

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Prevalência e fatores de risco associados à alteração da  
função renal em indivíduos HIV - positivos em tratamento  
antirretroviral**

**ANDRÉIA MAGALHÃES DE MENEZES**

**Orientador:** Prof. Dr. Eduardo Sprinz

**Dissertação de Mestrado**

**2011**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Prevalência e fatores de risco associados à alteração da  
função renal em indivíduos HIV - positivos em tratamento  
antirretroviral**

**ANDRÉIA MAGALHÃES DE MENEZES**

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Sprinz**

A apresentação desta dissertação é requisito do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

**Dissertação de Mestrado**

**2011**

## FICHA CATALOGRÁFICA

M543p **Menezes, Andréia Magalhães de**

Prevalência e fatores de risco associados à alteração da função renal em indivíduos HIV-positivos em tratamento antirretroviral / Andréia Magalhães de Menezes ; orient. Eduardo Sprinz. - 2011. f. : 57 il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Soropositividade para HIV 2. Nefropatias 3. Taxa de filtração glomerular 4. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida 5. Prevalência 6. Fatores de risco I. Sprinz, Eduardo II. Título.

NLM: WC 503.5

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**“Há um universo de mistérios a nossa volta  
e me anima a possibilidade da surpresa.”**

Emílio Ríbas

## **DEDICATÓRIA**

**Aos meus pais pelo amor e por mostraram-me os verdadeiros valores da vida.**

**Ao André pelo amor incondicional e o apoio nos momentos de maior dificuldade.**

**À minha irmã por contribuir com momentos de felicidades.**

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, pelo amor e ensinamentos que sempre contribuíram na minha vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Sprinz, que me apoiou e me recebeu em todos os momentos desse trabalho e contribuiu para o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao Dr. Elvino Barros pela competência e pelos ensinamentos.

Ao Dr. Tomé pela paciência, pela dedicação, pelo profissionalismo.

À Dra. Maria Lúcia pelas oportunidades oferecidas durante o período de estágio docente.

A todos os professores do serviço de nefrologia do HCPA por fazerem parte desta etapa tão importante em minha vida.

À equipe da Secretaria do Serviço de Infectologia e Nefrologia do HCPA pela disposição e apoio durante a realização desse trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas por contribuírem com o meu conhecimento.

À equipe da Secretaria do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas pelas atividades de apoio e orientação à realização das disciplinas.

Às residentes da infectologia que me auxiliaram na seleção de pacientes.

Aos amigos que apoiaram, me ajudaram e estiveram sempre comigo.

À maravilhosa equipe de trabalho do Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao FIPE e à CAPES pelo apoio financeiro.

A todos os pacientes que aceitaram participar desse estudo, fonte contínua de motivação.

Às demais pessoas que contribuíram de alguma forma com a realização deste trabalho; a todos o meu mais sincero obrigada.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>08</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>10</b>
<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2.REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
2.1 Avaliações da função renal.....	14
<b>2.1.1 Uso de marcador exógeno para medida da taxa de filtração glomerular.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2 Uso de marcador endógeno para medida da taxa de filtração glomerular .....</b>	<b>15</b>
2.2 Nefropatia associada ao HIV-HIVAN.....	17
2.3 Glomerulonefrite por imuno-complexo.....	18
2.4 Nefrotoxicidade dos antirretrovirais .....	19
<b>2.4.1 Inibidores da protease.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4.2 Inibidores da transcriptase reversa.....</b>	<b>20</b>
<b>2.4.2.1 Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos-nucleotídeo .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4.2.2 Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos .....</b>	<b>21</b>
<b>2.4.3 Inibidores de fusão.....</b>	<b>21</b>
2.5 Tratamento antirretroviral combinado.....	21
2.6 Conclusão.....	22
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
3.1 Geral.....	29
3.2 Específicos.....	29
<b>4. ARTIGO .....</b>	<b>30</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>53</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	<i>Abacavir</i>
AKF	Acute kidney failure
ARVs	Antirretrovirais
ARVs	Antiretrovirals
ATV	Atazanavir
BMI	Body Mass Index
CG	Cockcroft-Gault
DRV	Darunavir
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
D4t	Estavudina
DCE	Depuração da creatinina endógena
DDI	Didadosina
DM	Diabete mellitus
DRC	Doença renal crônica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
eGFR	Estimated Gromelular Filtration Rate
GESF	Glomerulosclerose segmentar e focal
GFR	Glomerular Filtration Rate
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HBV	Vírus da hepatite B



HCV	Vírus da hepatite C
<i>HIV</i>	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIVAN	Nefropatia Associada ao HIV
IRC	Insuficiência renal crônica
<i>IDV</i>	Indinavir
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LPV	Lopinavir
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
<i>NFV</i>	Nelfinavir
<i>NNRTI</i>	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase
<i>NKT</i>	National Kidney Foundation
<i>RTV</i>	Ritonavir
3tc	Lamivudina
SQV	Saquinavir
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
<i>SIDA</i>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<i>TARV</i>	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
ZDV	Zidovudina

## RESUMO

A mortalidade de pacientes portadores do HIV tem diminuído drasticamente desde a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde são 33,4 milhões de pessoas infectadas e, no Brasil, estima-se que cerca de 630 mil pessoas vivem com HIV ou SIDA. A dramática melhoria da expectativa de vida proporcionada pela TARV possibilitou que muitas pessoas infectadas pelo HIV vivessem tempo suficiente para desenvolver doenças crônicas não usualmente associadas com o HIV, tais como, doenças cardíacas, hepáticas e renais. A doença renal crônica (DRC) tem sido cada vez mais relatada como uma complicação importante da infecção pelo HIV, mesmo em indivíduos com doença controlada. Estudos recentes demonstram que, apesar do uso de TARV, a perda da função renal continua nessa população. Os fatores que contribuem para a doença renal nessa situação incluem, além do próprio HIV, o envelhecimento da população, as condições médicas concomitantes, como diabetes e hipertensão, e certos medicamentos antirretrovirais, tais como tenofovir e o indinavir. A alteração da função renal, em seus estágios iniciais, pode ser detectada através da medição da taxa filtração glomerular (TFG), que pode ser estimada utilizando fórmulas como a *Cockcroft-Gault* (CG), a equação da *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-epi). O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência e os possíveis fatores de risco associados à alteração da função renal em pacientes HIV-positivos em TARV. Nós encontramos uma prevalência de 40,3% (n=89) de pacientes que apresentam qualquer alteração na função renal (TFGe < 90 ml/mim), sendo que 8,4% (n=18) dos pacientes apresentam uma alteração de moderado à severa (TFGe < 60 ml/mim). Os fatores de risco associados com qualquer alteração da função renal, após a análise multivariada, foram: ser de origem euro-descendente, uso de tenofovir (TDF), diagnóstico de hipertensão e aumento de idade. Os fatores de risco encontrados para alteração da função renal moderado-severa, após a análise multivariada, foram: diagnóstico de hipertensão, tempo de terapia antirretroviral

e uso de tenofovir (TDF). O peso corporal elevado foi associado como fator de proteção contra alteração na função renal. Contudo, estudos com mais participantes ainda são necessários para investigar melhor a alteração da função renal, os fatores de risco a esta associados e os desfechos clínicos.

**Palavras-chave:** AIDS. HIV. Terapia Antirretroviral (TARV). Doença Renal.

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma pandemia mundial e, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde há 33,4 milhões de pessoas infectadas.<sup>1</sup> O acesso global à terapia antirretroviral (TARV) tem aumentado rapidamente nos últimos anos em países em desenvolvimento, onde 3 milhões de 9,7 milhões de pacientes infectados estão atualmente recebendo TARV.<sup>2,3</sup> No Brasil, estima-se que cerca de 630 mil pessoas vivem com HIV ou com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), havendo prevalência da infecção de 0,61% entre a população de 15 a 49 anos.<sup>4</sup>

Os avanços na medicina e a introdução da TARV combinada tornaram a infecção pelo HIV uma doença crônica. O curso e prognóstico da doença mudaram dramaticamente com uma melhora substancial da sobrevivência e na qualidade de vida.<sup>3</sup> Como consequência, o número de mortes devido a infecções oportunistas tem diminuindo significativamente, enquanto que uma proporção maior de pacientes está desenvolvendo doenças crônicas, como doenças cardíacas, hepáticas e renais<sup>4,5</sup>, que podem ou não estar relacionadas com o próprio vírus ou por efeitos adversos da TARV. A disfunção renal é cada vez mais reconhecida como uma causa de morbidade entre as pessoas que vivem com a infecção pelo HIV<sup>5,6</sup>, podendo estar presente como doença renal aguda ou crônica (DRC)<sup>6</sup>.

A falência renal aguda pode decorrer da sepse, da hipotensão, da toxicidade causada pela terapia antirretroviral<sup>7</sup> ou das drogas nefrotóxicas antimicrobianas usadas no tratamento das infecções oportunistas, usualmente reversíveis.<sup>7</sup> Já a DRC geralmente progressiva, pode ser causada por múltiplos mecanismos fisiopatológicos, tais como, nefropatia associada ao HIV (HIVAN), microangiopatia trombótica, diversas apresentações de glomerulonefrite por imuno-complexo e também por mecanismo de nefrotoxicidade associada à TARV.<sup>8-11</sup>

A ocorrência de insuficiência renal crônica (IRC) antes do emprego da TARV foi em grande parte devido à HIVAN.<sup>12</sup> Com a introdução da TARV, houve uma alteração significativa na epidemiologia da doença renal entre

pacientes com HIV, com uma redução substancial na incidência de HIVAN.<sup>13</sup> Não obstante, mesmo com os benefícios da TARV a DRC ainda é comum entre pacientes com HIV. Um estudo recente mostra que, apesar de uso de TARV, a perda da função renal continua ocorrendo entre as pessoas infectadas pelo HIV.<sup>12</sup> Os fatores que contribuem para a DRC em pacientes HIV-positivos, nesse novo cenário, incluem comorbidades relacionadas ao envelhecimento (tais como diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS)) e descontrolada viremia do HIV.<sup>12,14</sup> Além disso, uma série de medicamentos antirretrovirais (ARVs) podem estar associados com a perda da função renal, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de doença renal.<sup>10,15</sup>

O declínio da função renal foi relatado em associação com diversos ARVs, entre eles: o indinavir (IDV), o tenofovir (TDF) e o atazanavir (ATV).<sup>10,15</sup> Os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos e os inibidores de fusão não estão associados claramente com perda de função renal.<sup>10</sup>

Assim, entre os reconhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal na população de HIV, são citados HAS, DM, co-infecção por hepatite B (HBV) ou C (HCV), consumo de cocaína, carga viral elevada, baixas contagens de células T CD4+ e uso de medicamentos nefrotóxicos (medicamentos ARVs e antibióticos).<sup>16,17</sup>

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A IRC consiste na deterioração irreversível e progressiva da função renal.<sup>18</sup> As primeiras fases da disfunção renal são silenciosas e só detectáveis através de análises laboratoriais.<sup>19,20</sup>

A taxa de filtração glomerular (TFG) correlaciona com a gravidade da doença renal e, normalmente, diminui antes do início dos sintomas de insuficiência renal.<sup>21,22</sup> , e por esse motivo representa a melhor maneira de mensurar a função renal e deve ser usada tanto para o diagnóstico como para o estadiamento da DRC.<sup>23</sup> A “National Kidney Foundation” (NKF), define a DRC como dano renal ou uma TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> medido durante um período de pelo menos três meses.<sup>21,24</sup> A DRC é classificada em cinco estágios diferentes, de acordo com a gravidade da doença: estágio 1, TFG normal (≥90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 2, diminuição leve da TFG (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 3, diminuição moderada da TFG (30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 4, diminuição severa da TFG (15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e estágio 5 diálise ou falência renal (<15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>25,26</sup>

A TFG é difícil de ser medida na prática clínica. O marcador ideal deveria ser de síntese endógena, com uma taxa de produção regular, eliminado apenas por filtração glomerular e, sem secreção ou reabsorção tubular.<sup>27,28</sup>

### **2.1.1 Uso de marcador exógeno para medida da taxa de filtração glomerular**

A melhor maneira de avaliar a TFG é por meio da medida da depuração renal de marcadores exógenos, como a inulina, ou por componentes radioativos, como o cromo-EDTA ou iotalamato.<sup>28,29</sup>

A inulina é padrão-ouro de marcador exógeno, é fisiologicamente inerte, não se liga a proteínas plasmáticas, não é secretada, absorvida, sintetizada nem metabolizada pelo rim. Dessa maneira, toda a inulina filtrada pelos glomérulos será igual à quantidade excretada na urina. A técnica é trabalhosa e desconfortável para o paciente, eliminando-a assim do uso rotineiro na prática clínica.<sup>27-31</sup>

O uso de componentes radioativos como o cromo-EDTA e o iotalamato, também não são usados na rotina clínica, somente em situações especiais, pois são métodos que consomem tempo, requerem equipamentos sofisticados e são radioativos.<sup>27-29</sup>

### **2.1.2 Uso de marcador endógeno para medida da taxa de filtração glomerular**

A função renal geralmente é avaliada pela concentração sérica de creatinina, pela depuração da creatinina (em coleta de urina de 24 horas) ou pela estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG), através das equações “Cockcroft-Gault” (CG)<sup>32</sup>, “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD)<sup>33-35</sup> e “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (CKD-epi)<sup>19</sup>.

A creatinina sérica não reflete a TFG nos estágios iniciais da doença e só se altera quando já existe uma diminuição de aproximadamente 50% a 60% da TFG.<sup>27,28</sup> Estudos demonstram que uma parcela importante de indivíduos, apesar de ainda ter valores normais desse marcador, já apresenta comprometimento da função renal. No estágio de diminuição leve da TFG

ocorre o início da perda da função renal, porém, os níveis séricos de creatinina ainda mantêm-se dentro da faixa de normalidade, não há sinais ou sintomas clínicos importantes de insuficiência renal.<sup>28</sup> É no estágio de diminuição moderada da TFG que normalmente os níveis séricos de creatinina encontram-se mais elevados.<sup>27,28,36</sup> A *NKF* define que a creatinina sérica não deva ser usada isoladamente para avaliar a função renal, visto que é alterada por outros não renais, como massa muscular e ingestão de proteínas, além de sofrer secreção tubular e excreção extra-renal.<sup>37</sup> A creatinina é um biomarcador específico, porém tardio e pouco sensível.<sup>27,37</sup> A medição direta da depuração de creatinina plasmática em coleta de 24 horas na urina não é confiável. As principais limitações da técnica são a coleta inadequada da urina, levando geralmente a subestimar o valor da depuração da creatinina endógena (DCE).<sup>38</sup>

Um dos métodos seguros para avaliar a TFG consiste no cálculo estimado da depuração da creatinina pelas fórmulas de CG, MDRD e CKD-epi.<sup>19,21,32,33</sup> A fórmula de CG leva em conta a alteração da creatinina plasmática, que ocorre em relação a peso, idade e sexo. Além disso, o valor final deve ser ajustado para a superfície corporal. A MDRD, inicialmente, incluía na sua fórmula seis variáveis: concentração sérica de uréia, creatinina, albumina, idade, sexo e etnia. Posteriormente foi desenvolvida uma fórmula abreviada da MDRD que inclui apenas o valor de creatinina sérica, idade, sexo e etnia.<sup>19</sup> A CKD-epi foi recentemente desenvolvida para estimar a TFG, a partir de uma população de 8254 indivíduos. Essa equação utiliza as mesmas variáveis utilizadas pela equação MDRD.<sup>39</sup>

Em indivíduos HIV - positivos não existe atualmente nenhum consenso sobre qual a fórmula (CG ou MDRD) mais adequada para estimar a TFG.<sup>21</sup> A maior parte dos estudos tem usado as fórmulas CG e MDRD para calcular a TFG, e encontraram resultados bastante consistentes, com alto grau de correlação entre as duas medições.<sup>10,32,33,40</sup> A fórmula CG parece ser mais adequada em pessoas mais jovens e não obesas.<sup>32</sup> A diferença entre as fórmulas CG e MDRD foi verificada em pacientes idosos. A fórmula MDRD foi derivada principalmente de pacientes com insuficiência renal e, portanto, pode ser menos confiável em populações sem uma alta prevalência de IRC.<sup>10,32,33,34</sup>



Em 2009, no Brasil, aproximadamente 0,6% dos pacientes em diálise crônica estavam infectados com o vírus HIV, de acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).<sup>18</sup> Esta prevalência está associada a um maior número de internações e a uma maior mortalidade, portanto, a identificação de pacientes com perda de função renal e dos fatores de risco associados a esta é fundamental para o melhor tratamento e redução da morbidade e mortalidade associados ao HIV. Atualmente não há muitas informações epidemiológicas disponíveis no Brasil sobre a presença de doenças renais em pacientes com HIV. As complicações renais podem ocorrer em qualquer estágio de desenvolvimento da infecção pelo HIV, devido a isto aumenta a importância do rastreamento da população assintomática.<sup>41</sup> Entretanto, baseando-se nos estudos de prevalência de DRC em indivíduos HIV-positivos, é esperado um aumento nos casos de DRC nessa população.<sup>3,6,13</sup> É neste cenário que se torna importante estabelecer a relação entre ARVs, IRC e infecção pelo HIV.<sup>10</sup>

## 2.2 NEFROPATIA ASSOCIADA AO HIV – HIVAN

Em 1984 foram descritos os primeiros casos de HIVAN, nos quais a manifestação era glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).<sup>42</sup> O HIVAN é a terceira causa de doença crônica terminal nos EUA em população Afro-descendentes; é também a causa de 10% dos novos casos de diálise em Euro-descendentes e Afro-descendentes nos EUA.<sup>42</sup>

A HIVAN é caracterizado por alterações patológicas que envolvem o glomérulo, os túbulos renais e apresenta-se de forma rápida para a progressão da insuficiência renal, e, normalmente vem acompanhado de proteinúria nefrótica e hipoalbuminemia. Os pacientes podem progredir para insuficiência renal terminal em menos de oito semanas, e, sem tratamento, a condição é fatal. Muitos relatos sugerem que Afro-descendência, sexo masculino, uso de drogas injetáveis, e uma contagem de células CD4 baixa são fatores de risco para o desenvolvimento de HIVAN.<sup>6,13,43</sup>

A ultrassonografia pode auxiliar no diagnóstico, pois o padrão observado é bastante típico, embora não patognomônico, com imagens sugerindo rins de tamanho aumentado, hiperecogênico ou hipoecogênico. A histologia da lesão assemelha-se a GESF na forma colapsante, onde se observa podócitos hiperplásicos nas áreas de colapso, infiltração linfocítica e fibrose intersticial.<sup>43</sup>

Acredita-se que a HIVAN ocorreria devido a um efeito citopático do vírus nas células endoteliais, mesangiais e epiteliais, levando à ativação de citocinas que promoveriam a produção de matriz e esclerose glomerular. O vírus também infecta as células tubulares renais levando à dilatação microcística dos túbulos, que é uma das alterações características da doença.<sup>44-46</sup>

O tratamento dessa patologia é através da TARV e, em alguns casos, concomitante com altas doses de corticóides e/ou inibidores da enzima de conversão de angiotensina (ECA), que podem ajudar a controlar a doença.<sup>45,46</sup>

### 2.3 GLOMERULONEFRITE POR IMUNO-COMPLEXO

A glomerulonefrite por imuno-complexo assume diversas formas, incluindo nefropatia por depósito de IgA, glomerulonefrite membranosa (mais comum naqueles pacientes com HBV), glomerulonefrite proliferativa mesangial (mais comum naqueles pacientes com HCV) e lesão renal. A incidência global é maior em Euro-descendentes do que em Afro-descendentes e o prognóstico é melhor do que no HIVAN. A apresentação é também com proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia, hipertensão arterial, hematúria e possivelmente diferentes graus de insuficiência renal. O diagnóstico só pode ser confirmado na biópsia renal.<sup>45-46</sup> Introdução de doses elevadas de corticosteróides e inibidores da ECA reduz a proteinúria e mantém os pacientes fora de hemodiálise; os pacientes também se beneficiam com a introdução da TARV.<sup>47,48</sup>

## 2.4 NEFROTOXICIDADE DOS ANTIRRETROVIRAIS

Os ARVs associados com alteração da função renal estabelecidos na literatura foram: indinavir (IDV), tenofovir (TDF) e atazanavir (ATV).<sup>16</sup>

### 2.4.1 Inibidores da protease

Os medicamentos capazes de inibir a enzima protease são o saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), IDV, lopinavir (LPV), nelfinavir (NVP), ATV, darunavir (DRV) e fosfaprenavir.<sup>18</sup>

O IDV está associado com um aumento da incidência de 11% de DRC<sup>50</sup> e a um aumento reversível da creatinina sérica, além de cristalúria em 20 a 30% dos casos, por precipitação intratubular de cristais de sulfato de indinavir. A fisiopatologia está associada com uma disfunção renal pela obstrução por cálculos de cristais de IDV. A maioria dos casos de falência renal é relatada como leve ou reversível. Poucos pacientes têm uma falência renal que pode não ser totalmente reversível com a descontinuação do uso do fármaco.<sup>15</sup>

O ATV foi associado de forma independente com o aumento do risco de desenvolvimento de DRC. De acordo com o grupo EuroSIDA, foi observado um risco aumentado de 12%, de desenvolver IRC para cada ano de uso do ATV<sup>49</sup>, geralmente reversível após a descontinuidade do medicamento.

A nefrite túbulo-intersticial relacionada ao uso de medicamentos nefrotóxicos é comum nesses pacientes, principalmente associada ao uso de IDV e ATV. Estas drogas podem precipitar na luz tubular e não são dissolvidas na urina, devido à depleção de volume urinário, diminuição da filtração glomerular e alterações no pH urinário, formando cristais nos túbulos renais.<sup>7,50</sup>

A falência renal aguda também foi relacionada ao RTV, que é geralmente reversível com a descontinuidade do medicamento.<sup>51</sup>

## 2.4.2 Inibidores da transcriptase reversa

### 2.4.2.1 Inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo-nucleotídeo

Os medicamentos análogos de nucleosídeo-nucleotídeo capazes de inibir a enzima transcriptase reversa são os seguintes: zidovudina (ZDV), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), didanosina (ddl), abacavir (ABC) e TDF.<sup>12</sup>

É possível encontrar disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi), produzida principalmente por medicamentos que inibem a transcriptase reversa análogos de nucleotídeos, e sua patogênese não é completamente conhecida.<sup>17,50</sup>

O TDF é um inibidor da transcriptase reversa análoga de nucleotídeo utilizado no tratamento da infecção pelo HIV. De acordo com alguns estudos o TDF foi associado com um risco aumentado 16% de desenvolver IRC por ano de exposição ao medicamento, depois de ajustar os dados para outros fatores de risco (como por exemplo, HAS, DM, etc.).<sup>49</sup> A exposição cumulativa ao TDF também é significativamente associada com disfunção renal.<sup>49,52</sup> A toxicidade renal do TDF pode estar relacionada com transportadores renais e com o metabolismo mitocondrial.<sup>53</sup>

Pacientes que recebem TDF e possuem uma TFG <90 mL / min 1,73 m<sup>2</sup>, ou estão em uso de outros medicamentos nefrotóxicos, ou com outras doenças concomitantes (DM ou HAS), ou com uso de RTV potencializando regimes de inibidores de protease, podem apresentar aumento da toxicidade renal e devem ser monitorados frequentemente para as medições da função renal, níveis séricos de fósforo, e análise de urina para proteinúria e glicosúria.<sup>9</sup>

#### 2.4.2.2 Inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo

Os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos-nucleotídeo não estão associados ao desenvolvimento de DRC.<sup>20</sup>

#### 2.4.3 Inibidores de Fusão

Não está bem estabelecida a potencialidade de este medicamento causar dano renal.<sup>19</sup>

### 2.5 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL COMBINADO

Estudos demonstram que o uso concomitante de alguns ARVs pode conduzir a um maior risco de desenvolver alteração da função renal, principalmente em indivíduos com doença renal prévia.<sup>49,52,54,55</sup>

A maioria dos pacientes que receberam RTV concomitante a potenciais drogas nefrotóxicas ou com alteração renal pré-existente, parece apresentar maior comprometimento renal.<sup>54</sup>

Estudos descrevem que no uso associado de LPV com RTV foi verificado um risco aumentado 8% de desenvolver DRC por ano de exposição aos medicamentos.<sup>52</sup> O uso de IDV em combinação com RTV em baixa dose também parece aumentar a toxicidade renal do IDV.<sup>54,55</sup>

Estudos clínicos descrevem um potencial aumento da nefrotoxicidade do TDF quando associado a determinados medicamentos ARVs. A associação do TDF com alteração nos túbulos renais ocorre principalmente em indivíduos em terapia de resgate que estão recebendo tratamento simultâneo com RTV, provavelmente por favorecer a acumulação intracelular de TDF.<sup>53,55</sup> E quando associado ao ATV resultou um aumento de

41% de incidência da DRC por ano adicional de exposição aos medicamentos.<sup>49</sup>

## 2.6 CONCLUSÃO

A prevalência de DRC tende a aumentar nessa população. Conforme já foi discutido, os principais fatores de risco, atualmente associados ao desenvolvimentos de DRC são: idade avançada, HAS, DM, uso de outras drogas nefrotóxicas concomitantes, baixas contagens de linfócitos T CD4+<sup>10,49,52,56,57</sup> e o uso de alguns antirretrovirais como TDF, ATV, IDV e, muito possivelmente, o LPV/ RTV.<sup>10,49,52,56,57</sup>

As implicações clínicas do desenvolvimento da DRC ainda não são totalmente compreendidas, e grandes estudos de seguimento são necessários para compreender melhor as consequências em longo prazo da doença renal no paciente HIV-positivo, incluindo questões como a mortalidade, a progressão ao estágio final da doença renal e a reversão desse quadro.

## REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemic**. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11-020111/en/index.html>>. Acesso em: dez. 2010
2. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **AIDS epidemic update**. Geneva, 2004. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/un aids/2004/9291733903.pdf>. Acesso em: dez. 2010.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Epidemiológico AIDS. Brasília, DF: ANVISA, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>> Acesso em: dez. 2010.
4. PALELLA, F. J. Jr. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, Melbourn, v. 388, n. 13, p. 853-860, 1998.
5. PALELLA, F. J. Jr. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, Hagerstown, v. 43, p. 27-34, 2006.
6. WINSTON, J. A.; KLOTMAN, M. E.; KLOTMAN, P. E. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. **Kidney Int.**, New York, v. 55, p. 1036-1040, 1999.
7. SAID, S. et al. Nephrotoxicity of antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. **Kidney Int.**, New York, v. 71, p. 1071-1075, 2007.
8. WYATT, C. M.; KLOTMAN, P. E. Antiretroviral therapy and the kidney: Balancing benefit and risk in patients with human immunodeficiency virus infection. **Expert Opin. Drug Saf.**, London, v. 5, p. 275-286, 2006.
9. GUPTA, S. K. et al. 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. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 40, p. 1559-1585, 2005.

10. MOCROFTA, A. et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. **AIDS**, London, v. 24, p. 1667-1678, 2010.
11. Barraclough K et al. A Comparison of the Predictive Performance of Different Methods of Kidney Function Estimation in a Well-Characterized HIV-Infected Population. **Nephron. Clin. Pract.**, New York, v. 111, p. c39-c48, 2009.
12. CHOI, A. I. et al. HIV infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. **AIDS**, London, v. 23, p. 2143-2149, 2009.
13. SZCZECH, L. A. et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases with HIV infection. **Kidney Int.**, New York, v. 66, p. 1145-1152, 2004.
14. FINE, D. M.; ATTA, M. G. Kidney disease in the HIV-infected patient. **AIDS Patient Care STDs**, New York, v. 21, p. 813-824, 2007.
15. GALLANT, J. E. et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 40, p. 1194-1198, 2005.
16. JAYASEKARA, D. et al. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, Hagerstown, 1999; 21: 384-395.
17. CHENG, J. et al. Hepatitis C Virus-Associated Glomerular Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 10, p. 1566-1574, 1999.
18. SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo SBN**. São Paulo: SBN, 2010. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br>>. Acesso em: dez. 2010.
19. LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 130, p. 461-470, 1999.



20. DUNCAN, L. et al. Screening for renal disease using serum creatinine: Who are we missing? **Nephrol. Dial. Transpl.**, Oxford, v. 16, p. 1042-1046, 2001.
21. MOCROFTA, A.; KIRKB, O.; GATELL, J. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. **AIDS**, London, v. 21, p. 1119-1127, 2007.
22. LEVEY, A. S. Measurement of renal function in chronic renal disease. **Kidney Int.**, New York, v. 38, p. 167-184, 1990.
23. STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. **N. Engl. J. Med.**, Melbourn, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, 2006.
24. LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation, classification. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 139, p. 137-147, 2003.
25. LEVEY, A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease:Improving Global Out-comes (KDIGO). **Kidney Int.**, New York, v. 67, p. 2089-2100, 2005.
26. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation,classification, and stratification. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 39, n. 2, p. S1-S266, 2002. Suplemento 1.
27. STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Measurement of kidney function. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 80, p. 457-473, 2005.
28. ROSNER, M. H.; BOLTON, W. K. Renal function testing. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 47, p. 174-183, 2006.
29. VROUENRAETS, S. et al. A comparison between different GFR-estimations and [125]-iothalamate, the gold standard for GFR-measurements in HIV infected patients on HAART. In: conference on retroviruses and opportunistic infections, 15. Boston, 2008. **Proceedings**. Boston: [s.n.], 2008. Abstract #977b.

30. STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. **N. Engl. J. Med.**, Melbourn, v. 354, p. 2473-2483, 2006.
31. MOITRA, V.; DIAZ, G.; SLADEN, R. N. Monitoring hepatic and renal function. **Anesthesiol. Clin.**, Philadelphia, v. 24, p. 857-880, 2006.
32. COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron.**, New York, v. 16, p. 31-41, 1976.
33. SNYDER, S.; PENDERGRAPH, B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. **Am. Fam. Physician**, Kansas, v. 72, p. 1723-1732, 2005.
34. LEVEY, A. S. et al. 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.**, Philadelphia, v. 130, p. 461-470, 1999.
35. SOARES A.; Eyff T.; Campani R. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations in Healthy South Brazilians. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 55, n. 6, p. 1162-1163, 2010.
36. ROMÃO JUNIOR, João Egidio. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 26, p. 1-3, 2004. Suplemento 1.
37. VERHAVE, J. C. et al. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 46, p. 233-241, 2005.
38. PERRONE, R. D.; MADIAS, N. E.; LEVEY, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clin. Chem.**, Washington, v. 38, p. 1933-1953, 1992.
39. STEVENS, L. A. e al. Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 56, p. 486-495, 2010.

40. VERHAVE, J. C. et al. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: Influence of age and body mass index. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 46, p. 233-241, 2005.
41. WINSTON, J.; KLOTMAN, M.; KLOTMAN, P. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. **Kidney Int.**, New York, v. 55, p. 1036-1040, 1999.
42. RAO, T. K. et al. Associated Focal and Segmental Glomerulosclerosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **N. Engl. J. Med.**, Melbourn, v. 310, p. 669-673, 1984.
43. HAN, T. M. et al. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. **Kidney Int.**, New York, v. 69, p. 2243-2250, 2006.
44. SZCZECH, L. A. Renal diseases associated with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, clinical course, and management. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 33, p. 115-119, 2001.
45. DELLOW, E. L.; UNWIN, R. J.; MILLER, R. F. Presentation, Diagnosis, and Management of Renal Failure in Patients with HIV Infection. **AIDS Patient Care STDs**, New York, v. 14, p. 71-77, 2000
46. RAO, T. K. S.; FRIEDMAN, E. A.; NICASTRI, A. D. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, Melbourn, v. 316, p. 1062-1068, 1987.
47. TABECHIAN, D. et al. Lupuslike nephritis in an HIV-positive patient: report of a case and review of the literature. **Clin. Nephrol.**, Munchen, v. 60, p. 187-194, 2003.
48. ROLLING, J. et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 42, p. 1488-1495, 2006.
49. KIRK, O. et al. Chronic kidney disease and exposure to ART in a large cohort with long-term follow-up: the EuroSIDA study. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 17., San Francisco, 2010. **Proceedings**. San Francisco: [s.n.], 2010. Abstract 107LB.

50. DAUGAS, E.; ROUGIER, J.; HILL, G. I. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. **Kidney Int.**, New York, v. 67, p. 393-403, 2005.

51. IZZEDINE, H.; LAUNAY-VACHER, V.; DERAY, G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 45, n. 5, p. 804-817, 2005.

52. CRUM-CIANFLONE, A-N.; GANESAN A.; TENEZA-MORA N. Prevalence and Factors Associated with Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients. **AIDS Patient Care STDs**, New York, v. 24, p. 353-360, 2010

53. BARRIOS, A. et al.. 6, p. 960-963, 2004.

54. CASADO, J. L. et al. A clinical study of the combination of 100 mg ritonavir plus 800 mg indinavir as salvage therapy: influence of increased plasma drug levels in the rate of response. **HIV Clin. Trials**, St. Louis, v. 1, p. 13-19, 2000.

55. IZZEDINE, H, LAUNAY-VACHER, V, DERAY, G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 45, 804-817, 2005.

56. WALI, R. K. et al. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. **Lancet**, London, v. 352, p. 783-784, 1998.

57. CHAN-TACK, KM, et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. **AIDS**, London, v. 21, p. 1215-1218, 2007.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Descrever a prevalência de qualquer alteração na TFG estimada em indivíduos em TARV e com doença controlada numa população em acompanhamento ambulatorial.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- a) estudar possíveis fatores de risco que possam estar associados com as alterações da função renal, tais como: sexo, idade, raça, tempo de TARV, tempo de diagnóstico do HIV, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diagnóstico de diabetes mellitus (DM), contagem de células TCD4+, peso corporal e uso de alguns ARVs (atazanavir, tenofovir e ritonavir);
- b) avaliar os fatores de risco associados com qualquer alteração da função renal;
- c) avaliar os fatores de risco associados com alteração moderada à severa da função renal.

#### 4 ARTIGO

### **Prevalence and risk factors associated with renal dysfunction in HIV-positive individuals in antiretroviral therapy.**

Andréia Magalhães de Menezes<sup>1</sup>, Jorge Torelly Junior<sup>3</sup>, Lúcia Real<sup>1</sup>,  
Mônica Bay<sup>2</sup>, Julia Poeta<sup>1</sup> and Eduardo Sprinz<sup>1, 2\*</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas.  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre-RS,  
Brazil

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul- UFRGS, Porto Alegre-RS, Brazil

RS, Brazil.

**\*Address correspondence:**

Eduardo Sprinz

Serviço de Infectologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Phone: 55 51 3359 8011

Fax: 55 51 3359 8010

Email: eduardo.sprinz@gmail.com.br

## **Abstract**

**Objective:** To determine the prevalence and associated factors related with a decrease in renal function in HIV positive individuals in Brazil.

**Design:** Cross-sectional study

**Methods:** From March, 2009 to September 2010, individuals between 18-70 years, period on HAART  $\geq 12$  months, viral load  $< 50$  copies/mm<sup>3</sup>, and CD4  $\geq 200$  cells/mm<sup>3</sup>, were consecutively enrolled at the outpatient clinic of Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil. Exclusion criteria were use of known nephrotoxic drug, obesity or malnourishment, amputee, paraplegic, previous history of renal insufficiency, pregnancy, diagnosis of hepatitis B or C or hepatic insufficiency. Renal function was determined by estimated glomerular filtration rate (eGFR) assessed by the modification of diet in renal disease and further classified in normal ( $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), mild (60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), moderate (30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), and severe reductions (15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), and renal failure or dialysis ( $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

**Results:** Overall 213 (110 men) were included. The mean was 45.6 years and the eGFR was 98 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; 40.3% presented decrease in renal function (eGFR  $< 90$  ml/min per 1.73m<sup>2</sup>); and, 8.4% had moderate to severe reduction (eGFR  $< 60$  ml/min per 1.73m<sup>2</sup>). Factors associated to any reduction were hypertension (PR=1.50, 95%CI, 1.14-1.97), older age (PR=1.04, 95%CI, 1.03-1.05), euro-descendants (PR=1.87, 95%CI, 1.01-3.45), and tenofovir (TDF) exposure (PR=1.38, 95%CI, 1.05-1.82). Factors associated to moderate-severe decrease were hypertension (PR=5.91, 95%CI, 2.43-14.4), time on HAART (PR=1.26, 95%CI, 1.08-1.47) and TDF exposure (PR=3.10, 95%CI, 1.02-9.45). Higher weight (PR=0.95, 95%CI, 0.92-0.99) was associated to normal function.

**Conclusions:** renal impairment was an extremely common finding. Hypertension and TDF use were always associated with reduced eGFR. We suggest a more frequent monitoring of renal function, especially for those with risk factors to early identify renal impairment.

**Keywords:** HIV; AIDS; HAART; glomerular filtration rate; renal insufficiency chronic kidney disease.



## Introduction

The advances of antiretroviral therapy (HAART) had turned HIV/AIDS into a chronic disease [1-5]. As a consequence of living longer, individuals might present complications not only related to the virus, but also related to HAART and ageing process [1-4]. These complications are related to heart, lung, hepatic or renal diseases, for instance, which could be associated to a higher mortality [2,3].

In this scenario, kidney disease has been increasingly reported, with a prevalence of chronic kidney disease (CKD), varying from 4% to 8% according to several studies [5-8]. Risks that have already been associated include the “traditional” factors related to ageing, diabetes mellitus (DM) and hypertension [5-6]. Besides that, other factors such as the virus itself and some of the antiretrovirals (ARVs) currently used, such as indinavir (IDV) and tenofovir (TDF) have already been linked with nephrotoxicity in these individuals [5,7-9].

The first stage of renal impairment is silent and only detectable through laboratory analysis [10]. Although routinely used in clinical practice, serum creatinine underestimates the underlying renal status, and therefore, is a poor marker of renal dysfunction [11]. Changes in serum creatinine are not particularly sensitive or specific for small changes in glomerular filtration rate (GFR), as its values could be in the "normal range", even after the loss of 50-60% of the GFR, or could be related to modifications in muscle mass and nutrition [10-11]. Although not clearly validated to HIV-infected individuals, equations adjusting for muscle mass, age, weight, ethnicity and sex, provide a more sensitive estimation of the true renal function, and have been used in

general population [12-13]. Currently, the most common formulas to estimate the GFR are Modification of Diet in Renal Disease formula (MDRD) [14], Cockcroft-Galt (CG) [15] and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-epi) [16]. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) could be related to the seriousness of the renal disease and begin to reduce before the alteration of other biomarkers of renal function [10-11].

The objective of our study was to describe the prevalence of reduction in eGFR and to determine the risk factors associated to the development of renal disease in a cohort of HIV infected individuals on HAART, undetectable viral load, and not severely immunosuppressed (CD4 count > 200 cells/mm<sup>3</sup>), in Brazil.

## **Population and Methods**

### **Population**

Two hundred fifty five patients attended in the HIV/AIDS outpatient clinic at Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil, were consecutively enrolled from March, 2009 through September, 2010. To be included, patients needed to be on HAART and undetectable viral load (less than 50 copies/ml) for a period equal or greater than 12 months, CD4 counts higher than 200 cells/mm<sup>3</sup> and age between 18 and 70 years. Patients were excluded if were using concomitant known nephrotoxic drug; obese (defined as a body mass index-BMI of 30 or greater), malnourished (defined as a BMI of 18.5 or less [17-18]),

amputee, paraplegic, previous history of renal insufficiency; pregnant women, or with diagnosis of hepatitis B or C, or hepatic insufficiency.

## **Methods**

Data were collected at the moment of the appointment and included demographic variables (ethnicity, height, weight, BMI, sex and age); diagnosis of DM, or taking oral antidiabetic agents or insulin; hypertension (defined as systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg or taking antihypertensive agents); a complete history of HAART; use of drugs for prophylaxis against opportunistic infections; CD4 cell counts (cells/mm<sup>3</sup>, measured by flow cytometry); plasma HIV-RNA level (copies/ml, measured by b-DNA; HIV-1 RNA 3.0 assay, with limit of detection of 50 copies/ml); serum creatinine (mg/dl, measured by Jaffé; calibrated method by isotope dilution mass spectrometry - IDMS); urea (mg/dl, measured by enzymatic method); date of HIV diagnosis and other comorbidities. The main outcome of interest in our study was the eGFR assessed by a single measurement of creatinine using the MDRD equation in its simplified version (which considers serum creatinine concentration, age, sex and ethnicity) [14].

Renal function was classified in five stages depending on the level of the eGFR, as proposed by the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI): normal, GFR equal or higher 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>; mild decrease, GFR between 60-89 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>; moderate decrease, GFR between 30-59 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>; severe decrease, GFR between 15-29 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>; and, renal failure or dialysis, GFR less than 15 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>

[13]. Any decrease in renal function was defined as an eGFR less than 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

The study was approved by the Research and Ethic Committee of Hospital de Clinicas and all patients signed the informed consent.

### **Statistical analysis**

Statistical analysis included descriptive (mean and standard deviation), univariate and multivariate analysis. Absolute and relative frequencies were utilized for continuous and categorical variables respectively.

To evaluate the association between renal impairment and categorical variables Chi-square test or Fisher exact were applied as required. Independent T test or one way ANOVA were used to compare means; in case of asymmetry Mann Whitney test or Kruskal-Wallis test were used. Variables significantly associated with renal impairment in univariate analysis ( $p < 0.05$ ) were included in the multivariate Poisson model. A p value of less than 0.05 was considered significant. Analysis was performed using the statistical package for the social sciences (SPSS) version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The sample size of at least 198 individuals was calculated considering a prevalence of 0.61% of HIV and a prevalence of 4% of CKD in the studied population.

## Results

From the initial 255 included patients, there were 42 losses (16.5%): 28 due to the lack of laboratory data; 13, withdraw the informed consent; and, one additional patient died after signing the consent. The characteristics and clinical variables of the remained 213 patients are shown in Table 1. One hundred and ten patients were men (51.6%), 174 were euro-descendants (81.7%) and mean age was 45.6 years old. BMI was  $24.75 \pm 4.05$ ; mean time on HAART was  $7.7 \pm 4.7$  years, mean CD4+ count was  $568 \pm 269$  cells/mm<sup>3</sup>, and mean nadir CD4 count was  $169 \pm 137$  cells/mm<sup>3</sup>. The prevalence of hypertension and DM was 20.7% (n=44) and 14.1% (n=30), respectively.

The mean eGFR was 98.04 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Table 2 shows the eGFR of the cohort). One Hundred and twenty seven patients (59.6%) presented normal eGFR ( $\geq 90$ ml/min); 68 patients (31.9%) presented mild decrease (60-89ml/min); 15 patients (7%), a moderate decrease (30-59ml/min); and, 3 patients (1.4%), severe decrease (15-29ml/min). None of the patients had renal failure or dialysis ( $<15$ ml/min).

The mean level of serum creatinine was  $0.89 \pm 0.32$  mg/dl. In patients with mild decrease in eGFR (60-89ml/min) the mean level of serum creatinine was of  $1.00 \pm 0.17$  mg/dl; in patients with moderate decrease, the mean level of serum creatinine was  $1.42 \pm 0.36$  mg/dl; and, patients with severe decrease, the mean level of serum creatinine was  $2.45 \pm 0.4$  mg/dl.

The factors significantly associated with any decrease of eGFR (eGFR less than 90 ml/min) in the univariate models (table 3), were hypertension, DM, older age, being euro-descendant, time on HAART, TDF and atazanavir (ATV)

exposure. The variables statistically significant in the univariate analysis ( $p \leq 0.05$ ) were included in the multivariate model (table 3). The factors associated to any reduction after adjustment, were hypertension (PR=1.50, 95% CI 1.14 – 1.97,  $p = 0.004$ ), older age (PR=1.04, 95% CI 1.03 – 1.05,  $<0.001$ ), being euro-descendant (PR=1.87, 95% CI 1.01 – 3.45,  $p = 0.047$ ) and TDF exposure (PR=1.38, 95% CI 1.05 – 1.82,  $p = 0.021$ ).

On the other hand, when considering the severity of renal function (eGFR less than 60 ml/min) the results have shown some difference. In the univariate analysis (table 4), the associated factors were: hypertension, DM, time after HIV diagnosis, older age, body weight, time on HAART, TDF and ritonavir (RTV) exposure (100 mg/day). After adjustment by the multivariate analysis (table 4), hypertension (PR=5.91, 95% CI 2.43 – 14.4,  $p < 0.001$ ), time on HAART (PR=1.26, 95% CI 1.08 – 1.47,  $p = 0.003$ ) and TDF exposure (PR=3.10, 95% CI 1.02 – 9.45,  $p = 0.047$ ) remained significantly associated to moderate-severe kidney disease. Higher weight (PR=0.95, 95% CI 0.92 – 0.99,  $p = 0.007$ ) was significantly associated to a normal kidney function.

## **Discussion**

Our study examined the prevalence of renal impairment and its associated factors among HIV infected individuals on HAART for at least one year and undetectable viral load. The prevalence of any renal impairment (eGFR  $< 90$  ml/min), measured by MDRD equation, was 40.4% ( $n = 86$ ) which was highly consistent with findings from other studies, that vary from 36% to 39% [5,19]. In addition to the traditional risk factors for renal disease (such as

hypertension and older age), exposure to TDF and being euro-descendant were significantly associated with eGFR <90 ml/min. Furthermore, the prevalence of advanced renal impairment (GFR <60 ml/min), was 8.4%, which is close to the ones reported by other studies that vary from 4.7% to 7.6% [19-25]. The factors associated with an increased prevalence of moderate to severe renal impairment in this HIV-infected population were: hypertension, body weight, time on HAART and TDF use.

In our study, serum creatinine was not a good predictor of any renal impairment. The eGFR allowed the identification of an important percentage of individuals with decreased eGFR who had normal serum creatinine. In spite of 40% of individuals presenting a decrease in renal function, only 10.8% (n=23) had serum creatinine level  $\geq 1.2$ mg/dL.

#### **Associated factors to any decrease of renal function (eGFR < 90 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>)**

In our study, the risk factors associated with any decrease of renal function were: hypertension, older age, being euro-descendant and exposure to TDF. To our knowledge, this is the first study that evaluated the risk factors associated with eGFR <90 ml/min in HIV-infected population.

Among the traditional risks factors only hypertension and older age were significantly associated to any renal impairment [5,6,9]. Hypertension was associated with an increased risk of 50% of developing any renal insufficiency (PR=1.50, 95% CI 1.14 – 1.97); as regards to ageing, for every other year, there was a 4% increment risk (PR=1.04, 95% CI 1.03 – 1.05). On the other

hand, DM, a well known risk factor for renal compromise was not associated after adjustment in the multivariate analysis [5,6,22,26,27]. This could be due to the not large enough sample size of our study or the low prevalence of DM in our population, which was 14%, as studies with low prevalence of DM also were not associated with renal impairment [5,8,9,19,22-28].

According to the utilized ARVs, only TDF was found to be associated with renal impairment (PR=1.38, 95% CI 1.05 – 1.82). Our findings confirmed that TDF not only was related to advanced stages of renal disease, as described by other studies, but also with any degree of renal function [5,8,9], suggesting an even more common adverse event of the drug, which has not been completely elucidated.

Surprisingly, we found an association between ethnicity and renal impairment. Previous studies, which measured only eGFR < 60 ml/min did not identify any association between renal impairment with euro-descendant individuals [6-9]. However we found that euro-descendant individuals were at higher risk to any renal impairment (PR=1.87, 95% CI 1.01 – 3.45, p=0.047). A possible explanation would be that the MDRD equation (the most used to eGFR in other studies) is adjusted to the body composition and nutritional status of Afro-Americans, which may differ from the other populations [14]. This particular adjustment may have led to overestimation of the kidney function of Brazilian Afro-descendants or might have underestimated the GFR of Euro-descendants individuals [12,14,16]. Therefore, we speculate that each population needs its own standardized formula of eGFR.



## **Associated factors to moderate to severe decrease of renal function (eGFR < 60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>)**

In our study the risk factors associated with moderate to severe decrease of renal function were hypertension, body weight, time on HAART and TDF use.

As expected, hypertension was found to be a major risk factor associated with renal impairment (PR= 5.91, 95% CI 2.43-14.4), which is in some accordance to other studies [6-9,20,22]. Nevertheless the prevalence risk was much higher than the other studies, which varied from 1.68% to 3.8% [5,6,8,9]. We still do not know how to explain the higher risk of chronic renal disease (CKD) in our hypertensive population.

However, an important finding was related to the body weight (PR=0.95, 95% CI 0.92 – 0.99), which was significantly associated as a protection factor. To our knowledge, this is the first study that found this association. Individuals with lower body weight were at greater risk of having CKD. Despite it is known that weight may exercise an important function in drug metabolism, once it can influence the bioavailability and pharmacokinetics of ARVs [29], there is still limited data about the effect of weight in HAART. Perhaps this should be a window of opportunity to individualize ARVs dosage and minimize toxicity.

Another unique finding was that time on HAART was significantly associated with eGFR <60 ml/min. In our study, there was a 26% increased prevalence of renal impairment per year of additional exposure to ARVs (PR=1.26, 95% CI 1.08-1.47). This could be explained by the fact that the need of prolonged use of HAART, is associated with greater long term renal toxicity, meaning the more exposition leading to higher toxicity. Adverse effects of the

exposure to individuals ARVs were demonstrated by other studies which described the cumulative association of TDF, ATV and RTV to the development of CKD [6,8]. In our study, the only antiretroviral that was independently associated to eGFR < 60 ml/min, was TDF (PR=3.10, 95% CI 1.02-9.45). Among participants taking TDF, the risk of developing renal impairment was about threefold higher when compared with never-exposed. Our findings were somewhat higher than what have been found in other studies which varied from 1.5 to 2.18 higher chance of renal disease [5,6,9].

The study has several limitations that should be considered when interpreting the results. There are some equations that eGFR such as MDRD, CG and CKD-epi. Although all studies estimate the GFR in HIV individuals, this could be not accurate enough to allow a firm conclusion of kidney function. MDRD equation, generally more accurate and utilized [12,14], might not be fully applicable to specific populations, as discussed above when euro-descendant individuals were related to any impairment of renal function. Limited data suggest that the equation may underestimate GFR individuals with normal renal function [12,14,16] and therefore have led to an overestimation of renal impairment. We suggest that there is a need of an individualized equation to estimate the GFR in each population. Secondly, our sample size might have limited our findings as it may have not been large enough to detect all CKD risk factors in this population. Thirdly, this is a cross sectional study and therefore we can only draw association of events and not establish temporal sequence. Fourthly, our data does not allow us to define whether 8.4% of the evaluated individuals with GFR < 60 ml/min are really patients with CKD, since the definition proposed by KDOQI-National Kidney Foundation takes into account

the presence of decrease in the GFR for a period of at least 3 months [13]. Lastly, although we tried to minimize HIV infection and its comorbidities selecting individuals with CD4 counts greater than 200 cells/mm<sup>3</sup> and at least one year with undetectable viral load, it is not possible to exclude any influence of HIV infection and related diseases in the prevalence of renal impairment.

In conclusion, we have demonstrated that decrease in renal function is relatively common in our population and that creatinine is not an appropriate marker to investigate early stages of renal failure. An equation to eGFR should be routinely applied to better identify any decrease in renal function. HIV-infected individuals should have their renal function evaluated at the moment of HIV diagnosis and later at regular intervals, depending on the associated risk factors. According to our findings, those with hypertension or using TDF in that population were at higher risk to have renal insufficiency and they might desire a more aggressive approach to reduce the probability of developing kidney disease. Although other studies do not focus on the risk factors to initial renal impairment, this should be the most important target, as the precocious identification and intervention could prevent or even revert the progression to more advanced stages. Further studies are necessary to confirm if ethnicity and body weight are factors definitely or not associated to renal disease.

## **Acknowledgements**

Partially supported by Fundo de incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), CAPES/REUNI and CNPq.

**Table 1.** Main demographic characteristics (data are presented as mean  $\pm$  standard deviation or percentage)

\* estimated glomerular filtration rate

---

	N = 213 (%)
Age (years)	45.6 $\pm$ 11,5
Men	110 (51.6 %)
Ethnicity	
<i>Euro-descendants</i>	174 (81.7%)
Creatinine (mg/dl)	0.89 $\pm$ 0.32
Urea (mg/dl)	35.44 $\pm$ 13.34
eGFR* (ml/mim)	98.04 $\pm$ 30.35
CD4 (cells/mm <sup>3</sup> )	569.81 $\pm$ 269
Hypertension	44 (20.7%)
Diabetes Mellitus	30 (14.1%)
Time on HAART (years)	7.8 $\pm$ 4.8

---

\* estimated glomerular filtration rate

**Table 2.** Prevalence of alteration in the renal function according to Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – KDOQI [13].

<b>Description</b>	<b>GFR* (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Our findings</b>
		N = 213 (%)
Normal	> or equal 90	127 (59.6)
Mild Reduction of GFR	60 – 89	68 (31.9)
Moderate Reduction of GFR	30 – 59	15 (7)
Severe Reduction of GFR	15 – 29	3 (1.4)
Renal failure or dialysis	< 15	0

\* GFR- Glomerular filtration rate

**Table 3.** Risk factors associated to alteration in the renal function (GFR < 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>); univariate and multivariate analysis.

	Univariate analysis <sup>#</sup>			Multivariate analysis <sup>**</sup>		
	Normal (GFR≥90 ml/min)	Modified (GFR<90 ml/min)	p	PR	95% CI	p
	n (%)	n (%)				
Euro-descendants	96 (75.6)	78 (90.7)	0.009	1.87	1.01-3.45	0.047
Men	61 (48.0)	49 (57.0)	0.253			
Use of atazanavir	26 (20.5)	29 (33.7)	0.045	1.24	0.91-1.67	0.167
Use of tenofovir	23 (18.1)	31 (36.0)	0.005	1.38	1.05-1.82	0.021
Use of ritonavir (100mg)	21 (16.5)	24 (27.9)	0.071			
Use of ritonavir (200mg)	29 (22.8)	12 (14.0)				
Hypertension	13 (10.2)	31 (36.0)	<0.001	1.50	1.14-1.97	0.004
Diabetes Mellitus	11 (8.7)	19 (22.1)	0.010	0.96	0.69-1.32	0.798
Older age (years)	41.4±10.4	51.9±10.3	<0.001	1.04	1.03-1.05	<0.001
Time on HAART (years)	6.0 ± 7.0	10 ± 9.0	0.003	1.01	0.98-1.04	0.680
Body weight (Kg)	72.3±12.6	70.1±11.2	0.479			
Time of diagnosis of HIV	10.7 ± 5.3	11.4 ± 5.6	0.337			
CD4 (cells/mm <sup>3</sup> )	561 ± 270	582 ± 268	0.569			

PR, prevalence ratio

\*described by mean ± standard deviation

# T test to independent samples (continued with symmetric distribution), Mann-Whitney Test (continued with asymmetric distribution) and qui-square test of Pearson (categorical).

\*\* Poisson regression model

**Table 4.** Risk factors associated to alteration in the renal function (GFR < 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>); univariate and multivariate analysis.

	Univariate analysis#			Multivariate analysis**		
	Normal (GFR≥90 ml/min)	Modified (GFR<90 ml/min)	p	PR	95% CI	p
	n (%)	n (%)				
Euro-descendants	157(80.5)	17 (94.4)	0.207			
Men	102(52.3)	8 (44.4)	0.695			
Use of atazanavir	47 (24.1)	8 (44.4)	0.087			
Use of tenofovir	45 (23.1)	9 (50.0)	<0.001	3.10	1.02-9.45	0.047
Use of ritonavir (100mg)	36 (18.5)	9 (50.0)	0.006	1.71	0.84-3.51	0.141
Use of ritonavir (200mg)	38 (19.5)	3 (16.7)				
Hypertension	32(16.4)	12 (66.7)	<0.001	5.91	2.43-4.4	<0.001
Diabetes Mellitus	24 (12.3)	6 (33.3)	0.026	1.03	0.36-2.92	0.957
Older age (years)	44.8±11.3	54.7±10.8	<0.001	1.03	0.98-1.08	0.213
Time on HAART (years)	7.0±8.0	11±3.0	0.002	1.26	1.08-1.47	0.003
Body weight (Kg)	72.6±14.1	70.4±11.7	0.040	0.95	0.92-0.99	0.007
Time of diagnosis of HIV	10.7±5.4	13.6±4.9	0.031	0.86	0.71-1.02	0.088
CD4 (cells/mm <sup>3</sup> )	571±272	553±238	0.789			

PR, prevalence ratio

\* described by mean ± standard deviation;

# T test to independent samples (continued with symmetric distribution), Mann-Whitney Test (continued with asymmetric distribution) and qui-square test of Pearson (categorical).

\*\* Poisson regression model

## References

1. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007; **21**:2101–2103.
2. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **43**(1): 27–34.
3. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; **388**: 853–860.
4. Gardner LI, Klein RS, Szczech LA, Phelps RM, Tashima K, Rompalo AM et al. Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **34**: 320–330.
5. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; **21**:1119-1127.
6. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Teneza-Mora N, Riddle M, Medina S, Barahona I, et al. Prevalence and Factors Associated with Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2010; **24** (6): 353-360.
7. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; **18**:960–963.



8. Kirk O, Mocroft A, Reiss P, et al. Chronic kidney disease and exposure to ART in a large cohort with long-term follow-up: the EuroSIDA study. CROI 2010, [Abstract 107LB].
9. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, **24**: 1667–1678.
10. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1993; **38**(10):1933-1953.
11. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;**28**:830-838.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; **130**:461-531.
13. K/DOQI: National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39 (2 Suppl 1)**:S1-S266.
14. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;**16**:31-41.
16. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Weinert LS, Camargo JL, et al. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations in Healthy South Brazilians .*American Journal of Kidney Diseases* 2010; **55**: 1162-1163.

17. World Health Organization (WHO). Global database on body mass index: February 2011. In: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). last assessment, December 11, 2010.
18. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1995; **854**:1-452.
19. Déti EK, Thiébaud R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2010;**11**(5):308-17
20. Overton ET, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy KE. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; **10**(6):343-350.
21. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic kidney disease incidence and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Infect Dis.* 2008; **197**(11):1490-2.
22. Sorlí ML, Guelar A, Montero M, González A, Rodriguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; **48**(4):506-8.
23. Palella F, Li X, Kingsley L et al. Proteinuria, glomerular filtration rate reductions, and associated factors among HIV-infected and uninfected men

in the multicente AIDS cohort study [abstract 973]. *15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2008.

24. Cheung CY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, ET al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 2007; **22**:3186–3190.
25. Cantor ES, Kimmel PL, Bosch JP. Effect of race on expression of acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 1991; **151**:125–128
26. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Lerino FL. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**:341–360.
27. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006; **166**:1884–1891.
28. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases with HIV infection. *Kidney Int* 2004; **66**:1145–1152.
29. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Research* 2010; **85**: 190–200

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final deste trabalho consideramos que o diagnóstico precoce da doença renal e condutas terapêuticas apropriadas para o retardamento de sua progressão podem diminuir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida nesses pacientes. Como a TARV e as complicações da infecção do vírus HIV estão envolvidas no desenvolvimento de doença renal, o monitoramento da função renal se torna cada vez mais importante, principalmente em indivíduos que são portadores de fatores de risco associados à DRC como já discutido.

Devemos destacar também que a creatinina é um biomarcador pouco sensível e muito específico para doença renal e, que, só em estágios avançados se torna expressiva, alternativamente podemos utilizar a estimativa da taxa de filtração glomerular pela depuração da creatinina, através do uso de fórmulas como MDRD, CG e CKD-epi, que são métodos não invasivos, práticos para o uso na rotina clínica e possuem uma boa correlação com a gravidade da doença renal.

A identificação dos fatores envolvidos na alteração da função renal foi o foco desse trabalho, que terá continuidade em estudos futuros, até que sua utilidade esteja presente como rotina, na prática clínica desses pacientes.

## **ANEXOS**



## **Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

**Nome do Estudo:** Avaliação da Função Renal de Pacientes em Terapia Anti-Retroviral no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

**Instituição:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Pesquisadora Responsável:** Prf. Dr. Eduardo Sprinz

Telefone para contato com Dr. Eduardo Sprinz: (51) 21018045.

Telefone para contato com Andréia Magalhães de Menezes: (51) 92453964.

Telefone do CEP/ HCPA: (51) 21018304

#### **1. OBJETIVO DESTE ESTUDO**

A finalidade deste estudo é avaliar a função renal dos pacientes que fazem uso de medicamentos anti-retrovirais, do ambulatório do serviço de medicina Interna na Unidade de Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre antes e após treinamento sobre medicamentos antiretrovirais.

#### **2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS**

O (A) senhor (a) responderá perguntas que fazem parte de um questionário utilizado para: verificar suas condições clínico-laboratoriais, tais como: peso, idade, tempo de terapia com medicamentos anti-retrovirais, quais os medicamentos anti-retrovirais que utiliza na sua terapia. Informações laboratoriais serão retiradas dos prontuários médicos e banco de dados, tais como: níveis séricos de creatinina e tensão arterial, diabetes, histórico clínico.

### **3. AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO PRONTUÁRIOS MÉDICOS E BANCOS DE DADOS**

Solicitamos ao senhor (a) autorização para a utilização do seu prontuário médico e ou informações do banco de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; as informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

### **4. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

Não haverá riscos por ser tratar de um estudo que não abrange nenhum procedimento de risco. Existe o desconforto de responder o questionário. Sua participação é voluntária. Se concordar, poderemos iniciar a aplicação TCLE e o questionário, caso não queira participar, o seu tratamento não terá qualquer tipo de modificação, continuará da mesma maneira.

### **5. DIREITO DE DESISTÊNCIA**

O (A) senhor (a) poderá encerrar a participação em qualquer fase do estudo, sem que sofra qualquer penalidade como consequência desse ato.

### **6. CONFIDENCIALIDADE**

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando-se o completo anonimato dos participantes.



## 7. CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter lido – ou me foi lido - as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Voluntariamente concordo em participar do estudo Avaliação da Função Renal de Pacientes em Terapia Anti-Retroviral no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora Andréia Magalhães de Menezes sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Local e data:

\_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do sujeito:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do pesquisador:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_