taxas de detecção de aids em homens nos últimos dez anos estão tendendo a se elevar, em 2004 a taxa era de 25,8 casos para cada 100 mil habitantes, passando para 26,9 casos em 2013, representando um aumento de 4,3% . Nas mulheres houve uma tendência significativa de queda nos últimos dez anos passando de 16,4 casos para cada 100

mil habitantes em 2004 para 14,1 casos em 2013, representando uma queda de 14,0% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

A doença do HIV é a maior pandemia da idade moderna e absorve uma quantidade enorme de recursos de saúde. As estimativas de custos do tratamento da infecção pelo HIV surgiram logo após a disponibilidade da HAART. Preditores independentes de custo total em pacientes infectados pelo HIV como a baixa contagem de células TCD4 desempenha um papel relevante no que diz respeito às despesas de saúde, reforçando que o início precoce da terapia antirretroviral pode resultar em uma intervenção de custos (GUARALDI, 2013).

Na década de 1990 a contagem de células TCD4 além de ser um marcador muito sensível da mortalidade por AIDS, tornou-se também um dos principais determinantes do custo dos cuidados de saúde, ou seja, quanto menor a contagem de linfócitos TCD4 maior o custo direto da assistência médica. O custo total da assistência médica é maior em pessoas infectadas pelo HIV do que a população em geral em qualquer faixa etária. Os custos com comorbidades não infecciosas contribui significativamente para esse ônus mais elevado de doentes infectados pelo HIV no contexto de um processo de envelhecimento prematuro produzindo um efeito de antecipação de mais de 20 anos em custos diretos totais (GUARALDI, 2013).

Atualmente a maioria dos pacientes com boa aderência ao tratamento tem uma longa expectativa de vida e aqueles que receberam terapia antirretroviral por pelo menos seis meses e que atingiram uma contagem de linfócitos TCD4 maior que 500 células/mm<sup>3</sup> tem uma mortalidade estimada que é semelhante a da população em geral (LEWDEN et al, 2007).

Pelo menos 3 milhões de vidas têm sido salvos nos Estados Unidos, como resultado direto do atendimento de pacientes com AIDS, com destaques para avanços significativos feitos no tratamento da doença do HIV (GUARALDI, 2013).

Existem hoje 34 milhões de pessoas em todo o mundo com diagnóstico de HIV. Em 2006, 15,5% dos pacientes diagnosticados com HIV tinham 50 anos ou mais. Esta porcentagem dobrou desde 1982. Além disso, 25% dos pacientes com diagnóstico de HIV, independente da idade no momento do diagnóstico, tinham 50 anos ou mais, o que representa um aumento de 17% em 5 anos. Estima-se que mais de 50% da população mundial de HIV terá 50 anos ou mais em 2015 (KEBODEAUX et al, 2013).

### 1.3 Diagnóstico da infecção pelo HIV

O HIV é uma partícula esférica, que mede de 100 a 120 nm de diâmetro, pertencente ao gênero *Lentivirinae* e família *Retroviridae*, apresentando em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica ou núcleo-capsídeo, um capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica. O genoma do HIV inclui três principais genes que codificam as proteínas estruturais e enzimas virais: *gag*, *env* e *pol*. Os testes diagnósticos utilizados classificam-se em imuno-ensaio de triagem primeira (detectam apenas IgG), segunda (antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos derivados de proteínas do HIV), terceira (detecção simultânea de anticorpos anti-HIV IgM e IgG.) e quarta geração (detecta simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV); os testes rápidos que são imunoenaios simples que podem ser realizados em até 30 minutos (imunocromatografia ou fluxo lateral, imunocromatografia de dupla migração – DPP, imunocentrifugação e fase sólida); ensaios complementares (Western blot (WB), Immunoblot (IB) ou imunoenaios em linha (LIA, do inglês *Line Immuno Assay*), incluindo o Immunoblot Rápido (IBR) e imunofluorescência indireta - IFI); diagnóstico por detecção direta (antígeno p24, RNA ou DNA próviral); diagnóstico utilizando sangue seco em papel filtro (BRASIL, 2015).

A AIDS se caracteriza por profunda imunodepressão decorrente da infecção pelo HIV. A definição clínica do início da doença é o aparecimento de infecções oportunistas e/ou neoplasias. Desde 1993, a AIDS também pode ser definida por critério laboratorial da contagem de linfócitos TCD4. A doença cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos (FLANIGAN et al, 2001).

A infecção aguda ocorre nas semanas imediatamente após a infecção pelo HIV, até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão), que costuma ocorrer em torno da quarta semana após infecção. Nesta fase, devido a bilhões de partículas virais que são produzidas diariamente, a viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo é altamente infectante (PEDERSEN et al, 1989).

As manifestações clínicas, quadro denominado síndrome retroviral aguda (SRA), geralmente ocorre entre a primeira e terceira semanas após infecção. Entre

50% a 90% dos indivíduos infectados apresentam SRA. Os principais sinais e sintomas são febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaléia. Podem ocorrer ainda esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão. Alguns pacientes podem desenvolver exantema de curta duração após o início da febre, afetando a face, pescoço e/ou tórax superior, podendo se disseminar para braços, pernas e regiões palmares e plantares. A SRA é autolimitada e a maior parte dos sinais e sintomas desaparece em três a quatro semanas (FLANIGAN et al, 2001).

Na fase de latência clínica, o exame físico costuma ser normal, exceto pela linfadenomegalia, que pode persistir após a fase aguda. Nas alterações laboratoriais, a plaquetopenia é um achado comum. Anemia normocrômica e normocítica, leucopenia leve podem estar presentes. A contagem de linfócitos TCD4 permanece  $> 350$  células/mm<sup>3</sup>. As infecções bacterianas são mais frequentes, destacando-se as infecções respiratórias, tuberculose. Com a progressão da doença, sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaléia, alterações neurológicas, infecções bacterianas e lesões orais como a leucoplasia pilosa, tornam-se mais frequentes, além de herpes-zoster. A candidíase oral é um marcador precoce de imunodepressão grave, e foi associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *P. jirovecii*. (Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos (BRASIL,2013).

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias são definidores de AIDS. Destacam-se entre as infecções oportunistas, a pneumocistose, a neurotoxoplasmose, a tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, a meningite criptocócica e a retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer do colo uterino em mulheres jovens. Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou processos inflamatórios, tais como: miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV. Nessas situações, na maioria das vezes a contagem de células TCD4 é menor que 200 células/mm<sup>3</sup>. (Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Ministério da Saúde. Brasília, 2013. <http://www.aids.gov.br>. Acessado em 20/04/2015).

## 1.4 Tipos de doença renal em pacientes infectados pelo HIV

O espectro da doença renal associada à infecção pelo HIV é amplo, afeta todas as partes do rim, resultando de efeitos diretos do HIV e/ou por outras razões (FOLEFACKKAZEF et al, 2013).

Pacientes com HIV, mesmo após a era da HAART, têm maior risco para insuficiência renal aguda, proteinúria e doença renal crônica quando comparados com a população geral (ESTRELLA et al., 2011). E a extraordinária sobrevida com esta terapia, reduzindo a mortalidade por infecções oportunistas, tem desviado o foco da atenção para comorbidades que afetam a população infectada pelo vírus e que podem causar mortes (PACHECO et al., 2008).

A doença renal no paciente com AIDS pode ter diferentes patogêneses e, portanto, diferentes apresentações clínicas. Contudo, a evolução para a doença renal crônica e a necessidade de terapia renal substitutiva são cada vez mais frequentes (GUPTA et al., 2004).

A função renal é anormal em 30% dos pacientes infectados pelo HIV e tornou-se uma causa relativamente comum de doença renal crônica terminal (DRCT) necessitando de diálise. A DRC tem sido associada com rápida progressão para AIDS e morte. (SCARPINO, 2013).

Durante a infecção pelo vírus HIV, foram descritas várias complicações renais como síndrome nefrótica e glomerulonefrite rapidamente progressiva associada à deposição de complexos imunes no tecido renal, além de co-infecções e drogas, especialmente em estágios avançados da doença (PERNASSETTI, 2010).

No entanto, danos renais existem em pacientes com HIV independentemente do estágio da doença (KABANDA et al., 1996).

A doença renal em pacientes infectados pelo HIV pode se apresentar como formas agudas ou crônicas. Dentre os tipos de patologias renais em pacientes infectados pelo HIV, destacam-se a glomerulonefrite associada ao HIV (glomeruloesclerose segmentar e focal colapsante), glomerulonefrite não diretamente associada com HIV (relacionada com o vírus da hepatite B ou C, glomerulonefrite complexo imuno mediada, nefropatia por IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa), microangiopatia trombótica, insuficiência renal aguda (infecção, depleção de volume, hipotensão e sepse), nefropatia induzida por drogas (nefrotoxicidade induzida por antirretroviral – tenofovir, atazanavir, indinavir;

nefrotoxicidade induzida por outras drogas – antiinflamatórios não esteróides, sulfametoxazol + trimetoprima, aminoglicosídeos, pentamidina, foscarnet ; nefrite intersticial aguda induzida por drogas), obstrução intratubular por cristais (indinavir, atazanavir, aciclovir, sulfadiazina), toxicidade tubular – Síndrome Fanconi completa ou incompleta e fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial e diabetes mellitus) GORRIZ et al, 2014).

O espectro da patologia glomerular em pacientes HIV positivos depende da raça, do controle da infecção pelo HIV e da presença ou não de infecções associadas, como exemplo a infecção por vírus da hepatite C. Porém, isso vem mudando nos últimos anos com a menor incidência da nefropatia associada ao HIV, e aumento da prevalência da hialinose focal e segmentar associada com idade mais avançada e aumento do número de fatores cardiovasculares (LESCURE et al, 2012).

## **1.5 Doenças renais mais comuns no paciente com infecção HIV**

### 1.5.1 Nefropatias glomerulares e vasculares

#### 1.5.1.1 Nefropatia associada ao HIV

A nefropatia associada ao HIV (HIV-associated nephropathy – HIVAN) é a forma mais bem caracterizada de envolvimento glomerular. Embora relatos iniciais associem o início da HIVAN com as fases avançadas da infecção pelo HIV, esta pode também se desenvolver em pacientes assintomáticos, sendo mais comum em pacientes negros. Sua principal manifestação são os níveis elevados de proteinúria, geralmente maiores que 2-3g/24h e que muitas vezes pode chegar à fase nefrótica (> 3,5g/24h). Apesar disso, o impacto clínico da proteinúria (edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia) é mais baixo do que em outros pacientes com síndrome nefrótica por outras causas (HERMAN et al, 2003).

O sedimento urinário é pouco expressivo, sendo observadas em alguns pacientes micro-hematúria e leucocitúria. Ao exame de ultrassom os rins têm tamanho normal ou aumentado com hiperecogenicidade característica (HERMAN et al, 2003).

O curso clínico da HIVAN é desfavorável, com um rápido desenvolvimento de insuficiência renal com necessidade de diálise no prazo de um ano após o diagnóstico e com uma elevada letalidade (LESCURE et al, 2012).

Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos controlados, dados de estudos observacionais sugerem que uso da terapia antirretroviral (TARV) reduz o risco de desenvolver HIVAN e melhora o prognóstico dos pacientes que desenvolveram nefropatia (LUCAS et al, 2004).

O substrato histológico é uma glomeruloesclerose focal colapsante com intenso envolvimento túbulo-intersticial e dilatação dos túbulos renais, que ocasionalmente podem formar pseudocistos. A imunofluorescência renal normalmente mostra depósitos não específicos de imunoglobulina M (IgM) e complemento (C3), o que é importante no diagnóstico diferencial. Em relação à patogênese, considera-se que há envolvimento direto do próprio HIV na produção de anormalidades celulares glomerulares. Além disso, recentemente foi descoberta uma mutação genética que predispõe a esta alteração renal (lócus MYH9 – APOL1), muito comum em afro-americanos, o que explica a associação entre HIVAN e a população negra (FINE et al, 2012).

O tratamento da nefropatia associada à HIVAN inclui a TARV, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) e corticóides. Os IECAs e os BRAs são indicados no tratamento da hipertensão arterial ou proteinúria. Os corticóides não são utilizados rotineiramente nestes doentes e, embora em alguns estudos tenham mostrado o seu benefício, só devem ser administrados em pacientes com doença renal progressiva, apesar da TARV e IECA ou BRA. A biópsia pode ser importante na decisão do tratamento porque pode fornecer informações sobre os parâmetros que necessitam de tratamento com esteróides, como exemplo a formação de crescentes na biópsia (SMITH et al, 1994).

#### **1.5.1.2 Glomerulonefrite mediada por imunocomplexos**

Outra doença de acometimento glomerular no paciente com HIV é a glomerulonefrite (GN) mediada por imunocomplexos, cuja patogênese geralmente é atribuída à deposição de complexos imunes no glomérulo. A população negra não está predisposta a essa glomerulonefrite induzida por imunocomplexos como no caso da HIVAN. É mais prevalente na população caucasiana e principalmente observada em países europeus (NOCHY et al, 1993).

Pode se apresentar clinicamente de várias formas, desde hematúria macroscópica, edema, insuficiência renal aguda, hipertensão arterial grave até

quadros mais sutis que são diagnosticados como proteinúria não nefrótica, microhematúria ou deterioração lenta e progressiva da função renal. Em alguns casos de GN membranoproliferativa, manifestações extra-renais de crioglobulinemia são exibidas na apresentação clínica, com púrpura, manifestações digestivas e até mesmo hemorragia alveolar. Nestes pacientes, a insuficiência renal aguda com hematúria e proteinúria pode ocorrer. Na biópsia renal, além das lesões típicas da GN membranoproliferativa, depósitos de crioglobulinas são vistos nos lúmens dos capilares glomerulares (KAMAR et al, 2006).

Crioglobulinas circulantes são detectadas na maioria dos casos, junto com aumento do fator reumatóide e diminuição do complemento, particularmente C4. O perfil clínico-sorológico é muito semelhante à GN membranoproliferativa associada com o vírus da hepatite C (HCV) em doentes sem a infecção pelo HIV (PRAGA et al, 2012).

O tratamento da GN mediada por imunocomplexos é limitado. A história natural da doença é muito pobre e não se sabe se pode ser modificada através de terapias usadas em pacientes sem infecção pelo HIV, como corticóides, imunossupressores, etc. É desconhecido o efeito do tratamento com interferon e ribavirina em nefropatias associadas ao vírus C da hepatite em pacientes infectados com HIV. Recomendações terapêuticas baseiam-se na experiência com o tratamento da GN membranoproliferativa associada ao vírus C em pacientes mono-infectados. O rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) tem mostrado uma melhora sustentada nas manifestações renais em casos de GN membranoproliferativa em pacientes mono-infectados nos quais um controle virológico do HCV não tem sido conseguido (KAMAR et al, 2006).

FOY et al, conduziram um estudo caso-controle com 751 pacientes infectados pelo HIV, seguidos de janeiro de 1996 a junho de 2010. Neste estudo os pacientes com doença renal mediada por imunocomplexos associada ao HIV tinham menos probabilidade de progredir para doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) do que aqueles com HIVAN. Estes resultados foram consistentes com estudos anteriores que sugerem que doenças renais não HIVAN progridem mais lentamente do que HIVAN. O uso da TARV não foi associado com a incidência de DRCT em pacientes com doença renal mediada por imunocomplexos, com os dois grupos tendo proporções quase idênticas desenvolvendo insuficiência renal terminal em 24 meses.

### **1.5.1.3 Nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva**

Nas duas últimas décadas, ocorreu na população geral um aumento da frequência de doença renal crônica em estágio final secundária à nefropatia diabética e nefrosclerose hipertensiva, chegando a 70% de todos os casos de DRCT diagnosticada. As complicações metabólicas secundárias ao uso da TARV (dislipidemia, resistência à insulina, diabetes, mudança da gordura corporal) e o envelhecimento da população infectada sugerem que o dano renal secundário à diabetes e à hipertensão arterial é cada vez mais importante em pacientes com HIV (WYATT et al, 2006).

Devido à alta prevalência de albuminúria em pacientes infectados pelo HIV, preditor já estabelecido de doenças cardiovasculares e doença renal, uma incidência crescente de nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva é esperada ao longo dos próximos anos nestes pacientes (SCHMIEDER et al, 2011).

### **1.5.1.4 Microangiopatia trombótica**

Com relação à microangiopatia trombótica com insuficiência renal e/ou comprometimento neurológico sua incidência é maior em pacientes infectados pelo HIV do que na população em geral. Várias proteínas do HIV podem diretamente danificar as células endoteliais e induzir apoptose. Tem curso clínico agressivo e o prognóstico é sombrio (ALPERS, 2003).

Acomete geralmente paciente jovem e do sexo masculino e a deterioração progressiva da função renal é acompanhada por achados hematológicos típicos da microangiopatia trombótica: anemia com esquizócitos no sangue periférico, trombocitopenia, aumento da desidrogenase láctica – DHL e diminuição de haptoglobulina. Pode em alguns casos ter sintomas semelhantes à síndrome hemolítica urêmica (SHU), em outros pode haver manifestações neurológicas predominantes como é o caso da púrpura trombocitopenica trombótica. A biópsia renal mostra semelhanças naqueles com microangiopatia trombótica idiopática. Na maioria dos casos a insuficiência renal é irreversível e a mortalidade é muito alta. O tratamento consiste na plasmaférese, administração de plasma fresco e mais recentemente o eculizumab (inibidor específico do complexo de ataque ao complemento). Não há informações sobre a eficácia em pacientes infectados com HIV com microangiopatia trombótica associada (NORIS et al, 2012).

### 1.5.1.5 Hipertensão maligna

A hipertensão maligna é definida como uma pressão arterial alta com grau III ou IV de retinopatia hipertensiva. Pode estar associada com várias doenças glomerulares em pacientes com HIV, entre elas, nefropatia por IgA, GN membranoproliferativa, nefropatia membranosa e glomeruloesclerose focal. O tratamento consiste no monitoramento da pressão arterial, com a introdução precoce e alta de IECA ou BRA, o que permite uma melhora na insuficiência renal na maioria dos casos. Porém, o prognóstico é consideravelmente pior na emergência hipertensiva associada ao HIV (GONZALEZ et al, 2010).

### 1.5.2 Nefropatias tubular e intersticial

#### 1.5.2.1 Necrose tubular aguda

Pacientes com HIV podem ter uma ampla variedade de nefropatias tubulares e intersticiais. A necrose tubular aguda (NTA) geralmente ocorre em casos de IRA pré-renal secundária a doenças onde a causa subjacente não é rapidamente e adequadamente corrigida. A nefrotoxicidade tubular intrínseca de certos medicamentos e de radiocontrastes pode causar necrose tubular, podendo levar dias ou semanas para recuperação que nem sempre é completa. A NTA deve ser sempre considerada em situações quando há IRA progressiva, em pacientes instáveis, sépticos, que fizeram uso de contrastes ou outras drogas potencialmente nefrotóxicas tais como antiinflamatórios não hormonais, BRAs, aminoglicosídeos, sulfametoxazol + trimetoprima, anfotericina, tenofovir, etc. (GÓRRIZ et al, 2014).

#### 1.5.2.2 Nefropatia tubular induzida por drogas

Entre as nefropatias tubulares induzidas por drogas, a Síndrome de Fanconi é a melhor expressão clínica que caracteriza dano e disfunção das células tubulares proximais do rim. A nefrotoxicidade associada à terapia antirretroviral é incomum, embora se espera ser maior com um aumento na expectativa de vida de pacientes infectados pelo HIV e a presença de comorbidades. A etiopatogenia da toxicidade renal de drogas antirretrovirais é principalmente devida às anormalidades funcionais de proteínas de transporte em células epiteliais do túbulo contornado proximal, toxicidade mitocondrial, lesões vasculares e precipitação de cristais ao nível tubular (FINE et al, 2013).

No geral, as drogas antirretrovirais envolvidas nas toxicidade renal são os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo, em particular o tenofovir (TDF) e os inibidores de protease (IPs). Alguns IPs como o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LPV) têm sido associados com maior risco de diminuição da taxa de filtração glomerular, embora este efeito clínico seja controverso e possa ser devido à interação do ritonavir com o tenofovir quando administrados simultaneamente (REYNES et al, 2013).

O tenofovir disoproxil fumarate (TDF) foi introduzido em 2001 e o primeiro caso de insuficiência renal aguda associado com exposição ao TDF foi publicado em dezembro de 2002. Tenofovir e atazanavir têm sido associados com aumento de risco de insuficiência renal. Este efeito parece ser reversível quando as drogas são descontinuadas (KAZANCIOGLU et al, 2013).

O uso do tenofovir é recomendado como componente de todos os tratamentos de regime de primeira linha em pacientes com HIV virgens de terapia antirretroviral devido a sua alta eficácia virológica e boa tolerabilidade (GUPTA et al, 2014). Tem sido associado com nefrotoxicidade, incluindo declínio na taxa de filtração glomerular, dano tubular proximal e lesão renal aguda (MONTEIRO et al, 2014).

Entre os inibidores da transcriptase reversa análogo nucleotídeo o tenofovir é a principal droga envolvida na nefrotoxicidade renal e sua excreção é mediada pela ação de proteínas de transporte, que ajudam a eliminar a droga para a luz tubular para que ela apareça na urina. O bloqueio destas proteínas pode favorecer a acumulação do fármaco nas células tubulares renais e nefrotoxicidade (FERNANDEZ – FERNADEZ et al, 2011).

A apresentação típica da nefrotoxicidade do tenofovir é a tubulopatia proximal (Síndrome de Fanconi) caracterizada por proteinúria, hipofosfatemia, glicosúria euglicêmica, hipouricemia, hipovolemia e acidose metabólica (SCARPINO et al., 2013).

A incidência global da Síndrome de Fanconi, especialmente quando acompanhada de reduções clinicamente significativas da função renal, permanece baixa. Isto sugere que possa haver fatores predisponentes específicos que colocam certos pacientes com risco de formas mais graves de toxicidade renal relacionada ao tenofovir, dentre estes, o uso de inibidores de protease concomitantes ou

didanosina, polimorfismos genéticos de transportadores renais do tenofovir, menor peso e altos níveis circulantes do tenofovir (GUPTA et al, 2014).

No estudo WIHS, o uso concomitante com ritonavir, menor índice de massa corporal, maior idade e menor TFGe antes do início do TDF foram associados com uma exposição maior do TDF em uma coorte de mulheres HIV positivas em condições de uso clínico de rotina (BAXI, 2014).

#### 1.5.2.3 Nefropatia obstrutiva intrarrenal induzida por cristal

A nefropatia obstrutiva intrarrenal induzida por cristal é causada pela deposição de massas de cristais e sua potencial obstrução dos túbulos após o tratamento com drogas com baixa solubilidade na urina, especialmente em altas concentrações e valores de pH específicos. A toxicidade renal causada pelos inibidores de protease, principalmente o indinavir e o atazanavir, é causada pela baixa solubilidade destes fármacos na urina em determinadas condições de pH, causando cristalúria e obstrução tubular. A nefrotoxicidade induzida por cristal é mais comum com o indinavir, que atualmente é pouco utilizado (HALL et al, 2011).

Os pacientes tratados com zidovudina, didanosina ou inibidores da integrase podem desenvolver lesão renal aguda (LRA) e a possibilidade de rabdomiólise e injúria renal relacionada a pigmento deve ser considerada. Indinavir aumenta a prevalência de nefrolitíase e nefrite intersticial crônica. Efeitos renais adversos podem ocorrer mesmo após a descontinuação da terapia com indinavir (SCARPINO et al., 2013).

Os pacientes com HIV em algum momento durante o curso clínico de sua condição podem receber medicamentos potencialmente nefrotóxicos. A nefrotoxicidade pode ocorrer de várias formas, como nefrotoxicidade direta que acontece com o uso de contraste iodado, aminoglicosídeos, anfotericina B, vancomicina, pentamidina e foscarnet que devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal ou para os quais é necessário o ajuste da dose como o aciclovir e o ganciclovir. Pode ocorrer também nefrotoxicidade por mecanismos hemodinâmicos, quando se usa antiinflamatório não hormonal (AINH), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) em certas situações como a diminuição da taxa de filtração glomerular (GORRIZ et al, 2014).

#### 1.5.2.4 Nefrite intersticial imunoalérgica

Algumas drogas, além do dano renal direto, podem causar uma reação imunoalérgica caracterizada por infiltrado intersticial difuso rico em eosinófilos. Sugere o diagnóstico a presença de eosinofilia periférica, erupção cutânea e febre em pacientes com IRA sem causa clara. A biópsia renal é única forma de estabelecer o diagnóstico. O tratamento consiste na retirada da droga responsável, além de corticóides por 4 a 6 semanas. Antibióticos e AINH são as drogas que mais comumente causam a doença, embora qualquer medicamento incluindo os antirretrovirais possam desencadear o quadro (GONZALEZ et al, 2008).

#### 1.5.2.5 Rabdomiólise

A lesão muscular aguda (rabdomiólise) pode ser causada por drogas, isquemia secundária a síndrome compartimental, sepse ou distúrbios eletrolíticos e da água. Pouco comum nos pacientes com HIV (GORRIZ et al, 2014).

#### 1.5.3 Insuficiência renal aguda

A forma aguda se caracteriza pela rápida deterioração da função renal, com dificuldade de eliminação de produtos nitrogenados, água e eletrólitos. A definição de dano renal agudo é um aumento na concentração de creatinina igual ou superior a 0,3 mg/dL em 48 h, ou um aumento igual ou maior do que 50% (1,5 vezes) do seu valor basal em um período de sete dias e diurese menor do que 0,5 ml/kg/h em 6 horas (KDIGO, 2012).

A injúria renal aguda (IRA) é mais comum em pacientes infectados pelo HIV do que na população em geral e está associada com maior gravidade naqueles com infecção pelo HIV, incluindo aumento nas taxas de insuficiência cardíaca, doença cardiovascular, doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) e mortalidade. Mesmo o estágio 1 da IRA está associado com aumento de risco DRCT e mortalidade (WYATT, 2014).

A IRA está presente em 6% dos pacientes hospitalizados com infecção pelo HIV e está associada com uma taxa de mortalidade de 27% (WYATT et al, 2006).

Em pacientes de ambulatório a prevalência aumenta para 10%, com uma incidência de 5,9 episódios por paciente/ano, e é secundária a drogas em 33% dos casos (FRANCESCHINI et al, 2005).

Em estudo recente, PRAKASH et al concluíram que injúria renal aguda (IRA) pode estar relacionada à hipovolemia, sepse, toxicidade por drogas, necrose tubular aguda secundária a lesão isquêmica/tóxica, injúria túbulo intersticial e glomerulonefrite. Observaram que a incidência de IRA em pacientes HIV positivos foi em torno de 3,9% no estudo e a maioria dos casos foi relacionada a fatores pré-renais levando à lesão isquêmica no rim. A letalidade hospitalar foi de 24,6% e na maior parte relacionada a infecções oportunistas associadas à AIDS.

Geralmente a IRA é reversível e os fatores que favorecem seu aparecimento são semelhantes aos da população geral, como idade avançada, doença pré-existente, doença renal crônica, sepse grave, doença sistêmica severa, infecções agudas e crônicas e exposição a agentes nefrotóxicos, incluindo drogas antirretrovirais e outras drogas usadas para o tratamento de infecções oportunistas (ROE et al, 2008).

A IRA é uma condição comum em pacientes infectados pelo HIV que recebem atendimento ambulatorial primário. Imunossupressão e infecções continuam sendo condições subjacentes importantes para causar IRA, sendo a doença hepática a principal causa entre os pacientes com co- infecção com hepatite por vírus C (FRANCESCHINI et al, 2005).

IBRAHIM et al em uma coorte observacional onde estudou fatores de risco para injúria renal aguda (IRA), demonstrou que a contagem de linfócitos TCD4 e a função renal são os mais importantes preditores de IRA em pacientes infectados pelo HIV. Mesmo com o ajuste para o nível de imunodeficiência e disfunção renal, não se observou nenhuma associação de IRA com terapia antirretroviral no geral ou com antirretrovirais específicos com potencial nefrotóxico. A IRA é uma complicação tardia do diagnóstico do HIV e, como para outras formas de doença renal grave, o diagnóstico precoce do HIV e início oportuno da terapia antirretroviral é a melhor maneira de reduzir a carga de IRA associada ao HIV.

#### 1.5.4 Doença renal crônica

O cenário atual na era avançada da TARV está muito mudado. Está claro que comorbidades não infecciosas não são simplesmente resultados de toxicidade direta da TARV, mais sim de uma complexa interação do vírus com o hospedeiro e

com as drogas, fatores que resultam em patologias e traduzem-se em processo de envelhecimento precoce afetando pessoas infectadas pelo HIV (GUARALDI, 2011).

Vários estudos têm destacado a importância da doença renal crônica como causa de morbidade e mortalidade em pacientes com infecção com HIV. Nefropatias associadas ao HIV, infecção pelo vírus da hepatite C, aumento da longevidade dos pacientes, maior prevalência de anormalidades metabólicas e acumulação de risco vascular pode favorecer o aparecimento de doença renal crônica na população infectada pelo HIV (GORRIZ et al, 2014).

## **1.6 Conceito de doença renal crônica**

É amplamente aceita a definição da doença renal crônica (DRC) que se baseia em alterações da taxa de filtração glomerular e/ou presença de lesão parenquimatosa mantida por pelo menos três meses. Embora os critérios para o diagnóstico de DRC estejam agora mais claros, a alta proporção de pacientes com DRC em estágio avançado vista pela primeira vez pelo nefrologista imediatamente antes do início de tratamento dialítico ainda é inaceitável (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Em 2002, a Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) publicou uma diretriz sobre DRC que compreendia avaliação, classificação e estratificação de risco. A definição é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular - TFG) e (3) um componente temporal. Nesse contexto, a definição de doença renal crônica é uma diminuição da TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ou dano renal (proteinúria, albuminúria ou anormalidades histológicas na biópsia, no sedimento urinário ou exames imagem) que persiste por período maior que três meses.

A KDOQI também sugeriu que a DRC deveria ser classificada em estágios baseados na TFG, como mostrado a seguir.

Estadiamento da doença renal crônica proposto pelo KDOQI e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Condition.

<b>Estágios da DRC</b>	<b>Taxa de filtração glomerular*</b>	<b>Proteinúria</b>
1	≥ 90	Presente
2	60-89	Presente
3a	45-59	Presente ou ausente
3b	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	< 15	Presente ou ausente

\*mL/min/1,73m<sup>2</sup>

DRC – Doença Renal Crônica.

Tabela adaptada BASTOS et al (2011).

Em 2012, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)*, acrescentou ao conceito de DRC que é uma anormalidade de estrutura ou função do rim, presente por mais de 3 meses, com implicação para saúde

## 1.7 Epidemiologia da doença renal crônica

A DRC emerge em anos recentes como um sério problema de saúde nas populações contemporâneas, sendo considerada uma “epidemia” de crescimento alarmante. É uma causa importante de morte e perda de anos de vida ajustados por incapacidade em todo o mundo, mas a consciência sobre essa condição ainda é baixa entre os pacientes e os profissionais de saúde (JHA, 2013).

Num programa de rastreio de saúde nos Estados Unidos, envolvendo 90.000 adultos de alto risco para doença renal crônica, as taxas de prevalência e sensibilização foram 27,9% e 8,6% para entrevistados brancos, 22,8% e 6,3% para afro-americanos, 29,2% e 6,8% para americanos nativos, 20,3% e 11,1% para hispânicos e 23,4% e 11,9% para asiáticos e islandeses (VASSALOTTI JA, 2010).

A consciência foi maior entre as pessoas com doença renal crônica avançada, no geral 7,8% para o estágio 3 e 41% para o estágio 4 para aqueles com diabetes, hipertensão e proteinúria. Além disso, a utilização dos cuidados com o nefrologista foi baixa, observando-se que menos de 6% dos participantes com a Fase 3 da doença e menos de 30% das pessoas nas Fases 4 – 5 da doença nunca ter visto um nefrologista (HWANG, 2010).

Baixa conscientização também foi observada entre prestadores de cuidados de saúde. Numa auditoria observou-se que de 451- 548 adultos acompanhados por clínicos gerais na Itália somente 17% tinham realizado testes de creatinina sérica, dos quais 16% apresentavam TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Entre estes adultos, doença renal crônica tinha sido diagnosticada corretamente em apenas 15% (MINUTOLO et al, 2008).

De acordo com o *Global Burden of Disease Study* de 2010, a doença renal crônica foi a 27<sup>a</sup> na lista das causas do número total de mortes no mundo em 1990 (taxa anual padronizada por idade de 15,7 por 100.000), subindo para 18<sup>a</sup> em 2010 (taxa de mortalidade anual de 16,3 por 100.000). O aumento global dos anos de vida perdidos por morte prematura foi o terceiro maior (82%), atrás de HIV e AIDS (396%) e diabetes mellitus (93%) (LOZANO et al, 2013).

Atualmente mais de 1,4 milhões de pacientes estão em terapia renal substitutiva em todo mundo. De acordo com os registros de diferentes países, incluindo os Estados Unidos, a doença renal crônica afeta 10 a 15% dos adultos em todo mundo (KAZANCIOGLU, 2013).

A incidência e a prevalência da doença renal em estágio final diferem substancialmente entre países e regiões. Mais de 80% da população recebendo tratamento para a DRCT são de países ricos com grandes populações idosas e acesso universal aos cuidados de saúde (WHITE et al, 2008).

No Brasil, a incidência e a prevalência de falência de função renal estão aumentando; o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos. Independentemente da etiologia da doença de base, os principais desfechos em pacientes com DRC são suas complicações, tais como: anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo do cálcio e do fósforo, decorrentes da perda funcional renal. Os óbitos ocorrem principalmente por causas cardiovasculares e perda de função renal (BASTOS et al, 2010).

Num estudo no norte da Tanzânia, que envolveu 481 adultos de 346 famílias com idade média de 45 anos, a prevalência de DRC baseada na comunidade foi de 7% e a baixa consciência sobre a doença foi de 10,5%. A prevalência em área urbana de DRC foi de 15,2%, enquanto a prevalência no meio rural foi de 2%. Metade dos casos de DRC (49,1%) não foi associada com qualquer um dos fatores de risco medidos no estudo (hipertensão, diabetes ou HIV). Os que viviam no centro urbano tinham forte envolvimento (RP= 5,40; 95% CI 2,05 – 14,2) STANIFER et al, 2015.

Num outro estudo transversal realizado em uma zona rural do Haiti, entre 608 pacientes 27% tinham DRC. Estágios 1-2 da DRC foram encontrados em 15,3% e as fases 3 a 5, em 11,7%. A prevalência de hipertensão e diabetes foi de 49,2% e 36,3%, respectivamente. Os fatores de risco independentemente associados com DRC foram hipertensão, infecção pelo HIV e idade > 60 anos, enquanto diabetes não foi independentemente associada. Os dados mostraram uma alta prevalência de DRC e fatores de risco tradicionais Haiti (BURKHALTER et al, 2014).

### **1.8 Fatores de risco para doença renal crônica**

Pacientes HIV positivos têm risco aumentado para doença renal crônica em estágio terminal (DRCT). O risco para DRCT está associado tanto a fatores de risco tradicionais para DRC, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), idade avançada, fatores genéticos, raça negra, histórico familiar de doença renal crônica, a co-infecção com o vírus da hepatite B ou C, uso de medicamentos

potencialmente nefrotóxicos e fatores relacionados ao próprio HIV como um baixo nadir de células TCD4 e carga viral elevada (GUPTA et al, 2009).

Dentre os fatores de risco citados, a DRC tem um componente genético, estudado por KOTTGEN et al., que conduziram estudos da associação do genoma para identificação do loci de susceptibilidade para alterações na TFG. Outra mutação identificada está relacionada com APOL1, um padrão de herança autossômica recessiva associada a um risco significativo de DRCT e o envolvimento de genes do sistema renina angiotensina aldosterona parece ser particularmente relevante (KAZANCIOGLU, 2013).

Familiares de pacientes com DRC têm alta prevalência de DRC e seus fatores de risco. SONG et al., rastrearam pacientes que iniciaram tratamento dialítico em janeiro de 1995 a dezembro de 2003. Estes pacientes foram convidados a preencherem um questionário voluntário sobre história familiar de DRCT. Após a exclusão de pacientes com DRCT devido a desordens hereditárias ou causas urológicas, aproximadamente 23% dos pacientes incidentes tinham parentes próximos com DRCT.

Muitos registros, incluindo a Sociedade Japonesa de Nefrologia têm demonstrado que a doença renal em estágio terminal é mais frequente em homens, mesmo após ajuste para idade, achados anormais no sedimento urinário e pressão arterial sistêmica (ISEKI, 2005).

As diferenças sexuais também foram mostradas na biopsia renal, nefrite lúpica e doença renal policística autossômica dominante. NEUGARTEN et al concluíram que o sexo masculino está associado a uma taxa mais rápida de progressão e a um resultado renal pior em pacientes com doença renal crônica.

A nefropatia diabética é conhecida por ser mais prevalente e progredir mais rapidamente em homens do que em mulheres. No entanto, quando a creatinina sérica foi analisada, as alterações para o risco relativo ajustado de DRCT foram semelhantes em homens e mulheres (NEUGARTEN et al, 2000).

A função renal diminui com idade em homens e mulheres. Entre a população idosa, maiores de 60 anos de idade, mais da metade dos indivíduos rastreados tinham doença renal estágio 3 – 5 (TFG < 60ml/min per 1.73m<sup>2</sup>) de acordo com o *guidelines* KDOQI (ISEKI, 2005).

BRENNER et al hipotetizaram que restrição de crescimento intra uterino pode levar à baixo número de néfrons, o que pode predispor a hipertensão e doença

renal. Em estudo Norueguês recente com seguimento máximo de 38 anos, baixo peso ao nascer e restrição de crescimento intra uterino foram significativamente associados com risco aumentado para DRCT (VIKSE et al, 2008).

Um dos principais fatores de risco ainda modificáveis para DRCT é a obesidade. Esta pode contribuir para a patogênese do dano renal através da inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, estado pro-trombótico, hipervolemia e desarranjo de adipocinas. Além do índice de massa corporal (IMC) elevado, o excesso de peso em torno do abdome está ligado a aumento de risco de DRC (MIRRAKHIMOV, 2012).

O status socioeconômico é determinado por renda, ocupação, educação, riqueza e situação habitacional. Krop et al, relataram que o rendimento US\$ 16.000 em comparação com US\$ 435.000 dólares foi associado com aumento de 2,4 vezes no risco de DRC. Um estudo de caso-controle demonstrou que aqueles com DRC eram mais propensos a vir de famílias de trabalhadores. Além disso, os resultados do NHANES mostram que os negros não-hispânicos e mexicanos-americanos desempregados nos Estados Unidos tiveram duas vezes mais prevalência DRC do que seus colegas empregados. No estudo ARIC aqueles com ensino médio tinham 1,7 vezes o risco DRC, em comparação com aqueles com educação universitária (KAZANCIOGLU, 2013).

No entanto, SONG et al estudaram a relação entre características da comunidade refletindo o nível socioeconômico e a agregação familiar de formas mais comuns de doença renal crônica terminal. Eles observaram que o agrupamento familiar das causas comuns de DRCT não parece ser substancialmente afetado por medidas de status socioeconômico menor. A falta de forte relação entre DRCT e menor nível socioeconômico está em contraste direto com os resultados relatados em casos esporádicos de doença renal terminal. É provável que os fatores herdados tenham um efeito substancial sobre o agrupamento familiar de DRCT na doença renal atribuída à diabetes, hipertensão e desordens glomerulares crônicas. Estes dados autorizam a recomendação de se buscar parentes próximos para seleção anual de triagem para nefropatia subclínica e fatores de risco para doença renal. Finalmente, se pode reduzir o fardo da doença renal crônica melhorando o tratamento da proteinúria e de fatores de risco precoce renais nos membros de famílias com alto risco para doença renal.

Tabagismo pode aumentar o risco para DRC através de estado pro inflamatório, estresse oxidativo, mudanças pro-trombóticas, disfunção endotelial, glomeruloesclerose e atrofia tubular. Em um estudo onde 7476 pacientes não diabéticos foram envolvidos, fumar mais de 20 cigarros por dia aumentou o risco para DRC (BLEYER, 2000).

Dentre as nefrotoxinas, álcool e drogas recreativas têm sido associados à progressão de DRC, bem como o uso excessivo de drogas analgésicas e exposição a metais pesados (KAZANCIOGLU, 2013).

A poluição ambiental, pesticidas, medicamentos à base de plantas e utilização de aditivos alimentares não regulamentados também contribuem para a carga de doença renal crônica em países em desenvolvimento (JHA, 2013).

Diabetes mellitus é a principal causa de DRC e DRCT em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Mecanismos que levam a doença renal no diabetes incluem injúria por hiperfiltração, produtos avançados de glicolização final e espécies reativas de oxigênio. Ao nível molecular, numerosas citocinas, fatores de crescimento e hormônios tais como fator de crescimento transformador beta e angiotensina II causam mudanças patológicas associadas à nefropatia diabética. Oito por cento dos novos pacientes com diabetes já tem proteinúria no diagnóstico (LEA et al, 2002)

A hipertensão tem sido um fator de risco definido para ambos DRC e DRCT, e é responsável por 27% de todos os pacientes com DRCT nos Estados Unidos e 28% dos pacientes em diálise no Peru. A hipertensão sistêmica é transmitida ao capilar intraglomerular levando a glomeruloesclerose e perda da função renal. Hipertensão essencial é geralmente diagnosticada entre 25 a 45 anos de idade, mas a disfunção renal evidente não se desenvolve a não ser que o paciente sustente a hipertensão não controlada por pelo menos 10 anos (LEA et al, 2002).

JUNG et al, conduziram um estudo prospectivo com 214 pacientes com HIV, predominantemente caucasianos e do sexo masculino. A prevalência de hipertensão foi 29%. Como na população geral, os hipertensos eram mais velhos ( $49,1 \pm 11,1$  vs  $39,0 \pm 8,1$ anos;  $P < 0,0001$ ) e relação cintura quadril foi maior que em indivíduos normotensos ( $0,99 \pm 0,07$  vs  $0,93 \pm 0,08$ ;  $P < 0,0001$ ). A hipertensão foi associada com uma frequência muito maior de proteinúria persistente (41,1% vs 2,8%;  $P < 0,001$ ), doença coronariana (16,1% vs 1,3%;  $P < 0,0001$ ) e infarto do miocárdio (8,1% vs 0,7%;  $P < 0,005$ ). Os dados não demonstraram qualquer associação entre

a presença de hipertensão e terapia antirretroviral ou estado imunológico. No entanto, a hipertensão parece ter um grande impacto sobre o risco existente para a doença cardiovascular prematura. Além disso, proteinúria evidente é frequente na infecção pelo HIV com hipertensão e pode ser devida a nefroesclerose hipertensiva bem como doença renal ainda indefinida nesses pacientes.

A co-infecção com vírus da hepatite C (Hepatitis C virus – HCV) está presente em 25% a 30% dos pacientes infectados com HIV. Estudos epidemiológicos sugerem que a soropositividade com HCV está ligada ao aumento de risco de DRC e DRCT tanto na população geral quanto em pacientes com HIV (JOTWANI et al, 2012).

LUCAS et al, conduziram um estudo com 52.602 pacientes HCV negativos, 9.508 pacientes com viremia HCV e 913 pacientes avirêmicos. Em comparação com indivíduos soronegativos HCV, pacientes com HCV tiveram risco aumentado para a fase 3 da DRC (ajustado para HR 1.36 [95% CI, 1.26, 1.46]), estágio 5 da DRC (1.95 [1.64, 2.31]) e DRC progressiva (1.31 [1.19, 1.44]), enquanto pacientes avirêmicos também tiveram um risco aumentado para estágio 3 (1.19 [0.98, 1.45]), estágio 5 da DRC (1.69 [1.07, 2.65]) e DRC progressiva (1.31 [1.02, 1.68]). Em resumo, os indivíduos infectados pelo HIV com co-infecção prévia pelo HCV tinham risco aumentado para DRC moderada a avançada, independentemente da presença de viremia de HCV. Não se encontrou diferenças significativas para o risco de DRC em pacientes virêmicos e avirêmicos, embora os dados não pudessem descartar um pequeno efeito independente da viremia do HCV para DRC.

A infecção pelo vírus da hepatite B (Hepatitis vírus B- HBV) possui grande potencial de cronificação, podendo produzir cirrose hepática e hepatocarcinoma. A presença do HBV em pacientes com HIV reverte-se de importância clínica, na medida em que a ocorrência de tal co-infecção parece favorecer um pior prognóstico do paciente, bem como interferir nos resultados da terapêutica aplicada (GONZALES et al, 2001).

Além dos fatores de risco tradicionais para DRC já citados, outros fatores de riscos recém-definidos para DRC merecem destaques, dentre eles, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), a frequência cardíaca elevada, doença periodontal e elevação do ácido úrico sérico. Em um estudo 30,1% dos pacientes com SAOS tinham DRC. Além de compartilhar os mesmos fatores de risco, a SAOS

tem um efeito independente sobre o risco e progressão para DRC (MIRRAKHIMOV, 2012).

Num estudo japonês com 6.759 indivíduos, entre 20-84 anos de idade foram divididos em quartis de acordo com a frequência cardíaca inicial e foram acompanhados por uma média de  $47 \pm 16$  meses. Setecentos e trinta e quatro indivíduos desenvolveram DRC num período de 5 anos de acompanhamento. Indivíduos com frequências cardíacas mais elevadas apresentaram maior magnitude de diminuir TFG estimada e maior razão de chances de desenvolver proteinúria. Cada incremento da frequência cardíaca levou cerca de 1,1 vezes maior risco de desenvolver doença renal crônica e 1,2 vezes aumento do risco de desenvolvimento de proteinúria em pacientes de meia idade ou mais velhos (INOUE et al, 2009).

As doenças periondontais que são iniciadas pela associação de biofilmes microbianos nos dentes por bactérias gram negativas têm sido definidas como fator de risco para DRC. A resposta inflamatória nesses doentes foi associada à DRC (PRADEEP et al, 2012).

Num projeto de triagem de Viena em 21.475 voluntários saudáveis que foram acompanhados prospectivamente por um período médio de 7 anos foram analisados para a associação entre o nível de ácido úrico e DRC. Uma ligeira elevação do nível de ácido úrico (7,0-8,9mg/dl) foi associada com risco dobrado para DRC e uma elevação de ácido úrico (>9.0 mg/dl) foi associada com um risco triplicado (OBERMAYR, 2008).

A identificação dos fatores que predispõe um indivíduo à DRC é essencial em termos de saúde pessoal e comunitária. Compreender os fatores de risco e a implementação de triagem de populações de risco vai aumentar a detecção precoce, iniciar o tratamento de fatores de risco modificáveis para a doença renal terminal, juntamente com o tratamento adequado para DRC. Além disso, o ônus econômico causado pelo custo da terapia de substituição da função renal podem ser mitigados pela detecção precoce de fatores de risco da DRC (KAZANCIOGLU, 2013).

### **1.9 Ônus da doença renal crônica – situação mundial e no Brasil**

A doença renal crônica (DRC) em estágio avançado em programa dialítico apresenta elevada mortalidade. Dessa forma, a DRCT ou fase terminal de insuficiência renal crônica é um problema de saúde pública que, além de causar

impacto negativo sobre a qualidade de vida de seus portadores, é também responsável pelo consumo de uma quantidade muito elevada de recursos de saúde (MOURA et al, 2009).

A DRC impõe um ônus econômico substancial aos pacientes afetados, principalmente em países em desenvolvimento. Suas famílias sofrem perda direta da renda e mudança no padrão de consumo por causa dos gastos com as finanças domésticas sobre os cuidados e bem estar. Cerca de 2% – 3% das despesas de saúde nos países desenvolvidos são usados para fornecer tratamento para pacientes com doença renal em estágio terminal mesmo eles representando apenas 0,1% – 0,2% da população total. Em 2010, os custos do tratamento foram responsáveis por 6,3% do orçamento do Medicare nos EUA, 4,1 % do orçamento total dos cuidados de saúde do Japão em 1996 e 3,24% das despesas de saúde nacional da Coreia do Sul em 2004. (JHA et al, 2012).

Nos países em desenvolvimento a maioria das pessoas não tem acesso a seguro de saúde, o que torna o cuidado para doença renal crônica em estágio terminal inacessíveis. Uma sessão de hemodiálise custa US \$ 100 na Nigéria, que é o dobro do salário mínimo mensal pago aos trabalhadores do governo federal (AYODELE et al, 2010).

Na China, o custo anual do tratamento de diálise por paciente é cerca de US \$ 14 300. Na Índia, o custo de uma sessão de diálise varia de US \$ 20 a US \$ 60 (ZHANG et al, 2009).

No Brasil, entre 2004 e 2007, houve um aumento do número de pacientes em terapias de substituição renal na ordem de 8,1% ao ano. Os gastos com esses pacientes para o Sistema Único de Saúde (SUS), responsável por 95% dos gastos com o tratamento renal, atingiram US\$ 400 mil no ano de 2004, sendo US\$ 300 mil utilizados para a cobertura das sessões dialíticas (CHERCHIGLIA et al, 2010).

Estima-se que no Brasil existam atualmente em torno de 192 milhões de indivíduos em programa crônico de diálise segundo o censo de 2011. Mais de 80% desses pacientes têm seu tratamento subsidiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Apenas para o tratamento dessa parcela de doentes, estima-se cerca de 10% de todo o orçamento do Ministério da Saúde (CRUZ, 2014).

Em contraste com a doença renal crônica em estágio avançado clinicamente aparente, é difícil precisar o início da fase inicial da doença renal crônica menos sintomática ou assintomática, que é responsável por 80 a 90% de todos os casos.

Embora dados sobre a doença renal em estágio precoce tenham sido publicados, eles são confundidos pela heterogeneidade da população rastreada, pelos métodos usados para determinação da TFG e ensaios de proteinúria (JHA, 2013).

Ficou evidente que a progressão da DRC em pacientes com diferentes patologias renais e sob o cuidado dos nefrologistas poderia ser retardada ou até interrompida com medidas tais como: controle rigoroso da pressão arterial, emprego de medicamentos que bloqueiam o eixo renina-angiotensina-aldosterona, etc. (KDOQI, 2002).

De acordo com McLAUGHLIN et al, que avaliaram o custo financeiro do tratamento da DRC em pacientes que foram encaminhados precoce ou tardiamente ao nefrologista, o custo total do atendimento ao paciente, anos de vida dos pacientes, anos de vida livre de terapia renal substitutiva (TRS) e dias de hospitalizações, verificou-se que para os grupos com encaminhamento precoce e tardio, os custos médios totais em cinco anos foram US\$ 87.711,00 e US\$ 110.056,00, respectivamente; as médias dos anos de vida dos pacientes foram 3,53 e 3,36 anos respectivamente, e os anos de vida dos pacientes livres de TRS foram 2,18 e 1,76 anos, respectivamente.

O atendimento ao paciente em falência renal crônica não se limita às sessões de hemodiálise, pois inclui também a garantia de outros procedimentos como a dispensação de medicamentos, o acesso à internação hospitalar, quando necessária, e o acesso ao transplante renal. Assim sendo, o gasto total do SUS, no ano, foi de 1,2 bilhões de reais, com 50 mil pacientes. Os gastos com terapias renais substitutivas, se comparados aos gastos totais executados pelo Ministério da Saúde no ano de 2003 (R\$ 17.414.742.205,28), são de aproximadamente 8%, o que demonstra sua efetiva relevância. Ressalta-se que não é possível valorar com precisão os dados porque os números apresentados em diversas notas oficiais, advindos da própria página eletrônica do Ministério da Saúde, referem valores distintos, que variam de 93% a 98% (CRUZ, 2014).

### **1.10 Doença renal crônica no paciente com HIV**

Mesmo após o uso amplo da HAART, a média de sobrevida de pacientes infectados com HIV tem aumentado notavelmente e os resultados das complicações, como o risco para DRCT e aumento da sobrevida em 1 ano em pacientes em diálise

também melhorou. Apesar desta melhoria a DRC é uma questão importante no tratamento de pacientes infectados com HIV devido à maior taxa de mortalidade associada (HSIEH et al., 2013).

A DRC em pacientes infectados pelo HIV resulta de vários fatores incluindo nefropatia associada ao HIV, infecção severa pelo HIV, etnia negra, diabetes, hipertensão e envelhecimento (HSIEH et al, 2013).

A importância do envolvimento renal durante a infecção pelo HIV foi reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que em 2006 adotou a nefropatia associada ao HIV (HIV-associated nephropathy – HIVAN) como critério para estadiamento clínico da infecção pelo HIV. Pacientes infectados pelo HIV são classificados como estágio 4 e portanto são elegíveis para o início do tratamento da HAART, independente da contagem de linfócitos CD4+ (FOLEFACKKAZE et al, 2013).

A DRC é cercada por complicações e co-morbidades, as quais podem ser causas ou conseqüências da doença. A combinação de comorbidade e complicações associadas à insuficiência renal crônica (IRC) aumentam o risco cardiovascular do paciente. Obesidade, dislipidemia e tabagismo aceleram a sua progressão culminando com a necessidade de tratamento. A esperança de vida a cada idade é reduzida, os riscos de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral são aumentados e o ônus recai sobre o indivíduo e a sociedade (GÓRRIZ JL et al, 2014).

Embora a doença renal seja uma consequência bem reconhecida secundária a infecção pelo vírus HIV, pouco se sabe o papel de doenças virais crônicas sobre a progressão subsequente de DRC estabelecida para DRCT (HALL, 2013).

Na população em geral, DRC tem um impacto multiorgânico considerável, o que poderia ter implicações especiais em pacientes que também estão infectados com o HIV. Além disso, a taxa de filtração glomerular (TFG) faz com que seja necessário ajustar a dose de muitas drogas antirretrovirais e de outras medicações necessárias para o tratamento de comorbidades (GÓRRIZ JL et al, 2014).

A incidência e prevalência da doença renal crônica em pacientes infectados pelo HIV são difíceis de determinar e variam de acordo com o tipo de estudo, a região geográfica e os critérios utilizados para definir o envolvimento renal, como a

estimativa da TFG, o aumento da concentração de creatinina sérica, a presença de proteinúria, etc. (KIMMEL et al, 2003).

A prevalência da DRC em pacientes infectados com HIV varia de 3 a 38% em diferentes raças e países. Entre as diferentes raças, os afro-americanos estão mais susceptíveis a desenvolver doença renal crônica e doença renal crônica em estágio final. Raça é um importante fator de risco para DRC, pessoas negras têm risco aumentado de 11 vezes em comparação com pessoas brancas (HSIEH et al, 2013 e SCARPINO, 2013).

Doença definidora de AIDS e CD4 < 200 células/ ml foram associados com risco para terapia renal substitutiva em qualquer tempo, fato atribuído à hipotensão, desidratação ou tratamento intensivo durante a fase aguda de algumas doenças definidoras da AIDS (RASCH et al, 2013).

Múltiplos fatores estão associados com a evolução para doença renal crônica em pacientes com HIV, incluindo idade, diabetes mellitus, hepatite C, proteinúria, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e o uso de antirretrovirais, em especial o uso do Tenofovir (ANDOM et al., 2011).

A doença renal associada ao HIV parece ser mais prevalente em idosos, em infecção avançada pelo HIV, em níveis elevados de carga viral, em níveis baixos de linfócitos TCD4 e em distúrbios metabólicos (WINSTOW, 2010). Sua extensão é vasta e representa uma variedade de condições clínicas e histopatológicas (SETHI, 2009).

A prevalência da infecção pelo HIV em adultos mais velhos e idosos é significativa em todo mundo. Há um aumento crescente no número de pacientes com idade acima de 50 e 65 anos que vivem com diagnóstico de HIV. A insuficiência renal é três vezes mais provável de ocorrer em idosos com HIV. A justificativa para o risco renal não é clara. O processo parece ser multifatorial. Possíveis causas estão relacionadas ao uso de TARV, uso específico de agentes antirretrovirais dentro de regimes e diminuição da função renal associada com o envelhecimento (KEBODEAUX et al, 2013).

Com o uso da HAART houve um acréscimo no mecanismo fisiopatológico da lesão renal, antes atribuída apenas ao vírus, mas estudos demonstraram efeitos nefrotóxicos relacionadas à terapia antirretroviral (HALL et al., 2009).

Pacientes com infecção pelo HIV estão em risco de nefrotoxicidade pela HAART, bem como de medicamentos usados para tratar infecções oportunistas ou

co-infecção com vírus da hepatite C. A nefrotoxicidade pelas medicações podem se apresentar como lesão renal aguda ou crônica ou como distúrbios ácido-base e distúrbios eletrolíticos (UPTODATE, 2014. <http://www.uptodate.com/store>, acessado em 15/01/2015).

Considerando-se que a infecção pelo vírus HIV parece ser a causa de nefropatia associada ao HIV – HIVAN, a HAART representa o pilar para o tratamento da doença renal relacionada ao HIV, pois está associada com efeitos benéficos sobre a preservação e melhoria da função renal nesses pacientes. Níveis mais baixos de carga viral após início da terapia antirretroviral têm sido relacionados com melhora da função renal (SCARPINO, 2013).

Em estudo com 7378 pacientes com HIV, a doença renal crônica foi diagnosticada em 4,7% e mostrou forte relação com hipertensão arterial prévia, contagem de células CD4 e uso associado ao tenofovir. Esse mesmo estudo não encontrou relação com diabetes mellitus ou co-infecções (FLANDRE et al., 2001).

### **1.11 Avaliação da função renal em pacientes com HIV**

O Surgimento da doença renal como uma comorbidade importante entre pacientes infectados com o vírus HIV que recebem HAART tem enfatizado a importância crítica da identificação precoce desses pacientes. Contudo, existem dados insuficientes sobre como identificar pacientes que tenham risco para desenvolver doença renal. A utilização de marcadores séricos e urinários como um meio de diagnóstico pode permitir a detecção precoce não invasiva da nefropatia incipiente nestes pacientes (ANDO et al, 2011).

ANDO et al, em um estudo transversal e prospectivo de 424 pacientes infectados com HIV em uso de HAART sem proteinúria ou insuficiência glomerular significativa sugere que 25% dos pacientes infectados pelo HIV que recebem HAART podem ter danos tubulares renais na ausência de defeitos glomerulares, provavelmente levando a um declínio a curto prazo da função glomerular e maior incidência de proteinúria. O monitoramento periódico de biomarcadores urinários pode ser útil na identificação precoce de pacientes com risco de doença renal evidente.

Biomarcadores séricos e urinários são cada vez mais usados na prática clínica para detecção precoce de disfunção renal, embora a maioria não tenha sido validada em pacientes infectados pelo HIV (POST, 2010).

A disfunção renal é comum em pacientes HIV positivos que estão recebendo terapia antirretroviral. Vários antirretrovirais têm sido associados com progressão da doença renal crônica, inibição de transportadores tubulares renais que medeiam a secreção de creatinina ou a reabsorção deficiente de fosfato e proteínas de baixo peso molecular. Por outro lado, a toxicidade renal grave é pouco frequente em pacientes bem manejados. O tenofovir e atazanavir podem causar lesão tubular aguda, nefrite túbulo- intersticial ou litíase renal. A descontinuação é necessária para mitigar o efeito adverso nos rins ou no osso (POST, 2014).

A detecção precisa de DRC, particularmente em pessoas infectadas pelo HIV, continua sendo um desafio na prática clínica. Isso porque a creatinina sérica, padrão para avaliação clínica da função renal depende da massa muscular e pode ser tendenciosa. A cistatina C, um marcador alternativo, é um preditor mais forte de mortalidade entre pessoas com HIV em comparação com a creatinina. No entanto, ambos os marcadores só elevam quando a TFG está reduzida, portanto quando a doença renal já está estabelecida (PERALTA et al, 2014).

Microalbuminúria tem sido relatada como sendo um precursor de doença renal associada ao HIV, que se detectados precocemente e acoplado com intervenção apropriada pode diminuir ou retardar a progressão da doença (MUDI et al, 2013).

Proteinúria, medida por fita urinária ou pela razão albumina/creatinina na urina tem sido proposta como marcador precoce de dano renal em pessoas com HIV. No entanto, a albuminúria para detectar dano renal precoce pode ser limitada porque reflete a lesão glomerular e pode não capturar danos em outros sítios do néfron. Estudos de biópsia têm demonstrado que a doença renal associada ao HIV pode apresentar-se com uma infinidade de anomalias patológicas, incluindo dano tubular e intersticial (PERALTA et al, 2014).

MASIMANGO et al, em um estudo transversal rastrearam 235 pacientes HIV positivos para proteinúria em três clínicas de HIV em Bukavu. Uma amostra de urina foi testada para fita reagente de proteinúria e ensaio para razão albumina/creatinina. A prevalência de microalbuminúria e fita reagente para proteinúria  $\geq (1+)$ ,  $\geq (2+)$  e  $\geq (3+)$  foi 11%, 41%, 3,5% e 0,7% respectivamente. Em comparação com a

microalbuminúria, a fita reagente (proteinúria de 1 + ou superior) tinha uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 61%. O valor preditivo positivo foi 15,4% e o valor preditivo negativo 92,8%. A proteinúria é altamente prevalente em pacientes HIV positivos. A sensibilidade e a especificidade limitada da fita reagente para detectar microalbuminúria significativa tornam-na pouco atraente como ferramenta de triagem em pacientes HIV positivos.

A importância de rastrear a alteração precoce da função renal se destaca não só pelo impacto na progressão da doença renal crônica, mas também pelo fato de que pacientes com HIV e filtração glomerular menor 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> têm até seis vezes risco de morte, comparados com pacientes com filtração glomerular maior que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (PINTO NETO, 2010 e ESTRELLA et al., 2011).

Segundo o consenso do manejo de doença renal em pacientes infectados com HIV, a recomendação para se referenciar ao nefrologista é quando umas das seguintes alterações estiverem presentes: uma razão proteína/creatinina na urina (uPCR) > 0,5g/g (> 50 mg/mmol), razão albumina/creatinina na urina > 300 mg/g (0,3g/g ou 30 mg/mmol) de etiologia incerta, TFG < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, hematúria não –urológica (> 25-30 hemácias/campo) de etiologia incerta, deterioração aguda ou progressiva da função renal de origem incerta, doença renal crônica e hipertensão arterial refratária ao tratamento, valores anormais do potássio (> 5,5 mEq/l ou < 3,5 mEq/l de etiologia incerta, anemia de origem renal (GORRIZ et al, 2014).

Todos os pacientes HIV positivos deveriam ser avaliados para a existência de doença renal no tempo do diagnóstico do HIV com um screening de urinálise. Se não existisse evidência de proteinúria na avaliação inicial, os pacientes deveriam ser submetidos à avaliação anual para doença renal, incluindo avaliação de risco, TFG e urinálise. Monitorização mais frequente é recomendada na presença de fatores de risco para DRC ou tratamento com drogas nefrotóxicas. Se existir proteinúria significativa, hematúria, diminuição da TFG e TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, atualmente os guidelines sugerem a realização de ultrassonografia renal, descontinuação ou ajuste de drogas quando apropriado e referenciar para nefrologista para uma avaliação e possível biópsia (SCARPINO, 2013).

A avaliação de dano renal em pacientes infectados pelo HIV deve incluir medida da creatinina sérica e estimativa da taxa de filtração glomerular por *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD – EPI)* e quando aplicável a equação *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*. A medição da razão

proteína/creatinina na urina (uPCR) de preferência na primeira urina da manhã e um sedimento urinário. Na avaliação básica da função tubular devem incluir níveis de fosfato sérico e detecção de glicosúria (GÓRRIZ et al, 2014).

A equação de *Cockcroft – Gault* (CG) e a MDRD têm sido largamente usadas em pessoas HIV positivas, mesmo embora elas tenham sido derivadas de pessoas HIV negativas com outras doenças crônicas, enquanto a CKD – EPI foi derivada da população selecionada. A MDRD e a CKD – EPI tem tendido ser a fórmula de escolha na população geral, com numerosos estudos sugerindo que a CKD – EPI é superior a MDRD e CG (MOCROFT et al, 2014).

Em conclusão, a equação CKD-EPI expressa em unidades de mL/ min teve maior concordância com TFG medida para recomendações de dosagem do que as equações do estudo MDRD e Cockcroft-Gault e pode ser utilizado para a dosagem da droga. Mais educação pode ser necessária em relação ao ajuste da dose antir-retroviral para o nível da função renal em indivíduos HIV positivos. Relatórios das estimativas TFG em unidades de mL/ min, por coerência com a orientação Food and Drug Administration (FDA), facilitaria essa prática. O julgamento clínico deve ser utilizada para a interpretação de qualquer estimativa de TFG e testes confirmatórios, como uma depuração da creatinina urinária 24 horas deve ser considerada em pacientes com extremos de massa muscular (OKPARAVERO et al, 2013).

Em um estudo transversal, realizado no Brasil onde se estudou a prevalência de diminuição da TFG e a associação de fatores de risco, um total de 249 pacientes (12,6%) tinha uma TFG entre 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3,1% tiveram uma TFG entre 30 a 59, 0,3% apresentaram uma TFG entre 15 e 29, e 0,4% tinham TFG menor que 15. Diminuição da TFG foi encontrada em apenas 74 pacientes (3,8%). Os fatores de risco que foram associados de forma independente com uma TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> foram idade ≥ 50 anos, diabetes, hipertensão, contagem atual de CD4+ < 350 células/mm<sup>3</sup>, exposição passada ao tenofovir e indinavir. Como nos países de alta renda, a DRC foi à forma predominante de envolvimento renal entre os indivíduos infectados pelo HIV em nosso meio. Os fatores de risco associados à diminuição da TFG foram amplos e inclui fatores relacionados ao vírus, bem como fatores degenerativos e nefrotóxicos. Apesar do potencial para nefrotoxicidade associada com algumas drogas antirretrovirais em curto prazo a DRCT continua a ser muito rara (SANTIAGO et al, 2014).

Vários estudos têm relatado uma alta prevalência de disfunção tubular subclínica em pacientes infectados pelo HIV. Um aumento na excreção de proteínas de baixo peso molecular, tais como *retinol-binding protein* (RBP),  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ M), cistatina C, neutrophil gelatinase-associated lipocalina (NGAL) indica disfunção tubular e sua concentração é uma medida da severidade dessa disfunção (POST et al, 2010).

Recentemente tem sido mostrado que a  $\beta_2$ -microglobulina urinária e  $\alpha_1$  microglobulina são ferramentas de rastreamento adequadas para tubulopatia renal induzida pelo tenofovir. A monitorização destes dois marcadores deve ser útil na detecção precoce da nefrotoxicidade do tenofovir (SCARPINO et al, 2013).

Tubulopatia com hipofosfatemia tem sido observada em pacientes que estão em uso do tenofovir. De fato, uma associação independente entre hipofosfatemia e duração da terapia antirretroviral tem sido recentemente relatada (JONES R et al, 2004).

Mesmo a hipofosfatemia sendo de causa multifatorial, a disfunção tubular proximal parece ser um importante fator contribuidor (BADIOU, 2006)

Um estudo multicêntrico, prospectivo da história natural da infecção pelo HIV entre mulheres, realizado em Chicago. Esta análise examinou o valor dos biomarcadores urinários como indicadores de lesão renal resultante do tenofovir. Os achados deste estudo demonstraram a utilidade potencial dos níveis urinários de  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ M) em prever pacientes com risco de perda da função renal devido ao uso do tenofovir. Este marcador se validado pode ter utilidade clínica na identificação de indivíduos de maior risco, permitindo intervenções de diagnósticos e de terapêuticas adequadas com um potencial impacto positivo sobre a função renal (OBOHO et al, 2013).

Doença renal com albuminúria ou aumento dos níveis de cistatina C parece ser um importante fator de risco para a mortalidade nos indivíduos infectados pelo HIV. Uma proporção significativa deste risco pode não ser reconhecida, devido à atual confiança depositada na creatinina sérica como medidora da função renal na prática clínica (CHOI et al., 2011).

É improvável que um único biomarcador irá satisfazer a exigência de prever a progressão da DRC e morbimortalidade cardiovascular, pois seria pouco provável que refletisse a complexidade de vários processos fisiopatológicos envolvidos na

progressão da doença renal crônica ou doença renal primária subjacente (FASSET et al., 2011).

A disfunção renal é uma comorbidade frequente entre as pessoas infectadas pelo HIV e requer uma monitorização clínica e laboratorial cuidadosa da função renal (CALZA et al., 2014). Os portadores de disfunção renal leve apresentam quase sempre evolução progressiva, insidiosa e assintomática, dificultando o diagnóstico precoce da disfunção. Esta avaliação cuidadosa da função renal pode ajudar a identificar doença renal em estágios iniciais, bem como orientar o tratamento adequado de hipertensão, diabetes (SCARPINO, 2013).

## 1.12 Justificativa

A DRC é um problema de grande relevância e é reconhecida como uma doença complexa que exige múltiplas abordagens no seu tratamento. O diagnóstico precoce e o encaminhamento ao nefrologista são cruciais no manuseio desses pacientes, pois possibilitam o acompanhamento e a adoção de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão para os estágios mais avançados da DRC, diminuindo a morbidade e mortalidade iniciais (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Entretanto, se observa que a chance de morte supera a de iniciar a terapia renal substitutiva (TRS) à medida que a DRC progride, mesmo quando os pacientes recebem cuidados médicos padrão (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Embora a TARV, após sua introdução em 1996, tenha melhorado a sobrevida de pacientes com infecção pelo HIV, esta melhora tem sido acompanhada por um aumento de complicações metabólicas, endócrinas e cardiovasculares e do número crescente de idosos com diagnóstico do HIV que favorecem o aumento da ocorrência de DRC. A doença renal associada ao HIV, afeta todas as partes do rim, resultando tanto de efeitos diretos do HIV, ou em decorrência de mecanismos imunomediados ou pela nefrotoxicidade de drogas antirretrovirais e mecanismos imunoalérgicos, especialmente das classes dos inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN) e dos inibidores de proteases (IP).

A prevenção de dano renal em pacientes infectados pelo HIV deve incluir ação sobre os fatores de risco modificáveis, detecção oculta de doença renal crônica com identificação da sua etiologia e ação sobre os fatores que influenciam seu desenvolvimento e progressão. Especial atenção deve ser dada as drogas antirretrovirais e as drogas usadas para tratar as complicações associadas à infecção pelo HIV. Os objetivos da avaliação regular da função renal são a detecção precoce da doença renal, seu acompanhamento e o ajuste das doses das medicações nefrotóxicas ou daquelas que são eliminadas pelo rim.

Com este estudo espera-se empregar biomarcadores séricos e urinários para identificar com precocidade o risco para o desenvolvimento de doença renal crônica e disfunção tubular em pacientes infectados pelo vírus HIV objetivando-se uma intervenção precoce para retardo ou interrupção na progressão da doença renal, bem como conhecer a prevalência da doença renal em pacientes HIV positivos

atendidos no ambulatório em um hospital de referência, além de identificar se as variáveis demográficas e socioeconômicas estão relacionadas à prevalência da doença renal crônica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência e os fatores associados à disfunção renal em pacientes portadores de HIV/AIDS atendidos em um serviço de referência em Teresina, Piauí.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a prevalência e fatores associados à alteração na taxa de filtração glomerular em pacientes portadores de HIV/AIDS
- Avaliar a prevalência e fatores associados à presença de microalbuminúria em pacientes portadores de HIV/AIDS
- Avaliar a prevalência e fatores associados à presença de  $\beta_2$ -microglobulina na urina em pacientes portadores de HIV/AIDS
- Avaliar a prevalência e fatores associados à alteração na concentração de fósforo sérico em pacientes portadores de HIV/AIDS
- Avaliar a associação entre o grau de imunodepressão e as alterações renais em pacientes portadores de HIV/AIDS
- Avaliar a associação entre o tempo de terapia antirretroviral e disfunção renal em pacientes portadores de HIV/AIDS
- Definir marcadores capazes de detectar precocemente danos renais em pacientes portadores de HIV/AIDS

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo e aspectos éticos**

Foi realizado um estudo do tipo transversal, em pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS atendidos no ambulatório do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP) hospital de referência em doenças infecciosas no estado do Piauí, para estimar a prevalência e os fatores associados às alterações renais.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FACIME – UESPI) sob o CAAE nº 974.993, em 05/03/2015 (Anexo 1).

### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no ambulatório do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP), localizado na Rua Governador Raimundo Artur de Vasconcelos, 151 – Centro - Sul. Teresina, Piauí. O IDTNP é uma unidade hospitalar estadual, terciária, funcionando como centro de referência para o tratamento de doenças infecciosas no Piauí. O IDTNP é também uma instituição voltada ao ensino, abrigando programa de residência médica em doenças infecciosas e servindo de campo para estágio curricular das Faculdades de Medicina da Universidade Federal do Piauí e da Universidade Estadual do Piauí.

### **3.3 Seleção da amostra**

De uma população de 1870 pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS acompanhados no IDTNP, calculou-se uma amostra aleatória de 109 indivíduos, considerando-se uma frequência esperada de alterações renais de 5%, erro de 4% e nível de confiança de 95%.

#### **3.3.1 Critérios de inclusão**

Os critérios para a inclusão no estudo foram pacientes com diagnóstico HIV/AIDS segundo o algoritmo do Ministério da Saúde do Brasil, com idade acima

de 18 anos, em acompanhamento ambulatorial, de ambos os sexos e que estavam em uso de antirretrovirais.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram a ausência de consentimento para participar do estudo, o diagnóstico prévio de diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica antes do início da TARV, além de pacientes em vigência de infecções ativas (virais, bacterianas, protozoários).

### 3.4 Coleta de dados

A coleta de dados se deu de 01 de março a 31 de julho de 2015. Os pacientes foram encaminhados pelos médicos do ambulatório que atendiam no período da manhã e tarde. Os pacientes eram convidados pelo pesquisador responsável para participarem do estudo.

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa após a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido e elucidação de eventuais dúvidas, assinaram o documento.

Foi explicado aos pacientes que teriam que coletar sangue e urina para realização de exames e os riscos aos quais seriam submetidos durante a coleta do material: discreto desconforto na punção e pequenos hematomas durante ou após a realização da punção venosa. Na coleta de urina, o risco para o paciente seria o constrangimento da coleta. Todas as orientações para o cuidado e para redução do constrangimento foram dadas.

Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos utilizando-se um questionário aplicado em entrevistas individuais e em local reservado com os pacientes. Além do questionário, dados clínicos também foram obtidos em consultas aos prontuários médicos dos pacientes.

As variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídas no estudo foram idade, gênero, peso, altura, raça e grau de escolaridade. A presença de fatores de risco para disfunção renal, como infecção por vírus da hepatite B ou C, hipertensão e diabetes com diagnóstico após infecção pelo HIV, hipercolesterolemia, etilismo, tabagismo, história de doença renal crônica familiar, uso prolongado de

terapia antirretroviral (TARV), tempo de diagnóstico de HIV, contagem de linfócitos CD4, carga viral, uso de drogas ilícitas, uso de drogas nefrotóxicas, história de infecção oportunista e outros fatores de risco como doença cardiovascular também foram estudados (Apendice A).

### **3.5 Exames laboratoriais**

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela e no LACEN-PI (Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí), este localizado na Rua Dezenove de Novembro, 1945 - Porenquanto, Teresina - PI, CEP: 64002-540. Foram realizados também três exames mais específicos e sensíveis para avaliar a função renal (microalbuminúria na urina isolada,  $\beta_2$ -microglobulina na urina e fósforo sérico). Estes exames foram realizados no Laboratório Maria José Leal, situado na rua 1º de Maio, 130 – Centro, Teresina - Piauí.

#### **3.5.1 Exames gerais**

Os exames bioquímicos gerais, como creatinina sérica, glicemia de jejum, colesterol total, HDL – lipoproteínas de alta densidade, LDL – lipoproteínas de alta densidade, triglicerídeos, sorologias para hepatite B (HBsAg) e hepatite C foram realizados por automação seguindo normas e orientações do fabricante. A contagem de linfócitos TCD4+ foi realizada por automação utilizando citometria de fluxo e a carga viral realizada por RT PCR (PCR em tempo real) seguindo as normas do fabricante.

#### **3.5.2. Exames laboratoriais para avaliação da função renal**

Os exames utilizados para a avaliação da função renal foram  $\beta_2$ -microglobulina urinária ( $\beta_2M$ ), microalbuminúria na amostra isolada de urina, sumário de urina e fósforo sérico. Quanto a Taxa de Filtração Glomerular esta foi estimada utilizando-se a equação CDK – EPI.

Para o fósforo sérico o método utilizado foi colorimetria automatizada realizada pelo equipamento BIOSYSTEM A15. Este método consiste de análise

quantitativa que se baseia na comparação da cor produzida por uma reação química com uma cor padrão. De acordo com a intensidade da cor, infere-se a concentração do determinado analito (substância que se quer analisar). O espectrofotômetro é o método para verificar a coloração da reação.

O método utilizado para a dosagem da  $\beta_2$ -microglobulina urinária ( $\beta_2M$ ) foi o da Quimioluminescência pelo equipamento Immulite XP2000, fabricante SIEMENS. Este método utiliza-se de anticorpos ligados a um marcador luminescente (cromógeno) e consiste num tipo de reação química, que ao se processar gera energia luminosa. O composto químico Luminol é um dos representantes mais conhecidos da quimioluminescência.

Para a microalbuminúria o método utilizado foi da Turbidimetria realizada pelo aparelho BECMA CONQUEN, fabricante AU 180. Este teste baseia-se na aglutinação da albumina presente na amostra de urina com partículas de látex recobertas de anticorpos anti-albumina humana. A concentração de albumina na amostra é diretamente proporcional à aglutinação obtida.

O sumário de urina, ou urinálise compreende as análises física, química e microscópica da urina, com o objetivo de detectar doença renal, do trato urinário ou doença sistêmica que se manifeste através do sistema do trato urinário. Os componentes do exame de urina incluem a avaliação das características macroscópicas (cor e aspecto), físicas (pH e densidade ou gravidade específica), químicas (através de fitas reagentes), bioquímicas e microscópicas, além de testes confirmatórios, quando necessário. O método utilizado foi por fita reagente (BioPix® Urina 10). A leitura foi feita por automação através do aparelho BioPix Urocheck 200. Proteinúria foi definida pela presença de proteínas nas seguintes quantificações +/4+, ++/4+, +++/4+ e ++++/4+. Presença de hematuria quando hemácias > 10p/campo. Cilindrúria pela presença de cilindros hemáticos. Glicosúria pela presença de glicose +/4+, ++/4+, +++/4+ e ++++/4+.

A Taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação CKD – EPI. Importante ressaltar que quando a confiabilidade das fórmulas CG e MDRD são testadas contra a TFG determinada por um agente padrão ouro, fica evidente que as fórmulas MDRD e CG subestimam e superestimam, respectivamente a TFG para valores maiores que  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , e que a CKD-EPI diminui a discrepância observada entre a TFG<sub>e</sub> e a TFG real. A equação CKD-EPI, expressa como uma única equação, é:

**TFG = 141 x min (Scr/k,1)<sup>α</sup> x max(Scr/k,1) - 1,209 x 0,993 idade x 1,018  
[se sexo feminino] x 1,159 [se negro]**

Onde Scr (creatinina sérica) é medida em mg / dL, κ (constante) é de 0,7 para o sexo feminino e 0,9 para o sexo masculino, α é -0,329 para o sexo feminino e -0,411 para o sexo masculino, min indica o mínimo de Scr / κ ou 1, e indica o max de máximo Scr / κ ou 1. (LEVEY AS at al, 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009; 150:604-612).

Calculamos a TFGe pela equação CKD – EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Esta se encontra disponibilizada no site da National Kidney Foundation (<https://www.kidney.org>).

### **3.6 Definições de conceitos**

Diabete mellitus foi definido quando glicemia de jejum maior 126 mg/dL (7mmol/L). (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2013 – 2014).

Hipertensão arterial sistêmica foi definida quando as medidas de PA > 130/85 mmHg. (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95 (1 supl.1): 1-51).

Hepatite B foi definida a presença de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) reagente. Hepatites virais: O Brasil está atento. 2ª edição. Ministério da Saúde. Acesso: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

Para a Hepatite C a presença de anti – HCV se reagente, a confirmação por testes moleculares para detecção de ácidos nucléicos do HCV (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. Séria A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – DF, Julho 2011).

O uso de TARV foi definido como tempo de uso maior ou igual a seis meses.

Disfunção renal foi definida segundo as orientações do KDIGO - Guidelines para DRC 2012. Quadro 1.

### Quadro 1: Categorias da TFG pelo KDIGO – Guidelines para DRC 2012

Estágio DRC (Categorias da TFG na DRC – KDIGO 2012)	
Estágios	TGF (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
G1 (normal (nl) ou ↑ TFG)	≥ 90
G2 (leve ↓ TFG)	60 – 89
G3a (leve a moderada ↓ TFG)	45 – 59
G3b (moderada a severa ↓ TFG)	30 – 44
G4 (severa ↓ TFG)	15 – 29
G5 (falência renal)	< 15 ou diálise

A dosagem de  $\beta_2$ -microglobulina urinária superior a 300 ng/mL foi considerada para o diagnóstico da disfunção tubular. (Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry – 21ª edição).

A microalbuminúria na amostra isolada de urina quando superior a 30 mg/g de creatinina foi considerada indicador de lesão glomerular ou vascular. (Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry – 21ª edição).

Foi definida Hipofosfatemia, fósforo sérico inferior a 2,5 mg/dL. (Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry – 21ª edição).

#### 3.7 Composição de grupos de comparação e estudo dos fatores associados

Os fatores associados à presença das alterações renais considerados foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) após início da TARV, uso do tenofovir, idade, sexo, raça, história de doença renal crônica familiar (DRCF) e tempo de TARV. Foram feitas análises bivariadas tendo como variáveis resposta a presença da microalbuminúria, alterações na concentração de  $\beta_2$ -microglobulina urinária e de fósforo sérico, além da presença de TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e TFGe < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, com as variáveis explanatórias sexo, raça, HAS, DM, DRCF, idade maior 60 anos e uso do tenofovir. Foi realizada a análise multivariada por regressão logística da correlação da presença de alteração da  $\beta_2$ -microglobulina urinária com sexo, idade maior 60 anos e tenofovir.

Fizemos a associação da microalbuminúria com TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e TFGe < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela CKD – EPI.

Compararam-se as médias pelo teste t Student do tempo de TARV com TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e TFG < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, DM, HAS, microalbuminúria,  $\beta_2$ -

microglobulina, fósforo sérico e idade > 60 anos. Depois foi feita uma análise multivariada por regressão linear múltipla do tempo de TARV com  $\beta_2$ -microglobulina e fósforo sérico.

Através de regressão linear simples comparou-se a microalbuminúria com  $\beta_2$ -microglobulina, microalbuminúria com TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e  $\beta_2$ -microglobulina com TGF < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Foi avaliada a frequência de microalbuminúria,  $\beta_2$ -microglobulina e fósforo sérico e a prevalência de DRC pela TFG equação CKD – EPI < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na população estudada.

### **3.8 Análises estatísticas**

As análises estatísticas foram conduzidas usando o programa estatístico *Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Após a estratificação de algumas variáveis efetuamos os testes estatísticos a fim de caracterizar a correlação entre uma determinada condição e outra, considerando-se a frequência e a relevância de cada uma delas. Estatísticas descritivas como média, medianas, frequências e percentagens foram calculadas para as análises univariada e bivariada. O propósito da análise bivariada foi selecionar os fatores associados à disfunção renal em pacientes portadores de HIV/AIDS. A análise multivariada por regressão logística foi necessária para correlacionar as variáveis de forma simultânea para um mesmo resultado. O test t Student foi utilizado para testar diferença estatística entre médias de dois grupos.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes estudados

A introdução da TARV durante a década de 1990 foi crucial para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à AIDS transformando a infecção pelo HIV em condição crônica (TORRES T S et al, 2013).

A emergência da doença renal como uma importante comorbidade entre pacientes infectados com HIV em uso de TARV tem enfatizado a importância crítica da identificação precoce dos pacientes com risco para estas alterações (ANDO M et al, 2010).

As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes avaliados no presente estudo estão contidas na Tabela 1. Entre os 109 pacientes incluídos no presente estudo, 66 (60,6%) eram homens e 43 (39,4%) eram mulheres. As idades variaram entre 23 e 74 anos, com média de  $45,8 \pm 11,5$  anos. A mediana foi de 47 anos. A média de idade dos homens ( $46,8 \pm 11,2$  anos) não foi significativamente diferente das mulheres ( $44,2 \pm 11,8$  anos);  $p = 0,248$ .

Em um estudo realizado em Ontário – Canadá, KENDALL (2014) relataram que as distribuições de sexo e idade diferem substancialmente entre as populações com HIV. Pessoas com HIV eram mais frequentemente do sexo masculino (80,5% vs 48,8%,  $p < 0,001$ ) do que no sexo feminino e menor probabilidade de estarem nas faixas etárias mais jovem (18 – 35 anos) ou mais velhos ( $> 65$  anos), (16,8% vs 30,2% e 4,1% vs 15,9% respectivamente ,  $p < 0,001$ ).

VACHIAT (2013) encontrou uma frequência de 55% do sexo masculino, com média de idade de  $38 \pm 9,9$  anos (21-61 anos).

CRUM-CIANFLONE (2010) encontrou uma mediana da idade de 41 anos; Calza (2014) uma média de 44,2 anos; GALISTEU (2015) uma média de 41,8 anos.

KEBODEAUX (2013) relata em seu estudo que em 2006, 15,5% dos pacientes diagnosticados com HIV tinham 50 anos ou mais, e que esta percentagem duplicou desde 1982 e que se estima que mais de 50% da população mundial será de 50 anos ou mais em 2015.

Quanto à idade 11 (10,09%) tinham idade maior que 60 anos e 98 (89,90%) tinham idade  $< 60$  anos. Resultados sumarizados na Tabela 1.

A prevalência da infecção pelo HIV em adultos mais velhos e idosos é significativa em todo o mundo KEBODEAUX (2013). Porém, nossos dados estão de acordo com os dados da literatura já citados acima.

Marcadamente, o uso da terapia antirretroviral tem melhorado a sobrevivência dos pacientes com HIV resultando na diminuição da mortalidade relacionada à AIDS e aumentando o número de pessoas idosas vivendo com HIV (MILLER et al, 2014). Segundo dados do BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO (2014) as taxas de detecção de AIDS em homens nos últimos dez anos tendem a se elevar. Em 2004, a taxa era de 25,8 casos para cada 100 mil habitantes, passando para 26,9 casos em 2013, um aumento de 4,3%. Nas mulheres houve uma queda importante nos últimos dez anos passando de 16,4 casos para cada 100 mil habitantes em 2004 para 14,1 casos em 2013, representando uma queda de 14%.

No Brasil, em 2011, a infecção pelo HIV foi prevalente de forma semelhante em ambos os sexos, com a idade variando de 30 a 44 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2013).

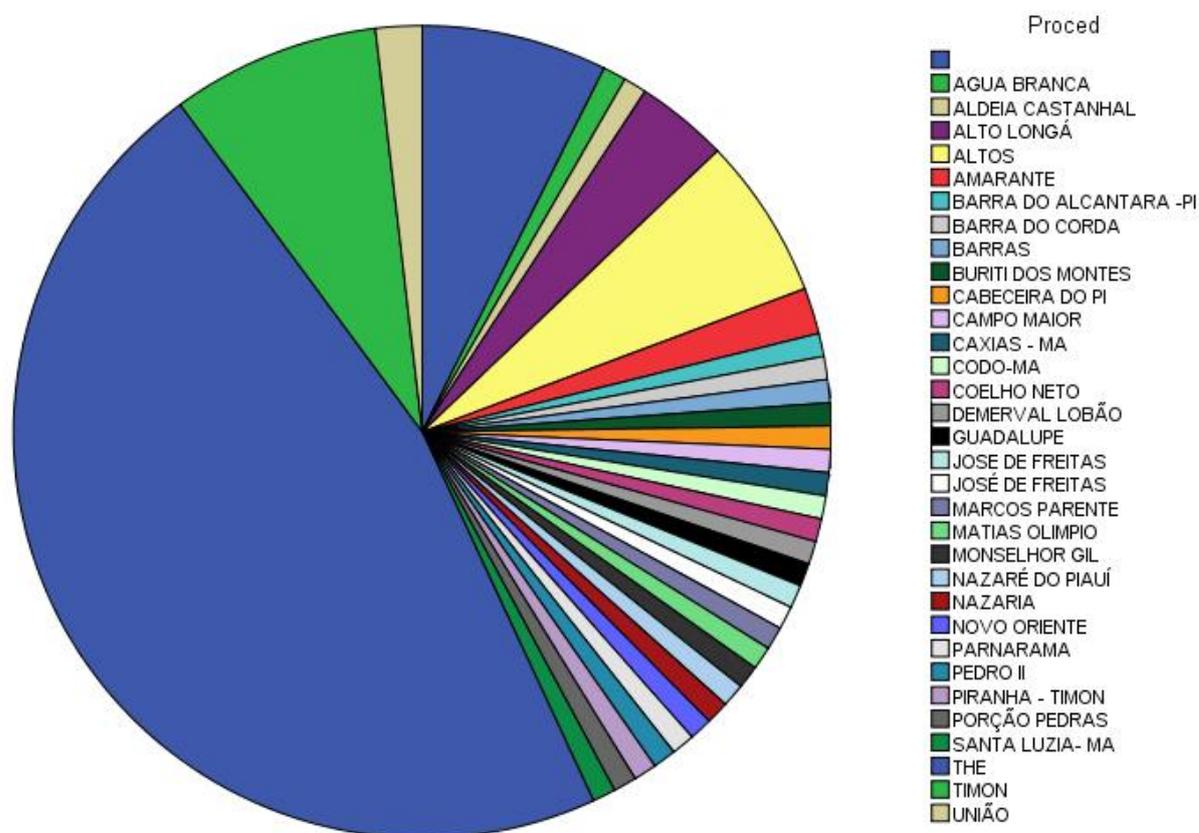
De fato, as faixas etárias dos pacientes encontradas neste estudo e a distribuição por sexo estão de acordo com as informações da literatura científica atuais e refletem o perfil da epidemia no país.

Em relação à raça 14 (12,84%) eram brancos, 21 (19,27%) negros, 73 (66,97%) pardos e um (0,92%) indígena.

Um pouco menos da metade dos casos (n= 51; 46%) era proveniente de Teresina, sendo os outros distribuídos por diversos municípios do interior do Piauí e alguns municípios do Maranhão (Figura 1).

A distribuição dos casos por estado demonstra que quase 50% dos casos são de Teresina, sendo os restantes distribuídos por municípios do interior do Piauí e Maranhão. Embora o IDTNP seja hospital de referência para tratamento de HIV/AIDS para o estado do Piauí, este atende um número razoável de pacientes provenientes de cidades do Maranhão próximas à Teresina, como Timon, Caxias, Codó, Poção de Pedras, dentre outras.

Figura 1: Distribuição dos casos de HIV/AIDS pelos municípios

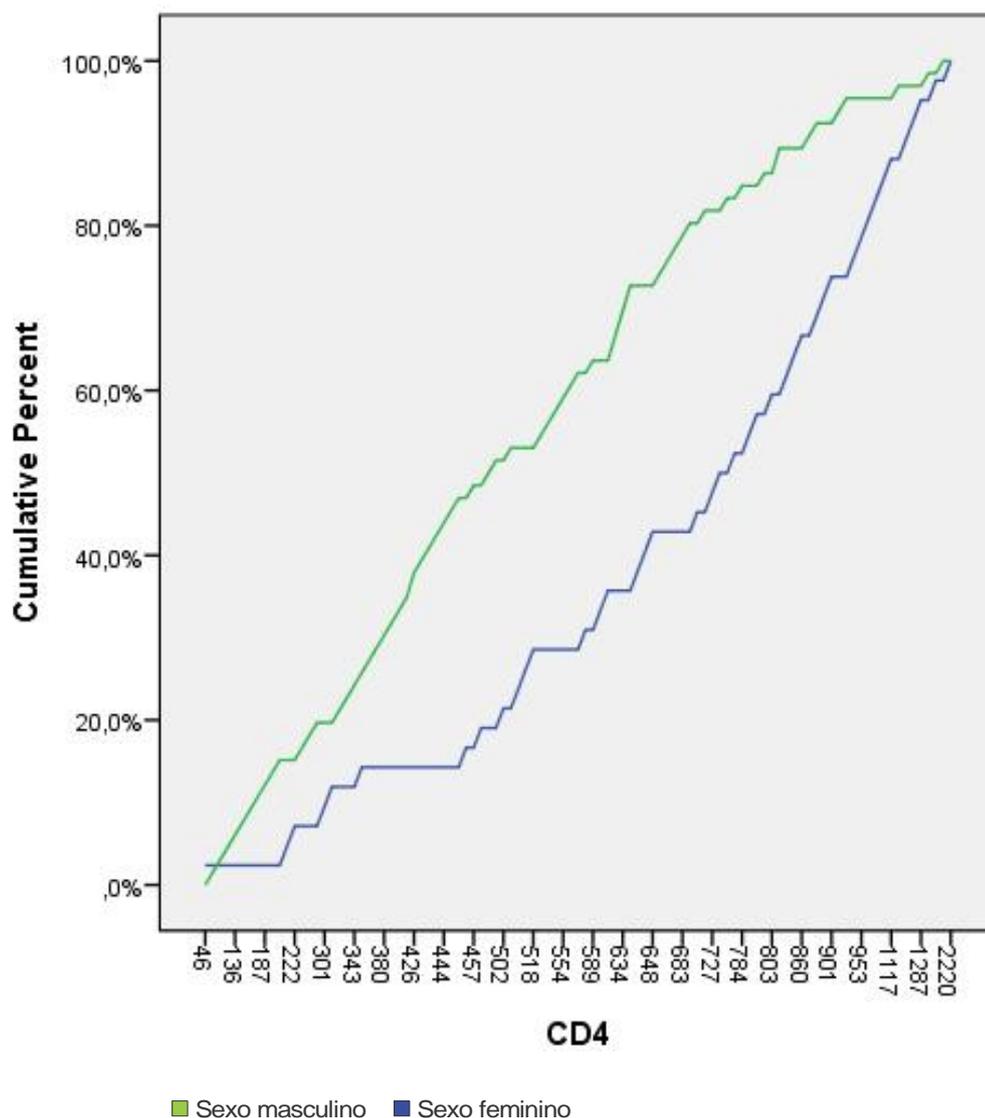


O tempo de diagnóstico do HIV variou entre um e 26 anos, com média de  $9,23 \pm 5,7$  anos e mediana de 9 anos.

Com relação ao grau de imunossupressão, observou-se que a média da contagem de linfócitos CD4 foi de  $622,4 \pm 347$  células/mm<sup>3</sup>. A mediana foi 587,5 células/mm<sup>3</sup> e a variação foi de 46 a 2220 células/mm<sup>3</sup>. A Figura 2 demonstra a frequência cumulativa da contagem de linfócitos CD4 entre os 109 pacientes estudados, por sexo. Observa-se que os pacientes do sexo masculino tendem a apresentar, nesta casuística, contagens mais baixas de linfócitos TCD4, quando comparados às mulheres.

SERRANO-VILLAR (2014) em um estudo de caso-controle na Espanha, mostrou que uma baixa relação de CD4/CD8 foi fortemente associada à morbidade e mortalidade não relacionadas à AIDS. Demonstrou ainda uma correlação significativamente inferior da relação de CD4/CD8 em homens em comparação com as mulheres. Dado semelhante ao encontrado no nosso estudo.

Figura 2: Frequência cumulativa de CD4 por sexo.



Entre os 109 pacientes, 95 (87,2%) apresentavam carga viral plasmática indetectável. Quatro pacientes (3,7%) tinham carga viral inferior a 100 cópias virais/mm<sup>3</sup>. Nos 10 (9,17%) restantes, a carga viral variou entre 291 a 1.343.250 cópias virais/mm<sup>3</sup>.

A contagem de linfócitos TCD4 é utilizada como uma ferramenta para prever o risco de infecções oportunistas e como marcador para progressão da infecção pelo HIV, portanto um dos testes mais importante para informar o grau de comprometimento imunológico dos pacientes com HIV/AIDS. Em alguns estudos, a média da contagem de linfócitos TCD4 encontrada foi 508 células/mm<sup>3</sup> (CALZA, 2014), SANTIAGO (2014) encontrou um nadir médio e contagem de linfócitos

TCD4 de 189 e 460 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente e uma carga viral indetectável em 70,5% dos pacientes. CRUM-CIANFLONE (2010) encontrou uma mediana de TCD4 de 515 células/mm<sup>3</sup>.

Dos 109 pacientes, 97 (88,99%) não tinham coinfeção por hepatite B com HBsAg não regente, sendo que 12 (11%) pacientes não tinham registro de sorologia no prontuário. Para hepatite C, 96/109 (88%) tinham registros de anti – HCV negativo. Treze (11,9%) não tinham sorologia nos prontuários.

OckENGA (1997) mostrou uma prevalência de vírus C de 23% (anti - HCV) e 9% para hepatite B (HBsAg positivo). KONOPNICKI (2005) relatou 8,7% de positividade para vírus B (HBsAg positivo). SOUZA (2004) encontrou uma prevalência global dos marcadores para HBV de 40,9%, com valores de 8,5% para HbsAg, 3,9% para anti-HBcAg total e 5,5% para o anti-HBsAg. SANTIAGO (2014) 2,9% para HBsAg e 6% de anti – HCV.

Não encontramos na nossa casuística casos de co-infecção com os vírus das hepatites B e C. Pela falta de dados nos prontuários, não fizemos nenhuma correlação com essas variáveis.

Observou-se que 35 dos 109 (32,11%) pacientes estudados apresentaram níveis de colesterol total acima de 200 mg/dL, 8/109 (7,34%) pacientes não tinham registro de dosagem de colesterol. Em relação aos níveis de triglicerídeos, 44 (40,36%) pacientes tinham níveis acima de 150mg/dL e 18 (16,51%) pacientes não tinham registro no prontuário deste exame.

A alta prevalência de dislipidemia em portadores de HIV é um fato alarmante, pois esse distúrbio está associado com o aumento de doenças cardiovasculares (FARHI et al,2008).

Nosso percentual de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia está de acordo com o encontrado na literatura descrita por outros autores. FARHI (2008) encontrou uma prevalência de dislipidemia de 77,5%, sendo 44,7% o percentual para hipertrigliceridemia e 28,5% para hipercolesterolemia. SANTIAGO (2014) encontrou uma prevalência de hiperlipidemia de 46,9%

Da mesma forma não fizemos nenhuma associação com essas variáveis pela falta de dados em alguns prontuários.

Com relação à frequência de uso de drogas injetáveis, dos 109 pacientes estudados, quatro (3,66%) relataram uso de drogas ilícitas.

A transmissão do HIV através do uso de drogas injetáveis era comum na era pré-HAART, porém os resultados obtidos por GALISTEU (2015) mostraram uma diminuição significativa em usuários de drogas injetáveis na era HAART (4,6%).

Em relação ao uso de drogas nefrotóxicas, 2/109 (1,83%) faziam uso de AINH, 6/109 (5,5%) estavam em uso de Bactrim, 3/109 (2,75%) fizeram uso de anfotericina e 33/109 (30,27%) em uso do tenofovir.

Quanto às infecções oportunistas, dos 109 pacientes estudados, 17 (15,59%) pacientes tiveram tuberculose, 7 (6,42%) tiveram calazar, não há registro de pacientes com criptococose e um (0,91%) paciente teve pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

BRITO (2000) relatou que, apesar da redução global de incidências das condições oportunistas associadas, houve aumento na incidência de tuberculose e neurotoxoplasmose para as regiões Nordeste e Centro-Oeste.

Segundo GALISTEU (2015), a criptococose foi detectada em 8,4% dos pacientes. Os autores observaram uma baixa incidência de tuberculose, porém com uma associação significativa de HIV e co- infecção com tuberculose e morte em 23,5% dos casos. Não encontrou na população estudada uma associação entre pneumonia e agente causador pela falta de registros em prontuários médicos. Em conclusão, relatou que essas doenças oportunistas podem surgir com qualquer nível de carga viral e contagem de linfócitos TCD4.

No estudo realizado por ALBUQUERQUE (2014), a co-infecção HIV e leishmaniose visceral (LV) foi mais comumente observada na faixa etária de 18-50 anos (72,7%) e a proporção de homens foi mais elevada no grupo com HIV/LV do que no grupo apenas com LV (78,8% vs 57,5%).

CAVALCANTE & VALE (2014) relataram no estudo realizado em Fortaleza que a ocorrência de coinfeção HIV-LV foi registrada em aproximadamente 5,4% dos casos de LV.

Com relação ao uso de drogas injetáveis, ao uso de drogas nefrotóxicas (exceto uso dos antirretrovirais, pois os pacientes mostravam as receitas dos medicamentos) e ao histórico de infecções oportunistas, alguns dados foram colhidos dos prontuários e outros do próprio paciente e/ou familiares. Daí algumas limitações metodológicas por conta das limitações das fontes de alguns dados.

Quanto ao uso de cigarro e álcool, dos 109 pacientes estudados, 9 (8,25%) eram tabagistas e 2 (1,83%) eram etilistas.

Sobre a frequência de diabetes e hipertensão nos pacientes estudados, 16 (14,67%) tinham diagnóstico de diabetes e 15 (13,76%) tinham hipertensão após o diagnóstico de HIV. Na literatura, a prevalência encontrada de diabetes e hipertensão tem algumas alternâncias. WYATT (2007) encontrou uma prevalência de diabetes de 20% e de hipertensão de 55%, CRUM-CIANFLONE (2010) encontrou hipertensão em 33% e em diabetes 8% dos pacientes, SANTIAGO (2014) escreve a frequência de hipertensão de 26,6% e de diabetes de 9,3% e PINTO NETO (2011) encontrou 20,9% de hipertensos e 18,8% de pacientes com níveis glicêmicos acima de 99 mg/dL, dos quais 5,1% tinham acima de 126mg/dL.

Nossos achados estão em concordância com a literatura.

**Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo**

Características	N percentual
<b>Gênero</b>	
Masculino	66 (60,60%)
Feminino	43 (39,40%)
<b>Etnia</b>	
Branca	14 (12,84%)
Negro	21 (19,27%)
Pardo	73 (66,97%)
Indígena	1 (0,92%)
<b>Idade</b>	
> 60 anos	11 (10,09%)
< 60 anos	98 (89,90%)
<b>DM</b>	
Sim	16 (14,67%)
Não	93 (85,32%)
<b>HAS</b>	
Sim	15 (13,76%)
Não	94 (86,23%)
<b>DRCF</b>	
Sim	7/109 (6,40%)
Não	102/109 (93,58%)
<b>Colesterol total</b>	
> 200 mg/dL	35 (32,11%)
Sem registro	8 (7,34%)
<b>Triglicerídeos</b>	
> 150mg/dL	44 (40,36%)
Sem registro	18 (16,51%)
<b>HBsAg</b>	
Não reagente	97 (88,99%)
Sem registro	12 (11,00%)
<b>Anti - HCV</b>	
Não reagente	96 (88,00%)
Sem registro	13 (11,92%)
<b>CV</b>	
Indetectável	95 (87,20%)
< 100 cópias virais/ mm <sup>3</sup>	4 (3,70%)
> 100 cópias virais/ mm <sup>3</sup>	10 (9,17%)
<b>Drogas Ilícitas</b>	
Sim	4 (3,66%)
Não	105 (96,33%)
<b>Drogas Nefrotóxicas</b>	
AINH	2 (1,83%)
Bactrim	6 (5,50%)
Anfotericina	3 (2,750%)
TDF	33 (30,27%)
<b>Infecções Oportunistas</b>	
Tuberculose	17 (15,59%)
Calazar	7 (6,42%)
Criptococose	0 (0%)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 (0,91%)
<b>Tabagismo</b>	
Sim	9 (8,25%)
Não	100 (91,74%)
<b>Etilismo</b>	
Sim	2 (1,83%)
Não	107 (98,16%)

Valores expressos em N (%);

Abreviações: DM – Diabetes Mellitus; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DRCF – Doença Renal Crônica Familiar, HBsAg – Antígeno de superfície Virus B, Anti – HCV – Anticorpos anti- Virus C, CV – carga viral, AINH – antiinflamatórios não hormonais e TDF - Tenofovir.

Fonte: IDTNP

## 4.2 Prevalência de alterações renais em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no ambulatório do IDTNP

Os dados expressos na Tabela 2 mostram que 9,2% (10/107) dos pacientes apresentaram disfunção renal com TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, levando em consideração os conceitos de disfunção renal leve a moderada ou severa definidos no Quadro 1.

A insuficiência renal tem mostrado um fator de risco independente significativo para a mortalidade em pacientes com HIV. Estudo realizado por PINTO NETO (2011) encontrou uma prevalência de 9,8% de pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. WOOLS-KALOUSTIAN (2007), no Oeste do Kênia, utilizaram três métodos para avaliação da TFG (CG, MDRD abreviada e a MDRD plena), e relataram uma prevalência de 11,5% de alterações. HSIEH (2013) encontrou uma prevalência relativamente baixa, de 7,03% de TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

FOY (2013) relatou que a prevalência da doença renal na população infectada pelo HIV varia entre 2,4% e 12%.

ONODUGO (2014) encontrou uma prevalência de 24%, considerada alta em relação aos estudos já citados.

PERALTA (2014), em seu estudo, relatou que a prevalência para DRC estimada por TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> é alta em pessoas com HIV e a DRC é conhecida por estar associada a uma mortalidade mais elevada na população geral, e no contexto da infecção por HIV.

Diferentes resultados podem ser atribuídos aos diferentes métodos utilizados para avaliar a TFG e o tamanho das amostras dos estudos.

Nossa prevalência foi semelhante àquelas com dos estudos citados.

No presente estudo encontrou-se elevada prevalência de alterações renais leves, leves a moderadas ou severas, definidas por TFGe < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD – EPI). Observou-se esta alteração em 28,4% (31/107) dos pacientes.

Essa prevalência alta de insuficiência renal leve também foi encontrada por ONODUGO (2014) em 39% em pacientes na Nigéria.

GUPTA (2011) relatou que 85,6% dos pacientes tinham evidência de disfunção renal definida por uma TFG < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou TFG > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com

proteinúria ou microalbuminúria. Quando considerado apenas TFG < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> a prevalência de disfunção renal foi de 63,7%.

A importância desse achado no presente estudo é chamar atenção para a associação de risco aumentado de mortalidade em pessoas com HIV.

Segundo ONODUGO (2014), há uma necessidade urgente de estudos com critérios para o início de TARV, tendo em conta o início precoce da disfunção renal em pacientes infectados com HIV, sem nenhum sintoma de doença renal evidente.

A frequência de pacientes com níveis alterados de microalbuminúria na urina isolada foi de 21,1% (23/109). A presença de níveis alterados de fósforo sérico foi observada em 40,4% (44/109) e níveis anormais de  $\beta_2$ -microglobulina foram observados em 24,8% dos pacientes (27/109). Dados sumarizados na Tabela 2.

**Tabela 2: Prevalência de alterações renais em pacientes com HIV/AIDS - IDTNP.**

<b>Alterações Renais</b>	<b>% encontrado</b>
TFGe < 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	9,2% (10/107)
TFGe < 90 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	28,4% (31/107)
Microalbuminúria	21,1% (23/109)
Fósforo sérico	40,4% (44/109)
$\beta_2$ - microglobulina	24,8% (27/109)

Valores expressos em N (%).

TFGe – Taxa de Filtração Glomerular estimada

Esses achados de alterações laboratoriais subclínicas de marcadores urinários como a microalbuminúria e a  $\beta_2$ -microglobulina estão associados a risco futuro de doença renal e mortalidade (PERALTA, 2014).

A proteinúria tubular pode preceder o declínio da função renal. Marcadores de disfunção tubular proximal incluem glicosúria, aumento de proteínas de baixo peso molecular como a  $\beta_2$ -microglobulina, além de níveis baixos de fósforo sérico e ácido úrico (FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2011). Encontramos essas alterações no nosso estudo.

ANDO (2011) mostrou que 25% dos pacientes infectados pelo HIV que estão em uso de HAART podem ter dano tubular renal na ausência de defeitos glomerulares, provavelmente levando a um declínio em curto prazo da função glomerular e a uma maior incidência de proteinúria.

A identificação precoce de proteinúria evidente ou microalbuminúria pode ser uma ferramenta importante para detecção precoce de DRC em pacientes infectados

pelo HIV. A presença de proteinúria prevê a progressão para DRC, nova doença definidora de AIDS, e um aumento da mortalidade em populações infectadas pelo HIV (GUPTA, 2009).

MASIMANGO (2014) encontrou uma prevalência de proteinúria quantitativa definida como a razão albumina/creatinina maior do que 30mg/g na urina isolada de 10,6% e uma prevalência de 41,3% de proteinúria na fita reagente ( $\geq 1+$ ). Em outro estudo, MUDI (2014) encontrou uma prevalência de microalbuminúria de 6,7%.

Os achados de microalbuminúria mais elevada estão em consenso com outros estudos, como FREDRIC (2012) que encontraram microalbuminúria em 20,4% e CHAPARRO (2008), em 33% dos pacientes.

Com a exposição prolongada à TARV, as complicações da terapia se tornaram mais importantes que as consequências da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em si (FINE & GALLANT, 2015).

O achado de frequência de 40,4% de fósforo sérico baixo nos chama atenção para a necessidade de melhor monitoramento da função tubular em pacientes em uso de antirretrovirais nefrotóxicos, como o tenofovir e o ATV/r. Segundo FINE (2015) o monitoramento da função renal deve incluir não apenas creatinina sérica, mais também medição periódica de marcadores tubulares, como fósforo sérico, proteinúria e glicosúria.

Devido às frequências elevadas de alterações laboratoriais subclínicas identificadas no presente trabalho, observa-se uma necessidade de que sejam feitos exames mais sensíveis, não utilizados rotineiramente para a possibilidade de intervenção precoce.

### **4.3 Fatores associados à presença de alterações renais em pacientes com HIV/AIDS acompanhados no ambulatório do IDTNP**

#### **4.3.1 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por TFGe inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>**

Foram comparadas as frequências de alteração da TFGe com relação às variáveis sexo, raça, presença de hipertensão arterial (HAS), presença de diabetes mellitus (DM), presença de doença renal crônica na família (DRCF), idade superior a

60 anos e uso de tenofovir (TDF), dados apresentados na Tabela 3. Observou-se tendência de menor frequência de disfunção renal caracterizada por TFGe inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em pacientes do sexo masculino (4/64; 6,2% vs 6/43; 13,9%), quando comparados ao sexo feminino, p=0,196.

Pacientes com idade superior a 60 anos apresentaram TFGe inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (3/11; 27,3%), quando comparados com pacientes com idade até 59 anos (7/96; 7,3%), p=0,066. A proporção de pacientes em uso de tenofovir que apresentou TFG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> foi de 5/33 (15,2%), sendo 5/74 (6,8%) em pacientes que não estavam em uso deste antirretroviral, p = 0,278.

A taxa de diagnóstico de HIV nas mulheres está diminuindo nas coortes em todas as faixas etárias, exceto naquelas com 50 ou mais (KEBODEAUX, 2013).

SARFO (2013) descreveu os fatores de risco associados à disfunção renal, o sexo feminino, a idade avançada, estágio avançado da doença HIV, menor contagem de linfócitos TCD4 e que o sexo feminino foi identificado como fator de risco independente para disfunção renal.

A função renal, em termos de taxa de filtração glomerular, geralmente diminui com a idade.

WU P-Y (2014) demonstraram uma prevalência de TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em pacientes idosos de 11,5%, mais elevada do que em outros estudos entre a população infectada pelo HIV no Brasil, que identificaram frequência de 3,9% (TORRES, 2013) e Taiwan, que relatou taxa de 7,03% (HSIEH, 2013). MSANGO (2011) relatou uma prevalência alta de 25%. Nossa prevalência foi mais elevada (27,3%) do que a encontrada por TORRES (2013).

O CDC (American Centers for Disease Control and Prevention) considera idoso o paciente com HIV/AIDS com idade > 50 anos, devido ao impacto do HIV e da TARV sobre o envelhecimento. (<http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/index.htm>, acessado em 15.10.15).

A justificativa para o achado seria o possível uso difundido da TARV, que está sendo crucial na redução das taxas de morbidade e mortalidade relacionada ao HIV, transformando a infecção pelo HIV em uma condição crônica, onde as pessoas com o vírus estão envelhecendo, o que proporciona o surgimento de doenças crônicas relacionadas à idade e ao uso de TARV.

**Tabela 3: Fatores associados à disfunção renal por TGF<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 107 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí.**

	<b>TFG &lt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>		0,196
Masculino	4/64 (6,2%)	
Feminino	6/43 (13,9%)	
<b>Raça</b>		0,417
Branca	0/14 (0%)	
Preta	1/20 (5%)	
Parda	9/72 (12,5%)	
Indígena	0/1 (0%)	
<b>HAS</b>		0,146
Sim	3/15 (20%)	
Não	7/92 (7,6%)	
<b>DM</b>		0,170
Sim	3/16 (18,8%)	
Não	7/91 (7,7%)	
<b>DRCF</b>		1,000
Sim	0/7 (0%)	
Não	10/100 (10%)	
<b>Idade &gt; 60 anos</b>		0,066
Sim	3/11 (27,3%)	
Não	7/96 (7,3%)	
<b>TDF</b>		0,278
Sim	5/33 (15,2%)	
Não	5/74 (6,8%)	

Valores expressos em N (%);

Abreviações: TGF – Taxa de Filtração Glomerular, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DRCF – Doença Renal Crônica Familiar e TDF – Tenofovir.

#### 4.3.2 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por TFG inferior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

Foram comparadas as frequências de alteração da TFG<sub>e</sub> com relação às variáveis sexo, raça, hipertensão arterial (HAS), presença de diabetes mellitus (DM), presença de doença renal crônica na família (DRCF), idade superior a 60 anos e uso do tenofovir (TDF). Dados expressos na Tabela 4 mostram que (7/15; 46,7% vs 24/96; 26,1%, p=0,128) uma proporção maior dos pacientes que tinham TFG inferior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> não tinham hipertensão arterial quando comparados com os pacientes que tinham hipertensão arterial, respectivamente.

Pacientes com idade superior a 60 anos apresentaram alteração mais frequente de disfunção renal caracterizada por TGF inferior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (9/11; 81,8%) quando comparados com pacientes com idade até 59 anos (22/96; 22,9%), p < 0,001. Os resultados estão sumarizados na Tabela 4.

Um estudo realizado na Africa, REID (2007) encontrou uma frequência de 45% de pacientes com TFG <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Apesar de nosso dado não ter significância estatística, chama atenção porque mesmo a hipertensão arterial sendo uma doença crônica que pode levar a doença renal crônica se não tratada, o que normalmente se esperaria era que os pacientes com hipertensão tivessem uma taxa de filtração glomerular menor.

Pelo tamanho da nossa amostra e pelo próprio grau de entendimento de alguns pacientes para a informação sobre o uso correto de anti-hipertensivos uma explicação para esses dados encontrados não foi possível.

A epidemia de HIV/AIDS em pessoas idosas no Brasil deve-se a dois aspectos emergentes: o incremento da notificação de transmissão do HIV após 60 anos de idade e o envelhecimento das pessoas infectadas pelo HIV (GOMES, 2008).

A terapia antirretroviral tem prolongado a sobrevida dos pacientes com HIV e isso tem aumentado a incidência de comorbidades, dentre elas a doença renal crônica. Neste contexto, é importante se fazer uma triagem de pacientes para identificação precoce daqueles em risco para alguma disfunção renal.

Neste contexto a insuficiência renal leve tem sido associada a um risco aumentado de mortalidade (ONODUGO, 2014).

**Tabela 4: Fatores associados à disfunção renal por TGF<sub>e</sub> < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 107 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí.**

	<b>TFG &lt; 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	20/64 (31,2%)	0,664
Feminino	11/43 (25,6%)	
<b>Raça</b>		
Branca	4/14 (28,6%)	0,885
Preta	5/20 (25%)	
Parda	22/72 (30,6%)	
Indígena	0/1 (0%)	
<b>HAS</b>		
Sim	7/15 (46,7%)	0,128
Não	24/92 (26,1%)	
<b>DM</b>		
Sim	4/16 (25%)	1,000
Não	27/91(29,7%)	
<b>DRCF</b>		
Sim	1/7 (14,3%)	0,671
Não	30/100 (30%)	
<b>Idade &gt; 60 anos</b>		
Sim	9/11 (81,8%)	< 0,001
Não	22/96 (22,9%)	
<b>TDF</b>		
Sim	11/33 (33,3%)	0,500
Não	20/74 (27%)	

Valores expressos em N (%); *p* - valor

Abreviações: TGF – Taxa de Filtração Glomerular, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DRCF – Doença Renal Crônica Familiar e TDF – Tenofovir.

#### 4.3.3 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por microalbuminúria

Foram comparadas as frequências de alteração de microalbuminúria com relação às variáveis sexo, raça, presença de hipertensão, presença de diabetes mellitus, presença de doença renal crônica na família, idade superior a 60 anos e uso de tenofovir. Não se observou nenhuma associação destas variáveis com a microalbuminúria. Os resultados estão sumarizados na Tabela 5.

ANDO (2015) relatou que a frequência de uma perda persistente da TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> variou entre 3,5% e 9,7% em diferentes populações com HIV e quando considerado tanto a existência de proteína urinária e declínio da taxa de filtração glomerular, a frequência de DRC nas fases de 1 a 5, variou de 15% a 24%.

A concentração persistentemente elevada de proteínas ou albumina na urina é um sinal de lesão renal e, juntamente com uma diminuição da TFG, são os critérios mais utilizados para o diagnóstico e classificação da DRC em estágios iniciais. A proteinúria pode ocorrer em até 30% dos pacientes infectados com HIV (CONSENSO HIV E DOENÇA RENAL, 2014).

A microalbuminúria é um marcador precoce de risco para doenças cardiovascular e renal. HADIGAN (2013) encontrou uma prevalência de microalbuminúria de 14%, e que indivíduos com microalbuminúria eram mais propensos à hipertensão e síndrome metabólica.

Outros estudos como o de MUDI (2013) encontrou uma prevalência de microalbuminúria de 6,7%. CHAPARRO (2008) uma prevalência de 33%. PINTO NETO (2011) encontrou uma prevalência de 18,1% e observou que esta se tornou mais frequente nos pacientes com TFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela MDRD (23,9%).

MOCROFT (2014) em estudo realizado em pacientes com HIV na Europa encontrou uma prevalência de proteinúria de 4,2% e que os fatores associados foram semelhantes aos que estão associados com DRC, porém não encontrou associação com o uso do tenofovir.

No presente estudo, não encontramos associação de microalbuminúria com nenhuma das variáveis correlacionadas. Uma das possíveis justificativas foi o desenho do nosso estudo que foi transversal. Para tal achado seria necessário um seguimento dos pacientes. Outra explicação seria nossa taxa elevada de disfunção renal leve, com TFG<sub>e</sub> < 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com necessidade de outros marcadores para detectar disfunção renal associada ao tenofovir.

**Tabela 5: Fatores associados à disfunção renal por microalbuminúria em 109 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí.**

	<b>Microalbuminúria</b>	<b>P</b>
	<b>Sim</b>	
<b>Sexo</b>		1,000
Masculino	14/66 (21,2%)	
Feminino	9/43 (20,9%)	
<b>Raça</b>		0,590
Branca	4/14 (28,6%)	
Preta	6/21 (28,6%)	
Parda	13/73 (17,8%)	
Indígena	0/1 (0%)	
<b>HAS</b>		0,733
Sim	2/15 (13,3%)	
Não	21/94 (22,3%)	
<b>DM</b>		0,617
Sim	9/35 (25,7%)	
Não	14/71 (19,7%)	
<b>DRCF</b>		0,341
Sim	0/7 (0%)	
Não	23/102 (22,5%)	
<b>Idade &gt; 60 anos</b>		1,000
Sim	2/12 (16,7%)	
Não	21/97 (21,6%)	
<b>TDF</b>		1,000
Sim	7/33 (21,2%)	
Não	16/76 (21,1%)	

Valores expressos em N (%); p - valor

Abreviações: TGF – Taxa de Filtração Glomerular, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DRCF – Doença Renal Crônica Familiar e TDF – Tenofovir.

#### 4.3.4 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por alteração do fósforo sérico

Foram comparadas as frequências de alteração do fósforo sérico com relação às variáveis sexo, raça, presença de hipertensão, presença de diabetes mellitus, presença de doença renal crônica na família, idade superior a 60 anos e uso de tenofovir. Observou-se uma associação do fósforo sérico em relação à raça [Branca (8/14; 57,1%); Preta (4/21; 19%); Parda (31/73; 42,5%); Indígena (1/1; 100%)] quando comparado com as outras variáveis,  $p=0,065$ .

Também se observou uma tendência menor de hipofosfatemia nos pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial (4/15; 26,7%) quando comparados com aqueles sem hipertensão (40/94; 42,6%).

As variáveis sexo, diabetes mellitus, doença renal crônica na família, idade superior a 60 anos e uso do tenofovir não apresentaram associação com significância estatística. Os resultados estão sumarizados na Tabela 6.

VACHIAT (2013) em um estudo no sul da África mostrou que pacientes com HIV e DRC apresentavam mais hipercalemia e acidose secundária a insuficiência renal ou uso de drogas concomitantes como sulfametoxazol-trimetoprim, e pacientes com DRC em hemodiálise eram mais hiperfosfatêmicos e hipocalcêmicos, de acordo com a cronicidade da doença.

A apresentação clássica da toxicidade pelo Tenofovir é a tubulopatia proximal e a deficiência de eletrólitos como a hipofosfatemia, a hipocalemia e a hipouretemia. Estas podem não estar presentes em pacientes com severa redução da taxa de filtração glomerular (WYATT, 2014).

De acordo com (FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2014), a maioria dos casos associada à nefropatia relacionada ao tenofovir identificou-se uma Síndrome de Fanconi parcial ou completa associada ou não a redução da TFG, onde as alterações metabólicas mais frequentes são hipofosfatemia, hiperuricemia, proteinúria tubular, glicosúria com normoglicemia.

Alguns estudos identificaram uma tendência no aumento da incidência de hipofosfatemia em pacientes em uso de tenofovir, reconhecendo que a hipofosfatemia é relativamente comum em pacientes com HIV (BADIOU, 2006; RODRÍGUEZ-NÓVOA, 2009).

Nosso achado na causística não encontrou correlação com as variáveis estudadas. Apesar de encontrarmos uma frequência de 40,4% de hipofosfatemia nos pacientes não vimos associação com o uso do tenofovir que seria o esperado.

Outro aspecto interessante para ser discutido é o estado nutricional dos pacientes com HIV/AIDS. POLACOW (2004) relata que uma terapia nutricional correta em pacientes com HIV/AIDS pode recuperar pacientes com desnutrição e prevenir a deficiência de nutrientes específicos, como o fósforo, decorrentes da ingestão alimentar diminuída ou do estado metabólico alterado. Além disso, há uma redução da morbidade e mortalidade, do número e duração de internações hospitalares e seus custos.

Levantamos a questão do estado de nutrição dos pacientes e sugerimos uma melhor avaliação destes.

BADIOU (2006) concluiu que a diminuição da reabsorção tubular de fosfato foi frequentemente observada em pacientes HIV positivos adultos independentemente do uso de tenofovir, já que a hipofosfatemia pode ser multifatorial e a disfunção tubular aparece como fator contribuinte importante. De fato que, a vigilância tubular renal de pacientes em uso do tenofovir inclui a avaliação da fosfatemia, da proteinúria e da glicosúria, a fim de avaliar o risco aumentado para doenças renais graves.

**Tabela 6: Fatores associados à disfunção renal por alteração do fósforo em 109 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí.**

<b>Fósforo sérico</b>	<b>Sim</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>		1,000
Masculino	28/66 (42,4%)	
Feminino	16/43 (37,2%)	
<b>Raça</b>		0,065
Branca	8/14 (57,1%)	
Preta	4/21 (19%)	
Parda	31/73 (42,5%)	
Indígena	1/1 (100%)	
<b>HAS</b>		0,274
Sim	4/15 (26,7%)	
Não	40/94 (42,6%)	
<b>DM</b>		0,583
Sim	5/16 (31,2%)	
Não	39/93 (41,9%)	
<b>DRCF</b>		1,000
Sim	3/7 (42,9%)	
Não	41/102 (40,2%)	
<b>Idade &gt; 60 anos</b>		0,354
Sim	41/97 (42,3%)	
Não	3/12 (25%)	
<b>TDF</b>		0,522
Sim	15/33 (45,5%)	
Não	29/76 (38,2%)	

Valores expressos em N (%); p - valor

Abreviações: TGF – Taxa de Filtração Glomerular, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DRCF – Doença Renal Crônica Familiar e TDF – Tenofovir.

#### 4.3.5 Fatores associados à disfunção renal caracterizada por alteração na concentração de $\beta_2$ -microglobulina na urina

Observou-se que a presença de alteração na concentração de  $\beta_2$  - microglobulina urinária foi significativamente mais frequente no sexo masculino (21/66; 31,8%) do que no sexo feminino (6/43; 14%),  $p = 0,042$ . Pessoas com idade superior a 60 anos também tinham esta alteração de forma significativamente mais frequente (7/12; 58,3%) do que pessoas com idade até 59 anos (20/97; 20,6%),  $p=0,009$ . O uso do tenofovir também se associou à presença desta alteração, observando-se uma frequência mais elevada em usuários deste antirretroviral do que nas pessoas que não o utilizavam (13/33; 39,4% vs 14/76; 18,4%),  $p=0,029$ .

Aplicou-se um modelo multivariado por regressão logística para um melhor estudo destas associações. Nele, a idade maior de 60 anos (OR = 5,92; IC 95% = 1,57 – 22,33; p = 0,009), o sexo masculino (OR = 3,37; IC 95% = 1,12 – 10,07; p = 0,029) e o uso do tenofovir (OR = 3,44; IC 95% = 1,28 – 9,23; p = 0,014) permaneceram significativamente associados à presença de níveis urinários alterados de  $\beta_2$  - microglobulina. Resultados sumarizados nas Tabelas 7 e 8.

A presença de altas concentrações urinárias de proteínas de baixo peso molecular como RBP e  $\beta_2$ -microglobulina têm sido observadas em 70% dos pacientes como resultado de disfunção mitocondrial associadas com o tratamento com tenofovir (GÓRRIZ, 2014).

A  $\beta_2$ -microglobulina na urina é prevalente entre pacientes tratados com tenofovir e sua concentração urinária é alta em pacientes com baixo peso corporal sugerindo que é de fato uma consequência da overdose do tenofovir e que diminui após sua retirada (FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2014).

ANDO (2011) relatou que 25% dos pacientes em uso de TARV tinham dano tubular sem defeitos glomerulares evidentes e que o dano tubular foi significativamente associado à idade avançada, aumento dos níveis de PCR e coexistência de DM.

Nesse mesmo estudo ANDO (2011) relatou que pacientes com lesão tubular desenvolveram doença renal evidente durante o período de acompanhamento de um ano o que pode sugerir questões relativas ao desenvolvimento de doença em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV.

GATANAGA (2006) relatou uma prevalência de dano tubular com nível de  $\beta_2$ -microglobulina urinária de 42,9% em pacientes em uso de TDF em relação àqueles que não usavam TDF 7,8%.

HERRERA (2014) em um estudo realizado em El Salvador encontrou uma prevalência de  $\beta_2$ -microglobulina na urina de 78,2%.

Em relação à idade, segundo ANDO (2011) as alterações no fluxo sanguíneo intrarrenal, e as numerosas mudanças anatômicas e funcionais que ocorrem no envelhecimento são provavelmente responsáveis pelo dano tubular.

WU P-Y (2014) relata que com uso difundido da TARV um número crescente de pacientes com HIV estão envelhecendo o que, juntamente com a exposição prolongada aos antirretrovirais aumenta o risco de complicações metabólicas e doenças cardiovasculares.

Desta forma, nossos achados estão em concordância com a literatura. Chamamos atenção para a necessidade da utilização de biomarcadores urinários para a detecção subclínica de dano tubular haja vista que estes permitem identificar doença renal significativa antes que quaisquer defeitos glomerulares possam ser observados, principalmente em pacientes em uso de TARV.

**Tabela 7: Fatores associados à disfunção renal por alteração do  $\beta_2$  - microglobulina em 109 pacientes portadores com HIV/AIDS. Teresina – Piauí.**

	$\beta_2$ - microglobulina	<i>P</i>
	Sim	
<b>Sexo</b>		0,042
Masculino	21/66 (31,8%)	
Feminino	6/43 (14%)	
<b>Raça</b>		0,189
Branca	2/14 (14,3%)	
Preta	7/21 (33,3%)	
Parda	17/73 (23,3%)	
Indígena	1/1 (100%)	
<b>HAS</b>		0,758
Sim	3/15 (20%)	
Não	24/94 (25,5%)	
<b>DM</b>		1,000
Sim	4/16 (25%)	
Não	23/93 (24,7%)	
<b>DRCF</b>		1,000
Sim	2/7 (21,6%)	
Não	25/102 (24,5%)	
<b>Idade &gt; 60 anos</b>		0,009
Sim	7/12 (58,3%)	
Não	20/97 (20,6%)	
<b>TDF</b>		0,029
Sim	13/33 (39,4%)	
Não	14/76 (18,4%)	

Valores expressos em N (%); p - valor

Abreviações: TGF – Taxa de Filtração Glomerular, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DRCF – Doença Renal Crônica Familiar e TDF – Tenofovir.

Fonte: IDTNP

**Tabela 8: Correlação da  $\beta_2$  – microglobulina com idade > 60 anos, sexo e TDF por regressão logística multivariada**

	OR	IC < 95%	P
<b>anos</b>			0,009
<b>Idade &gt; 60</b>			
Sim	5,92		
Não		1,57 – 22,33	
<b>Sexo</b>			0,029
Masculino	3,37	1,12 – 10,07	
Feminino			
<b>TDF</b>			0,014
Sim	3,44	1,28 – 9,23	
Não			

Abreviações: TDF – Tenofovir, OR : odds ratio; IC 95% : intervalo de confiança 95%

#### 4.3.6 Relação entre o tempo de utilização de drogas antirretrovirais e a presença de alterações nos testes de avaliação da função renal

Apenas três (2,9%) dos pacientes incluídos neste estudo não estavam em uso prolongado de terapia antirretroviral. A média de tempo de uso de antirretrovirais foi de  $8,7 \pm 5,8$  anos, com o tempo variando entre zero e 26 anos. Como apresentado na Tabela 9, observou-se que os pacientes com TFG menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> tinham uma média de tempo maior de terapia antirretroviral (10,10 anos) do que aqueles com TFG normal (8,63 anos), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ao nível de 5% com o tamanho amostral obtido. Pacientes com hipertensão arterial sistêmica tinham um tempo médio de utilização de TARV significativamente superior (11,87 anos) ao daqueles sem hipertensão (8,19 anos),  $p = 0,009$ . Pacientes com diabetes mellitus também apresentaram tendência a maior tempo de utilização de TARV (10,13 anos),  $p = 0,093$ . Resultados sumarizados na Tabela 9.

A sobrevida maior em pacientes HIV em uso de TARV torna essas pessoas mais susceptíveis a adquirir doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento normal, bem como a partir dos efeitos do HIV e seu tratamento (KENDALL, 2014). Este mesmo autor encontrou prevalência alta de hipertensão 14,9%.

WU P-Y (2014) relatou que a prevalência de comorbidades foi maior nos grupos de idosos (pacientes com idade > 50 anos) do que no grupo de não idosos (40 – 49 anos) e que os tipos de comorbidades foram semelhantes aos encontrados em países ocidentais. A prevalência de hipertensão em pacientes idosos foi maior

do que no grupo dos não idosos (31% vs 10.8%), diabetes mellitus (18,4% vs 4,6%), dislipidemia (29,4% vs 11,6%).

A prevalência e a incidência de diabetes mellitus estão aumentando em todo o mundo, especialmente nos idosos, independente do estado de infecção pelo HIV (LO, 2011).

BURKHALTER (2014) relatou em seu estudo que o fator de risco mais importante para DRC foi a hipertensão com prevalência de 49% e que, curiosamente, o diabetes mellitus, apesar de uma prevalência alta, não foi associado como fator de risco independente para DRC.

ANDO (2011) mostrou que a coexistência de diabetes e idade avançada foi associada com dano tubular na população com HIV em uso de TARV.

De fato, o uso prolongado da terapia antirretroviral proporciona o aparecimento de condições crônicas, tais como: o diabetes, a hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, etc. que são fatores de risco conhecidos para o aparecimento e progressão para doença renal crônica. Isso, acrescido ao aumento da expectativa de vida das pessoas com HIV, ou seja, com a população com HIV/AIDS se tornando mais idosa, faz com que a chance de disfunção renal nestes pacientes aumente.

Nossos achados, apesar de não permitirem fazer uma relação direta de causa e efeito, nos leva a crer na possibilidade de possível disfunção renal a longo prazo nestes pacientes.

**Tabela 9: Relação Tempo de TARV com alterações nos testes da avaliação da função renal**

	<b>Médias de tempo de utilização de TARV (em anos)</b>	<b>P-valor</b>
<b>TGF &lt; 60</b>		
Sim	10,10	0,439
Não	8,63	
<b>TGF &lt; 90</b>		
Sim	9,39	0,511
Não	8,51	
<b>DM</b>		
Sim	10,13	0,093
Não	8,45	
<b>HAS</b>		
Sim	11,87	0,009
Não	8,19	
<b>Microalbuminúria</b>		
Sim	9,74	0,375
Não	8,42	
<b><math>\beta_2</math> - microglobulina</b>		
Sim	7,00	0,063
Não	9,26	
<b>Fósforo sérico</b>		
Sim	8,59	0,877
Não	8,77	
<b>Idade &gt; 60 anos</b>		
Sim	10,58	0,196
Não	8,46	

Valores expressos em N (%); p - valor

Abreviações: TARV – Terapia antirretroviral, TGF – Taxa de Filtração Glomerular, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus

Fonte: IDTNP

#### 4.3.7 Estudo da correlação entre a concentração urinária de $\beta_2$ - microglobulina, a microalbuminúria e a TFG

Foi avaliada a correlação entre a taxa de filtração glomerular e as concentrações de  $\beta_2$ -microglobulina e microalbuminúria. Como demonstrado nas Figuras 3 e 4, observou-se tendência de redução da taxa de filtração glomerular com o aumento da microalbuminúria, com coeficiente de correlação de 0,163; p = 0,094. A correlação negativa entre a taxa de filtração glomerular e a concentração de  $\beta_2$ -microglobulina foi estatisticamente significativa, com coeficiente de correlação de 0,261; p = 0,007.

PERALTA (2014) numa coorte ambulatorial em mulheres infectadas pelo HIV demonstrou que os biomarcadores urinários de lesão tubular estão associados com risco de mortalidade, independentemente da TFG e da razão da albumina/creatinina na urina.

De acordo com MIZUSHIMA (2013), a prevalência de doença renal crônica em pacientes HIV Vietnamitas é de 7,3% e o uso do tenofovir aumentou acentuadamente após os *guidelines* da Organização Mundial de Saúde (2010) que recomendam o uso desta droga como primeira linha. Neste mesmo estudo, MIZUSHIMA (2013) relatou o uso do tenofovir como fator de risco independente para DRC.

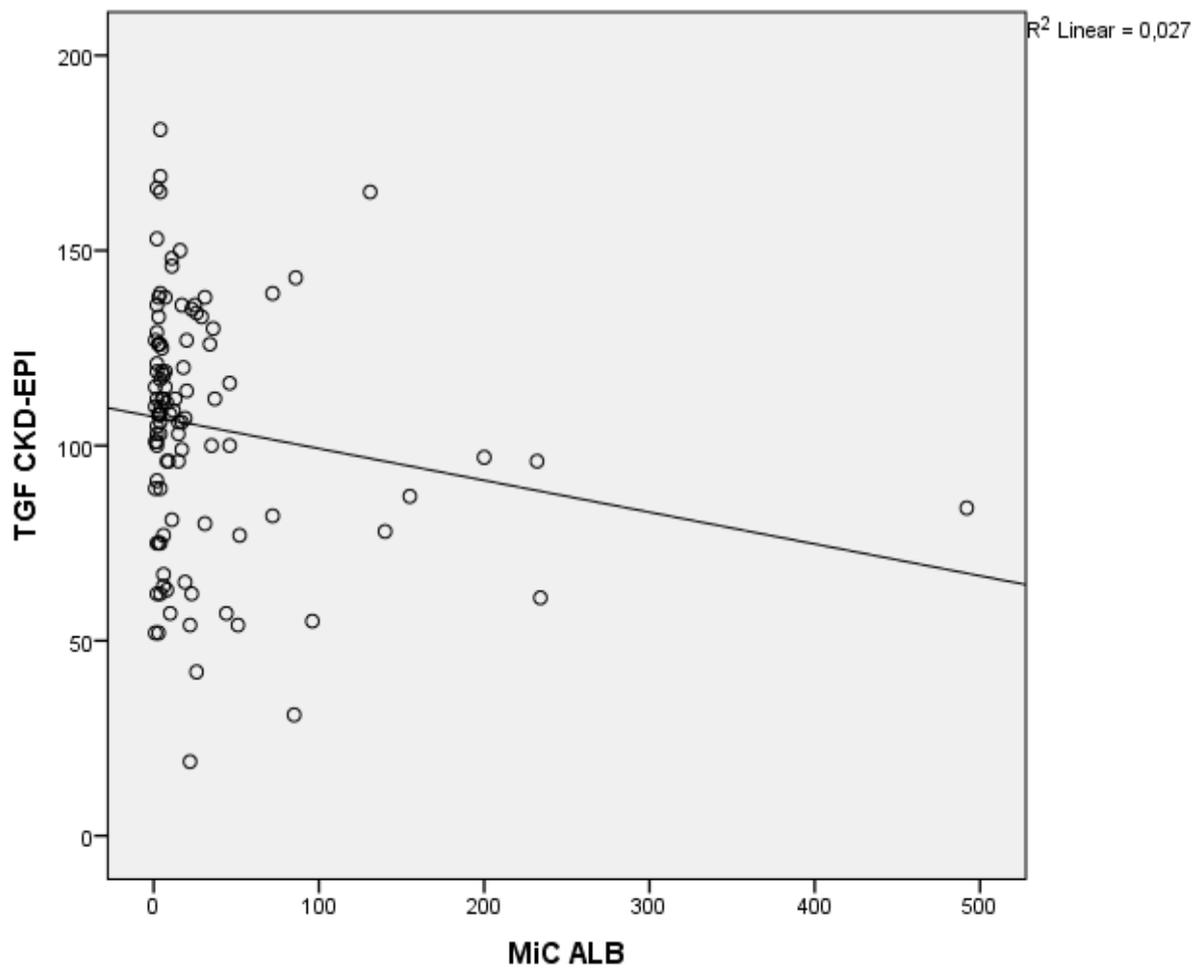
Segundo ANDO (2015), a mensuração de proteínas de baixo peso molecular pode ser útil na detecção precoce dos indivíduos, principalmente os que estão em uso de TDF, com alto risco para DRC.

Um estudo transversal brasileiro encontrou uma prevalência de DRC em pacientes HIV em uso de TDF de 8% (MENEZES, 2011).

O estudo realizado por ANDO (2011) demonstrou que aproximadamente 25% dos pacientes tinham dano tubular, sem déficit da função glomerular evidente, e que durante o acompanhamento destes pacientes no período do estudo houve uma redução da função glomerular e o aparecimento de proteinúria.

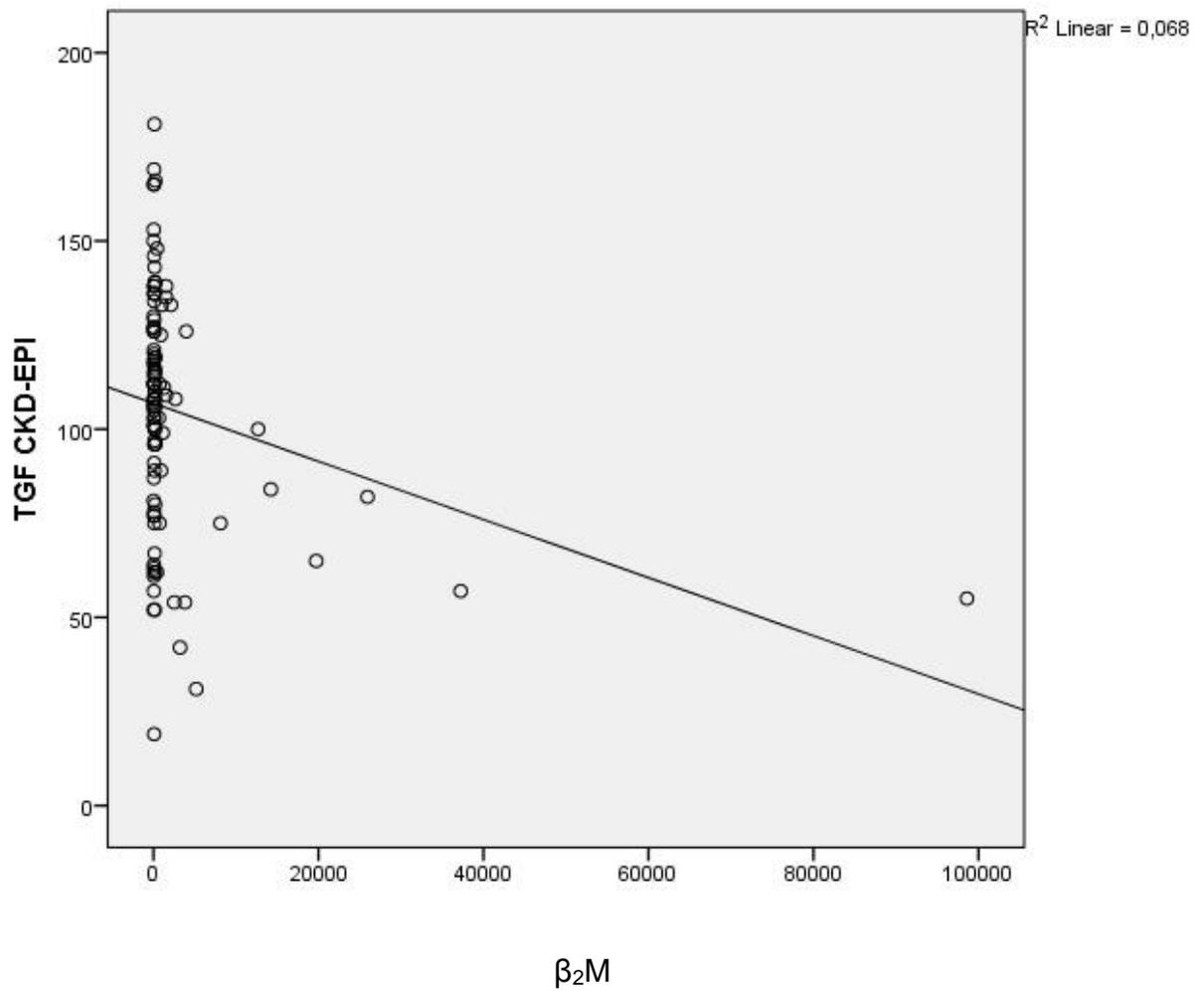
No presente estudo, a tendência de redução da TFGe com o aumento da microalbuminúria e a correlação da TFG com a  $\beta_2$ -microglobulina, mostra a importância dos marcadores urinários em facilitar a importância na identificação precoce de pacientes em uso de TARV com predisposição à doença renal.

Figura 3: Correlação da TGF e a microalbuminúria



Abreviaturas: TGF CKD – EPI: equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* e MiC ALB: microalbuminúria

Figura 4: Correlação da TGFe e a  $\beta_2$  - microglobulina



Abreviaturas: TGF CKD – EPI: equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* e  $\beta_2$ M -  $\beta_2$  - microglobulina

#### 4.3.8 Estudo da correlação entre o grau de imunossupressão e as alterações renais

Foi avaliada a correlação entre o grau de imunossupressão e as alterações renais. Não foi observada correlação entre a contagem sanguínea de linfócitos CD4 e a taxa de filtração glomerular (com coeficiente de correlação de 0,077;  $p = 0,434$ ), como demonstrado na Figura 5.

MOLART (2013), em uma coorte francesa relatou que a contagem de linfócitos TCD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup> foi fator de risco independente para DRC.

Segundo ANDO (2015), os fatores de risco associados com DRC em pacientes com HIV incluem idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus, co-infecção com vírus C, baixa contagem de células CD4 e alta carga viral.

WINSTON (1999) relatou que a disfunção renal se acentua com a progressão da doença causada pelo HIV.

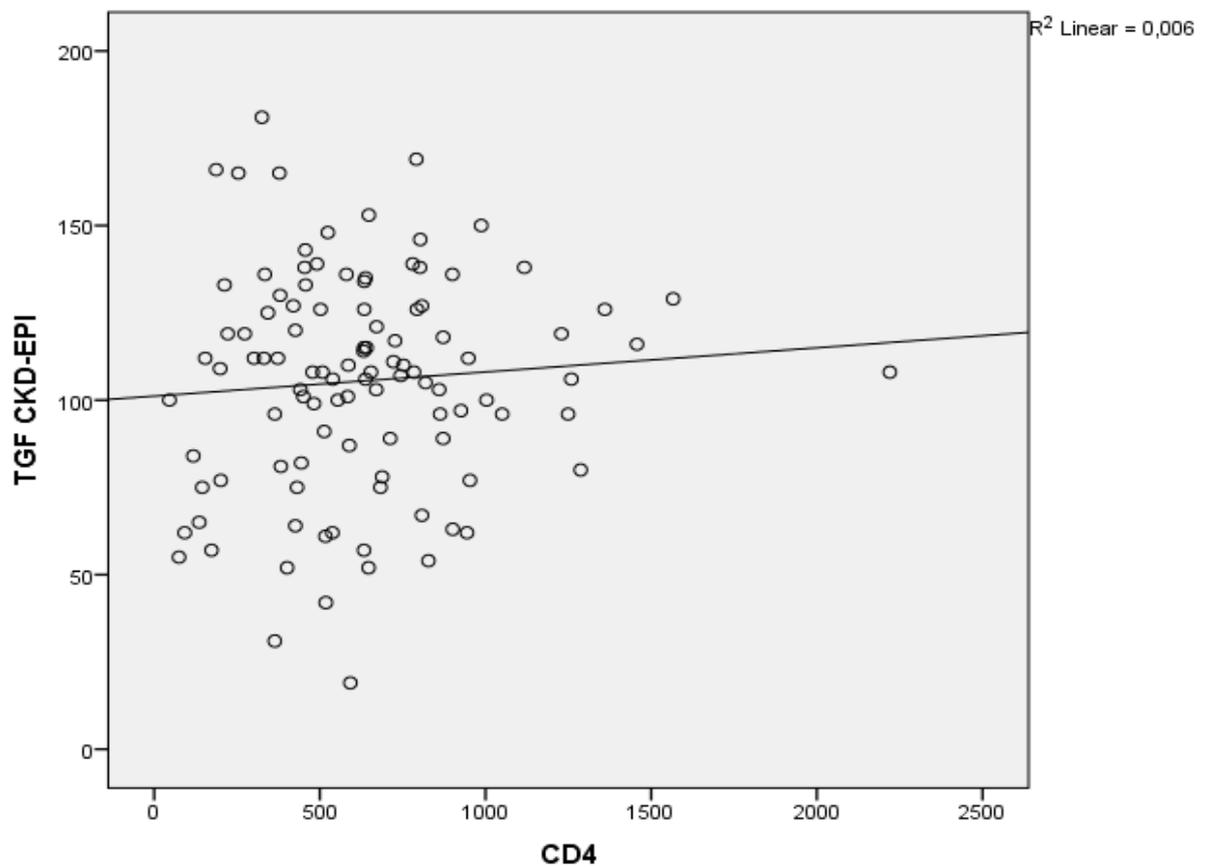
AYOKUNLE (2015), em seu estudo, relata que nos pacientes infectados pelo HIV com ou sem DRC houve uma diferença significativa no valor médio na contagem de linfócitos TCD4, com uma tendência de pacientes com DRC de terem menor contagem de TCD4, e uma proporção maior de (57,4%) teve TCD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.

AYOKUNLE (2015) demonstrou uma relação linear entre o grau de imunossupressão (medido pela contagem de linfócitos TCD4) e o estágio da DRC.

Segundo SARFO (2013), a infecção pelo HIV está associada ao aumento de risco para DRC, sendo estes riscos a insuficiência renal, a maior idade, o sexo feminino, a menor contagem de células TCD4 e os estágios clínicos avançados da doença pelo HIV.

No presente estudo, não encontramos uma relação entre o grau de imunossupressão e disfunção renal. A falta de correlação pode ser atribuída ao fato dos pacientes terem uma mediana na contagem de linfócitos TCD4 de 587,5 células/mm<sup>3</sup>. Outra explicação para o fato seria o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório “estáveis clinicamente”. De fato, as alterações renais são independentes do grau de imunossupressão no momento da consulta, devendo, portanto, ser avaliados os pacientes com estado imunológico preservados.

Figura 5: Correlação entre a TFGe e linfócitos CD4



Abreviaturas: TGF CKD – EPI: equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* e CD4: Contagem de linfócitos CD4

## 5 Perspectivas

A utilização de biomarcadores urinários em indivíduos com HIV para identificação de disfunção renal precoce tem grande importância. A incorporação de avaliação renal como componente da avaliação em pacientes com HIV/AIDS deve ser indicada principalmente em pacientes em uso de drogas antirretrovirais que podem afetar os rins e acelerar a doença renal. Estudos prospectivos do seguimento da função renal em pacientes vivendo com AIDS poderão fornecer mais subsídios para as intervenções precoces com o objetivo de preservar a sua função renal.

Nosso trabalho teve algumas limitações, tais como: a falta de realização de alguns exames laboratoriais simples como o sumário de urina, sorologias para hepatites B e C, colesterol total e frações, limitando nossa estatística. Uma outra limitação encontrada neste estudo foi o fato de muitos pacientes não residirem em Teresina e isso dificultou a coleta dos exames.

## 6 Conclusões

- Entre os pacientes com HIV/AIDS atendidos no IDTNP encontrou-se uma elevada prevalência de doença renal crônica.
- Observou-se frequência elevada de presença de microalbuminúria na urina isolada, de alterações na concentrações da  $\beta_2$ -microglobulina urinária e do fósforo sérico.
- Observou-se maior frequência de disfunção renal caracterizada por TFGe  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, no sexo feminino e em pacientes com idade  $> 60$  anos.
- Não foi observada associação da presença de microalbuminúria com as variáveis analisadas
- Alteração na concentração de  $\beta_2$ -microglobulina na urina foi associada ao sexo masculino (31,8%), à idade  $> 60$  anos (58,3%) e ao uso do tenofovir (39,4%).
- Os pacientes com TFGe  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, e os pacientes hipertensos e diabéticos tinham uma média de tempo maior de uso de TARV.
- Observou-se correlação negativa entre a TFG e as concentrações de  $\beta_2$ -microglobulina e a microalbuminúria.
- Não observamos correlação entre a contagem de linfócitos TCD4 e a taxa de filtração glomerular.
- Marcadores como a microalbuminúria na urina isolada e a  $\beta_2$ -microglobulina na urina podem sugerir disfunção renal incipiente.

## 7 Apêndice

### Apêndice A

#### Ficha Clínica

---

1. Número do paciente:

2. Prontuário:

3. Procedência:

4. Idade: ( )

- 1- 18 a 30 anos
- 2 - 31 a 45 anos
- 3 - 46 a 60 anos
- 4 - > 60 anos

5. Sexo: ( )

- 1 - Masculino
- 2 - Feminino

6. Peso (kg): ( )

- 1 - 40 a 50 Kg
- 2 - 51 a 60 kg
- 3 - 61 a 70 kg
- 4 - > 71kg

7. Altura (cm): ( )

- 1- 140 a 155 cm
- 2 - 56 a 165 cm
- 3 - 166 a 180 cm
- 4 - > 181 cm

8. Raça: ( ) 1. Branco 2. Preta 3. Pardo 4. Amarela 5. Indígena

9. Grau de escolaridade: ( )

- 1. Analfabeto
- 2. Ensino Fundamental incompleto
- 3. Ensino fundamental completo
- 4. Ensino médio incompleto
- 5. Ensino médio completo
- 6. Educação superior incompleta
- 7. Educação superior completa

10. Fatores de Risco para Disfunção Renal:

- Hepatite B: ( ) 1. Sim 2. Não
- Hepatite C: ( ) 1. Sim 2. Não
- Hipertensão: ( ) 1. Sim 2. Não
- Etilista: ( ) 1. Sim 2. Não
- Tabagista: ( ) 1. Sim 2. Não
- Diabetes: ( ) 1. Sim 2. Não

11. Uso prolongado de TARV: ( ) 1. Sim 2. Não

12. História de DRC familiar: ( ) 1. Sim 2. Não

13. Outros fatores de risco:

14. Tempo do Diagnóstico de HIV (anos completos - valor absoluto):

15. Tempo de uso da TARV (em meses – valor absoluto)

16. Em uso de qual esquema TARV? ( )

Biovir + Efavirenz ( ) 1 - Sim 2 - não

Biovir + Kaletra ( ) 1 - Sim 2 - não

Lamivudina + Tenofovir + Efavirenz ( ) 1 - Sim 2 - não

Outros: \_\_\_\_\_

17. Esquema Anterior de TARV:

18. Uso de drogas ilícitas? ( ) 1. Sim 2. Não

Qual (is):

19. Uso de drogas nefrotóxicas: ( ) 1. Sim 2. Não

AINH ( ) 1. Sim 2. Não

Bactrim ( ) 1. Sim 2. Não

Anfotericina ( ) 1. Sim 2. Não

Tenofovir ( ) 1. Sim 2. Não

Outros ( )

20. Infecção oportunista: ( ) 1. Sim 2. Não

Tuberculose: ( ) 1. Sim 2. Não

Calazar: ( ) 1. Sim 2. Não

Criptococose: ( ) 1. Sim 2. Não

Pneumocistose: ( ) 1. Sim 2. Não

Outras:

21. Dados Bioquímicos (valores absolutos):

Contagem de linfócitos TCD4+ (nº de células/mm<sup>3</sup>):

Carga viral (Nº cópias/mL):

Creatinina sérica:

TFG estimado (CKD –EPI):

EAS: Proteína: ( ) 1. + 2. ++ 3. +++ 4. ++++ 5. Ausência

Glicose: ( ) 1. + 2. ++ 3. +++ 4. ++++ 5. Ausência

Leucócitos: ( ) 1. Sim 2. Não

Hemácias: ( ) 1. Sim 2. Não

Cilindros hemáticos: ( ) 1. Sim 2. Não

Microalbuminúria urina isolada (valor absoluto):

Glicemia (mg/dL valor absoluto):

Fósforo sérico:

Colesterol total: HDL: LDL:

Triglicerídeos:

HbsAg: ( ) 1. Reagente 2. Não Reagente

Sorologia Hepatite C: ( ) 1. Reagente 2. Não Reagente

$\beta_2$  – microglobulina urina:

## Apêndice B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Prevalência de disfunção renal em pacientes com HIV atendidos em Hospital de Referência no Piauí: Identificação de fatores preditores

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Márcio Bóia (FIOCRUZ); Prof. Dra. Liline Maria Soares Martins (UESPI/UFPI); Diana Marisa Barros da Silva (UESPI)  
Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: FIOCRUZ/UESPI  
Local de Coleta dos Dados: Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella – IDTNP

Telefones: (86) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

Nome voluntário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos RG: \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso) \_\_\_\_\_

RG Responsável legal: \_\_\_\_\_

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Prevalência de disfunção renal em pacientes com HIV atendidos em Hospital de Referência no Piauí: Identificação de fatores preditores”, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa sob o nº 974.993, de 05/03/2015 e de responsabilidade dos pesquisadores Márcio Bóia - FIOCRUZ, Liline Maria Soares Martins – UFPI/UESPI, Diana Marisa Barros da Silva – UESPI.

Esta pesquisa tem por objetivo Avaliar a freqüência das alterações renais em pacientes infectados pelo HIV.

Durante a consulta médica, você será submetido a uma entrevista clínica, será informado da necessidade de coletas de amostras de sangue e urina, sendo alguns realizados fora do IDTNP. Todos os resultados dos exames serão informados a você pela equipe de sua unidade.

Dentre os riscos aos quais você será submetido, é a possibilidade de discreto desconforto e pequenos hematomas na coleta do sangue e o constrangimento para a coleta da urina. No entanto, os riscos da coleta de sangue podem ser minimizados pelo manuseio correto de materiais e equipamentos, profissional capacitado para realizar o procedimento com o máximo de atenção e segurança para que traga o mínimo de desconforto, e se for necessário será dado o suporte com compressas frias para atenuar a dor nos casos de hematomas. Na coleta de urina, o risco poderá ser o constrangimento na coleta da urina que pode ser minimizado com a utilização de banheiro para melhor privacidade.

Será dada a você toda assistência em situações emergenciais e em casos de complicações e danos decorrentes da pesquisa, pelo pesquisador responsável, sem ônus de qualquer espécie.

Todas as informações colhidas através de entrevista e resultados de exames obtidos serão registradas em ficha protocolo, sendo resguardada de forma sigilosa (confidencial) a identificação do paciente. Os dados obtidos pela mesma servirão de veículo para futuros esclarecimentos a comunidade científica, fato que se reverte em benefícios clínicos a toda população de pacientes em tratamento para doença renal crônica.

A participação é voluntária e o consentimento poderá, a qualquer tempo, ser retirado, sem prejuízo à continuidade do tratamento. A escolha para participação na presente pesquisa não configura nenhuma forma de gasto ou ressarcimento.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_  
declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito. Ou Eu, \_\_\_\_\_  
RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Teresina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
PIAÚÍ - UESPI



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência de disfunção renal em pacientes com HIV/AIDS atendidos no Hospital de Referência do Piauí: Identificação de fatores preditores.

**Pesquisador:** Liliane Maria Soares Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 39216214.4.0000.5209

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual do Piauí - UESPI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 974.993

**Data da Relatoria:** 05/03/2015

**Apresentação do Projeto:**

O presente projeto trata-se de uma pesquisa descritiva, transversal que investiga a caracterização da prevalência da doença renal e as alterações urinárias nos pacientes com HIV. Será realizada em um hospital de referência do Piauí no período de março a julho de 2015 com uma amostra de 105 pacientes portadores de HIV/AIDS, com idade maior ou igual a 18 anos de ambos os sexos. Serão excluídos da pesquisa pacientes com idade menor de 18 anos; pacientes que não assinarem o TCLE; pacientes com diagnóstico prévio ao início da TARV de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica e pacientes em vigência de infecções ativas (virais, bacterianas, protozoários) e o não uso de antirretrovirais. Para a coleta de dados, o pesquisador aplicará um questionário e solicitará os seguintes exames aos pacientes: creatinina sérica, a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada através de equações (Cockcroft Gault – CG e CKD - EPI), presença de proteinúria, sedimento urinário ativo (presença de proteínas, hemácias > 10p/campo, presença de cilindros hemáticos), marcadores urinários, como 2-microglobulina. Os exames poderão ser realizados no hospital do estudo ou fora dele. Após assinatura do TCLE, logo no próximo encontro com o paciente, os exames serão solicitados.

**Endereço:** Rua Olavo Bilac, 2335

**Bairro:** Centro/Sul

**CEP:** 64.001-280

**UF:** PI

**Município:** TERESINA

**Telefone:** (86)3221-6658

**Fax:** (86)3221-4749

**E-mail:** comitedeeticauespi@hotmail.com

## Anexo 1 – Página 2



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
PIAUÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 974.993

### Objetivo da Pesquisa:

#### Objetivo Geral:

Avaliar a frequência das alterações renais agudas e crônicas em pacientes com HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência.

#### Objetivos Específicos:

Determinar fatores associados para disfunção renal; Determinar quais os marcadores capazes de detectar precocemente dano renal; Levantar aspectos demográficos e socioeconômicos nos pacientes estudados; Correlacionar o uso dos diferentes esquemas antirretroviral com o dano renal.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### Riscos:

- Leve desconforto na coleta do exame de sangue, porém a coleta será feita por técnicas especializadas.
- Perguntas no questionário de cunho pessoal serão minimizadas pelo termo de compromisso e sigilo.

#### Benefícios:

- O benefício para os pacientes é a detecção precoce da disfunção renal com o encaminhamento rápido para o especialista, objetivando a intervenção precoce para o retardo ou interrupção na progressão da doença renal.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tema de extremo interesse para o desenvolvimento de políticas de saúde pública e melhoria da qualidade de vida da população.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Todos os documentos obrigatórios foram apresentados, inclusive a pendência gerada anteriormente:
- Não apresentou no TCLE os riscos da pesquisa nem a forma de assistência.

### Recomendações:

APROPRIAR-SE da Resolução CNS/MS Nº466/12 (que revogou a Res. Nº196/96) e seus

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro/Sul

CEP: 64.001-280

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-6658

Fax: (86)3221-4749

E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com

Página 02 de 03



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
PIAÚÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 974.993

complementares que regulamenta as Diretrizes Éticas para Pesquisas que Envolvam Seres Humanos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo com a análise, conforme a Resolução CNS/MS Nº466/12 e seus complementares, o presente projeto de pesquisa apresenta o parecer APROVADO por apresentar todas as solicitações indicadas na versão anterior.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

TERESINA, 05 de Março de 2015

Assinado por:

**LUCIANA SARAIVA E SILVA**  
Prof.ª, Dra. Luciana Saraiva e Silva  
Coordenadora do CEP / UESPI  
Matrícula: 179554-6

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro/Sul

CEP: 64.001-280

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-6658

Fax: (86)3221-4749

E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com

## 8 Referências Bibliográficas

Albuquerque L C P, Mendonça I R, Cardoso P N et al. HIV/AIDS - related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014; 47(1): 38-46.

Alpers CE. Light at the end of the TUNEL. HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2003; 63(1):385-96.

Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A et al. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV- infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(10):3224-9.

Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17:215-24.

Ayokunle D S, Olusegun O T, Ademola A et al. A prevalência de doença renal crônica em pacientes recentemente diagnosticados com o vírus da imunodeficiência humana em Ilorin, Nigéria. *J Bras Nefrol*. 2015; 37 (2): 177 – 184.

Badiou S, Boeverb CM, Terriera N et al. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults? *J Infect*. 2006; 52(5): 335-8.

Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(2):248-53.

Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol*. 2011; 33(1):93-108.

Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti et al. Common Clinical Conditions – Age, Low BMI, Ritonavir Use, Mild Renal Impairment – Affect Tenofovir Pharmacokinetics in a Large Cohort of HIV-Infected Women. *AIDS*. 2014; 28(1):59-66.

Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int*. 2000; 57:2072-79.

Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2000; 34(2):207-17.

Burkhalter F, Sannon H, Mayr M et al. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease in a rural region of Haiti. *Swiss Med Wkly*. 2014; 144:w14067.

Calza L, Vanino E, Magistrelli E et al. Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18:104-12.

Cavalcante I J M, Vale M R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Rev Bras Epidemiol.* 2014; 17(4): 911-924.

Centers for Disease Control – CDC (USA). Persons aged 50 and older. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/index.htm> [accessed in 15.10.15].

Chaparro AI, Mitchell CD, Abitbol CL et al. Proteinuria in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2008; 152(6): 844-9.

Cherchiglia, M L; Gomes, I C; Alvares, J et al. Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. *Cad. Saúde Pública.* 2010; 26(8):1627-41.

Choi A et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(5):872-82.

Cruz CF, Cunha GOD, Souza SRP. Custo do tratamento dos pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal no município de São Paulo, no período de 2008 a 2012. *Science in Health.* 2014; 5(1):6-11.

Derek MF, Gallant JE. Nephrotoxicity of Antiretroviral Agents: Is the List Getting Longer? *J Infect Dis.* 2013; 207:1349–51.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2013 – 2014.

Estrella MM, Fine DM, Atta MG. Recent developments in HIV-related kidney disease. *HIV Ther.* 2011; 4(5):589-603.

Fasset RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney int.* 2011; 80:806-21.

Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat.* 2011; 2011:354908.

Fine DM, Gallant JL. Nephrotoxicity of Antiretroviral Agents: Is the List Getting Longer? *J. Infect. Dis.* 2013; 207:1349-51.

Fine DM, Wasser WG, Estrella MM et al. APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:343-50.

Flanigan T, Tashima KT. Diagnosis of Acute HIV Infection: It's Time To Get Moving. *Ann Intern Med.* 2001; 134(1):75-7.

Folefackkaze F, Kengne AP, Yone WP et al. Renal Function, Urinalysis Abnormalities and Correlates among HIV-Infected Cameroonians Naive to Antiretroviral Therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24 (6):1291-7.

Foy MC, Estrella MM, Lucas GM et al. Comparison of Risk Factors and Outcomes Immune Complex Kidney Disease and HIV- Associated Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1524-32.

Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory. *Kidney Int.*2005;67:1526-31.

Fredrick F, Ruggajo Paschal, Maro EE et al. Renal manifestations and associated factors among HIV infected children at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2012, 12(1):O11.

Fulop T, Olivier J et al. Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population. *Clin Nephrol.* 2010; 73(3): 190-6.

Gomes SF, Silva CMS. Perfil dos idosos infectados pelo hiv/aids: uma revisão. *Vitalle.* 2008; 20(1): 107-22.

Gonzales MP, Pessoa MG, Lorenço R et al. Coinfecção HCV/HIV: O impacto da imunossupressão na severidade da doença crônica hepática. *In: XIV Congresso Brasileiro de Hepatologia, Vitória.* 2001; p.S48.

Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C et al.; Grupo Madrilenio de Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008; 73:940-6.

Gonzalez R, Morales E, Segura J et al. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.*2010; 25:3266-72.

Górriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC et al. Executive summary of the consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrologia.*2014; 34(6):768-88.

Guaraldi G, Zona S, Menozzi M et al. Cost of noninfectious comorbidities in patients with HIV. *Clinico Econ outcomes Res.*2013;5:481-8.

Guimarães MDC. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. *Cad. Saúde Pública.* 2000; 16(1):21-36.

Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R et al. Fanconi Syndrome Accompanied by Function Decline with Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Prospective, Case-Control Study of Predictors and Resolution in HIV-Infected Patients. *PLoS One.* 2014; 9(3):e92717.

Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS et al. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV- infected patients. *Clin Nephrol.* 2004; 61(1):1-6.

Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N et al. The Effects of HIV-1 Viral Suppression and Non-Viral Factors on quantitative proteinuria in the HAART Era. *Antivir Ther.* 2009;14(4): 543-9.

- Gupta V, Gupta S, Sinha S et al. HIV associated renal disease: A pilot study from north India. *Indian J Med Res.* 2013; 137(5):950-6.
- Hadigan C, Edwards E, Rosenberg A et al. Microalbuminuria in HIV Disease. *Am J Nephrol.* 2013; 37(5): 443-51.
- Hall AM, Edwards SG, Lapsley M et al. Subclinical Tubular Injury in HIV- Infected Individuals on Antiretroviral therapy: A Cross-sectional Analysis. *Am J Kidney Dis.*2009; 54(6):1034-42.
- Hall YN, Choi AI, Xu P et al. Predictors of End-stage Renal Disease in the Urban Poor. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved.*2013; 24(4):1686-700.
- Herman ES, Klotman PE.HIV-associated nephropathy. Epidemiology,pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol.* 2003; 23(2):200-8.
- Herrera R, Orantes CM, Almaguer M et al. Clinical Characteristics of Chronic Kidney Disease of Nontraditional Causes in Salvadoran Farming Communities. *MEDICC Review.* 2014; 16(2): 39-48.
- Hsieh MH, Lu PL, Kuo MC. Prevalence of and associated factors with chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan.*J Microbiol Immunol Infect.*2015; 48(3):256-62.
- Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology.* 2010; 15(2):3-9.
- Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV – associated acute renal failure. *AIDS.*2010; 24:2239-44.
- Inoue T, Iseki K, Iseki C et al. Heart rate as a risk factor for developing chronic kidney disease: longitudinal analysis of a screened cohort. *Clin Exp Nephrol.*2009; 13:487-93.
- Iseki, K. Factors influencing the development of end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol.*2005; 9:5-14.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic Kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.*2013; 382:260-72.
- Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant.*2012; (suppl 3):iii32-8.
- Jones R, Stebbing J, Nelson M et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: A cohort and case- control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004:37:1489-95.
- Jotwani V, Li Y, Grunfeld C et al. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis.*2012; 59:628-35.

Jung O, Bickel M, Ditting T et al. Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant*.2004;19:2250-8.

Kabanda A, Vandercam B, Bernard A et al. Low molecular weight proteinuria in human immunodeficiency virus- infected patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27(6):803-8.

Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006; 69(3):436-9.

Kazancioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*.2013; 3(4):368-71.

Kebedeaux CD, Garavaglia A, Wilson et al. A review of cardiovascular and renal function monitoring: a consideration of older adults with HIV. *HIV/AIDS (Auckl)*.2013; 5:263-74.

Kendall CE, Wong J, Taljaard M et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014; 14:161.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter* 2013, 3:1–150.

Kimmel PL, Umana WO, Bosch JP. Abnormal urinary protein excretion in HIV-infected patients. *Clin Nephrol*.1993; 39(1):17-21.

Kimmel PL. Pathogenesis and Treatment of HIV-Associated Renal Diseases: Lessons from Clinical and Animal Studies, Molecular Pathologic Correlations, and Genetic Investigations. *Ann Intern. Med*.2003; 139:214-26.

Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J Natl Med Assoc*.2002; 94(8):7S–15S.

Lescure FX, Fleteau C, Pacanowski J et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*.2012; 27(6):2349-55.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):604-12.

Lewden C, Chene C, Morlat P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2007; 46(1):72-7.

Lo YC, Chen MY, Sheng WH et al. Risk factors for incident diabetes mellitus among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV Med.* 2009; 10(5): 302-9.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013; 380:2095-128.

Lucas GM, Eustace JA, Sozio S et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS.* 2004; 18(3):541-6.

Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M et al. Hepatitis C Viremia and the Risk of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Individuals. *J. Infect. Dis.* 2013; 208:1240-9.

Lucas GM, Ross MJ, Stock PG et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(9):e96-138.

Maggi P, Montinaro V, Bellacosa C et al. Early Markers of Tubular Dysfunction in Antiretroviral- Experienced HIV- Infected Patients Treated with Tenofovir Versus Abacavir. *AIDS Patient Care STDS.* 2012; 26(1):5-11.

Masimango MI, Sumaili EK, Jadoul M et al. Prevalence of microalbuminuria and diagnostic value of dipstick proteinuria in outpatients from HIV clinics in Bukavu, the Democratic Republic of Congo. *BMC Nephrology.* 2014; 15:146.

McLaughlin K, Manns B, Culleton B et al. An economic of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(5):1122-8.

McPherteson RA, Pincus MR. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry.* 21<sup>a</sup>. ed. Barueri: Manole; 2013.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico Para o Diagnóstico da Infecção Pelo HIV. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. (Acessado em 16/04/2015).

Ministério da Saúde. Brasília. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013. <http://www.aids.gov.br>. (Acessado em 20/04/2015).

Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Aids Boletim Epidemiológico [periódico on-line] 2014. Ano III- Nº 01. Disponível em: <http://www.aids.gov.br> (acessado em 16/10/2015).

Minutolo R, Nicola L, Mazzaglia G et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:444-53.

- Mirрахимов, AE. Obstrutive sleep apnea and kidney disease: is there any direct link?. *Sleep Breath.* 2012; 16(4):1009-16.
- Mocroft A, Ryom L, Lapalula G et al. The prevalence and predictive value of dipstick urine protein in HIV-positive persons in Europe. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(3):19561.
- Mocroft A, Ryom L, Reiss P et al. A comparison of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration estimating equations in HIV infection. *HIV Med.*2014; 15(3):144-52.
- Morlat P, Vivot A, Vandenhede M-A et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease. *Plos One.* 2013; 8(6): e66223.
- Moura L, Schmidt MI, Duncan BB et al. Monitoring End Stage Renal Disease through the High Complexity Procedures Authorization Subsystem – Apac – in Brazil, 2000-2006. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2009; 18(2):121-31.
- Msango L, Downs JA, Kalluvya SE et al. Renal Dysfunction among HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy in Mwanza, Tanzania. *AIDS.* 2011; 25(11): 1421-5.
- Mudi A, Alhaj BU, Hassan-Hanga F et al. Persistent Microalbuminuria in Human Immunodeficiency Virus Infected Children in Kano, Nigeria. *Int J Nephrol.*2014; 2014: 567838.
- Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of Gender on the Progression of Nondiabetic Renal Disease: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.*2000; 11:319-29.
- Nochy D, Glotz D, Dosquet P et al. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8(1):11-9.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.*2012; 8:622-33.
- Obermayr RO, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.*2008; 19:2407-13.
- Okparavero AA, Tighiouart H, Krishnasami Z et al. Use of glomerular filtration rate estimating equations for drug dosing in HIV-positive patients. *Antivir Ther.* 2013; 18(6):793-802.
- Onodungo OD, Chukwuka C, Onyedum C et al. Baseline Renal Function among Antiretroviral Therapy – Naive, HIV – Infected Patients in Southeast Nigeria. *J Int Assoc of Provid AIDS Care.*2014; 13(5):476-80.
- Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH et al. Validation of a hierarchical deterministic Record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *Am J Epidemiol.* 2008; 168:1326-32.

- Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Br Med J.*1989; 299:154-7.
- Peralta CA, Scherzer R, Grunfeld C et al. Urinary biomarkers of kidney injury are associated with all-cause mortality in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *HIV Med.*2014; 15:291-300.
- Pernasetti MM Chiurchiu C, Fuente JL et al. Renal abnormalities in HIV infected patients. *Medicine (B Aires).*2010; 70(3):247-53.
- Pinto Neto LFS, Braga AC, Rocha JA et al. Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(1):30-4.
- Polacow VO, Scagliusi FB, Furtado LSM et al. Alterações do estado nutricional e dietoterapia na infecção por HIV. *Rev Bras Nutr Clin.* 2004; 19(2):79-85.
- Post F. Adverse events: ART and the kidney: alterations in renal function and renal toxicity. *J Int AIDS Soc.*2014; 17(4 Suppl 3):19513.
- Post FA, Wyatt CM, Mocroft A. Biomarkers of impaired renal function. *Curr Opin HIV AIDS.*2010; 5(6):524-30.
- Pradeep A, Kathariya R, Arjunraji P. Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal diseases, as stimulated by the correlations of plasma pentraxin-3 levels: a case-control study. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44(3): 829-39.
- Praga M, Gutierrez SE, Morales E. Hepatitis C-induced renal disease in patients with AIDS: an emergent problem. *Contrib Nephrol.* 2012; 176:24-34.
- Prakash J, Gupta T, Rathore SS et al. Acute kidney injury in patients with human immunodeficiency virus infection. *Indian J nephrol.* 2015; 25(2):86-90.
- Rasch MG, Helleberg M, Rasmussen BF. Increased risk of dialysis and-stage renal disease among HIV patients in Denmark compared with the background population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(6):1232-8.
- Reid A, Stöhr W, Walker AS et al. Severe Renal Dysfunction and Risk Factors Associated with Renal Impairment in HIV-Infected Adults in Africa Initiating Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(8):1271–81.
- Reynes J, Trinh R, Pulido F et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(2):256-65.
- Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(11): 108-16.

- Roe J, Campbell LJ, Ibrahim F et al. HIV Care and the Incidence of Acute Renal Failure. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(2):242-9.
- Ryom L, Kirk O, Lundgren JD et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med*. 2013; 14(8):503-8.
- Ryom L, Kirk O, Lundgren JD et al. On behalf of EuroSIDA in EuroCoord. *HIV Med*. 2013; 14: 503-8.
- Santiago P, Grinsztejn B, Friedman RK et al. Screening for Decreases Glomerular Filtration Rate and Associated Risk Factors in a Cohort of HIV-Infected Patients in a Middle-Income Country. *PLoS One*. 2014; 9(4):e93748.
- Sarfo FS, Keegan R, Appiah L et al. High prevalence of renal dysfunction and association with risk of death amongst HIV-infected Ghanaians. *J Infect*. 2013; 67(1): 43-50.
- Scarpino M, Pinzone MR, Rosa MD et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17:2660-7.
- Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(7):1353-64.
- Sethi A, Atta MG. Clinical and basic Science advances in the treatment of HIV -1 and its associated kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2009; 61(4):439-54.
- Serrano-Villar S, Pérez-Elías M J, Drona F et al. Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. *Plos One*. 2014; 9 (1): 85798.
- Smith MC, Pawar R, Carey JT et al. Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med*. 1994; 97(2):145-51.
- Song EY, McClellan WM, McClellan A et al. Effect of Community Characteristics on Familial Clustering of End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrol*. 2009; 30:499-504.
- Stanifer JW, Maro V, Egger J et al. The Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Northern Tanzania: A Population-Based Survey. *PLoS One*. 2015; 10(4): 0124506.
- Thio CL, Seaberg EC, Jr Skolasky R et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002; 360(9349): 1921-6.
- Torres TS, Cardoso SW, Velasque LS et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17: 324-31.

Torres TS, Cardoso SW, Velasque LS et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(3): 324-31.

UPTODATE, 2014. <http://www.uptodate.com/store> (acessado em 15/01/2015).

Vachiat AI, Musenge E, Wade S et al. Renal failure in HIV-positive patients-a South African experience. *Clin Kidney J.* 2013; 6: 584-9.

Vassalotti JA, Li S, McCullough PA et al. Kidney early evaluation program: a community-based screening approach to address disparities in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2010; 30:66-73.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95 (1 supl.1): 1-51.

Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:151-7.

White SL, Chadban SJ, Jan S et al. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? *Bull World Health Organ.* 2008; 86:229-37.

Wiston JA. HIV and CKD epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17:19-25.

Wisnton JA, Klotman ME, Lotman PE. HIV-associated nephropathy, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int.* 1999; 55: 1036-1040.

Wools-Kaloustian K, Gupta SK, Muloma E et al. Renal disease in an antiretroviral-naïve HIV-infected outpatient population in Western Kenya. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(8):2208-12.

Wu PY, Chen MY, Hsieh SM et al. Comorbidities among the HIV-Infected Patients Aged 40 Years or Older in Taiwan. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104945.

Wyatt CM, Klotman PE. Overview of kidney disease in HIV-infected patients. Jun 2014. <http://www.uptodate.com/store> (acessado em 15/01/2015).

Wyatt CM. Antiretroviral Therapy and the Kidney. *Top Antivir Med.* 2014; 22(3):655-8.

Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A et al. Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract.* 2011; 118: 285-91.

Zhang L, Wang H. Chronic kidney disease epidemic: cost and health care implications in China. *Semin Nephrol.* 2009; 29:483-6.