

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLINICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

PATRICIA SANTIAGO DA SILVA

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO RENAL EM UMA
COORTE AMBULATORIAL COM HIV/AIDS NO RIO
DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2011

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO RENAL EM UMA
COORTE AMBULATORIAL COM HIV/AIDS NO RIO
DE JANEIRO**

PATRICIA SANTIAGO DA SILVA

*Dissertação de mestrado defendida em 19 de dezembro de 2011 no Instituto de Pesquisa
Evandro Chagas, sob orientação da Prof^o Dra Beatriz Grinsztejn e do Prof Dr José Suassuna*

Dezembro de 2011

Dedico este trabalho aos meus pais,
Décio e Arlene. Por tudo o que fizeram
por mim, pelo amor e apoio
incondicionais durante tantos anos difíceis

AGRADECIMENTOS

Tenho tantas pessoas a agradecer

Minha orientadora, Beatriz Grinsztejn. Por ter me recebido e apoiado aqui no IPEC. Por toda a sua paciência, incentivo, disponibilidade e amizade. Por tudo o que me ensinou e me proporcionou nesses anos, abrindo tantas possibilidades para mim.

Meu orientador José Suassuna. Por tudo o que aprendi em todos esses anos de convivência.

A equipe do IPEC que participou diretamente do meu trabalho. Tanto me ajudaram e ensinaram, e se tornaram meus amigos: Cynthia Cunha, Sandra Wagner, Ruth Friedman, Ronaldo Moreira.

Meus colegas médicos, que sempre me apoiaram, me dando a mão em trocas de plantão emergenciais, mudanças de horário a cada semestre e socorros especiais em dias de prova. Um agradecimento especial para Sandra Boiça, minha amiga e colega no serviço de transplante renal da CDR e Bernardo Costa meu parceiro na Rien Nefrologia.

Meus pacientes, cuja coragem e brilho me ensinam todos os dias a mediocridade dos meus problemas.

Meu irmão Dércio por todo o incentivo e pelo trabalho enorme que teve arrumando todos os formatos e tabelas deste texto, e minha cunhada Éricka, pelo apoio e bom humor em nos ajudar.

E Fred Ruzany, meu chefe e professor desde os tempos da residência em Nefrologia, por ter sido o primeiro a acreditar em mim e na minha idéia.

*“Two roads diverged in a wood and I -
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference”
(Robert Frost)*

Silva, PS. *Prevalência de disfunção renal em uma coorte ambulatorial com HIV/AIDS no Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro; 2011. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Oswaldo Cruz.

RESUMO

Introdução: o surgimento da terapia antirretroviral de alta potência mudou a história da infecção pelo HIV, permitindo o aumento da sobrevivência dos pacientes e a mudança da característica da doença de infecção aguda e letal para comorbidade crônica. A doença renal destes pacientes também mudou, tomando perfil crônico também.

Objetivos: investigar a prevalência de disfunção renal, definida como TFGe menor que 60 ml/min e determinar os fatores associados

Métodos: estudo de coorte, retrospectivo e transversal, através do cálculo da taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI avaliando dados demográficos e clínico-laboratoriais de pacientes do IPEC.

Resultados: a prevalência foi 3,8%. Os fatores associados foram faixa etária maior que 50 anos, contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 cels/mm³ no momento da dosagem da creatinina, presença de diabetes melito ou hipertensão arterial sistêmica, uso prévio de tenofovir, uso prévio de indinavir e uso corrente de lopinavir ou atazanavir.

Conclusão: a prevalência encontrada foi baixa. Alguns antirretrovirais apresentam potencial nefrotóxico porém este parece ser manejável através da vigilância clínico-laboratorial estrita.

Silva, PS. *Prevalência de disfunção renal em uma coorte ambulatorial com HIV/AIDS no Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro; 2011. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Introduction: Highly active antiretroviral therapy (HAART) changed the course of HIV infection, allowing longer survival and altering the face of AIDS from an acute lethal disease to a chronic condition. Kidney disease among those patients changed at the same time, becoming also of a more chronic character.

Objectives: to investigate the prevalence of kidney dysfunction, defined as eGFR of less than 60 ml/min and to establish associated factors

Method: We performed a retrospective cross-sectional study. We obtained eGFR values by the CKD-EPI equation and analyzed demographics and clinical and laboratorial of our patients.

Results: the prevalence found was 3,8%. Associated factors were age over 50 years old, less 350 T CD4 linfocyte cels/mm³ at the moment of creatinina measurement, diabetes, hypertension, past tenofovir use, past indinavir use, current use of atazanavir or lopinavir.

Conclusion: Prevalence was considered low. Some antiretroviral drugs showed nephrotoxic potential but it appears to be acceptable under strict clinical and laboratorial follow-up.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1

Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1

Artigos usados na discussão do estudo

31

Quadro 1

Estadiamento da Doença Renal Crônica

37

Quadro 2

Definição e categorias das variáveis selecionadas para o estudo da disfunção renal em pacientes com HIV/AIDS

38

Quadro 3

Modelo teórico conceitual para a explicação da disfunção renal para a população com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ

40

Tabela 2

Diferenças entre a população incluída e a população excluída do estudo

44

Tabela 3

Características sócio-demográficas do total de pacientes e segundo a ocorrência de disfunção renal

46

Tabela 4

Prevalência de disfunção renal na coorte do IPEC/FIOCRUZ

47

Tabela 5

Frequência de comorbidades crônicas, total e segundo a ocorrência de disfunção renal

48

Tabela 6

Características associadas a infecção pelo HIV, total e segundo a ocorrência de disfunção renal

50

Tabela 7

Exposição aos antirretrovirais e outras drogas com potencial nefrotóxico, total e segundo a ocorrência de disfunção renal

52

Tabela 8

Razão de prevalência não ajustada para os potenciais fatores associados à ocorrência de disfunção renal

55

Tabela 9

Razão de prevalência ajustada para os potenciais fatores associados à ocorrência de disfunção renal

59

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

HIV

Human immunodeficiency virus

DRC

Doença renal crônica

AIDS

Acquired immune deficiency syndrome

HAART

Highly active antiretroviral therapy

DM

Diabete melito

DCV

Doença cardiovascular

IAR

Injúria renal aguda

NKF

National Kidney Foundation

	K/DOQI
<i>Kidney Disease Outcome Initiative</i>	
	TFGe
Taxa de filtração glomerular estimada	
	IDSA
<i>Infectious Disease Society of America</i>	
	MDRD
<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>	
	CG
Equação de Cockcroft e Gault	
	USRDS
<i>United States Renal Data System</i>	
	SUS
Sistema Único de Saúde	
	TRS
Terapia Renal Substitutiva	
	HIVAN
<i>HIV associated nephropathy</i>	
	IECA
Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina	
	BRA
Bloqueador do Receptor da Angiotensina	
	HAS
Hipertensão arterial sistêmica	
	IP
Inibidor de Protease	
	IDV
Indinavir	

Atazanavir	ATZ
Lopinavir	LPV
Tenofovir	TDF
Lopinavir/ritonavir	LPV/r
<i>Organic anion transporter</i>	OAT
Zidovudina	AZT
<i>Continuous ambulatorial peritoneal dialysis</i>	CAPD
Insuficiência renal aguda	IRA
Serviço de documentação e estatística	SED
Sistema de controle de resultados ambulatoriais	ServLab
Sistema de controle do centro de clínicas	CECLIN
Antígeno de superfície da hepatite B	HBsAg
HSH	
Homens que fazem sexo com homens	UDI
Usuário de droga injetável	

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1 REVISÃO DA LITERATURA	5
1.1 Definição de doença renal crônica	5
1.2 Epidemiologia da Doença Renal Crônica	10
1.3 DRC e Doença cardiovascular	13
1.4 Doença renal crônica no paciente com HIV/AIDS	14
1.4.1 Epidemiologia	14
1.4.2 Doença Renal e AIDS	15
1.4.3 HIVAN	17
1.4.4 Comorbidades e Doença Renal	19
2 OBJETIVOS	32
2.1 Objetivo Primário	32
2.2 Objetivo Secundário	32
3 METODOLOGIA	33
3.1 Desenho e período do estudo	33
3.2 População do Estudo	33
3.3 Bases de dados	33
3.3.1 Base de dados da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC	34
3.3.2 SERVLAB (Sistema de Controle de Resultados Laboratoriais)	34
3.3.3 CECLIN (Sistema de Controle do Centro de Clínicas)	35
3.4 Variáveis Dependente e Independentes	36
3.5 Análise Estatística	39
3.6 Considerações Éticas	41
4 RESULTADOS	42
4.1 População do Estudo	42

4.2	Dados de prevalência	45
4.2.1	Características sócio-demográficas	45
4.2.2	Prevalência de disfunção renal	46
4.2.3	Cormorbidades	47
4.2.4	Características relacionadas à infecção pelo HIV	48
4.2.5	Exposição a antirretrovirais e a outras medicações potencialmente nefrotóxicas	50
4.3	Análise univariada	53
4.4	Modelagem hierárquica para avaliação dos fatores associados à disfunção renal (prevalência ajustada)	56
5	Discussão	60
6	Conclusões	72
7	Referencias Bibliograficas	73

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, alterações no perfil da morbimortalidade da população mundial levaram a um aumento da importância das doenças crônicas degenerativas, entre as quais a doença renal crônica (DRC) (Bastos 2009) Esta alteração também ocorreu entre os pacientes vivendo com infecção pelo HIV ou com a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), sendo tão mais marcante pela sua rapidez.

O surgimento da terapia antirretroviral de alta potência (HAART, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*) em meados da década de mil novecentos e noventa modificou profundamente o perfil da epidemia de HIV/AIDS e levou a um declínio significativo da morbimortalidade relacionada ao HIV. Assim, uma doença antes fatal transformou-se em uma doença crônica, passível de ser controlada. Uma consequência imediata foi o rápido aumento da sobrevivência de pacientes infectados pelo HIV o que, por outro lado, resultou em maior tempo de exposição a outros fatores de risco, ligados ou não à imunodeficiência. Estudos diversos em países desenvolvidos vêm documentando essa mudança de perfil, mostrando que, apesar das causas ligadas à infecção pelo HIV continuarem no topo da lista de causas de óbito, outras causas como diabetes melito (DM), doenças cardiovasculares (DCV), câncer, hepatopatias e doenças renais são cada vez mais observadas em pacientes infectados pelo HIV (Crum 2006).

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a implantar um programa de larga escala para acesso universal aos antirretrovirais. Atualmente, aproximadamente 180.000 pessoas com HIV/AIDS recebem antirretrovirais através do Sistema Único de Saúde. Isso representa

um gasto anual de aproximadamente 720 milhões em 2010 (Brasil 2010). A efetividade do tratamento antirretroviral nessa população pode ser evidenciada pelo impacto no aumento da sobrevida, na diminuição da incidência de infecções e na diminuição de hospitalizações (Campos 2005; Grinsztejn. 2007).

As informações sobre a transição no perfil de morbimortalidade de pacientes infectados pelo HIV são escassas em nosso país. Dados recentemente publicados demonstram ter havido aumento significativo na menção de condições não relacionadas à infecção pelo HIV e, especificamente, de DM e DCV em pacientes que tiveram os códigos B20 a B24 da Classificação Internacional de Doenças 10ª edição (CID-10) mencionados em qualquer campo do seu atestado de óbito no Brasil de 1999 a 2004 (Crum 2006). Corroborando esses resultados, estudos em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV no Rio de Janeiro demonstraram aumento significativo na taxa de mortalidade por causas não ligadas ao HIV de 1997 a 2006, sendo que no biênio 2005-2006 essas causas representaram mais da metade das causas de óbito (Pacheco 2008; Pacheco 2009).

A doença renal na população com HIV/AIDS pode ser primária, em decorrência da infecção direta das células renais, por efeitos adversos tóxicos do tratamento antirretroviral ou, ainda, por morbidade associada como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. A apresentação clínica também é extremamente variável, incluindo Injúria Aguda Renal (IAR), distúrbios eletrolíticos, da função tubular renal e DRC plenamente estabelecida.

Na população geral, a maioria dos pacientes com DRC só é diagnosticada em estágios avançados da doença (El Nahas 2005). Isso também se aplica ao grupo com DRC e HIV/AIDS (Fernando 2008). Esse fato tem impacto direto na sobrevida dos pacientes, pois a identificação precoce da DRC é essencial para diminuir sua velocidade de progressão e reduzir a comorbidade cardiovascular, principal complicação e causa de morte nesta população (Grootendorst. 2009).

A fim de estimular a prevenção e fornecer orientações unificadas sobre o tratamento da doença renal crônica a *National Kidney Foundation* (NKF) desenvolveu a *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) (Levey 2003). Este documento, referendado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, propõe uma definição de DRC independente da causa, bem como um sistema de estadiamento baseado na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e, ainda, orientações para a investigação e o tratamento das suas complicações.

Da mesma maneira, em 2005, a *Infectious Disease Society of America* (IDSA) reconheceu a necessidade de publicar uma diretriz para investigação e acompanhamento da doença renal na população com HIV/AIDS, devido ao aumento do risco de DRC nesta população que, em qualquer estágio, associa-se a risco de morte, doença cardiovascular, frequência de hospitalizações e progressão para AIDS (Gupta 2005). Na diretriz a IDSA apoiou a recomendação da NKF de usar a TFG estimada pela dosagem da creatinina sérica e de estratificar a DRC em estágios.

Dados brasileiros sobre a prevalência de disfunção renal e fatores associados em pacientes com HIV/AIDS são escassos. Recentemente Menezes e colaboradores, usando o conceito de

doença renal crônica estabelecido pela National Kidney Foundation (NKF), encontraram uma prevalência de DRC Estágio III de 8,4% ao avaliar uma coorte de pacientes HIV positivos estáveis sob tratamento antirretroviral (Menezes 2011). Nosso trabalho visa contribuir para o conhecimento acerca da DRC em pacientes infectados pelo HIV, analisando uma coorte bem caracterizada de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento clínico em um centro de referência no Rio de Janeiro.

REVISÃO DA LITERATURA

Definição de doença renal crônica

A DRC caracteriza-se pela perda progressiva, muitas vezes assintomática, das diversas funções renais. É considerada como um problema de saúde pública, com incidência e prevalência crescentes em todo o mundo (El Nahas 2005). Os principais desfechos da DRC são a falência renal com necessidade de terapia renal substitutiva e a doença cardiovascular (Brantsma 2008). Existem evidências de que o reconhecimento precoce da DRC, seguido de tratamento adequado, pode interromper ou reduzir sua progressão (Smart 2011). O diagnóstico precoce também permite a prevenção e tratamento das complicações metabólicas e cardiovasculares (Sarnak 2003). Por essas razões, a diretriz publicada pela NKF tem como objetivos: 1) definir a doença renal crônica e classificar seus estágios, independente da etiologia; 2) avaliar as medidas laboratoriais para o estabelecimento clínico da doença renal; 3) associar o nível de comprometimento da função renal com as complicações da DRC; 4) estratificar o risco para falência renal e doença cardiovascular.

A doença renal crônica é definida por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1.73 m² ou por outro marcador de lesão renal que persista por mais de três meses. Este marcador pode corresponder a achados histológicos (biópsia renal) ou alterações em exames de urina, sangue ou de imagem (National Kidney Foundation, 2002). O mais importante desses marcadores é a presença de proteinúria (Keane 1999).

A determinação da TFG é considerada o melhor parâmetro para avaliar a função renal. No entanto, sua medida direta é complexa. A substância marcadora ideal, endógena ou exógena, deve possuir baixo peso molecular, concentração estável no plasma, baixa ligação às proteínas séricas e filtração livre pelo glomérulo. Ela não pode ser secretada, metabolizada ou reabsorvida ao longo do néfron, deve ser fisiologicamente inerte e não pode ter qualquer tipo de influência sobre a função renal. A inulina, um polissacarídeo natural, é considerada um marcador próximo ao ideal, porém requer infusão venosa contínua e múltiplas coletas de urina, sendo inacessível do ponto de vista clínico. Outros marcadores possíveis são os radioisótopos (iotalamato, DTPA e EDTA), que têm maior facilidade de administração e medição que a inulina, porém são inferiores em acurácia. Também são exames caros, nem sempre acessíveis, o que limita sua utilidade. Entre as opções para substituir a medida direta da TFG estão a dosagem da creatinina ou da cistatina séricas, a medida da depuração (ou *clearance*) de creatinina e o cálculo da TFG estimada por fórmulas a partir da creatinina em associação a fatores de correção como peso, sexo idade e etnia.

A mensuração da depuração da creatinina, um marcador endógeno, pela coleta da urina eliminada em 24 horas tem grande aplicação clínica. No entanto, a creatinina não é um marcador ideal. Ela sofre secreção tubular variável que, em casos de grande comprometimento da função renal, pode até duplicar a excreção urinária da creatinina, falseando o teste. Além disso, a produção de creatinina não é estável no tempo, variando ao longo do dia ou após ingestão de proteína animal. Como se não bastasse, a dificuldade de compreensão do método de coleta, bem como a inconveniência do mesmo, dificulta o uso e aumenta o risco de erros, comprometendo o resultado (Salgado 2010). No estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que utilizou a depuração de iotalamato como padrão ouro, a TFG estimada a partir de uma fórmula especificamente derivada com os dados do estudo foi mais precisa do que a aferida pela depuração de creatinina na urina de 24h (Levey 1999). Por todas as razões acima, a NKF não recomenda a coleta da urina de 24h para cálculo da TFG, exceto em situações muito específicas como, por exemplo, extremos de massa muscular.

A medida da creatinina sérica é o método mais usado para avaliar a função renal na prática clínica, mas é influenciada por fatores tais como uso de fármacos, massa muscular, alimentação e função renal, que resultam em modificações na taxa de geração da creatinina, na secreção tubular e na excreção extrarrenal. A mensuração da creatinina sérica também é um exame pouco sensível, pois é necessário haver uma perda de cerca de 50% na taxa de filtração glomerular antes que a creatinina ultrapasse o limite superior da normalidade, principalmente (pela menor massa muscular) em idosos e mulheres (Swedko 2003). Além disso, a medida da creatinina apresenta dificuldades técnicas, com uso não padronizado de diferentes ensaios. O mais comum é o método de Jaffé, que pode sofrer variação de até 20% pela interferência de outros cromógenos, como ácido acético, piruvato, glicose, bilirrubina e ácido ascórbico. O uso de ensaios enzimáticos diminuiu, porém não eliminou o problema de interferências na medida da creatinina pela presença de outras substâncias (Hojs 2006).

A fim de aumentar a sensibilidade da dosagem de creatinina sérica para identificar pacientes com disfunção renal, a diretriz KDOQI recomenda que, ao invés de se utilizar seu valor absoluto, seja calculada a TFG por uma das fórmulas que incorporam a correção para sexo, idade, raça ou tamanho corporal.

As duas fórmulas tradicionalmente usadas para a estimativa da TFG em adultos são a de Cockcroft e Gault (CG) e a equação de quatro variáveis derivada do estudo MDRD. A primeira foi desenvolvida em 1973, baseada em medidas da depuração de creatinina em urina de 24 horas obtidas de homens brancos hospitalizados (Cockcroft 1976). A segunda foi elaborada a partir de medições da TFG com iotalamato em mais de 1600 indivíduos com DRC de diversas etiologias. É digno de nota que pacientes idosos e HIV positivos foram excluídos do estudo MDRD (Levey 1999).

Entre as vantagens da fórmula CG está a facilidade de uso em estudos de farmacocinética e no ajuste de doses de fármacos na doença renal. Entre as desvantagens estão a possibilidade de subestimar o *clearance* de creatinina em idosos e em pacientes com TFG maior que 60

ml/min e de superestimar a TFG em obesos e pacientes edemaciados. Também existem críticas pela inexistência de um fator de correção por raça.

A fórmula MDRD foi desenvolvida a partir de pacientes com DRC. Foi inicialmente proposta a partir de seis variáveis e, posteriormente, simplificada, para incluir apenas a creatinina sérica, a idade, o gênero e a etnia. A vantagem desta equação sobre a desenvolvida por Cockcroft e Gault é a possibilidade de estimar a taxa de filtração glomerular mesmo quando não há registro de peso e altura do paciente (Florkowski 2011). A equação proveniente do estudo MDRD foi subsequentemente validada em diversos grupos de pacientes, entre eles diabéticos, pacientes submetidos a transplante renal, e afro-americanos não diabéticos. No entanto, embora com desempenho superior a equação CG, a fórmula tende a subestimar a TFG em pacientes sem doença renal, ou seja, naqueles com filtração glomerular em níveis superiores a 60 ml/min (Levey 1999).

Em 2009, com o objetivo de desenvolver uma equação com melhor desempenho, Levey e colaboradores realizaram uma análise de dados provenientes de mais de 8.000 pacientes com doença renal de diversas etiologias. Foi, então, proposta a equação CKD-EPI, validada ainda no mesmo estudo, para um segundo conjunto de 3896 pacientes. (Levey 2010). A nova equação mostrou acurácia superior à MDRD, especialmente para TFG acima de 60 ml/min. A exemplo da equação MDRD simplificada, a equação CKD-EPI incorpora correções para idade, sexo e raça. Esses fatores se relacionam diretamente com a massa muscular, principal determinante da geração de creatinina.

Por não subestimar a TGF em níveis mais elevados da função renal, a equação CKD-EPI diminui o percentual de diagnósticos de DRC estágio III (TFG entre 30 e 59 ml/min) em pacientes sem doença (falso-positivos). Isso é importante porque o diagnóstico de DRC implica em medidas como a redução da dose de medicações, restrição ao uso de contraste iodado em exames de imagem, limitação do uso de enemas à base de fósforo no preparo de colonoscopia e alvos mais rigorosos no controle da doença cardiovascular. Isso pode resultar em doses inadequadamente baixas de drogas, suspensão de exames diagnósticos importantes e tratamento exageradamente agressivo dos fatores de risco cardiovascular, além de estresse emocional para o paciente e sua família.

Entre as limitações da nova equação, os autores reconhecem a improbabilidade de que uma única fórmula seja capaz de avaliar perfeitamente todos os pacientes e populações. Como descrito, durante o desenvolvimento da equação CKD-EPI foram agregados dados de diferentes populações sendo o grupo com TFG mais elevada pouco representativo. Também havia poucos indivíduos com mais de 70 anos nos grupos estudados, a única minoria bem representada era a raça negra e a coorte era soronegativa para o HIV (Mocroft 2011). Além disso, os autores reconhecem que foram incompletas as informações sobre prevalência de diabetes melito, uso de agentes imunossupressores, medidas de massa muscular e outras condições clínicas que potencialmente interferem na creatinina sérica independentemente da TFG. A nova fórmula também não supera as limitações da creatinina como marcador endógeno e, a exemplo de todas as fórmulas baseadas em creatinina, deve ser usada com cuidado em pacientes nos extremos da massa muscular.

O sistema de estadiamento da DRC sugerido pela NKF utilizou originalmente a taxa de filtração glomerular obtida com a equação MDRD. A partir dos valores da TFG estabeleceram-se faixas correspondendo a estágios progressivamente mais graves de DRC. Pacientes no estágio I apresentam TFG normal ou aumentada em associação com um dos marcadores alternativo de lesão renal. À medida que a TFG cai, os pacientes são alocados sequencialmente nos estágios II, III, IV e V. Depois do estágio III os pacientes já podem apresentar alterações sistêmicas secundárias a doença renal como hipertensão, anemia, desnutrição, doença óssea e neuropatia (Levey, Coresh et al. 2003). Visando um maior refinamento da divisão em estágios, o UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease (Archibald 2007) propôs a divisão do estágio III em dois, IIIa e IIIb. O primeiro, IIIa compreenderia os pacientes cujas TFG estivessem entre 45 e 59 ml/min, enquanto aqueles com TFG entre 30 e 44 ml/min seriam classificados como IIIb. A subdivisão representaria uma melhor percepção do prognóstico do paciente, já que aqueles em estágio IIIb, especialmente os mais idosos, apresentam maior velocidade de progressão da doença renal (Kirsztajn 2009)

Epidemiologia da Doença Renal Crônica

A DRC é um problema de saúde pública mundial e sua prevalência encontra-se em ascensão. Considera-se que diversos fatores, entre os quais o envelhecimento da população e o aumento da prevalência de diabete e de hipertensão arterial, sejam responsáveis por esse crescimento (Coresh 2007).

A vigilância é parte fundamental da estratégia de contenção ao aumento da incidência de DRC, já que se trata de uma doença silenciosa, cujas manifestações clínicas geralmente só aparecem após diversos anos de convivência com os fatores predisponentes e da convivência assintomática com a doença não-diagnosticada (Bastos 2009). O reconhecimento da DRC nos estágios iniciais e o encaminhamento precoce ao nefrologista são fundamentais para o retardo da evolução da doença e diminuição do aporte dos indivíduos à terapia renal substitutiva (TRS).

Nos EUA cerca de 600 mil pessoas encontram-se no estágio terminal de doença renal (US Renal Data System, 2010), definido por necessidade de terapia substitutiva, que pode ser diálise ou transplante renal. No entanto, a imensa maioria dos pacientes com doença renal não chega a necessitar de terapia renal substitutiva, falecendo antes de outras doenças, notadamente a doença cardiovascular (Sarnak 2003). Segundo dados doUSRDS (US Renal Data System, 2010) 6,9% da população dos Estados Unidos apresenta TFG < 60 ml/min. Considerando-se todos os estágios da DRC, estima-se em 11% a prevalência da DRC na população dos EUA e 0,1% dos cidadãos americanos está sob terapia renal substitutiva. A prevalência de DRC nos estágios I a IV é mais de 100 vezes superior à prevalência de doença renal terminal. Isso não significa que a doença renal seja benigna para estes pacientes. Alterações moderadas da função renal também têm impacto na saúde e qualidade de vida (Levey 2003). Existe pouca informação sobre a prevalência de DRC no Brasil. Um estudo, realizado em 2004 na cidade de Salvador (BA), que usou a creatinina sérica como marcador, mostrou prevalência de DRC de 3,1% na população com mais de 20 anos (Lessa 2004).

Usando registros de um laboratório particular para o cálculo da TFG segundo a fórmula MDRD, Bastos et al publicou em 2009 um estudo sobre prevalência de doença renal em pacientes maiores de 18 anos, não hospitalizados. Neste grupo a prevalência geral de DRC (TFG < 60 ml/min em duas medidas, com no mínimo três meses de diferença entre as medidas) foi de 9,6%. A maioria encontrava-se no estágio III enquanto apenas 0,2% representavam o estágio V. Este estudo mostrou-se concordante com outros estudos transversais de base populacional para a mesma faixa etária (Bastos 2009).

Na população de Bambuí, uma pequena cidade no interior de Minas Gerais, onde toda a população participa de um estudo longitudinal dedicado ao envelhecimento, observou-se valores elevados de creatinina sérica em 0,5% dos adultos entre 18-59 anos e em 5,1% dos maiores de 60 anos (Passos 2003). Extrapolando estes resultados para todo o Brasil, considerando a composição por faixa etária, a prevalência de DRC na nossa população seria de 1,41% (para uma população de 170 milhões). Por se basear na prevalência de DRC em uma cidade pequena, este número pode estar subestimado, já que pacientes com doenças graves tendem a procurar os grandes centros para tratamento, diminuindo a prevalência de doenças graves nas cidades do interior. Também, parte dos pacientes em locais sem acesso adequado ao sistema de saúde pode evoluir para óbito antes do diagnóstico de DRC. Apesar dos registros de doença renal no Brasil estarem incompletos, 18.000 pacientes iniciam TRS a cada ano, o que corresponde a 104 pessoas por milhão de habitantes (ppm). Atualmente 390 ppm estão em diálise, mais frequentemente hemodiálise. Se forem somados os pacientes receptores de transplante renal, cujo número estimado é de 27.500, a prevalência de DRC em estágio V seria de 540 ppm (Lugon 2009). Em comparação com países como o Japão (1100 ppm) ou EUA (1400 ppm) este número baixo sugere que a doença renal crônica no Brasil continua a ser subdiagnosticada e subtratada (Oliveira 2005) (Levin 2003).

No Brasil, a TRS está disponível para a população através do SUS, que custeia 95% dos pacientes que recebem esse tratamento. O SUS fornece também antibióticos, antihipertensivos, insulina e as medicações de alto custo (eritropoetina recombinante humana, calcitriol, quelantes de fósforo e imunossupressores para pacientes transplantados), a um custo superior a US\$ 400 milhões por ano (Lugon 2009).

A partir dos dados disponíveis no momento, observa-se que o número de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil cresce em cerca de 7000 pacientes/ano. Estima-se que o número de pacientes em TRS venha a se estabilizar em cerca de 120.000 pacientes nos próximos 10 anos, porém o acesso ao sistema de saúde de pessoas antes completamente desassistidas pode aumentar o tempo previsto até a estabilização. Assim, existe claramente a necessidade de medidas preventivas, incluindo o rastreio e detecção precoce das glomerulopatias, controle estrito do diabete e da hipertensão arterial e acesso ao tratamento conservador da DRC, a fim de retardar a progressão para doença renal terminal e a necessidade de TRS.

DRC e Doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em pacientes com doença renal crônica em diálise e após o transplante. Existem evidências de que o risco cardiovascular eleve-se antes da DRC terminal, pela presença de fatores de risco convencionais e específicos

dos pacientes renais crônicos (Levin 2003). Entre os fatores de risco tradicionais de DCV comumente presentes na DRC estão o diabetes, a hipertensão e a dislipidemia. Fatores de risco específicos dos pacientes com DRC incluem acidose metabólica, distúrbio do metabolismo mineral, hiperparatireoidismo, hiperhomocisteinemia, anemia e os estados de inflamação persistente e de estresse oxidativo que se associam à uremia (Levey 2003) (Stinghen 2011).

Por seu lado, a concomitância da DCV implica em um declínio mais rápido da TFG e a presença de DRC tem impacto negativo sobre a saúde cardiovascular, com anemia e hipertensão arterial sistólica contribuindo para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, presente em até 75% dos pacientes ao iniciar diálise. Considera-se que a identificação precoce da DRC é essencial para a diminuição da morbimortalidade cardiovascular associada à falência renal, mesmo em estágios pré-dialíticos (Salgado 2010). Em um estudo realizado nos EUA em 2004, procedeu-se uma avaliação longitudinal da TFG em 1.120.295 pacientes ambulatoriais, investigando-se a associação entre a perda da função renal e o risco de morte, eventos cardiovasculares e hospitalização. De maneira interessante, a associação entre diminuição da TFG e morte aumentava progressivamente, com aumento abrupto a partir de uma TFG < 45 ml/min (Estágio IIIB). Isso também foi verdadeiro para os outros desfechos estudados, como hospitalização e eventos cardiovasculares.

Doença renal crônica no paciente com HIV/AIDS

Epidemiologia

Existem poucos dados disponíveis quanto à epidemiologia da doença renal na população que vive com HIV/AIDS. Dada a pouca sintomatologia, muitas vezes o diagnóstico da doença renal necessita de investigação ativa. Deve-se rastrear todo indivíduo com risco aumentado para desenvolvimento de doença renal, entre os quais se inclui a população de pacientes com HIV. A presença de DRC aumenta a chance de progressão para AIDS e também aumenta o risco de óbito (Szczech 2004). De acordo com diretriz de DRC da IDSA, todo o paciente diagnosticado como HIV positivo deve ter a função renal avaliada (Gupta 2005). Apesar de nenhuma das equações ter sido especificamente validada na população infectada pelo HIV (Mocroft 2011), recomenda-se dosagem da creatinina sérica e cálculo da TFG e, também, pesquisa de proteinúria por fita reagente. Os pacientes de etnia negra e os que tenham história familiar positiva para doença renal, contagens de CD4 inferiores a 200 cels/mm³, carga viral do HIV superior a 4.000 cópias/ml, assim como os portadores de hepatite C, diabetes melito ou hipertensão arterial sistêmica são considerados de risco para a DRC, devendo ser reavaliados anualmente (Gupta 2005). É recomendável a avaliação por nefrologista se forem detectadas alterações nos exames, principalmente, no caso de DRC a partir do estágio III.

Nas Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil 2008) também se reconhece o risco de doença renal nessa população. A instrução é que pacientes em tratamento para a infecção por HIV tenham sua função renal avaliada a intervalos não maiores que quatro meses (Brasil 2008).

Doença Renal e AIDS

O comprometimento renal associado à infecção pelo HIV foi reconhecido nos anos 80, ainda no início da pandemia (Rao 1984). Até o início da década 90, era mais comum a insuficiência renal aguda, causada por desidratação, infecções oportunistas, nefrotoxicidade e sepse (Silva 2007). Com a introdução dos inibidores de protease e dos esquemas HAART, a história natural da AIDS mudou, com melhora expressiva na sobrevida dos pacientes. Isso determinou o aparecimento de novas manifestações renais relacionadas ao HIV, talvez pelo maior tempo de exposição ao vírus, mas, também, associadas ao envelhecimento e à terapia antirretroviral.

Assim, apesar da diminuição da incidência da doença renal causada diretamente pelo vírus HIV (HIVAN), o adoecimento renal na era pós-HAART continuou a ser observado (Choi 2009). As causas exatas desse aumento ainda não foram esclarecidas. Especula-se que a HIVAN possa ocorrer de forma menos agressiva já que, mesmo com controle imunológico adequado, existe evidência de replicação viral ativa em células do epitélio renal, ou seja, com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm³ e carga viral indetectável (Bruggeman 2000). Izzedine e colaboradores sugeriram que a persistência da infecção do tecido renal resulte em uma forma “indolente” de HIVAN, com características clínicas diferentes da descrição clássica. Ao invés da rápida perda da função renal observar-se-ia disfunção renal estável ou lentamente progressiva, hipertensão arterial, proteinúria (superior a 1 g/dia) e rins de tamanho normal à ultrassonografia. No exame histopatológico predominariam lesões isquêmicas do tufo glomerular, também distintas da descrição clássica, associadas a microcistos e infiltração intersticial leve (Izzedine 2007).

Além da HIVAN modificada pela HAART, sabe-se que o comprometimento renal crônico desses pacientes pode ter outras causas, entre as quais outras glomerulonefrites, infecções, nefrotoxicidade pelos antirretrovirais ou antimicrobianos (Estrella 2010).

Condições de forte impacto sobre a saúde renal, como a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes melito, são cada vez mais comuns na população com HIV, contribuindo para o aumento da incidência de DRC (Estrella 2006). Em anos recentes observou-se que as causas de mortalidade em pacientes com AIDS têm mudado de perfil, com aumento de casos de origem cardiovascular, renal e hepática (Selik 2002). Isso tem sido atribuído a alterações causadas pelo próprio HIV durante a infecção crônica e às medicações antirretrovirais que afetam a função renal mediante uma ampla diversidade de mecanismos.

Pacientes em estágio V, próximos a iniciar terapia renal substitutiva, seguem os mesmos critérios de indicação para pacientes com outras formas de DRC. O estado sorológico do paciente não é contraindicação às diversas formas de diálise. A sobrevida dos pacientes HIV positivos em diálise peritoneal ou hemodiálise não difere da dos pacientes soronegativos. Se a doença de base estiver controlada, atualmente, também não existe contraindicação ao transplante renal (Trullas 2011).

HIVAN

HIVAN é a glomerulopatia classicamente associada à infecção por HIV, estando presente em 50-60% das biópsias realizadas nas séries pré-HAART (Wyatt, 2008). O paciente apresenta proteinúria importante, em faixa nefrótica, geralmente sem edema ou hipertensão arterial.

Antes da era HAART, a doença progredia rapidamente para DRC terminal, em semanas a meses. A HIVAN é mais comum em pacientes com doença avançada e com contagens muito baixas de CD4 (Winston. 1999), porém existem exceções. A raça negra também parece ser mais suscetível, preponderando de forma absoluta nas séries norte-americanas mas estando virtualmente ausente das séries europeias.

Embora a ultrassonografia renal possa mostrar rins aumentados de tamanho e hiperecogênicos, o diagnóstico de HIVAN depende da realização de biópsia renal, com o achado característico de esclerose glomerular segmentar e focal associada a edema intersticial e dilatação tubular com formação de microcistos. Na maioria das vezes, a HIVAN responde à terapia com antirretrovirais. Recomenda-se o início de HAART na presença de lesão renal documentada, independente da carga viral ou da contagem de linfócitos CD4+ (Brasil 2008). Após o início do tratamento há, em geral, desaparecimento da proteinúria e normalização da função renal. No entanto, em alguns casos, apesar de controle virológico e imunológico adequados, a doença permanece ativa, embora menos agressiva. Nesses pacientes sugere-se terapia adjuvante para controle da proteinúria e ajuste estrito da pressão arterial, privilegiando o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA). Outras possibilidades são o uso de corticosteróides e imunossuppressores, porém essas abordagens nunca foram avaliadas adequadamente. Recentemente estudos experimentais em animais mostraram benefício com o uso de fluvastatina (Sakurai 2009).

Na era HAART, algumas séries de biópsias têm mostrado diminuição da prevalência de HIVAN e a identificação de outras glomerulopatias. Isso ocorre principalmente no cenário da co-infecção com os vírus das hepatites C e/ou B e na presença de hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Nesses casos, a doença renal não responde favoravelmente à HAART (Szczech 2004).

Comorbidades e Doença Renal

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A HAS é causa e consequência de alterações na função renal. Em pacientes com DRC estabelecida, o descontrole pressórico acelera a progressão para estágios mais avançados e, eventualmente, para necessidade de diálise. A prevalência de hipertensão arterial na população com HIV/AIDS varia entre 12 e 21% (Gazzaruso. 2003). Esses valores são superiores ao da população geral, o que é atribuído às várias drogas antirretrovirais utilizadas no tratamento, bem como, à ação do vírus. Em pacientes com HIV e HAS recomenda-se buscar o controle pressórico em níveis abaixo de 125/75 mmHg (Gupta 2005). Na presença de proteinúria, os IECA e os BRA são as drogas mais indicadas. Relatos ocasionais de alterações da condutividade cardíaca e hipotensão pelo uso concomitante de bloqueadores de canal de cálcio e inibidores de protease servem de alerta para os riscos das interações medicamentosas, mas não proíbem sua utilização.

Diabetes Melito

O diabetes melito, cuja prevalência vem aumentando no mundo, também é um dos fatores clássicos de risco para DRC. A presença freqüente de alterações metabólicas e de resistência à insulina na população soropositiva para o HIV aumenta o risco de diabetes melito (Grunfeld 2008), com estudos mostrando que a incidência desta comorbidade já é mais alta entre os pacientes infectados pelo HIV do que na população geral (Brown 2005). A preocupação com alterações do metabolismo glicídico ocorre desde o início da era HAART, quando o uso de inibidores da protease (IP) foi associado à resistência a insulina e ao diabetes melito (Szczech 2003). Infecção direta pelo vírus, presença de imunocomplexos no pâncreas e, principalmente, co-infecção pelo vírus da hepatite C também foram mecanismos propostos para explicar a maior prevalência de diabetes nesta população (Butt, 2009). Existem relatos de caso de pacientes que apresentaram reversão da disglucemia após o início de HAART (Koepe 2006) (Press 2004). Por outro lado, a maioria dos pacientes apresenta diabetes após o início da medicação antirretroviral (Butt 2009). O uso de IP parece causar alteração no metabolismo da glicose através da inibição do transportador da glicose GLUT-4 nos adipócitos e células da musculatura esquelética (Koster 2003). Mais recentemente os inibidores de transcriptase reversa análogos de timidina também foram associados a resistência a insulina e à diabetes, especialmente a estavudina, onde o mecanismo fisiopatológico parece ser indução de lesão mitocondrial (De Wit 2008).

Dislipidemia

A dislipidemia e aterosclerose estão associadas à DRC, sendo também risco para doença cardiovascular. Pacientes soropositivos para o HIV têm maior prevalência de dislipidemia, principalmente hipertrigliceridemia, em decorrência do uso de inibidores de protease. As dislipidemias devem ser investigadas e adequadamente tratadas, a fim de reduzir o risco cardiovascular. No tratamento das dislipidemias deve-se preferir a pravastatina, a fluvastatina ou os fibratos (Green 2002) por possuírem menor potencial de interação medicamentosa com os inibidores de protease. Os fibratos geralmente são bem tolerados, porém podem causar elevação reversível da uréia e da creatinina séricas. Por medida de segurança, a creatinina deve ser medida antes e durante a terapia com esses compostos (Davidson 2007).

Nefrotoxicidade pelos Antirretrovirais

O uso de antirretrovirais em combinação é tratamento de eleição para a nefropatia associada ao HIV (HIVAN). No entanto, apesar da disponibilidade do tratamento, são frequentes os relatos de complicações renais na AIDS. Alterações abruptas da função, configurando a injúria aguda renal, permitem o diagnóstico de nefrotoxicidade de forma mais evidente. Por outro lado, alterações discretas da função renal, como proteinúria de pequena monta e/ou alterações da creatinina sérica dentro da faixa da “normalidade” (até 1,4 mg/dl) são pouco percebidas e valorizadas. Ademais, pouco se encontra definido em relação ao potencial nefrotóxico destas drogas quando usadas por longos períodos de tempo ou em associação a outras drogas, também possivelmente lesivas para os rins.

Diversos antirretrovirais são capazes de alterar a função renal, seja sob a forma de injúria aguda renal, alterações eletrolíticas, acidose láctica, nefrolitíase ou DRC. Maior atenção se faz

necessária com o uso de indinavir (IDV), atazanavir (ATV), lopinavir (LPV) e tenofovir (TDF).

Existem atualmente cerca de 20 antirretrovirais disponíveis pelo Programa Brasileiro para o tratamento da infecção pelo HIV. O número crescente de pessoas em uso contínuo dessas medicações requer a avaliação do impacto de longo prazo sobre a função renal de pacientes, com ou sem nefropatia prévia.

Inibidores de protease

O metabolismo dos inibidores de protease (IP) é fundamentalmente hepático, com menos de eliminação 10% renal. Em princípio, nenhum dos inibidores de protease necessita de ajuste de dose para disfunção renal. Essas drogas também não são depuradas pela hemodiálise ou diálise peritoneal, com a possível exceção do nelfinavir. Por outro lado, os inibidores de protease causam disfunção mitocondrial e, em consequência, hiperlactatemia e alterações metabólicas, como aumento da resistência periférica à insulina e intolerância à glicose. O acúmulo de gordura abdominal, a dislipidemia, o diabetes melito e a hipertensão associados a essas alterações metabólicas podem contribuir indiretamente para maior incidência de DRC na população com HIV/AIDS. Também, alguns dos inibidores de protease (IP) como o indinavir e o atazanavir são capazes de causar cristalúria e doença renal por cristais.

a) Indinavir

O indinavir (IDV), um dos primeiros inibidores de protease disponíveis, foi definitivamente associado a para-efeitos renais, principalmente pela capacidade de formação de cristais e obstrução da vias urinária. A cristalúria é a alteração urinária mais frequente, porém tende a diminuir de frequência com a continuidade do tratamento. Outras manifestações relatadas incluem IAR reversível, leucocitúria, hematúria microscópica, proteinúria leve, necrose papilar, nefrolitíase e DRC.

Os sintomas, que podem iniciar-se com apenas uma semana de uso da droga, estão relacionados à precipitação de cristais de indinavir, em qualquer ponto do trato urinário, desde o túbulo proximal até a bexiga. Fatores de risco para a cristalúria incluem pH urinário acima de 6,0, doses elevadas de indinavir, desidratação e uso concomitante de outras drogas formadoras de cristais, como sulfametoxazol ou aciclovir. Em um estudo, 67% dos pacientes que fizeram uso de indinavir apresentaram cristalúria no início do tratamento, porém apenas 25% mantinham o quadro após duas semanas (Berns 2006; Izzedine 2007; Mocroft, Kirk 2007). A incidência descrita de complicações renais com indinavir varia de 7 a 25%. A IAR costuma ser branda e reversível em até três meses após a suspensão da droga. Nos pacientes com IAR sem remissão, as biópsias revelaram nefrite túbulo-intersticial, com cristais nos ductos coletores, atrofia tubular e fibrose intersticial. A presença de leucocitúria é considerada marcador da nefrite túbulo-intersticial. Atualmente o indinavir é visto como droga de segunda linha e seu uso foi considerado fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC no estudo EuroSIDA (Mocroft 2010)

b) Nelfinavir

Existe um relato de caso de nefrolitíase aparentemente causada pelo uso de nelfinavir (Engeler 2002).

c) Ritonavir

O desenvolvimento de IAR foi descrito até com apenas três dias após dose plena de ritonavir. Bochet e colaboradores relatam incidência de 13,8% de alterações na função renal de pacientes em uso de ritonavir, porém não houve estudo histopatológico. (Bochet 1998). A administração de doses reduzidas de ritonavir, como *booster*, não foi associada à IAR, porém a associação lopinavir/ritonavir pode estar implicada maior a incidência de hipertensão arterial. O seu potencial em diminuir a excreção do tenofovir pela célula do túbulo proximal pode ser responsável pelo maior risco de lesão tubular em associações do tenofovir com inibidores de protease (Crane 2006).

d) Lopinavir

Em geral não causa efeitos agudos significativos sobre a função renal. Por outro lado, a ocorrência frequente de parafeitos gastro-intestinais (náuseas e vômitos) com o uso de lopinavir pode prejudicar a função renal nos casos com desidratação grave. O lopinavir também pode contribuir indiretamente para o aumento do risco para DRC por se associar a síndrome plurimetabólica e resistência à insulina. No estudo EuroSIDA, a relação encontrada entre o uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r) com DRC foi considerada de importância estatística marginal pelos próprios autores (Mocroft. 2010).

e) Saquinavir

Existe um relato de caso de nefrolitíase por cálculo de saquinavir, porém sem disfunção renal documentada (Green 1998)

f) Atazanavir

O primeiro tipo de acometimento renal descrito em associação ao uso de atazanavir foi nefrolitíase pelos cristais de sulfato de atazanavir. Atualmente admite-se um risco de litíase renal de apenas 1 % com o uso desta droga. Sete por cento da dose de atazanavir é excretada de forma inalterada na urina e seus cristais, em forma de bastão, podem ser vistos na urina sob microscopia com luz polarizada. Os cristais podem se precipitar e formar cálculos ou depositar-se no interstício. A precipitação é facilitada por pH urinário alcalino (Atta. 2008) . Um relato descreve um caso de IRA associada a infiltrado intersticial linfocítico e eosinofílico (Brewster 2004). O uso continuado de atazanavir foi associado a maior incidência de DRC, principalmente entre pacientes com outros fatores de risco e uso prévio de indinavir (Mocroft 2010).

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo

Até o momento o único inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo é o tenofovir. Esta droga, farmacologicamente associada ao adefovir e cidofovir, é basicamente excretada pelos rins e foi associada em diversos estudos a lesões renais agudas e crônicas.

a) Tenofovir

O tenofovir (TDF) é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo, formulado para tomada única diária e com baixo índice de parafeitos gastrointestinais. Por conta de seu excelente perfil de eficácia, segurança, tolerância e susceptibilidade viral, o TDF tornou-se um dos principais componentes do HAART. Uma das últimas publicações de uma coorte americana (estudo HOPS) indica que 47% dos 2581 pacientes fizeram ou fazem uso do TDF (Young, 2007). Ele é excretado basicamente pelos rins, por filtração e secreção mediada pelo transportador renal de ânions orgânico do tipo 1 (OAT-1, na sigla inglesa para *organic anion transporter type 1*), com 30-70% da droga aparecendo inalterada na urina. Recomenda-se redução da dose de TDF a partir de uma TFG de 50 ml/min. O tenofovir pouco se liga às proteínas plasmáticas (1%) e sofre depuração significativa na hemodiálise (HD). Doses suplementares devem ser administradas após a diálise ou nos dias sem HD. Não há recomendação estabelecida para dosagem em pacientes mantidos em diálise peritoneal.

A administração de altas doses de TDF associou-se a nefrotoxicidade em estudos pré-clínicos em primatas. Tal como para as drogas relacionadas, cidofovir e adefovir, existem relatos de casos de toxicidade renal em humanos, por vezes em associação com a formulação LPV/r e outros inibidores de protease. É interessante notar que em estudos longitudinais envolvendo pacientes com função renal normal, a utilização do TDF em doses terapêuticas não parece determinar toxicidade renal significativa embora, a nível populacional, observem-se reduções na filtração glomerular, a medida em que aumenta o tempo de exposição.

As anormalidades renais relacionadas ao TDF são basicamente semelhantes àquelas relacionadas ao adefovir, sugerindo uma fisiopatologia comum e traduzindo-se em disfunção tubular proximal, diabete insípido, IAR, nefrite intersticial, leucocitúria de origem tubular e síndrome de Fanconi. Esta última anormalidade parece estar implicada etiologicamente com casos de hipofosfatemia relacionados ao TDF, embora hipofosfatemia e fosfatúria sejam comuns em indivíduos infectados pelo HIV, independente da exposição ao TDF (Isnard Bagnis 2006). Em casos com comprometimento renal grave, a histopatologia renal demonstra necrose dos túbulos proximais e células epiteliais dos túbulos com citoplasma escasso e vacuolizado, além de inclusões virais (Herlitz 2010). Apesar disso, a nefrotoxicidade pelo TDF é muito menos frequente do que a observada com o adefovir. O uso concomitante de inibidores da protease (IP) parece aumentar a toxicidade renal, mas os estudos mostram resultados contraditórios (Zimmermann 2006). Apesar da maioria dos pacientes apresentar regressão da disfunção renal após suspensão do TDF, no estudo EuroSIDA, envolvendo mais de 7000 pacientes não selecionados durante quatro anos, a exposição cumulativa ao TDF foi associada a DRC (Mocroft, 2010).

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

Essas drogas são processadas e eliminadas pelos túbulos renais. Os OATs são responsáveis pela captação da droga no espaço basolateral (lado capilar) e transporte por dentro da célula tubular até a membrana apical, de onde ela é secretada por p-glicoproteínas e por proteínas renais multidrogaresistentes (em inglês, *renal multidrug resistance-related proteins*) para o lúmen do túbulo proximal, o que resulta em sua excreção na urina final. Pela dependência da função renal para sua excreção, as doses dos NRTI devem ser ajustadas de acordo com a TFG. As exceções são o abacavir, cujo metabolismo é basicamente hepático, e a zidovudina, cujo metabolismo renal corresponde a apenas 15-20% do total. Por serem moléculas pequenas e com pouca ligação às proteínas plasmáticas, devem ser administradas após a hemodiálise.

A toxicidade renal por essas drogas não parece ser comum, porém, a exemplo de quase todos os antirretrovirais, relatos isolados descrevem alterações na função renal associadas ao uso desses agentes. Com exceção da zidovudina, a literatura descreve casos de disfunção tubular proximal semelhante à do tenofovir, IRA em vigência de acidose láctica por lesão mitocondrial e reações de hipersensibilidade com o uso dos diversos análogos.

a) Didanosina

Foram relatados dois casos de disfunção do túbulo proximal com síndrome de Fanconi e diabetes insípido nefrogênico. É possível que esses efeitos adversos renais sejam potencializados pela associação com TDF (D'Ythurbide 2007). Também é o antirretroviral mais associado à toxicidade mitocondrial, podendo apresentar comprometimento do metabolismo ácido-básico por acidose láctica, especialmente em associação com ribavirina (Fleischer 2004; Moreno 2004; Izzedine 2005).

b) Lamivudina

Descreveu-se um caso de disfunção do túbulo proximal, em esquema terapêutico associando lamivudina e estavudina (Morris 2001).

c) Estavudina

Depois da didanosina, é o antirretroviral mais associado à disfunção mitocondrial, com alta incidência de lipodistrofia, estando atualmente reservado para esquemas secundários (Fleischer 2004).

d) Zidovudina

Até o presente, não há relatos de caso de disfunção renal atribuível diretamente ao AZT (Izzedine 2007).

e) Abacavir

Um relato de um caso descreveu uma reação de hipersensibilidade com biópsia renal confirmando nefrite intersticial aguda. Houve recuperação da função renal duas semanas após a suspensão do abacavir e tratamento com corticóide (Krishnan 2000).

Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo

Assim como os inibidores de protease, os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo sofrem metabolismo basicamente hepático, com pequena excreção renal da droga. Também são capazes de causar resistência à insulina, dislipidemia e diabetes melito.

a) Nevirapina

A nevirapina não requer ajuste da dose na insuficiência renal e doses suplementares devem ser administradas após a HD. Ela também é removida pela diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), com a concentração no líquido peritoneal atingindo cerca de metade da concentração do plasma, aparentemente sem impacto clínico. Houve um relato de caso de IRA por nefrite intersticial aguda após exposição à nevirapina (Berns 2006).

b) Efavirenz

A depuração renal do efavirenz é menor que 1% da dose administrada. Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal em tratamento conservador ou sob diálise. A literatura menciona um episódio de toxicidade renal por reação de hipersensibilidade, com nefrite intersticial e recidiva quando da reexposição da droga. A possibilidade de lesão podocitária pelo efavirenz, levantada em outro relato de caso, foi questionada pela dificuldade de se excluir o diagnóstico de HIVAN (Angel-Moreno-Maroto 2006; Barbour 2007; Wyatt 2007).

Inibidores de Fusão

Até o momento, o enfuvirtide é o único representante da classe dos inibidores de fusão liberado para uso. De 663 pacientes tratados (Estudo TORO 1 e 2) houve um caso de glomerulonefrite membranoproliferativa, em um paciente diabético já com história prévia de proteinúria e hematúria. O paciente também fazia uso de outros agentes potencialmente nefrotóxicos (tenofovir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, efavirenz), o que dificulta o estabelecimento de uma relação de causalidade (Lalezari 2003).

Antagonista de CCR5

Esses agentes atuam bloqueando a interação da gp120 com o co-receptor após a sua ligação com o receptor de CD4+. Até o momento não houve relato de nefrotoxicidade associada ao uso do maraviroc (Atta 2008)

Tabela 1 – Artigos usados na discussão

Autor

Local do estudo

Período do estudo

Desenho do estudo

N

Status

População do estudo

(sexo, raça, etc.)

Faixa etária

Definição do desfecho

Análise Estatística

Prevalência

Fatores associados

RC ajustada

(IC 95%)

Franey C

BMC Infectious Dis

África do Sul

Novembro de 2004 a Junho de 2007

Retrospectivo transversal

2189

VT pré- tto

Maiores de 16 anos

Maioria mulheres

36

MDRD < 60 ml/min

Regressão logística

14,4%

Idade > 40 anos

OR = 4,65 IC 95%: 3,54 6,10

Sexo masculino

OR = 1,89 IC 95%: 1,39 – 2,56

CD < 100 cps/ml

OR = 1,40 IC 95%: 1,07 – 1,82

Fernando SK

EUA

2004

Retrospectivo, transversal

422

HAART

Ambos os sexos

Multirracial

43,6 anos

Disfunção

MDRD

Razão de chance

9,7

HAS

Raça negra

Hipertensão e diabete

OR = 2,35 (1,30;4,23)

2,24(1,33;3,76)

6,37(2,48;16,36)

Déti EK

HIV Medicine

2009

França

Janeiro de 2004 a setembro de 2006

Prospectivo

2588

HAART

Ambos os sexos

Majoria masculina

41,9 anos

Disfunção

Cockcroft-Gault

Razão de Chance

4,9%

Sexo feminino

OR = 2,7 (1,7-4,2)

Idade entre 40 e 50 anos

OR = 2,8 (1,4-5,6)

Idade > 50 anos

OR = 14,1 (7,4-26,7)

ÍMC < 22

OR = 2,5 (1,8-3,8)

Uso de IDV > 1 ano

OR = 2,2 (1,4;3,5)

Fulop, T

Clin Nephrol

EUA

2005

Retrospectivo, transverso

941

HAART

Maioria homens

Maioria negros

40,3

Disfunção

MDRD

Regressão logística

2,4%

Diabete melito

Idade maior que 40 anos

OR =4,08

(1,72-OR = 9,61)

OR = 4,69(1,5514,28)

Pinto Neto, L

Rev Soc Bras Med Trop

2010

Brasil

254

HAART

Maioria homens

Maioria brancos

42,7

Disfunção

MDRD

9,8%

Raça negra

Idade > 50 anos

Proteinúria

Hematúria

HAS

OR = 9,6 (1,28:23,80)

OR = 3,3(1,11:9,90)

OR = 5,2 (1,67:16,25)

OR = 3,2 (1,12: 9,29)

OR = 5,5(1,28:23,81)

Wyatt, C

PLoS ONE

2011

Ruanda

2005

Prospectivo, transversal

677

HAART

Mulheres africanas adultas

34

Disfunção

MDRD

Regressão logística

2,7%

idade

OR = 2,20 (1,27:3,81)

Crum-Cianflone

AIDS Patients Care

2010

EUA

Junho de 2004 a Junho de 2005

Retrospectivo transversal

717

HAART

Maioria homens

41

Disfunção

MDRD

3%

Idade

OR: 1,99 (1,22-3,24)

Hipertensão

OR: 1,98 (0,74-5,28)

Nadir CD4

OR: 0.61 (0,40-0,92)

Uso de TDF (por ano)

OR: 1,54 (1,10-2,15)

Lucas G

J Acquir Immune Defic Syndr

2010

Uganda

1994-2003

Retrospectivo transversal

1202

VT

Sem indicação de tto

Maioria mulheres africanas

30

Disfunção

MDRD

?

0,7%

Não estabeleceu fatores associados à prevalência

Ibrahim F

Reino Unido

Retrospectivo transversal

19.111

HAART

Maioria homens

24% negros

TFG < 60 ml/min

MDRD e CKD-EPI

MDRD = 1,94%

CKD-EPI = 1,72%

Não estabeleceu fatores associados à prevalência

Mulenga L

AIDS

2008

Zambia

Abril 2004 a setembro de 2007

Prospectivo transversal

25249

VT

TFG < 90 ml/min

Poisson

CG: 33,5%

MDRD = 12,4%

TFG < 60 ml/min

CG: 8,9%

MDRD:

Sexo feminino

RR = 1,2; IC 95%: 1,4-1,2

IC 95%: 1,4-1,5

Incremento na idade

RR = 1,5 para cada 10 anos

IC 95%: 1,4-1,5

Hgb < 8 g/dl

RR = 1,5 IC 95%: 1,4 - 1,6

CG < 60 ml/min

= 8,9%

IMC < 16

RR = 1,7 IC 95%: 1,6 – 1,8

WHO 3

RR = 1,3 IC 95%: 1,2 – 1,3

WHO 4

RR = 1,3 IC 95%: 1,2 – 1,4

MDRD < 60 ml/min

=3,12%

CD4 50-199 cells/ml

RR = 1,2 IC95%: 1,1-1,2

CD4 < 50 cels/ml

RR = 1,4

IC 95%: 1,4 – 1,5

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Investigar a prevalência de disfunção renal (definida por TFGe < 60 ml/min) em pacientes adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, acompanhados no ambulatório do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC/FIOCRUZ.

Objetivo Secundário

Identificar os fatores de risco associados com o comprometimento da função renal.

METODOLOGIA

Desenho e período do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, retrospectivo, conduzido no âmbito da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ. Este estudo avaliou a função renal acessada pelo cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) pela fórmula CKD-EPI, a partir de uma única medida de creatinina sérica obtida no ano de 2008.

População do Estudo

Foram selecionados para essa análise todos os pacientes em acompanhamento ativo no ambulatório de HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ durante o ano de 2008. Acompanhamento ativo foi definido como pelo menos uma consulta no ano de 2008. Foram então incluídos aqueles com idade maior ou igual que 18 anos e com exames de creatinina realizados a nível ambulatorial entre 01/01/2008 e 31/12/2008. Foram excluídos aqueles pacientes cuja dosagem de creatinina foi obtida num período inferior a seis semanas após alta de internação hospitalar e aqueles para os quais não havia relato de raça no prontuário.

Bases de dados

A construção da base de dados utilizada para as análises desse estudo se deu a partir de variáveis obtidas das bases de dados da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC, do ServLab e do CECLIN.

Base de dados da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC

A base de dados da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC foi implantada em 1998, pelo Laboratório de Pesquisa Clínica em AIDS/DST com o apoio do Serviço de Documentação e Estatística do IPEC (SED). Esta base de dados contém informações de todos os pacientes com HIV/AIDS matriculados na instituição desde 1986 (n=4500).

O formulário para a transcrição de dados dos prontuários dos pacientes e o manual de instruções para o seu preenchimento foram elaborados por uma equipe constituída de especialistas em infectologia, epidemiologia e estatística. Os formulários foram pré-testados e os revisores foram treinados e supervisionados por infectologistas. Vinte por cento dos prontuários iniciais tiveram revisão dupla a fim de detectar omissões e erros no preenchimento. A atualização dos dados registrados nos prontuários é realizada periodicamente. O formulário para captação de dados da coorte contém dados sócio-demográficos, hábitos e comportamentos, avaliação do risco de infecção pelo HIV, informações clínicas e laboratoriais, esquemas de tratamento com antirretrovirais, dados de internações e, em caso de óbito, data e causa. Um programa de entrada e crítica dos dados foi desenvolvido em CSPro (*Census and Survey Processing System*) versão 2.3, um *software* gratuito para processamento de questionários ou formulários complexos com estrutura hierárquica (*US Census Bureau*).

SERVLAB (Sistema de Controle de Resultados Laboratoriais)

Desde 2006 o IPEC dispõe de um sistema de registro eletrônico do fluxo laboratorial da instituição, denominado SERVLAB. Através dele são feitos pedidos de exames e identificação do material, mediante código de barra impresso antes do envio para o laboratório. Os resultados são inseridos diretamente no sistema, sob a supervisão do técnico do laboratório responsável pela conferência e liberação do resultado. A partir do SERVLAB os resultados são acessíveis para membros da instituição. O acesso ao sistema conta com controle de segurança, cujo nível é específico para cada setor. Entre as funções do sistema estão o controle do fluxo de coleta e validade do material bem como o tempo de resultado do exame, através do registro das datas de solicitação e coleta.

Valores e a data dos exames de creatinina sérica foram obtidos a partir dos registros do SERVLAB. Realizamos, ainda, uma revisão adicional dos prontuários com o propósito de incluir mensurações de creatinina que porventura não constassem no sistema (p.ex. realizadas em laboratórios externos).

CECLIN (Sistema de Controle do Centro de Clínicas)

Implantado no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas em 2004, o CECLIN é um sistema de prontuário eletrônico onde são registrados todos os atendimentos realizados pelos profissionais de saúde da instituição, desde o registro de primeiro atendimento até as evoluções de rotina. Através do CECLIN podem ser feitos agendamentos, consultas, notificação de doenças às secretarias de saúde, atendimentos de qualidade e diversos outros serviços.

O acesso é feito por profissionais com diferentes níveis de permissão, dependente da sua categoria. No atendimento são registrados anamnese, diagnóstico sintômico, hipóteses diagnósticas e exames solicitados. Diagnósticos definitivos e códigos CID são também anotados, bem como procedimentos, encaminhamentos internos ou externos e medicamentos prescritos. O CECLIN permite a retificação das evoluções (dentro das normas da instituição e respeitando os regulamentos externos) e a consulta dos dados para atendimento a protocolos dos projetos e centros de pesquisa. O sistema permite ainda o controle e fluxo do prontuário fixo, localizando com quem está, quando saiu, quando voltará e sua localização no retorno.

Através da base de dados proveniente do CECLIN podem ser obtidas estatísticas de atendimentos, diagnósticos, procedimentos realizados, medicamentos prescritos e notificações de doenças registradas. No presente estudo, o CECLIN foi utilizado como fonte de informações sobre o uso de medicações concomitantes, incluindo aquelas potencialmente nefrotóxicas, os hipolipemiantes, hipoglicemiantes e anti-hipertensivos.

Variáveis Dependente e Independentes

A variável-desfecho estudada foi disfunção renal, definida para este estudo por uma taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min. A TFG foi estimada pela equação CKD-EPI, a partir de uma única medida de creatinina, realizada no ano de 2008. Em pacientes com mais de uma aferição de creatinina no período, considerou-se a primeira medida correspondente a uma TFG inferior a 60 ml/min. Para aqueles sem nenhuma TFG abaixo de 60 ml/min, utilizou-se a última creatinina sérica aferida no ano do estudo. A função renal dos pacientes foi estratificada pela classificação da NKF, conforme o quadro abaixo:

Quadro 1. Estadiamento da Doença Renal Crônica (Levey, Coresh et al. 2003)

Estágio

Descrição
TFG ml/min/1.73²

I

Lesão renal com TFG normal ou aumentada

>90 ml/min

II

Lesão renal com TFG discretamente diminuída

60-89 ml/min

III

TFG moderadamente diminuída

30-59 ml/min

IV

TFG gravemente diminuída

15-29 ml/min

V

Insuficiência Renal

<15 ml/min (ou diálise)

O quadro seguinte descreve as variáveis pesquisadas, assim como as suas respectivas definições, categorias e codificações na base de dados, que foram incluídas na análise dos fatores potenciais associados à disfunção renal nos pacientes com HIV/AIDS do IPEC.

Quadro 2. Definição e categorias das variáveis selecionadas para o estudo de disfunção renal em pacientes com HIV/AIDS. Coorte do IPEC/FIOCRUZ. 2008

Variáveis

Definição

Categorias

Sociodemográficas

Sexo

Considerado o sexo biológico

0. Masculino

1. Feminino

Faixa etária (anos completos)

Data da creatinina menos a data do nascimento em anos completos

0. < 40 anos

1. 40-50 anos

2. > 50 anos

Raça

Definida pelo funcionário no momento da abertura da matrícula no IPEC

0. Branco

1. Não branco

Escolaridade (anos de estudo)

Anos de estudo (obtida pela resposta do participante no momento da abertura da matrícula)

0. < 4 anos

1. 4-8 anos

2. > 8 anos

Relacionadas à infecção pelo HIV

Categoria de exposição ao HIV

Definida a partir do registro médico no prontuário. Na presença de registro de mais de um possível modo de aquisição, a definição da categoria segue as recomendações do MS para definição de categoria de exposição ao HIV

0. Heterossexual

1. HSH/Bissexual

2. UDI

3. Hemotransfusão

4. Transmissão vertical

5. Desconhecida

Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (meses)

Data da creatinina sérica menos a data da primeira sorologia positiva

Variável contínua

Nadir de linfócitos CD4 + (cels/mm3)

Valor absoluto mais baixo de linfócitos CD4+ registrado até a data da creatinina sérica

0. \leq 350

1. $>$ 350

Contagem de linfócitos CD4+ contemporânea à medida da creatinina (cels/mm3)

Valor mais próximo da data da medida da creatinina sérica, considerando-se uma janela anterior e posterior de seis meses

0. \leq 350

1. $>$ 350

Doença oportunista até a data da creatinina

Conforme relato no prontuário medico de doença definidora de AIDS de acordo com os critérios CDC-1993

0. Sim

1. Não

Antirretrovirais

Exposição à terapia antirretroviral

Exposição à terapia antirretroviral em qualquer momento do tratamento até a data da creatinina sérica avaliada conforme dados do prontuário médico

0. Não

1. Sim

Uso de Indinavir

Uso de indinavir em qualquer momento do tratamento até a data da creatinina sérica avaliada conforme dados do prontuário médico

0. Não

1. Sim

Uso de Tenofovir

Uso de tenofovir em qualquer momento do tratamento até a data da coleta da creatinina sérica conforme dados do prontuário médico

0. Nunca

1. Sim, permanece em uso

2. Sim, uso suspenso

Uso de Atazanavir ou Lopinavir

Uso de Atazanavir ou Lopinavir em qualquer momento do tratamento até a data da coleta da creatinina sérica conforme dados do prontuário médico

0. Nunca

1. Sim, permanece em uso

2. Sim, uso suspenso

Drogas Nefrotóxicas

Uso prévio de drogas nefrotóxicas

Foi considerada a prescrição das seguintes medicações nos últimos três anos: aciclovir; ampicilina; anfotericina B; ganciclovir; gentamicina; meglumina antimoniato

0. Não

1. Sim

Comorbidades

Hepatite B

HBsAg positivo pelo menos uma vez antes da coleta da creatinina sérica

0. Não

1. Sim

2. Não testado

Hepatite C

Anti-HCV positivo pelo menos uma vez antes da coleta da creatinina sérica

0. Não

1. Sim

2. Não testado

Diabete Melito

Relato médico no prontuário ou uso registrado de hipoglicemiante

0. Não

1. Sim

Hipertensão arterial sistêmica

Relato médico no prontuário ou uso registrado de droga antihipertensiva

0. Não

1. Sim

Dislipidemia

Relato médico no prontuário ou uso registrado de droga hipolipemiante

0. Não

1. Sim

Análise Estatística

Inicialmente a análise dos dados incluiu a descrição da prevalência global de disfunção renal (TFGe menor que 60 ml/min) e da prevalência de disfunção renal segundo o estadiamento da Doença Renal Crônica estabelecido pelo critério da NKF. Em seguida, as variáveis sociodemográficas, relacionadas à infecção pelo HIV, ao uso de antirretrovirais e drogas nefrotóxicas e das comorbidades selecionadas foram descritas de acordo com a presença e ausência de disfunção renal considerada para este estudo. Foram calculadas as médias (erro padrão – EP) e medianas (intervalo interquartil – IQR) para as variáveis contínuas para a população total e para os pacientes segundo a presença e ausência de disfunção renal.

Na análise dos potenciais fatores associados à disfunção renal (TFGe < 60 ml/min), a medida de associação utilizada neste estudo foi a Razão de Prevalência (RP) estimada por meio dos modelos lineares generalizados com o emprego da distribuição de probabilidades de Poisson

com função de ligação logarítmica e uso de variância robusta. Inicialmente procedeu-se à análise univariada utilizando o modelo de regressão de Poisson. Em decorrência da baixa prevalência do desfecho na população estudada, somente variáveis significativas ao nível de 10% na análise univariada foram selecionadas, restringindo-se o número de variáveis a serem testadas na análise multivariada.

Em seguida, a colinearidade entre as variáveis significativas pela análise univariada foi testada pela tolerância (*TOL*), definida como o inverso do fator de inflação da variância. Valores de tolerância abaixo de 0.40 foram considerados de alta multicolinearidade (Allison 1999). Assim, todas as variáveis significativas ao nível de 10% na análise univariada e cuja tolerância foi igual ou superior a 0,40 foram incluídas no modelo multivariado inicial.

Procuramos elaborar modelos preditivos da disfunção renal ($TFGe < 60$ ml/min), utilizando a modelagem hierárquica conceitual baseada na proposta apresentada por Victora (Victora 1997) Considerou-se que as variáveis independentes associadas a disfunção renal estivessem em diferentes níveis de hierarquia, baseado no impacto de cada uma delas sobre a função renal. As variáveis foram então classificadas em blocos, segundo o modelo conceitual proposto:

Quadro 3. Modelo teórico conceitual para a explicação da disfunção renal para a população de pacientes com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ, 2008

Nível distal

Faixa etária

Tempo desde o diagnóstico do HIV até a data da creatinina

Nível intermediário

Contagem de linfócitos TCD4+ mais próxima da dosagem da creatinina

Doença oportunista

Nível proximal

Diabete melito

Hipertensão arterial sistêmica

Dislipidemia

Hepatite C

Exposição ao Tenofovir

Exposição ao Indinavir

Exposição ao Atazanavir ou Lopinavir

Desfecho: Disfunção renal (CKD-EPI < 60 ml/min)

A modelagem hierarquizada iniciou introduzindo-se de uma só vez as variáveis do primeiro nível (distal). As variáveis significativas na análise do primeiro nível ($p < 0,10$) foram conservadas no modelo e entraram no ajuste do próximo nível (intermediário). O mesmo procedimento foi empregado para o nível seguinte. A análise foi controlada por possíveis fatores de confusão (variáveis que ocasionaram mudança nos coeficientes das outras variáveis em 20% ou mais quando a variável em questão era retirada do modelo), que nesse caso, são as variáveis das etapas anteriores. Variáveis proximais foram ajustadas para variáveis distais e intermediárias.

Na análise do nível proximal foram excluídas as variáveis dos níveis distal e intermediário que não se mostraram significativas nesta fase da modelagem.

O software STATA/SE 10.1 foi utilizado para a análise dos dados.

Considerações Éticas

Este é um estudo retrospectivo que utilizou bases de dados existentes no Laboratório de Pesquisa Clínica em DST/AIDS e informações registradas nos prontuários médicos. Os dados foram analisados e apresentados sem a identificação dos pacientes e mantendo-se o sigilo necessário. Foi registrado um termo de confidencialidade e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC.

RESULTADOS

População do Estudo

Entre 01 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2008, 2.354 pacientes tiveram ao menos uma consulta ambulatorial. Destes, 310 (13,2 %) foram excluídos, pois não tiveram creatinina sérica dosada no ano de 2008 registrada no prontuário. Também foram excluídos: 37 pacientes (1,6%) cuja dosagem de creatinina foi obtida em período inferior a seis semanas após alta de internação hospitalar; 26 (1,1%) pacientes cuja creatinina dosada no ano de 2008 foi no decorrer de uma internação hospitalar; e 9 (0,4%) pacientes com idade inferior à 18 anos. Dois pacientes (0,1%) tiveram informação ignorada na variável raça não sendo possível realizar o cálculo do CKD-EPI. Assim, os dados de 1.970 pacientes estavam disponíveis para a análise proposta (83,8% da coorte ativa no ano de 2008).

Figura 1 - População do Estudo

2354 pacientes tiveram ao menos uma consulta ambulatorial entre 01/01/08 e 31/12/08.

9 pacientes (0,4%) foram excluídos por terem idade menor que 18 anos.

Os dados de 1970 pacientes (83,3% da coorte) estavam disponíveis para análise

2 pacientes (0,1%) foram excluídos por não terem registro de raça no prontuário.

26 pacientes (1,1%) foram excluídos por ter tido a creatinina dosada durante a internação hospitalar.

Restaram 2007 pacientes.

37 pacientes (1,6%) foram excluídos por ter tido a creatinina dosada num período de seis semanas após a alta hospitalar.

Restaram 2044 pacientes.

310 pacientes (13,2%) foram excluídos por não terem nenhuma dosagem de creatinina entre 01/01/08 e 31/12/08.

Restaram 1981 pacientes.

Restaram 1972 pacientes.

Na tabela 2 descrevemos as diferenças estatísticas entre as principais características da população do estudo e as da população excluída.

Tabela 2. Diferenças estatísticas entre a população incluída e a população excluída.

Não-Perda

Perda

p-valor

Nadir de linfócitos CD4+ (cels/mm³)

<350

≥350

Total

1580 (81,0%)

371 (19%)

1951 (100%)

113 (40,4%)

167 (59,6%)

280 (100%)

,000

Contagem de linfócitos CD4+ contemporânea a data da creatinina (cels/mm³)

< 350

≥350

Total

611 (32,0%)
1301 (68,0%)
1912(100,0%)

113 (40,4%)
167 (59,6%)
280 (100,0%)
,005

Carga viral para o HIV mais próxima da data da creatinina (copias/UI)

Detectável

Indetectável

Total

557 (29,5%)
1333 (70,5%)
1890 (100,0%)

113 (42,5%)
153 (57,5%)
266 (100,0%)
,000

Uso de Tenofovir

nunca

na data da creatinina

interrompido antes da data da creatinina

Total

1164 (59,1%)

744 (37,7%)

63 (3,2%)

1971 (100,0%)

202 (65,2%)

81 (26,1%)

27 (8,7%)

310 (100,0%)

,000

Uso de ATV ou LPV

nunca

na data da creatinina

interrompido antes da data da creatinina

Total

1111 (56,4%)

546 (27,7%)

314 (15,9%)

1971 (100,0%)

186 (60,0%)

60 (19,4%)

64 (20,6%)

310 (100,0%)

,004

Virgens de Tratamento

Sim

Não

Total

337 (17,1%)

1635 (82,9%)

1972 (100,0%)

88 (28,4 %)

222 (71,6%)

310 (100,0%)

,000

Diferença entre a data da creatinina e a primeira sorologia positiva para o HIV (meses)

Media (EP)

Mediana (IQR)

Total

87,2 (1,5)

78,3 (29,1 - 136,0)

88,6 (1,4)

97,7 (4,0)

92,7 (32,9 – 146,5)

80,7 (29,4)

,015

As categorias que apresentaram diferenças significativas foram: o nadir de linfócitos TCD4+ abaixo de 350 cels/mm³, que foi mais frequente entre os pacientes incluídos (81% vs. 40,4%); contagem de linfócitos TCD4+ mais próxima da dosagem da creatinina abaixo de 350 cels/mm³, que foi menos freqüente entre os pacientes incluídos (32% vs. 40,4%); a carga viral para o HIV mais próxima da dosagem da creatinina que foi indetectável com mais frequência entre os pacientes incluídos (70,5% vs. 57,5%), a exposição ao TDF no momento da dosagem da creatinina foi mais frequente entre os pacientes incluídos (37,7% vs. 26,1%), enquanto que exposição passada foi menos freqüente entre os incluídos (3,2% vs. 8,7%); A exposição ao ATZ ou LPV no momento da dosagem da creatinina foi mais frequente entre os incluídos (27,7 vs. 19,4%), ao passo que a exposição passada foi menos frequente entre os incluídos (15,9% vs. 20,6%).

Dados de prevalência

Características sócio-demográficas

A tabela 3 apresenta as características sócio-demográficas do total de pacientes estudados e estratificados pela ocorrência de disfunção renal (TFGe < 60 ml/min). No momento da avaliação da função renal, a mediana de idade era de 41,6 anos (IQR 34,0 - 48,2), sendo 19,9% o percentual de pacientes com 50 anos ou mais. A maioria era do sexo masculino (63,6%), 57,1% eram brancos e 50,5% possuíam menos de oito anos de escolaridade. Dentre os pacientes com disfunção renal, predominaram os do sexo masculino (66,2%), da raça branca (59,5%), com idade maior ou igual a 50 anos (51,4%) e com 4 a 8 anos de escolaridade (51,4%).

Tabela 3. Características sócio-demográficas do total de pacientes estudados e segundo a ocorrência da disfunção renal (TFGe < 60 ml/min). IPEC/FIOCRUZ, 2008.

Características

TFG* \geq 60

TFG < 60

Total

N

%

N

%

N

%

Sexo

Masculino

1203

63,4

49

66,2

1252

63,6

Feminino

693

36,6

25

33,8

718

36,4

Total

1896

100,0

74

100,0

1970

100,0

Raça

Branco

1081

57,0

44

59,5

1125

57,1

Não branco

815

43,0

30

40,5

845

42,9

Total

1897

100,0

74

100,0

1971

100,0

Faixa etária

< 40 anos

867

45,7

12

16,2

879

44,6

40 a 50 anos

674

35,5

24

32,4

698

35,4

≥ 50 anos

355

18,7

38

51,4

393

19,9

Total

1896

100,0

74
100,0
1970
100,0

Escolaridade

< 4 anos

75
4,0
6
8,1
81
4,1

4 a 8 anos

874
46,2
38
51,4
912

46,4

> 8 anos

944

49,9

30

40,5

974

49,5

Total

1893

100,0

74

100,0

1967

100,0

*TFG = Taxa de filtração glomerular em ml/min

Prevalência de disfunção renal

A tabela 4 apresenta a prevalência de disfunção renal segundo o estadiamento para Doença Renal Crônica estabelecido pela NKF. Do total de pacientes (n=1.970), 323 (16,4%) apresentavam TFGe inferior a 90 ml/min, a maioria (12,6%) na faixa entre 60-89 ml/min. Apenas 74 pacientes (3,8%) apresentaram com TFGe menor que 60 ml/min, correspondendo ao desfecho principal do estudo. Destes, a maioria (61 pacientes) tinha TFGe entre 30-59 ml/min (3,1% da coorte), enquanto treze pacientes apresentavam comprometimento mais grave da função renal, seis com TFG entre 29-15 ml/min e sete (0,4% da coorte) com menos do que 15 ml/min.

Tabela 4. Prevalência de doença renal crônica na coorte IPEC/FIOCRUZ, 2008.
Taxa de Filtração Glomerular

N	
%	
≥ 90 ml/min	
1647	
83,6	
60-89 ml/min	
249	
12,6	
30-59 ml/min	
61	
3,1	
15-29 ml/min	
6	
0,3	
< 15 ml/min	
7	
0,4	
Total	
1970	
100,0	

Cormorbidades

A tabela 5 apresenta as frequências das comorbidades estudadas. Dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica foram observadas em 46,9% e 26,6% dos pacientes, respectivamente, sendo menor a frequência de diabetes melito (9,3%). Sorologia positiva para o antígeno da hepatite B (HBsAg) foi encontrada em 58 (2,9%) pacientes, e anticorpos para hepatite C (Anti-HCV) foram detectados em 119 (6%) dos indivíduos.

Dos pacientes com disfunção renal, 58,9% apresentava dislipidemia, 54,1% apresentava hipertensão arterial sistêmica e 27,0% apresentava diabetes melito, enquanto entre aqueles com função renal normal, 46,6% apresentava dislipidemia, 25,5% apresentava hipertensão arterial 54,1% e 8,6% tinha diagnóstico de diabetes. Sorologia positiva para o antígeno da hepatite B (HBsAg) foi detectada em 2,7% dos pacientes com disfunção renal e em 3,0% naqueles sem disfunção renal. Já anticorpos para hepatite C (Anti-HCV) foram detectados em 11,0% dos pacientes com TFGe < 60 ml/min e em 5,9% daqueles com função renal preservada.

Tabela 5. Frequência de comorbidades crônicas, total e discriminada pela presença de disfunção renal (TFGe < 60 ml/min). IPEC/FIOCRUZ, 2008.

Características

TFG* \geq 60

TFG < 60

Total

N

%

N

%

N

%

Diabetes melito

Não

1731

91,4

54

73,0

1785

90,7

Sim

162

8,6

20

27,0

182

9,3

Total

1893

100,0

74

100,0

1967

100,0

Hipertensão

arterial sistêmica

Não

1410

74,5

34

45,9

1444

73,4

Sim

483

25,5

40

54,1

523

26,6

Total

1893

100,0

74

100,0

1967

100,0

Dislipidemia

Não

1004

53,4

30

41,1

1034

53,1

Sim

870

46,4

43

58,9

913

46,9

Total

1874

100,0

73
100,0
1947
100,0

Hepatite B

Não
1840
97,0
72
97,3
1912
97,1

Sim
56
3,0
2
2,7
58

2,9

Total

1896

100,0

74

100,0

1970

100,0

Hepatite C

Não

1784

94,1

65

89,0

1849

94,0

Sim

111

5,9

8

11,0

119

6,0

Total

1895

100,0

73

100,0

1968

100,0

* TFG = Taxa de filtração glomerular em ml/min

Características relacionadas à infecção pelo HIV

A tabela 6 apresenta as características relacionadas à infecção pelo HIV. Na coorte houve predomínio da aquisição do HIV pela via sexual (84,6%), sendo que para 50,6% a categoria de exposição era heterossexual e para 34% era de homens que fazem sexo com homens (HSH). A categoria de exposição era uso de drogas intravenosas (UDI) para 1,5% dos participantes e para 10,5% não foi possível determinar a categoria de exposição ao HIV.

A mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e a data da avaliação da função renal para todos os pacientes foi de 78,5 meses (IQR: 29,1 – 136,2). Diagnóstico de AIDS, de acordo com a classificação do CDC-1993, anterior à data da creatinina foi estabelecido para 42,8% dos indivíduos. A mediana do nadir de linfócitos T CD4+ e da contagem absoluta mais próxima da avaliação da função renal foi de 189,0 cels/mm³ (IQR: 78,0 - 308,0) e de 460 cels/mm³ (IQR: 307,0 - 650,0), respectivamente. Apesar de 81,0% dos pacientes terem apresentado nadir de linfócitos T CD4+ inferior 350 cels/mm³, a maioria (68,1%) tinha contagem igual ou maior do que 350 cels/mm³ em data próxima à avaliação da função renal. A mediana da carga viral para o HIV mais próxima da avaliação da função renal foi de 1,7 log₁₀ (IQR: 1,7 - 3,1), sendo que 70,5% dos pacientes apresentavam carga viral indetectável.

A mediana de tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e a data da creatinina utilizada na avaliação da função renal foi maior entre os pacientes com disfunção renal comparados àqueles sem disfunção renal [117,7 meses (IQR: 50,7 - 158,7) vs. 77,1 meses

(28,9 - 134,2)]. Dentre os pacientes com disfunção renal, 52,7% apresentavam diagnóstico de AIDS estabelecido em data anterior à avaliação da função renal e a maioria (88,6%) teve nadir de linfócitos TCD4+ menor que 350 cels/mm³. Neste grupo, 50,7% dos pacientes apresentavam contagem de linfócitos T CD4+ com valor inferior a 350 cels/mm³ e 68,1% apresentavam carga viral para o HIV indetectável no momento de avaliação mais próximo da avaliação da função renal.

Tabela 6. Características relacionadas à infecção pelo HIV do total de pacientes estudados e segundo a ocorrência da disfunção renal (TFGe < 60 ml/min). IPEC/FIOCRUZ, 2008.

Categoria de exposição ao HIV	Características	
	TFG* ≥ 60	TFG < 60
	Total	
	N	%
	N	%
	N	%
Heterossexual	962	50,7
	35	47,3
	997	50,6
HSH/Bissexual	647	34,1

23

31,1

670

34,0

UDI

29

1,5

1

1,4

30

1,5

Hemotransusão

50

2,6

6

8,1

56

2,8

Transmissão vertical

11

0,6

-

-

11

0,6

Ignorado

197

10,4

9

12,2

206

	10,5
	Total
	1896
	100,0
	74
	100,0
	1970
	100,0
Diagnóstico de AIDS anterior à data da creatinina sérica	Não
	1092
	57,6
	35
	47,3
	1127
	57,2
	Sim
	804
	42,4
	39
	52,7
	843
	42,8
	Total
	1896
	100,0
	74
	100,0
	1970
	100,0
Nadir de linfócitos CD4+ (cél/mm3)	< 350
	1517

80,7

62

88,6

1579

81,0

≥ 350

362

19,3

8

11,4

370

19,0

Total

1879

100,0

70

100,0

1949

100,0

Contagem de linfócitos TCD4+ mais próxima da dosagem da creatinina (cél/mm3)

< 350

574

31,2

36

50,7

610

31,9

≥ 350

1265

68,8

35

49,3

1300

68,1

Total

1839

100,0

71

100,0

1910

100,0

Carga viral para o HIV mais próxima da dosagem da creatinina (cópias/UI)

Detectável

535

29,5

22

31,9

558

29,5

Indetectável

1284

70,5

47

68,1

1331

70,5

Total

1819

100,0

69

100,0

1888

100,0

* TFG = Taxa de filtração glomerular em ml/minl

Exposição a antirretrovirais e a outras medicações potencialmente nefrotóxicas

As frequências relacionadas a exposição aos antirretrovirais e a outras medicações com potencial nefrotóxico estão apresentadas na tabela 6. Entre os pacientes virgens de terapia antirretroviral (n=337), 9 (12,2%) apresentavam disfunção renal. Exposição aos antirretrovirais ocorreu em 1.634 pacientes (82,9% da coorte), e a mediana e a média do tempo total de exposição a essas drogas foi de 57,9 (IQR: 18,2 – 112,1) e 67,7 (EP: 1,3) meses, respectivamente. Destes, 41% (n=807) foram expostos ao TDF, sendo a média do tempo acumulado de exposição de $25,0 \pm 19,3$ meses. Trezentos e cinco (15,5%) pacientes foram expostos ao indinavir, com tempo médio de exposição de $31,8 \pm 26,5$ meses. Ademais, 490 indivíduos (24,9%) foram expostos ao atazanavir, com exposição média de $25,7 \pm 18,8$ meses e 516 (26,2%) ao lopinavir, com exposição média de $27,4 \pm 21,3$ meses.

Dos 807 pacientes expostos ao tenofovir, 744 ainda usavam a medicação por ocasião da avaliação da função renal; destes 502 (67,5%) estavam usando tenofovir por pelo menos 1 ano. Dentre os expostos ao tenofovir e que já haviam interrompido a medicação anterior à avaliação da função renal (n=63), 47,6% interromperam com menos de 1 ano de uso.

Exposição ao tenofovir em qualquer momento da infecção pelo HIV (anterior ou concomitante à avaliação da função renal) foi verificada em 60,3 % dos pacientes com disfunção renal vs. 40,2% daqueles que não tinham disfunção renal. Exposição passada ao tenofovir (anterior à avaliação da função renal) foi verificada em 17,8% dos pacientes com disfunção renal vs. 2,6% daqueles que não tinham disfunção renal. Quarenta e três por cento dos pacientes com disfunção renal vs. 26,5% dos pacientes sem disfunção renal usaram ou ainda estavam usando tenofovir há pelo menos 1 ano.

Exposição ao indinavir no passado foi observada em 37% (n=27) dos pacientes com disfunção renal e em apenas 14,7% com função renal normal. Dentre os pacientes expostos ao atazanavir ou lopinavir (n=858), 546 ainda usavam a medicação por ocasião da avaliação da função renal. Destes, 424 (77,7%) usavam atazanavir ou lopinavir por pelo menos 1 ano. Dentre os expostos ao atazanavir ou lopinavir e que já haviam interrompido a medicação antes da avaliação da função renal (n=314), a maioria (72,9%) interrompeu com 1 ano ou mais de uso da medicação.

Exposição ao atazanavir ou lopinavir em qualquer momento da infecção pelo HIV (anterior ou concomitante à avaliação da função renal) foi verificada em 68,5% dos pacientes com disfunção renal vs. 42,6% daqueles sem disfunção renal. Exposição ao atazanavir ou lopinavir no momento da avaliação da função renal foi verificada em 49,3% dos pacientes com disfunção renal vs. 26,9% dos sem disfunção renal. Dentre os pacientes com disfunção renal, 58,9% vs. 32,2% daqueles sem disfunção renal usaram ou ainda estavam usando atazanavir ou lopinavir por pelo menos um ano.

Exposição às outras medicações com potencial nefrotóxico avaliadas neste estudo foi observada em 17,5% do total da população e em 19,7% dos pacientes com disfunção renal.

Tabela 7. Exposição aos antirretrovirais e à outras drogas com potencial nefrotóxico pela população do estudo segundo a ocorrência da disfunção renal (DRC). IPEC/FIOCRUZ, 2008.

Características

TFG* \geq 60

TFG < 60

Total

N

%

N

%

N

%

Uso de TDF

Nunca usou

1133

59,8

29

39,7

1162

59,0

Já usou

50

2,6

13

17,8

63

3,2

Em uso

713

37,6

31

42,5

744

37,8

Total

1896

100,0

73

100,0

1969

100,0

IDV

Não

1618

85,3

46

63,0

1664

84,5

Sim

278

14,7

27

37,0

305

15,5

Total

1896

100,0

73

100,0

1969

100,0

Uso de ATZ ou LPV

Nunca usou

1088

57,4

23

31,5

1111

56,4

Já usou

298

15,7

14

19,2

312

15,8

Em uso

510

26,9

36

49,3

546

27,7

Total

1896

100,0

73

100,0

1969

100,0

Uso de medicações com potencial nefrotóxico

Não

1538

82,6

57

80,3

1595

82,5

Sim

324

17,4

14

19,7

338

17,5

Total

1862

100,0

71

100,0

1933

100,0

* TFG = Taxa de filtração glomerular em ml/min

Análise univariada

Idade, diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, hepatite C, tempo desde o diagnóstico da infecção pelo HIV, doenças oportunistas prévias, contagem de linfócitos T CD4+ contemporâneo à medida da creatinina, exposição ao tenofovir, indinavir, atazanavir e/ou lopinavir foram variáveis significativas ($p < 0.10$) selecionadas a partir da análise univariada.

A prevalência de disfunção renal entre os pacientes com idade entre 40 a 50 anos foi 1,52 vezes maior que a encontrada entre os pacientes com menos de 40 anos (RP 2,52; IC 95% 1,27-5,01); no entanto, entre aqueles com 50 anos ou mais a prevalência foi 6,08 maior do que a observada entre os pacientes com menos de 40 anos (RP 7,08; IC 95% 3,74 – 13,41).

Pacientes com diabetes melito (RP 3,63; IC 95% 2,23-5,93), com hipertensão arterial sistêmica (RP 3,25; IC 95% 2,08-5,08) e com dislipidemia (RP 1,62; IC95% 1,03-2,57) apresentaram maior prevalência de disfunção renal quando comparados àqueles sem essas respectivas

comorbidades. A infecção pelo vírus da hepatite C também esteve associada à maior prevalência de disfunção renal (RP 1,91; IC 95% 0,94 -3,89).

A prevalência de disfunção renal aumentou em 6 % para cada 12 meses adicionais de tempo decorrido desde o diagnóstico de infecção pelo HIV (RP 1,06 IC 95% 1,02 -1,1). A contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 cels/mm³ mais próxima do momento da avaliação da função renal se mostrou positivamente associada aumento da prevalência de disfunção renal (RP 2,19; IC 95% 1,39-3,46). Observamos também disfunção renal mais prevalente naqueles pacientes com história de doença oportunista (RP 1,49; IC 95% 0,95-2,33).

A prevalência de disfunção renal nos pacientes expostos ao tenofovir (TDF) na ocasião da avaliação da função renal foi 0,67 vezes superior àquela observada entre os pacientes nunca expostos a esse antirretroviral (RP 1,67; IC 95% 1,01-2,75). Entretanto, entre aqueles expostos ao TDF no passado e que haviam interrompido a medicação em momento anterior à avaliação da função renal, a prevalência de disfunção renal foi maior ainda, ou seja, 7,27 vezes sobre a observada entre os nunca expostos (RP 8,27; IC 95% 4,52-15,11).

Na comparação aos nunca expostos, a disfunção renal foi mais prevalente em pacientes previamente tratados com indinavir (RP 3,20; IC 95% 2,02 – 5,07). Observamos, também, aumento da prevalência de disfunção renal entre pacientes expostos ao atazanavir ou lopinavir no passado e que haviam interrompido a medicação em momento anterior à avaliação da função renal, quando comparados aos que nunca foram expostos a essas drogas (RP 2,17; IC 95% 1,13 – 4,16). No entanto, entre os pacientes ainda em uso atazanavir e/ou lopinavir, a prevalência era ainda maior, sendo 3,18 vezes daquela observada entre os pacientes nunca expostos (RP 3,18; IC 95% 1,91-5,32).

Tabela 8. Razão de prevalência não ajustada para os potenciais fatores associados à disfunção renal

	Características
	RP (IC 95%)
	P-valor
Sexo	

Feminino	0,89 (0,55 - 1,43)
	0,628
Masculino	
	1,00
Faixa etária	
< 40 anos	
	1,00
40 a 50 anos	
	2,52 (1,27 - 5,00)
	0,008
≥ 50 anos	
	7,08 (3,74 - 13,41)
	0.000
Cor da pele	
Não branco	
	0,91 (0,58 - 1,43)
	0,677
Branco	
	1,00
Diabete melito	

Sim
3,63 (2,23 - 5,93)
0,000

Não
1,00

Hipertensão arterial sistêmica

Sim
3,25 (2,08 - 5,08)
0,000

Não
1,00

Dislipidemia

Sim
1,62 (1,03 - 2,57)
0,038

Não
1,00

Hepatite B

Sim
0,92 (0,23 - 3,64)
0,901

Não
1,00

Hepatite C

Sim

1,91 (0,94- 3,89)

0,074

Não

1,00

Diferença entre a data da creatinina sérica e a data da 1ª sorologia positiva (meses)

1,06 (1,02 - 1,1)

0,002

Doença oportunistas

Sim

1,49 (0,95 - 2,33)

0,081

Não

1,00

Nadir de linfócitos CD4+ (cél/mm³)

< 350

1,82 (0,88 - 3,76)

0,108

≥ 350

1,00

Contagem de linfócitos TCD4+ mais próxima da dosagem da creatinina (cél/mm³)

< 350	2,19 (1,39 - 3,46)
	0,001
≥ 350	1,00

Carga viral para o HIV mais próxima da dosagem da creatinina (cópias/UI)

Indetectável	0,89 (0,54 - 1,47)
	0,658
Detectável	1,00

Uso de TDF

Nunca usou	1,00
------------	------

Já usou	8,27 (4,52 - 15,11)
	0,000

Em uso	1,67 (1,01 - 2,75)
	0,044

IDV

Sim	3,20 (2,02 - 5,07)
	0,000
Não	1,00
Uso de ATZ ou LPV	
Nunca usou	1,00
Já usou	2,17 (1,13 - 4,16)
	0,020
Em uso	3,18 (1,91 - 5,32)
	0,000
Uso de medicações com potencial nefrotóxico	
Sim	1,16 (0,65 - 2,06)
	0,614
Não	1,00

Modelagem hierárquica para avaliação dos fatores associados à disfunção renal (prevalência ajustada)

No primeiro bloco foram avaliadas as variáveis relacionadas ao tempo: idade e tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV. Na análise multivariada do primeiro bloco apenas a idade

do indivíduo foi significativa. Digno de nota foi a permanência do gradiente da razão de prevalência, com o aumento da RP positivamente associado ao aumento da faixa etária.

Bloco 1

Características

Bloco 1 - Inicial

Bloco 1 - Final

RP

P-valor

RP

P-valor

Faixa etária

< 40 anos

1,00

1,00

40 a 50 anos

2,36 (1,16 - 4,79)

0,017

2,52 (1,27 - 5,00)

0,008

≥ 50 anos

6,35 (3,24 -12,43)

0,000

7,08 (3,74 - 13,41)

0,000

Diferença entre a data da creatinina sérica e a data da 1ª sorologia positiva (meses)

1,02 (0,98 - 1,06)

0,402

*Modelo inicial e final de cada bloco antes de inserir o bloco seguinte

No segundo bloco as variáveis que foram significativas na primeira análise foram avaliadas com aquelas relacionadas ao vírus e ao estado de imunodeficiência do indivíduo, representadas pela contagem de linfócitos T CD4+ contemporânea à coleta da creatinina menor que 350 cels/mm³ e a história de doença oportunista. A história progressiva de doença oportunista não permaneceu significativa, ao contrário da idade e da contagem de linfócitos CD4+ menor que 350 cels/mm³.

Bloco 2

Características

Bloco 2 – Inicial

Bloco 2 – Final

RP

P-valor

RP

P-valor

Faixa etária

< 40 anos

1,00

1,00

40 a 50 anos

2,27 (1,14 - 4,53)

0,020

2,33 (1,16 -4,66)

0,017

≥ 50 anos

6,68 (3,51 - 12,74)

0,000

6,78 (3,57 -12,88)

0,000

Contagem de linfócitos TCD4+ mais próxima da dosagem da creatinina (cél/mm³)

< 350

2,01 (1,25 - 3,24)

0,004

2,10 (1,34 - 3,30)

0,001

≥ 350

1,00

1,00

Doença oportunista

Sim

1,19 (0,74 -1,92)

0,466

Não

1,00

Finalmente, as variáveis idade e contagem de linfócitos CD4+ foram estudadas em confronto com as variáveis relacionadas a comorbidades e nefrotoxicidade. Para esta última análise permaneceram significativas as variáveis faixa etária maior que 50 anos (RP 3,39; IC95%: 1,70 – 6,78), contagem de linfócitos CD4+ contemporânea à coleta da creatinina menor que 350 cels/mm³ (RP 2,07; IC95%: 1,29 – 3,32), diabete melito (RP: 2,02; IC95%: 1,19 – 3,42) e hipertensão arterial sistêmica (RP: 2,01; IC95%: 1,26 – 3,23). Entre as variáveis relacionadas ao uso dos antirretrovirais, pacientes com história pregressa de exposição ao TDF apresentaram um aumento de 3,68 na prevalência de disfunção renal em relação aos nunca expostos (RP: 4,68; IC95%: 2,33-9,39). O uso de indinavir também foi significativamente associado à redução da TFGe (RP: 1,66 IC95%: 0,99 – 2,79) bem como o uso corrente de atazanavir ou lopinavir (RP: 1,68 IC95%: 0,92 – 3,05). Já a história pregressa de exposição ao atazanavir ou lopinavir não apresentou associação com o desfecho estudado.

Bloco 3

Características
Bloco 3 - Inicial
Bloco 3 – Final

RP
P-valor
RP
P-valor

Faixa etária

< 40 anos

1,00

	1,00
40 a 50 anos	1,40 (0,69 - 2,83) 0,353 1,46 (0,73 - 2,93) 0,287
≥ 50 anos	3,34 (1,65 - 6,76) 0,001 3,39 (1,70 - 6,78) 0,001

Contagem de linfócitos TCD4+ mais próxima da dosagem da creatinina (cél/mm³)

< 350	2,16 (1,36 - 3,44) 0,001 2,07 (1,29 - 3,32) 0,003
≥ 350	1,00 1,00

Hepatite C

Sim	1,41 (0,70 - 2,84) 0,339
-----	-----------------------------

Não	1,00
-----	------

Diabete melito

Sim

	1,94 (1,12 - 3,37)
	0,019
	2,02 (1,19 - 3,42)
	0,009
Não	
	1,00
	1,00
Hipertensão arterial sistêmica	
Sim	
	1,98 (1,23 - 3,19)
	0,005
	2,01 (1,26 - 3,23)
	0,004
Não	
	1,00
	1,00
Dislipidemia	
Sim	
	0,97 (0,61 - 1,53)
	0,892
Não	
	1,00
Uso de TDF	
Nunca usou	
	1,00
	1,00

Já usou	4,44 (2,2 - 8,97)
	0,000
	4,68 (2,33 - 9,39)
	0,000
Em uso	1,11 (0,62 - 1,99)
	0,728
	1,12 (0,62 - 2,02)
	0,713
IDV	
Sim	1,74 (1,03 - 2,93)
	0,037
	1,66 (0,99 - 2,79)
	0,054
Não	1,00
	1,00
Uso de ATZ ou LPV	
Nunca usou	1,00
	1,00
Já usou	0,79 (0,34 - 1,87)
	0,594
	0,87 (0,37 - 2,03) 2,01)
	0,746
Em uso	1,67 (0,93 - 3,00)
	0,089
	1,68 (0,92 - 3,05)
	0,09

Na tabela 9 encontram-se os resultados do modelo multivariado para a prevalência de TFGe < 60 ml/min.

Tabela 9. Variáveis significativas no modelo multivariado

Variável

Razão de Prevalência (RP)

Faixa etária ≥ 50 anos

3,39 (1,70-6,78)

Contagem de linfócitos CD4 < 350 cels/mm³

2,07 (1,29 – 3,32)

Diabetes Melito

2,02 (1,19-3,42)

Hipertensão arterial sistêmica

2,01 (1,26 – 3,23)

Uso prévio de TDF

4,68 (2,33 -9,39)

Uso prévio de IDV

1,68 (0,92 – 3,05)

Uso atual de LPV ou ATZ

1,68 (0,92 – 3,05)

Discussão

Nos últimos anos, diversos estudos têm procurado investigar o comprometimento da função renal em pacientes vivendo com HIV (Mocroft 2011). Nosso trabalho avaliou a função renal da coorte do IPEC usando a fórmula CKD-EPI a partir de uma única medida de creatinina obtida em nível ambulatorial. Na literatura estudos que avaliaram a função renal a partir de uma única medida de creatinina usaram, em sua maioria, a fórmula MDRD. Nossa opção pela

CKD-EPI baseou-se no fato de esta ter sido desenvolvida para minimizar o viés da fórmula MDRD, que subestima a TFG em pacientes sem disfunção renal, mantendo, ao mesmo tempo, a acurácia da equação anterior (Levey 2009).

Nossa coorte consistiu predominantemente de pacientes adultos jovens, com mediana de idade de 41 anos e 80% com menos de 50 anos, refletindo o perfil da epidemia no país (Brasil, MS, Boletim Epidemiológico AIDS-DST ano VII - 1). De fato, a maioria das coortes em estudos similares apresentou mediana de idade comparável a dos nossos pacientes, ou mais baixa. Um estudo realizado em Uganda avaliou uma coorte de pacientes mais jovens, com mediana de idade de 30 anos e virgens de tratamento antirretroviral. Na literatura, a mediana de idade mais alta foi de 43,6 anos, na coorte americana estudada por Fernando e colaboradores (Fernando 2008). Já um estudo da África do Sul (Franey 2009) incluiu pacientes a partir dos 16 anos, enquanto a coorte estudada por Mulenga et al incluiu pacientes de 15 anos ou mais (Mulenga 2008).

A idade é fator de risco para perda da função renal na população geral (O'Hare 2007) (Davies 1950) e, pelo observado no nosso e em outros estudos, também em pacientes com HIV/AIDS. Além de uma eventual diminuição da TFG associada ao envelhecimento, o risco de doenças crônicas degenerativas, como diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica, também aumenta com a idade. Sendo ambas fatores de risco para DRC este é outro fato que pode ajudar a explicar a maior prevalência de doença renal nos pacientes com mais de 50 anos de idade.

A prevalência de diabetes melito em nossa população foi de 9,3%, semelhante à referida por Crum-Cianflone e colaboradores (8%) e por Fulop et al (7%) (Crum-Cianflone 2010) (Fulop 2010). Na literatura consultada, sete estudos avaliaram a presença de diabetes melito, observando prevalências que variaram de 0,5 a 20% (Wyatt 2007) (Wyatt 2011) (Déli 2010) (Crum-Cianflone 2010) (Fulop 2010) (Franey. 2009) (Pinto Neto 2011) (Mulenga 2008). Esta ampla variação pode ser explicada por diferenças de critérios de diagnóstico, que variaram desde a informação verbal do paciente (Wyatt 2011) até uma glicemia superior a 126 mg/dl (Pinto Neto 2011). No presente estudo, definimos diabetes por relato médico em prontuário ou pela prescrição de hipoglicemiante, configurando um critério relativamente rígido que, possivelmente, diminuiu a chance de a prevalência estar superestimada. Entre nossos pacientes, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 26,6%, compatível com a encontrada na maioria das outras coortes onde a prevalência variou de 20,9% (Pinto Neto 2011) a 32,6% (Crum-Cianflone 2010) (Wyatt 2011), a partir de informações coletadas com as pacientes, identificaram uma prevalência de HAS de apenas 4,8% numa coorte de mulheres de Ruanda, (Wyatt, Shi et al. 2011). A mesma autora (2007) havia relatado uma prevalência de HAS de 55% em uma coorte americana, predominantemente masculina, cujos pacientes eram predominantemente afro-americanos ou hispânicos (90%) (Wyatt 2007). Por outro lado, o estudo realizado por Déti et al na França encontrou uma prevalência de HAS de apenas 6,9% apesar da mediana de idade ser semelhante à da nossa coorte (Déli 2010). A coorte francesa não avaliou o impacto da raça, pois não havia registro da cor da pele nos prontuários, não permitindo avaliar o impacto da raça sobre a prevalência de HAS.

Dos nossos pacientes, 1252 (63,6%) eram homens. A maioria das coortes descritas na literatura estudada também apresenta preponderância masculina, com exceção do estudo de Wyatt et al (2005), que estudou uma coorte exclusivamente feminina (Wyatt 2011). O impacto do sexo como fator de risco para progressão de DRC foi avaliado em diversos estudos na população geral, com resultados conflitantes. No entanto, uma meta-análise de 2002 com 11.345 pacientes indicou que, para doença renal não diabética, o sexo masculino realmente parece ser um fator de risco para progressão de DRC (Neugarten 2000). Entre as pessoas vivendo com HIV/AIDS, os estudos publicados também mostram resultados inconclusivos. No nosso grupo, o sexo não teve impacto na prevalência de disfunção renal. Dos estudos consultados na literatura para este trabalho, três encontraram relação entre o sexo do indivíduo e presença de disfunção renal. No estudo de Franey et al na África do Sul com pacientes jovens, virgens de tratamento, o sexo feminino foi fator de risco para prevalência aumentada de disfunção renal (Franey 2009). O sexo feminino também se apresentou como fator de risco para disfunção renal na coorte francesa avaliada por Déti et al (Déti 2010). Já na coorte estudada por Mulenga et al na Zâmbia, foi o sexo masculino que esteve associado a maior prevalência de disfunção renal (Mulenga 2008).

A maioria dos nossos pacientes já tinha sido exposta a terapia antirretroviral. Apenas 16,9% da coorte permaneciam virgens de tratamento. Esses pacientes estavam sob acompanhamento médico regular e, de acordo com as recomendações de tratamento brasileiras vigentes, ainda não tinham indicação para iniciar HAART. A exemplo das nossas observações, a maioria dos estudos semelhantes é constituída por uma maioria de pacientes expostos a antirretrovirais. No entanto, três estudos avaliaram exclusivamente pacientes virgens de tratamento. Um estudo avaliou pacientes de Uganda, sem indicação de tratamento, sendo a função renal avaliada durante inquérito epidemiológico (Lucas 2010). Em outros dois, na África do Sul (Franey 2009) e na Zâmbia (Mulenga 2008), os pacientes apresentavam indicação para tratamento e a função renal foi avaliada como condição pré-tratamento com antirretrovirais.

Nossos pacientes adquiriram o HIV em sua maioria por via sexual, sendo que 34% eram homens que fazem sexo com homens (HSH). No estudo de Déti et al, realizado na França, 42% da transmissão foi presumidamente homossexual (Déti 2010). Por outro lado, o grupo dos usuários de drogas injetáveis correspondia a uma fração significativa (18,3%) dos pacientes. Já em nosso estudo, somente 1,5% dos pacientes adquiriram a doença através desta via de infecção. Esta diferença é importante porque somente este tipo de exposição, que é pouco expressiva no Brasil com exceção da região Sul do país, parece se associar com aumento do risco de DRC (Krawczyk 2004; Mocroft 2007; Lucas 2008; Post 2008; Campbell 2009; Alves 2010; Mocroft 2010; Tordato, 2011).

Existem evidências de que as células renais podem ser infectadas pelo HIV, embora não expressem os receptores clássicos para o vírus (CCR5, CXCR4, CD4) (Mikulak 2010). A presença do vírus nas células epiteliais renais, bem como nos podócitos, foi demonstrada por hibridização *in situ*, desde a primoinfecção (Winston 2001). Estudos em animais transgênicos forneceram evidências do papel das proteínas virais no desenvolvimento de HIVAN (Kajiyama 2000). A expressão de *vpr* isolada é capaz de reproduzir o fenótipo de HIVAN em camundongos transgênicos. *Nef*, *rev*, *vif* ou *tat* também são capazes de induzir GESF

(glomeruloesclerose segmentar e focal) se estiverem associada a outras proteínas virais no podócito. A expressão isolada de *nef* induz a proliferação das células mesangiais e podócitos, bem como a desdiferenciação destas células, perda da arquitetura específica do glomérulo e colapso das alças glomerulares (Mikulak 2010). Como referido, em pacientes virgens de terapia, a imunodeficiência avançada associou-se a maior prevalência de disfunção renal (Franey 2009). Por outro lado, existem evidências que o tratamento com HAART é capaz de controlar a progressão da doença renal, em grande parte dos casos e, que sua suspensão, resulta em recidiva da doença (Scialla 2007) e piora dos marcadores de lesão renal (Mocroft 2009).

A prevalência de disfunção renal, definida por DRC nos estágios III, IV ou V, foi de 3,8% na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ. A prevalência de DRC encontradas em diferentes coortes contemporâneas na era HAART variou entre 0,7 e 14,4%. Variações tão amplas provavelmente espelham a heterogeneidade dos grupos avaliados. A menor prevalência de disfunção renal (0,7%) foi observada em uma série de pacientes ugandenses, virgens de tratamento, sem indicação de HAART e com idade mediana de 30 anos (Lucas 2008). Ao contrário, a prevalência de 14,4% foi encontrada também em pacientes virgens de tratamento, porém com imunodeficiência avançada e indicação de iniciar HAART em estudo conduzido na África do Sul entre 2004 e 2007 (Franey 2009).

Recentemente, Pinto Neto e colaboradores também avaliaram a prevalência de disfunção renal, definida por filtração glomerular abaixo de 60 ml/min, numa série de 254 de pacientes com HIV/AIDS da cidade de Vitória no Espírito Santo. Disfunção renal foi observada em 9,8% e 6,7% dos pacientes, respectivamente pelas fórmulas MDRD e CG (Pinto Neto 2011). A coorte apresentava um perfil sócio-demográfico similar a da coorte do IPEC/FIOCRUZ, com mediana de idade de 42,8 anos e com 22% dos pacientes com mais de 50 anos. Embora as prevalências de HAS e de co-infecção pelo vírus da hepatite C também fossem semelhantes nas duas séries, a prevalência de DM foi de 18,8% contra 9,3% na coorte do IPEC/FIOCRUZ. Esta diferença pode justificar, ao menos em parte, a prevalência dissimilar de disfunção renal, pois, como detalhado abaixo, na análise multivariada conduzida com nossas observações, o DM revelou-se um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DRC.

Outra possível explicação para a modesta prevalência observada em nossa coorte foi o uso da equação CKD-EPI, em oposição às equações MDRD e CG, uma vez que estas duas últimas fórmulas tendem a superestimar a prevalência de comprometimento renal. A presença eventual de pacientes com injúria aguda renal na série de Vitória, ainda que assintomática, também poderia explicar a maior prevalência. Em nosso estudo excluímos pacientes cujas dosagens de creatinina tivessem sido obtidas menos de seis semanas após alta hospitalar de qualquer natureza. Esse cuidado foi tomado a fim de evitar que pacientes egressos de uma internação hospitalar fossem incluídos ainda em fase de recuperação de uma insuficiência renal aguda, o que aumentaria de forma artificial a taxa de disfunção renal.

Fernando e colaboradores observaram que 9,7% dos pacientes de uma coorte de 422 pacientes ambulatoriais norte-americanos, apresentavam TFGe por MDRD abaixo de 60 ml/min, sendo que a maioria estava (87%) em uso de HAART. Nessa coorte, 48% eram afro-americanos, o

que representa um fator de risco adicional para DRC. Na nossa coorte, indivíduos não-brancos (afro-brasileiros) não foram predominantes, mas ainda assim representavam 42,9% dos pacientes, sendo a diferença pequena para justificar a prevalência dissimilar nas duas séries. Também nos EUA e com a fórmula MDRD, Fulop e coautores e Crum-Cianflone e coautores encontraram uma prevalência de disfunção renal de 2,4% e 3,0%, respectivamente (Crum-Cianflone 2010; Fulop 2010). À semelhança da nossa coorte, a avaliada por Crum-Cianflone também era de maioria masculina (92%), branca (49%) e em uso de antirretroviral (73%). Já a outra coorte avaliada também era constituída na maioria de pacientes do sexo masculino (60,7%) e em uso de terapia antirretroviral (75,7%), mas com predominância de indivíduos de raça negra (86,5%). Resultados tão díspares, obtidos no mesmo país, sugerem que o fator racial não parece justificar as diferenças de prevalência de DRC observadas nestes estudos.

Na coorte francesa, que incluiu 2588 pacientes positivos para o HIV, a prevalência de disfunção renal (novamente definida por TFG inferior a 60 ml/min) foi de 4,9% com a fórmula CG e 6,1% com a MDRD (Déti, Thiébaud et al. 2010). A exemplo da nossa experiência, também houve predominância masculina, maioria dos pacientes em uso de HAART (92%) e mediana de idade semelhante (41,9 anos). Apesar da baixa prevalência de HAS (6,9%) e DM (2,6%) em comparação com os nossos pacientes, a disfunção renal foi mais frequente. Possíveis explicações para essa diferença incluem o uso das fórmulas CG e MDRD, maior prevalência de hepatite C (12,4 vs 6,0% na coorte do IPEC), uso de drogas injetáveis (18,3 vs 1,5% na coorte do IPEC) e maior tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (10,0 anos vs 7,25 anos na nossa coorte).

No nosso estudo as variáveis que se mostraram associadas a disfunção renal na análise multivariada foram idade acima de 50 anos, contagem de CD4 menor que 350 cels/mm³, diabetes melito, hipertensão arterial, exposição prévia a tenofovir, exposição prévia a indinavir e uso corrente de atazanavir ou lopinavir.

Identificamos gradiente entre a prevalência de disfunção renal e a idade. Em relação ao extrato com menos de 40 anos, o risco de DRC aumentou na faixa de 40-50 anos e, ainda mais, acima dos 50 anos. Entretanto, no modelo final, somente no extrato de idade acima de 50 anos observou-se um aumento significativo da razão de prevalência para disfunção renal. Entre os estudos consultados na literatura que investigaram os fatores de risco associados à disfunção renal, sete identificaram a idade como variável significativa (Mulenga 2008; Franey 2009; Crum-Cianflone 2010; Déti 2010; Fulop 2010; Pinto Neto 2011; Wyatt 2011). Somente o estudo de Fernando e colaboradores, nos EUA, não encontrou essa associação.

A hipertensão arterial (HAS) encontra-se intimamente ligada a doença renal, sendo causa e consequência de disfunção renal. Em nossa coorte, 26,6% dos pacientes apresentavam diagnóstico de HAS e, entre aqueles com disfunção renal, a prevalência de HAS foi de 54,1%. A hipertensão permaneceu associada à presença de disfunção renal na análise multivariada, fato também identificado nos estudos de Fernando e colaboradores e Pinto Neto e colaboradores.

A outra comorbidade classicamente associada com risco para doença renal é o diabetes melito. Nos nossos pacientes, ao final da análise multivariada, a presença de diabetes duplicou a prevalência de disfunção renal. Também na coorte americana de Fulop e coautores, o diagnóstico de diabetes associou-se a aumento da razão de chance para disfunção renal. Já em outra coorte americana, estudada por Fernando et al, o diabetes melito isoladamente não se associou com risco para disfunção renal. No entanto, quando avaliada a variável combinada "diabetes e hipertensão arterial" encontrou-se uma associação positiva. Isso foi atribuído à presença de poucos pacientes com diabetes isoladamente, ao pouco tempo de diagnóstico do diabetes nesses indivíduos e possivelmente ao fato de que a coorte era predominantemente jovem (Fernando 2008).

A contagem de linfócitos CD4+ é o teste mais importante para informar sobre o grau de comprometimento imunológico de pacientes com infecção pelo HIV. Embora utilizado clinicamente para prever o risco de infecções oportunistas, é também um marcador de progressão da infecção pelo HIV. Oitenta e um por cento dos nossos pacientes já haviam, em algum momento do acompanhamento, apresentado contagens de linfócitos T CD4+ abaixo desse limiar, atestando que a maioria dos integrantes da coorte apresentava um estado relativamente avançado da doença. Apesar de não termos identificado relação entre o risco de disfunção renal e o fato do paciente ter historicamente atingido o nadir de células CD4+ abaixo de 350 cels/mm³, observamos uma associação significativa entre a proximidade temporal de estar nesse limiar por ocasião da detecção da disfunção renal (contagem de linfócitos CD4+ contemporânea à coleta da creatinina inferior a 350 cels/mm³). A associação entre imunodeficiência avançada e doença renal pode ter explicação na maior prevalência de HIVAN, já que esta complicação manifesta-se mais comumente com níveis baixos de CD4+. (Winston 1999). De fato, no estudo realizado por Franey e colaboradores, na África do Sul, em pacientes virgens de tratamento, houve associação entre imunossupressão avançada (CD4+ < 100 cels/mm³) e disfunção renal (TFGe < 60 ml/min) (Franey 2009). A maioria dos nossos pacientes estava sob tratamento e com a infecção controlada clinicamente. Os pacientes que não estavam em terapia antirretroviral estavam em melhor situação imunológica e ainda não indicação para sua utilização. Apesar disso, não podemos descartar que alguns pacientes sofressem da forma "indolente" da HIVAN, que cursa com disfunção renal lentamente progressiva (Izzedine 2007). Convém ressaltar que nem todos os estudos apresentam associação entre estado imunológico atual e presença de doença renal. Nos Estados Unidos, um estudo envolvendo 717 pacientes, conduzido entre 2004 e 2005, não encontrou associação entre uma TFG e abaixo de 60 ml/min e contagens contemporâneas de linfócitos CD4+ abaixo de 350 cels/mm³. Por outro lado, observou-se uma associação entre disfunção renal e o nadir histórico de linfócitos CD4+ (Crum-Cianflone 2010).

A relação entre a função renal e os antirretrovirais é complexa. A introdução do tratamento com estas drogas resultou em diminuição significativa dos casos de HIVAN e, até, em reversão de casos já instalados (Szczech 2002; Atta 2006; Lucas 2007; Yahaya 2009). Por essa razão, atualmente considera-se o diagnóstico de HIVAN como uma indicação para início de HAART, mesmo que a contagem de linfócitos CD4+ permaneça acima de 350 cels/mm³ (Hammer 2008). Entretanto, conforme revisto por Izzedine e colaboradores em 2009, a

utilização de diversos antirretrovirais associa-se ao aparecimento de disfunção renal, aguda ou crônica (Izzedine 2009). Apesar disso, no estudo SMART, a estratégia de supressão viral contínua foi superior à estratégia de supressão viral intermitente baseada nas contagens de linfócitos CD4+ (El-Sadr 2006). não apenas no tocante ao desenvolvimento de infecção oportunista e morte como também no tocante ao surgimento de eventos adversos renais. Ainda, no estudo SCOPE, o emprego de HAART alenteceu, mas não evitou a perda de função renal dos pacientes, o que foi atribuído à persistência da viremia em alguns casos e, em outros, aos efeitos metabólicos ou diretamente nefrotóxicos dos antirretrovirais (Choi 2009).

No nosso estudo avaliamos o impacto dos principais antirretrovirais nefrotóxicos – indinavir, lopinavir ou atazanavir e tenofovir – sobre a prevalência de disfunção renal. A exposição ao tenofovir, lopinavir ou atazanavir foi avaliada quanto ao seu uso em qualquer momento, tendo sido estabelecidas as categorias nunca/ uso prévio interrompido/ uso contemporâneo, em relação à coleta da creatinina sérica. A exposição ao indinavir foi avaliada apenas quanto a uso prévio por se tratar de droga não mais utilizada durante o período da coleta dos dados.

Quarenta e um por cento dos nossos pacientes foram expostos ao tenofovir, dos quais 84,8% (684 indivíduos) permaneciam em uso da medicação por ocasião dessa análise e 15,2 % haviam interrompido seu uso por qualquer causa. Observamos que o uso prévio de tenofovir foi significativamente associado à presença de disfunção renal, correspondendo a uma prevalência 3,68 maior do que a encontrada entre aqueles pacientes nunca expostos ao TDF. Por sua vez, quando avaliamos o uso corrente de tenofovir no momento da avaliação da função renal este não se mostrou associado a uma maior prevalência de disfunção renal no modelo final. É possível que a associação do tenofovir a lesões renais tenha resultado em um comportamento mais cauteloso, com monitoramento frequente da função renal e suspensão da droga em caso de alterações, ainda que leves. Pacientes propensos a nefrotoxicidade pelo tenofovir podem ter sido identificados e a exposição interrompida, enquanto que, aqueles sem alteração na creatinina sérica, tenham permanecido em tratamento.

O uso de tenofovir mostrou-se associado à disfunção renal no estudo de Crum-Cianflone, onde a cada ano do uso desta droga o risco de disfunção renal aumentou em 54%. Déti et al avaliando o impacto do tenofovir sobre a função renal observaram uma associação significativa com a presença de disfunção leve (TFG < 90 ml/min) mas não com disfunção moderada (TFG < 60 ml/min) na análise multivariada (Déti 2010).

Em nosso estudo o uso de indinavir se associou a um aumento de 66% na prevalência de doença renal. Na coorte de pacientes franceses estudados por Déti de 2004 a 2006, o uso de indinavir aumentava o risco de disfunção renal 1,2 a cada ano de exposição.

Recentemente o estudo da coorte EuroSIDA mostrou aumento no risco de incidência de doença renal crônica para pacientes em uso de atazanavir ou lopinavir, chamando a atenção para o potencial nefrotóxico destes antirretrovirais. Em nossa coorte optamos por estudar o efeito destes inibidores de protease combinados em uma única variável (atazanavir ou lopinavir), categorizada em nunca/uso atual/uso interrompido. O uso atual mostrou-se associado a aumento na prevalência de disfunção renal de 68%, enquanto o uso prévio não se

mostrou associado à maior prevalência de disfunção renal. Este achado é coerente com os resultados da coorte EuroSIDA, onde a suspensão das drogas se refletiu em retorno a função renal normal. A grande preocupação dos médicos responsáveis pelo tratamento dos pacientes com HIV/AIDS pode ter se mostrado protetora quanto aos riscos nefrotóxicos do tenofovir, fazendo com que a vigilância estrita identificasse alterações precoces, possibilitando a suspensão da droga. Em relação ao atazanavir ou lopinavir, parece não ter acontecido ainda uma adequada sensibilização dos médicos quanto ao risco, e alterações na função renal podem estar sendo menos valorizadas. No entanto, apesar do risco do desenvolvimento de disfunção renal associado ao uso de alguns antirretrovirais, o balanço final parece indicar que este risco pode ser adequadamente manejado com o acompanhamento vigilante da função renal, e que o tratamento supressivo da viremia é benéfico na prevenção da disfunção renal.

Conclusões

1. A prevalência de disfunção renal na coorte ambulatorial do IPEC foi 3,8%. Esta prevalência foi considerada baixa, e é semelhante a dos estudos encontrados na literatura.
2. Os fatores associados mais comumente encontrados foram faixa etária maior que 50 anos, contagem de linfócitos CD4 + menor que 350 cels/mm^3 próxima a dosagem da creatinina, diagnóstico de diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, uso prévio de tenofovir, uso prévio de indinavir e uso atual de lopinavir ou atazanavir.
3. Os fatores associados à disfunção renal em nossa coorte, à semelhança de outros estudos, foram compostos de fatores classicamente associados a doença renal na população geral, como idade avançada e presença de diabetes melito e hipertensão arterial, e fatores específicos da população com HIV/AIDS, como grau de imunodeficiência e toxicidade pelos antirretrovirais.
4. O grau de imunodeficiência, representado pela contagem de linfócitos CD4+ sugerem que o melhor controle da doença, representado pelo nível mais elevado da contagem de linfócitos CD4 + parece ter papel protetor da função renal.
5. A presença de toxicidade associada aos antirretrovirais apresentou duas faces distintas: por um lado, o uso do antirretroviral tenofovir teve seu uso prévio associado à presença de disfunção renal, mas não o uso atual. Em relação aos inibidores de protease atazanavir e lopinavir, ambos associados ao ritonavir, o uso atual esteve associado a presença de disfunção renal.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

"<AIDS 'success story' — can other do it?.pdf>."

Allison, P. (1999). "Logistic Regression Using SAS System; Theory and Application." SAS Institute Inc.

Alves, T. P., T. Hulan, et al. (2010). "Race, Kidney Disease Progression, and Mortality Risk in HIV-Infected Persons." Clinical Journal of the American Society of Nephrology **5**(12): 2269-2275.

Angel-Moreno-Maroto, A., L. Suarez-Castellano, et al. (2006). "Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure." J Infect **52**(2): e39-40.

Archibald, G., W. Bartlett, et al. (2007). "UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease--6 and 7 February 2007." Nephrol Dial Transplant **22**(9): 2455-2457.

Atta, M. G., G. Deray, et al. (2008). "Antiretroviral Nephrotoxicities." Seminars in Nephrology **28**(6): 563-575.

Atta, M. G., J. E. Gallant, et al. (2006). "Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy." Nephrol Dial Transplant **21**(10): 2809-2813.

Barbour, T. D., T. J. Furlong, et al. (2007). "Efavirenz-associated podocyte damage." AIDS **21**(2): 257-258.

Bastos, R. M., M. G. Bastos, et al. (2009). "Prevalencia da Doença Renal Crônica nos Estágios 3,4 e 5 em Adultos " Rev Assoc Med Bras **55**(1): 40-44.

Berns, J. S. and N. Kasbekar (2006). "Highly Active Antiretroviral Therapy and the Kidney: An Update on Antiretroviral Medications for Nephrologists." Clin J Am Soc Nephrol **1**(1): 117-129.

Bochet, M. V., C. Jacquiaud, et al. (1998). "Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients." Am J Med **105**(5): 457.

Brantsma, A. H., S. J. L. Bakker, et al. (2008). "Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion." Nephrology Dialysis Transplantation **23**(12): 3851-3858.

Brasil, P. N. d. D. A. M. d. S. M. (2008). "Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV." Brasilia.

Brewster, U. C. and M. A. Perazella (2004). "Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor." Am J Kidney Dis **44**(5): e81-84.

Brown, T. T. and S. R. Cole (2005). "Antiretroviral therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study." Arch Intern Med **165**: 1179-1184.

Bruggeman, L. A., M. D. Ross, et al. (2000). "Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection." J Am Soc Nephrol **11**(11): 2079-2087.

Butt, A. A., K. McGinnis, et al. (2009). "HIV infection and the risk of diabetes mellitus." AIDS **23**(10): 1227-1234.

Campbell, L. J., F. Ibrahim, et al. (2009). "Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients." HIV Medicine **10**(6): 329-336.

Campos, D., S. R. Ribeiro, et al. (2005). "Survival of AIDS patients using two case definitions." AIDS **19**(Suppl 4): S22-26.

Choi, A. I. (2009). "Renal manifestations of HIV." HIV in Site.

Choi, A. I., M. G. Shlipak, et al. (2009). "HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy." AIDS **23**(16): 2143-2149.

Cockcroft, D. and H. Gault (1976). "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." Nephron **16**: 31-41.

Coresh, J., E. Selvin, et al. (2007). "Prevalence of chronic kidney disease in the United States." JAMA **298**(17): 2038-2047.

Crane, H. M., S. E. Van Rompaey, et al. (2006). "Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy." AIDS **20**(7): 1019-1026.

Crum-Cianflone, N., A. Ganesan, et al. (2010). "Prevalence and Factors Associated with Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients." AIDS Patient Care and STDs **24**(6): 353-360.

Crum, N. F., R. H. Riffenburgh, et al. (2006). "Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras." J Acquir Immune Defic Syndr **41**(2): 194-200.

D'Ythurbide, G., C. Goujard, et al. (2007). "Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: a case report and literature review." Nephrol Dial Transplant **22**(12): 3656-3659.

Davidson, M. H., A. Armani, et al. (2007). "Safety considerations with fibrate therapy." Am J Cardiol **99**(6A): 3C-18C.

Davies, D. F. and N. W. Shock (1950). "Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males." J Clin Invest **29**(5): 496-507.

De Wit, S., C. A. Sabin, et al. (2008). "Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study." Diabetes Care **31**(6): 1224-1229.

Déti, E. K., R. Thiébaud, et al. (2010). "Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France." HIV Medicine **11**(5): 308-317.

El-Sadr, W. M., J. D. Lundgren, et al. (2006). "CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment." N Engl J Med **355**(22): 2283-2296.

El Nahas, M. (2005). "The global challenge of chronic kidney disease." Kidney Int **68**(6): 2918-2929.

Engeler, D. S., H. John, et al. (2002). "Nelfinavir urinary stones." J Urol **167**(3): 1384-1385.

Estrella, M. (2010). "Kidney Disease in HIV infection in the Late Era of Highly Active Antiretroviral Therapy." US Nephrology: 44-48.

Estrella, M., D. M. Fine, et al. (2006). "HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients." Clin Infect Dis **43**(3): 377-380.

Fernando, S. (2008). "Prevalence Chronic Kidney Disease in an Urban HIV infected Population." Am J Med Sci **335**(2): 89-94.

Fleischer, R., D. Boxwell, et al. (2004). "Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity." Clin Infect Dis **38**(8): e79-80.

Florkowski, C. (2011). "Methods of Estimating GFR - Different Equations including CKD-EPI." Clin Biochem Rev **32**: 75-79.

Franey, C., D. Knott, et al. (2009). "Renal impairment in a rural African antiretroviral programme." BMC Infect Dis **9**: 143.

Fulop, T., J. Olivier, et al. (2010). "Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population." Clin Nephrol **73**(3): 190-196.

Gazzaruso, C., R. Bruno, et al. (2003). "Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome." J Hypertens **21**(7): 1377-1382.

Green, M. L. (2002). "Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection." J Gen Intern Med **17**(10): 797-810.

Green, S. T., M. W. McKendrick, et al. (1998). "Renal calculi developing de novo in a patient taking saquinavir." Int J STD AIDS **9**(9): 555.

Grinsztejn, B., B. Nguyen, et al. (2007). "Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0581) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial." Lancet **369**(9569): 1261-1269.

Grootendorst, D. C., K. J. Jager, et al. (2009). "Screening: why, when, and how." Kidney Int **76**(7): 694-699.

Grunfeld, C. (2008). "Insulin Resistance in HIV infection: Drugs, Host Responses or Restoration to Health?" Topics In HIV Medicine **16**(2): 89-93.

Gupta, S., J. Eustace, et al. (2005). "Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the infectious diseases society of America." Clinical Infectious Diseases **40**: 1559-1585.

Hammer, S. M., J. J. Eron, Jr., et al. (2008). "Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel." JAMA **300**(5): 555-570.

Herlitz, L. C., S. Mohan, et al. (2010). "Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities." Kidney International **78**(11): 1171-1177.

Hojs, R., S. Bevc, et al. (2006). "Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function." Nephrol Dial Transplant **21**(7): 1855-1862.

Isnard Bagnis, C., S. Tezenas Du Montcel, et al. (2006). "Changing Electrolyte and Acido-Basic Profile in HIV-Infected Patients in the HAART Era." Nephron Physiology **103**(3): p131-p138.

Izzedine, H. and G. Deray (2007). "The Nephrologist in the HAART era." AIDS **21**: 409-421.

Izzedine, H., M. Harris, et al. (2009). "The nephrotoxic effects of HAART." Nature Reviews Nephrology **5**(10): 563-573.

Izzedine, H., V. Launay-Vacher, et al. (2005). "Fanconi syndrome associated with didanosine therapy." AIDS **19**(8): 844-845.

Kajiyama, W., J. B. Kopp, et al. (2000). "Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: role of nef." Kidney Int **58**(3): 1148-1159.

Keane, W. F. and G. Eknoyan (1999). "Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation." Am J Kidney Dis **33**(5): 1004-1010.

Kirsztajn, G. M., J. H. Suassuna, et al. (2009). "Dividing stage 3 of chronic kidney disease (CKD): 3A and 3B." Kidney Int **76**(4): 462-463; author reply 463-464.

Koeppel, J. and L. Kosmiski (2006). "Apparent resolution of type 2 diabetes mellitus after initiation of potent antiretroviral therapy in a man from Africa with HIV infection." Clin Infect Dis **42**(10): e79-81.

Koster, J. and M. Remedi (2003). "HIV Protease Inhibitors Acutely Impair Glucose-Stimulated Insulin Release." Diabetes **52**: 1695-1700.

Krawczyk, C. S., S. D. Holmberg, et al. (2004). "Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients." AIDS **18**(16): 2171-2178.

Krishnan, M., R. Nair, et al. (2000). "Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man." Am J Kidney Dis **36**(5): 1075-1078.

Lalezari, J. P., K. Henry, et al. (2003). "Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America." N Engl J Med **348**(22): 2175-2185.

Lessa, I. (2004). "Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância." Ciência e Saúde Coletiva **9**(4): 931-943.

Levey, A. (2009). "A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate." Annals of Internal Medicine **150**: 604-612.

Levey, A. S., J. P. Bosch, et al. (1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." Ann Intern Med **130**(6): 461-470.

Levey, A. S., J. Coresh, et al. (2003). "National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification." Annals of Internal Medicine **139**(2): 137-147.

Levey, A. S. and L. A. Stevens (2010). "Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions." American Journal of Kidney Diseases **55**(4): 622-627.

Levin, A. (2003). "Clinical epidemiology of cardiovascular disease in CKD." Seminars in Dialysis **16**(2): 101-105.

Lucas, G. M., W. Clarke, et al. (2010). "Decreased Kidney Function in a Community-based Cohort of HIV-Infected and HIV-Negative Individuals in Rakai, Uganda." J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes **55**(4): 491-494.

Lucas, Gregory M., B. Lau, et al. (2008). "Chronic Kidney Disease Incidence, and Progression to End-stage Renal Disease, in HIV-Infected Individuals: A Tale of Two Races." The Journal of Infectious Diseases **197**(11): 1548-1557.

Lucas, G. M., S. H. Mehta, et al. (2007). "End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004." AIDS **21**(18): 2435-2443.

Lugon, J. R. (2009). "End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil." Ethn Dis **19**(1 Suppl 1): S1-7-9.

Marins, J. R., L. F. Jamal, et al. (2003). "Dramatic Improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients." AIDS **17**(11): 1675-1682.

Menezes, A. M., J. Torelly, Jr., et al. (2011). "Prevalence and Risk Factors Associated to Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients on HAART and Undetectable Viral Load in Brazil." PLoS One **6**(10): e26042.

Mikulak, J. and P. C. Singhal (2010). "HIV-1 and Kidney Cells: Better Understanding of Viral Interaction." Nephron Experimental Nephrology **115**(2): e15-e21.

Mocroft, A. (2011). "The difficulties of classifying renal disease in HIV-infected patients*." HIV Medicine **12**(1): 1-3.

Mocroft, A., O. Kirk, et al. (2007). "Chronic renal failure among HIV-1-infected patients." AIDS **21**: 1119-1127.

Mocroft, A., O. Kirk, et al. (2010). "Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients." AIDS **24**(11): 1667-1678.

Mocroft, A., C. Wyatt, et al. (2009). "Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C." AIDS **23**(1): 71-82.

Moreno, A., C. Quereda, et al. (2004). "High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin." Antivir Ther **9**(1): 133-138.

Morris, A. A., S. V. Baudouin, et al. (2001). "Renal tubular acidosis and hypophosphataemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors." AIDS **15**(1): 140-141.

Mulenga, L. B., G. Kruse, et al. (2008). "Baseline renal insufficiency and risk of death among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia." AIDS **22**(14): 1821-1827.

Neugarten, J. (2000). "Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis." J Am Soc Nephrol **11**: 319-329.

O'Hare, A. M., A. I. Choi, et al. (2007). "Age affects outcomes in chronic kidney disease." J Am Soc Nephrol **18**(10): 2758-2765.

Oliveira, M., J. João Romão, et al. (2005). "End-stage renal disease in Brazil; epidemiology, prevention and treatment." Kidney Int **68**(supplement 97): S82-S86.

Pacheco, A. G., S. H. Tuboi, et al. (2008). "Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil." PLoS One **3**(1): e1531.

Pacheco, A. G., S. H. Tuboi, et al. (2009). "Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil." J Acquir Immune Defic Syndr **51**(5): 624-630.

Passos, V. M., S. M. Barreto, et al. (2003). "Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambui Health and Ageing Study." Braz J Med Biol Res **36**(3): 393-401.

Pinto Neto, L. F. S., A. C. Braga, et al. (2011). "Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1." Rev Soc Bras Med Trop **44**(1): 30-34.

Post, Frank A., Lucy J. Campbell, et al. (2008). "Predictors of Renal Outcome in HIV-Associated Nephropathy." Clinical Infectious Diseases **46**(8): 1282-1289.

Press, N. M., J. S. Montaner, et al. (2004). "Resolution of diabetes after initiation of antiretroviral therapy in two human immunodeficiency virus-infected patients." Endocr Pract **10**(3): 199-202.

Rao, T. K., E. J. Filippone, et al. (1984). "Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome." N Engl J Med **310**(11): 669-673.

Sakurai, N., T. Kuroiwa, et al. (2009). "Fluvastatin prevents podocyte injury in a murine model of HIV-associated nephropathy." Nephrology Dialysis Transplantation **24**(8): 2378-2383.

Salgado, J. V., F. A. Neves, et al. (2010). "Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review." Brazilian Journal of Medical and Biological Research **43**(6).

Sarnak, M. J., A. S. Levey, et al. (2003). "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention." Circulation **108**(17): 2154-2169.

Scialla, J. J., M. G. Atta, et al. (2007). "Relapse of HIV-associated nephropathy after discontinuing highly active antiretroviral therapy." AIDS **21**(2): 263-264.

Selik, R. M., R. H. Byers, Jr., et al. (2002). "Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999." J Acquir Immune Defic Syndr **29**(4): 378-387.

Silva, T. d. and F. Post (2007). "HIV-1 Infection and the Kidney- An Evolving Challenge in HIV Medicine." Mayo Clin Proc **82**(9): 1103-1116.

Smart, N. A. and T. T. Titus (2011). "Outcomes of Early versus Late Nephrology Referral in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review." The American Journal of Medicine **124**(11): 1073-1080.e1072.

Stinghen, A. E. and R. Pecoits-Filho (2011). "Vascular damage in kidney disease: beyond hypertension." Int J Hypertens **2011**: 232683.

Swedko, P. J., H. D. Clark, et al. (2003). "Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients." Arch Intern Med **163**(3): 356-360.

Szczech, L. (2004). "Association between Renal Disease and Outcomes among HIV-Infected Women Receiving or Not Receiving Antiretroviral Therapy." Clin Infect Dis **39**: 1199-1206.

Szczech, L. A., L. J. Edwards, et al. (2002). "Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases." Clin Nephrol **57**(5): 336-341.

Szczech, L. A., S. K. Gupta, et al. (2004). "The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection." Kidney Int **66**(3): 1145-1152.

Szczech, L. A., R. Kalayjian, et al. (2003). "The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis." Kidney Int **63**(6): 2295-2301.

Tordato, F., A. Cozzi Lepri, et al. (2011). "Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure*." HIV Medicine **12**(1): 4-13.

Trullas, J. C., F. Cofan, et al. (2011). "Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update." Kidney International **79**(8): 825-842.

Winston, J. A., L. A. Bruggeman, et al. (2001). "Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection." N Engl J Med **344**(26): 1979-1984.

Winston, J. A., M. E. Klotman, et al. (1999). "HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection." Kidney Int **55**(3): 1036-1040.

Wyatt, C. (2007). "Chronic Kidney Disease in HIV infection: an urban epidemic." AIDS **21**: 2101-2110.

Wyatt, C. M., P. E. Klotman, et al. (2008). "HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy." Seminars in Nephrology **28**(6): 513-522.

Wyatt, C. M., G. Rodriguez-Caprio, et al. (2007). "Efavirenz: innocent bystander or direct nephrotoxin?" AIDS **21**(10): 1393.

Wyatt, C. M., Q. Shi, et al. (2011). "Prevalence of kidney disease in HIV-infected and uninfected Rwandan women." PLoS One **6**(3): e18352.

Yahaya, I., A. O. Uthman, et al. (2009). "Interventions for HIV-associated nephropathy." Cochrane Database Syst Rev(4): CD007183.

Young, B., K. Buchacz, et al. (2007). "Renal Function in Tenofovir-Exposed and Tenofovir-Unexposed Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in the HIV Outpatient Study." Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC) **6**(3): 178-187.

Zimmermann, A. E., T. Pizzoferrato, et al. (2006). "Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions." Clin Infect Dis **42**(2): 283-290.