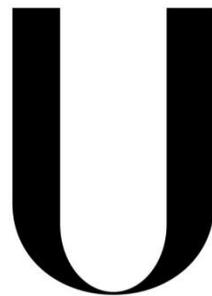


Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Estudo dos efeitos da terapêutica antirretroviral na função renal e sua relação no desenvolvimento de insuficiência renal em doentes com infecção por vírus da imunodeficiência humana.

Ana Maria Torres Simões

Orientadora: Prof.^a Doutora Emília de Jesus da Encarnação Valadas

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas Emergentes

2015

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 18/04/2017.

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.



Having been born with HIV, I have always lived with the virus.
Today it represents taking a couple of pills two times each day...
and it doesn't have to be anything more than that.

Alejandro, Argentina

PREFÁCIO

Sou Farmacêutica de profissão e Microbiologista de coração e por tal procurei consolidar e aprofundar os meus conhecimentos na vasta área da Microbiologia Clínica inscrevendo-me no Mestrado de Doenças Infecciosas Emergentes. Decorrido o longo tempo entre o início do período curricular e termo da parte prática, concluo que foi uma experiência enriquecedora que me fez crescer académica e profissionalmente mas sobretudo em humanidade.

Foi uma fase da minha vida difícil pois foram muitos os obstáculos que tive de ultrapassar para concluir o caminho que iniciei. Não desisti! Não só pelo enorme apoio e incentivo que tive, mas também porque nunca quis que tal palavra – desistir – fizesse parte do léxico da minha vida.

Agradeço à Sra. Professora Doutora Emília Valadas por me ter confiado este estudo e pela sua infinita paciência... Uma palavra especial ao Sr. Eng. José Marques, pela preciosa ajuda.

Por fim, mas sempre em primeiro, aos meus pais e irmã: pelo apoio e incentivo, o exemplo de perseverança e... *the warmth of your unconditional love*. “Gratitude can transform common days into thanksgivings, turn routine jobs into joy, and change ordinary opportunities into blessings.” — William Arthur Ward.

RESUMO

A introdução na prática clínica de fármacos antivirais cada vez mais potentes e eficazes, como sucede no tratamento da infecção por vírus da imunodeficiência humana, tem conduzido ao aumento da incidência de nefrotoxicidade relacionada com estes fármacos.

Material e métodos: No presente estudo retrospectivo foram analisados os processos clínicos de indivíduos adultos com infecção crónica por VIH-1 e seguidos em consulta no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, entre 1985 até 2012, de modo a abranger o período pré-HAART (*highly active antiretroviral therapy*) e HAART e sem diagnóstico prévio de insuficiência renal. O objectivo do estudo foi o de caracterizar a função renal desta população e analisar os factores de risco nos doentes a fazer terapêutica antirretroviral, particularmente, antes e após a introdução de tenofovir disoproxil fumarato (TDF), utilizando os marcadores ureia, creatinina, cistatina C e a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG).

Resultados: Foram analisados 89 processos clínicos, dos quais 70 eram do género masculino, com média de idades total a variar entre os 28,90 anos e os 83,30 anos, sendo que apenas sete doentes eram de raça negra. A principal via de transmissão foi a sexual (n=66) seguida pela partilha de materiais usados na administração endovenosa de drogas (n=11). O tempo de infecção, à data da consulta do processo clínico, variou entre os 6,90 anos e os 27,00 anos, sendo o tempo médio $18,10 \pm 4,84$ anos. A taxa de filtração glomerular estimada revelou que, antes e após a toma de TDF, a maioria dos doentes apresentou valores dentro da normalidade: 93,2% antes da toma de TDF e 93,1% após a inclusão deste fármaco no esquema terapêutico, obtendo-se resultados idênticos do doseamento da cistatina C.

Conclusões: Não se obteve evidência estatística de que a taxa de filtração glomerular estimada fosse afectada pelo género, peso, raça ou via de transmissão da infecção, bem como com o tempo de diagnóstico e número de comorbilidades associadas, estando os doentes medicados ou não com TDF. Como esperado, a eTFG apresentou correlação estatisticamente significativa com a idade dos doentes. Após a toma do fármaco TDF, verificou-se um incremento nos valores de linfócitos T CD4⁺ e uma diminuição significativa da carga viral. O TDF mostrou-se ser um fármaco com perfil renal seguro.

Palavras-chave: vírus da imunodeficiência, terapêutica antirretroviral, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), função renal, taxa de filtração glomerular estimada.

ABSTRACT

The introduction into clinical practice of increasingly powerful and effective antivirals, as in the treatment of the infection by the human immunodeficiency virus has led to an increased incidence of nephrotoxicity associated to these drugs.

Material and methods: Retrospective study where medical records of HIV infected adults followed up at the Infectious Diseases Department, at Santa Maria Hospital, were retrieved, from 1985 until 2012, to cover the pre-HAART and HAART periods, without previous diagnosis of renal failure, in according to clinical records. The aim of the study was to characterize renal function and analyze risk factors in these patients receiving antiretroviral therapy, particularly before and after the introduction of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) using the markers urea, creatinine, cystatin C and the estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Results: 89 medical records were analysed, 70 of which were male, with a total age average varying between 28,90 years old and 83,30 years old, being only seven patients black. The main form of transmission was sexual (n = 66) followed by the sharing of materials used in intravenous administration of drugs (n = 11). The time of infection, up to the medical records analysis, ranged between 6,90 years and 27,00 years, with an average of $18,10 \pm 4,84$ years. The estimated glomerular filtration rate showed that, before and after taking TDF, most patients showed values within the normal range: 93,2% before taking TDF and 93,1% after the inclusion of this drug in the regimen, yielding identical results of the measurement of cystatin C.

Conclusions: No statistical evidence that the estimated glomerular filtration rate was affected by gender, weight, race and course of infection transmission, was achieved, as well as with the time of diagnosis and the number of associated comorbidities, being

patients medicated with or without TDF. As expected, the eGFR showed a statistically significant correlation with the age of the patients. After taking TDF, there was an increase in CD4⁺ T cell values and a significant decrease in viral load. TDF also demonstrated a renal safety profile.

Key words: immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), renal function, estimated glomerular filtration rate.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação do genoma de VIH-1.	19
Figura 2 - Ciclo de replicação de VIH.	20
Figura 3 - História natural da infecção por VIH.	22
Figura 4 - Distribuição geográfica dos principais subtipos VIH-1 e CRF.	26
Figura 5 - Ciclo de vida de VIH mostrando o local de acção de diferentes classes de fármacos antirretrovirais.	33
Figura 6 - Algoritmo para rastreio da doença renal crónica em infectados por VIH.	50
Figura 7 - Via de transporte de tenofovir para o interior da célula tubular proximal.	59
Figura 8 - Características sociodemográficas da amostra: género, grupo etário e raça.	67
Figura 9 - Parâmetro laboratorial – Creatinina sérica - doseamento antes e após a toma de TDF.	73
Figura 10 - Parâmetro laboratorial – Taxa de filtração glomerular estimada – cálculo antes e após a toma de TDF.	75

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Indicações para o início da terapêutica antirretroviral em indivíduos com infecção crónica por VIH.	31
Quadro 2 - Sumário dos regimes terapêuticos de 1ª linha de antirretrovirais para adultos, adolescentes, grávidas e lactantes.	41
Quadro 3 - Sumário dos regimes terapêuticos de 2ª linha de antirretrovirais para adultos, adolescentes, grávidas e lactantes.	42
Quadro 4 - Espectro de doenças renais em indivíduos VIH positivos.	45
Quadro 5 - Factores de risco para nefrotoxicidade pelos fármacos antivirais.	59
Quadro 6 - Unidades convencionais e valores de referência dos resultados laboratoriais estudados.	64
Quadro 7 - Características sociodemográficas da amostra constituída por 89 indivíduos adultos infectados por VIH-1.	68
Quadro 8 - Características demográficas, clínicas e terapêuticas da amostra estudada.	71
Quadro 9 - Parâmetros laboratoriais antes e após a toma de TDF.	74
Quadro 10 - Dados referentes à cistatina C para os doentes medicados e não medicados com TDF.	76
Quadro 11 - Comparação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função do género.	77
Quadro 12 - Correlação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) com a idade e com o peso dos doentes.	77
Quadro 13 - Comparação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função da raça.	78

- Quadro 14** - Comparação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função da via de transmissão. 79
- Quadro 15** - Correlação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) com o tempo de doença, o número de doenças associadas e o tempo de tratamento com TDF. 79
- Quadro 16** - Comparação da taxa de filtração glomerular (eTFG) em função do tratamento com o TDF e com o indinavir e posteriormente TDF. 80
- Quadro 17** - Correlação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função das variáveis ureia, creatinina, linfócitos T CD4⁺ e cistatina C (1^a e 2^a avaliações). 81
- Quadro 18** - Regressão da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função das variáveis género, idade, raça, creatinina, linfócitos T CD4⁺ e carga viral. 83
- Quadro 19** – Comparação da eTFG em função do tratamento com TDF e do tempo. 84

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC - lamivudina

ABC - abacavir

ADN – ácido desoxirribonucleico

ANITR – análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa

ANNITR – análogo não-nucleósido inibidor da transcriptase reversa

ANtITR – análogo nucleótido inibidor da transcriptase reversa

ARN – ácido ribonucleico

ARV - antirretrovirais

ATV - atazanavir

AZT - zidovudina

CCR5 – C-C receptor quimiocina tipo 5

CD4/CD8 – *clusters of differentiation 4/8*

CDC – *Centers for disease control and prevention*

CKD-EPI – *chronic kidney disease epidemiology consortium*

CRF – *circulating recombinant forms*

CXCR4 – C-X-C receptor quimiocina tipo 4

d4T - estavudina

ddI - didanosina

DRV - darunavir

DTG - dolutegravir

EFV - efavirenz

eGFR – *estimated glomerular filtration rate*

eTFG – taxa de filtração glomerular estimada

ETR - etravirina

EVG – elvitegravir

FTC - emtricitabina

HAART – *highly active antiretroviral therapy*

HIVAN – *human immunodeficiency virus associated nephropathy*

IDV – indinavir

IE – inibidor de entrada

IIN – inibidor da integrase

IP – inibidor da protease

IRA – insuficiência renal aguda

IRC – insuficiência renal crônica

LPV - lopinavir

MDRD – *modification of diet in renal disease*

MVC - maraviroc

NFV - nelfinavir

NVP - nevirapina

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAL - raltegravir

RPV - rilpivirina

RTV - ritonavir

SQV - saquinavir

T20 - enfuvirtida

TARVc – terapêutica antirretroviral combinada

TDF – tenofovir disoproxil fumarato

TR – transcriptase reversa

URF – *unique recombinant forms*

VIH – vírus da imunodeficiência humana

ÍNDICE

Índice de figuras	9
Índice de quadros	10
Lista de abreviaturas	12
1. Introdução	16
1.1 Síndrome da imunodeficiência adquirida	16
1.2 Biologia de VIH	18
1.3 Imunopatogénese e reposta imunitária	21
1.4 Diversidade genética e epidemiologia molecular de VIH	23
1.5 A distribuição geográfica de VIH	25
1.6 Infecção por VIH em Portugal e no resto do Mundo	25
1.7 Terapêutica antirretroviral	28
1.8 A terapêutica antirretroviral e a função renal	42
2. Objectivos do estudo	61
3. Materiais e métodos	62
4. Apresentação e análise dos dados e resultados	66
5. Discussão	85
1) Determinação da função renal e análise dos factores de risco em indivíduos infectados por VIH.	86
2) Estudo retrospectivo da função renal, utilizando os marcadores: ureia, creatinina, cistatina C e taxa de filtração glomerular.	97
6. Conclusão	103
7. Bibliografia	105

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndrome da imunodeficiência adquirida

A síndrome da imunodeficiência adquirida (sida) foi descrita, pela primeira vez, em 1981, nos Estados Unidos da América (EUA). Foi identificada em indivíduos jovens previamente saudáveis, homossexuais do género masculino, que apresentavam pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ou sarcoma de Kaposi (1,2), um cancro muito raro, da pele ou dos órgãos profundos, descrito, esporadicamente, em indivíduos idosos e de evolução arrastada ou mais agressivos, descritos em África. A partir de 1982, passou a ser diagnosticado em indivíduos que não eram homossexuais, nomeadamente, toxicod dependentes de heroína, haitianos, hemofílicos, receptores de transfusões sanguíneas e crianças nascidas de mães com sida. O denominador comum em todos estes casos era a profunda perturbação da imunidade. Hoje, parece claro que a história da sida possa remontar às décadas de 1930-1950, com a descrição de resultados de autópsias de trabalhadores envolvidos na construção da linha de caminhos-de-ferro de Brazzaville para a Ponta-Negra, na República do Congo (3).

A sida é causada por dois vírus que apresentam uma estrutura genética ligeiramente diferente um do outro, partilhando apenas 40-50% de homologia genética: vírus da imunodeficiência 1 e 2 (VIH-1 e VIH-2). As infecções por VIH-1 e por VIH-2 diferem, quer pelo ciclo biológico e, conseqüentemente, pela evolução da infecção, desde a fase aguda até à fase sintomática ou sida, quer pela distribuição geográfica do agente etiológico. Estes vírus são, do ponto de vista genético, muito semelhantes a vírus isolados em macacos africanos, designados por vírus da imunodeficiência dos símios

(VIS), um grupo de vírus distribuídos por várias espécies de macacos, gorilas e chimpanzés.

VIH-1 é aparentado com VIS isolados de chimpanzés (VIScpz) e gorilas (VISgor) (4). Admite-se que o progenitor de VIH-1 passou dos chimpanzés e gorilas para caçadores, em regiões remotas da floresta africana, por via sanguínea, o que deve ter ocorrido no início do século passado. Tem-se especulado que o vírus se tenha propagado entre humanos ao longo do rio Congo para o Zaire (actual República Democrática do Congo), onde foi identificada a estada do primeiro caso documentado de infecção por VIH-1 no Homem, em 1959. VIH-1 provocou uma verdadeira pandemia, espalhada por todos os continentes, pois em 1982, pouco tempo depois dos primeiros casos descritos nos EUA, foi reportado na Europa, com características epidemiológicas, imunitárias e clínicas idênticas, constituindo-se como tal, uma pandemia (3).

VIH-2 faz parte da linhagem de VISmac/sm, que infectam os macacos do género *Macaca spp* e da espécie *Cercocebusatys (sooty mangabey)*, e foi, pela primeira vez, descrito no Senegal, África Ocidental, em 1985. No entanto, em amostras de sangue, colhidas entre 1966 e 1977, reconhece-se que VIH-2 já circulava em países da África Ocidental, pelo menos desde esta altura. O epicentro deste vírus é a África Ocidental e as maiores taxas de infecção, na população em geral, foram encontradas na Guiné-Bissau mas também em países circundantes e alguns países europeus onde se inclui Portugal, França e Espanha (3,4).

As epidemias por VIH-1 e VIH-2 são o resultado de transmissões víricas cruzadas do macaco para o Homem, representando, assim, infecções zoonóticas (5).

1.2 Biologia de VIH

Estrutura genómica de VIH

VIH é um vírus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e género dos Lentivirus caracterizado por um genoma de ARN de cadeia simples. O vírus é dependente da enzima transcriptase reversa para realizar a transcrição reversa de ARN em ADN que integrará o genoma da célula hospedeira como um provírus (6).

As partículas de VIH têm forma esférica, com cerca de 110 nm de diâmetro, sendo constituídas pelo núcleo (ou *core*), formado pelo genoma associado a proteínas básicas, a proteína matriz, a revestir o core e a contribuir para manter a integridade do virião (partícula vírica madura, infecciosa) e o invólucro, derivado da membrana hospedeira e possuindo espículas de glicoproteínas víricas. O genoma é formado por duas moléculas independentes de ARN, contendo três genes principais, *env*, *gag* e *pol* e seis genes reguladores ou acessórios, *tat*, *ver*, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpx* (só em VIH-2) ou *vpu* (em VIH-1) e, nas extremidades da estrutura génica, as sequências repetitivas terminais longas (*long terminal repeats* - LTR), as quais controlam a iniciação e a transcrição do genoma, regulando a produção de viriões (7,8).

No genoma de VIH-1, o gene *gag* codifica para uma proteína precursora (p55) que, após clivagem, origina a proteína da cápside (p24) e as proteínas básicas associadas ao genoma (p9 e p6) e a proteína da matriz (p17); o gene *pol* codifica para uma proteína precursora (p68) que, cindida, leva à formação das enzimas: transcriptase reversa (p53), protéase (p11) e integrase (p34) e o gene *env*, que codifica para um polipéptido, precursor das glicoproteínas do invólucro, a gp160, que cindida por enzimas celulares dá lugar à glicoproteína externa gp120, e à glicoproteína transmembranar, gp41. No

caso do genoma de VIH-2, os pesos moleculares das proteínas, codificadas pelos diferentes genes, são um pouco diferentes (7,8).

Os genes *tat* e *rev* são genes essenciais, que codificam para proteínas reguladoras, que actuam na activação da transcrição e na regulação da expressão do ARN de polaridade positiva (ARNm) vírico (7). O gene *nef* intervém na replicação viral (7). Estes três genes participam no controlo precoce da expressão génica (7,8).

Os genes *vif*, *vpu* (em VIH-1) ou *vpx* (em VIH-2) e *vpr* são genes, que codificam para a síntese de proteínas acessórias, com funções de regulação tardia, sendo importantes na infecciosidade vírica e na eficiência da replicação de VIH (figura 1) (7,8).

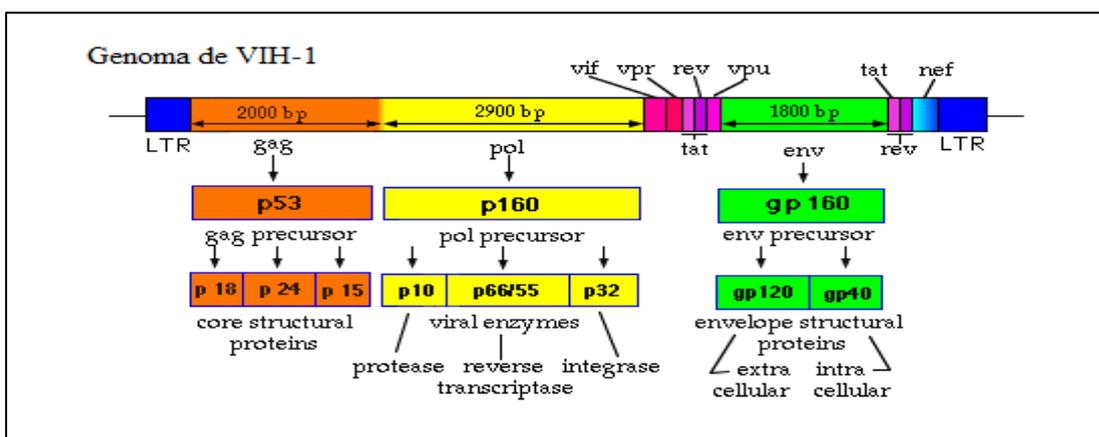


Figura 1 - Representação do genoma de VIH-1. Disponível em: <http://www.yale.edu/bio243/HIV/hivstructure.html> (acedido a 23/02/2014).

Ciclo biológico de VIH

O ciclo de replicação de VIH, tal como todos os lentivírus, pode ser dividido em duas fases, a fase inicial e a fase tardia. Cada uma delas é constituída por uma série sequencial de passos, nos quais estão envolvidas macromoléculas de origem viral e de origem celular (6).

Numa fase inicial há a ligação e fusão de VIH com a membrana celular da célula hospedeira. Ocorrendo num segundo passo a transcrição reversa onde a transcriptase

reversa do vírus transcreve o ARN viral de cadeia simples em ADN viral de cadeia dupla. A *integrase* promove a integração do ADN de VIH no ADN da própria célula hospedeira. O ADN de VIH incorporado passa a designar-se *provírus*. Durante a transcrição, a célula hospedeira é activada, o provírus contido no genoma da célula hospedeira é também transcrito pelo ARN polimerase, criando cópias do material genético de VIH (figura 2).

Tardiamente, ocorre a montagem. A reunião das proteínas de VIH com cópias de ARN genético leva à criação de uma nova partícula viral (6,7,8,9) e por último *budding* ou gemulação onde a nova partícula vírica sai da célula hospedeira por gemulação (6,7).

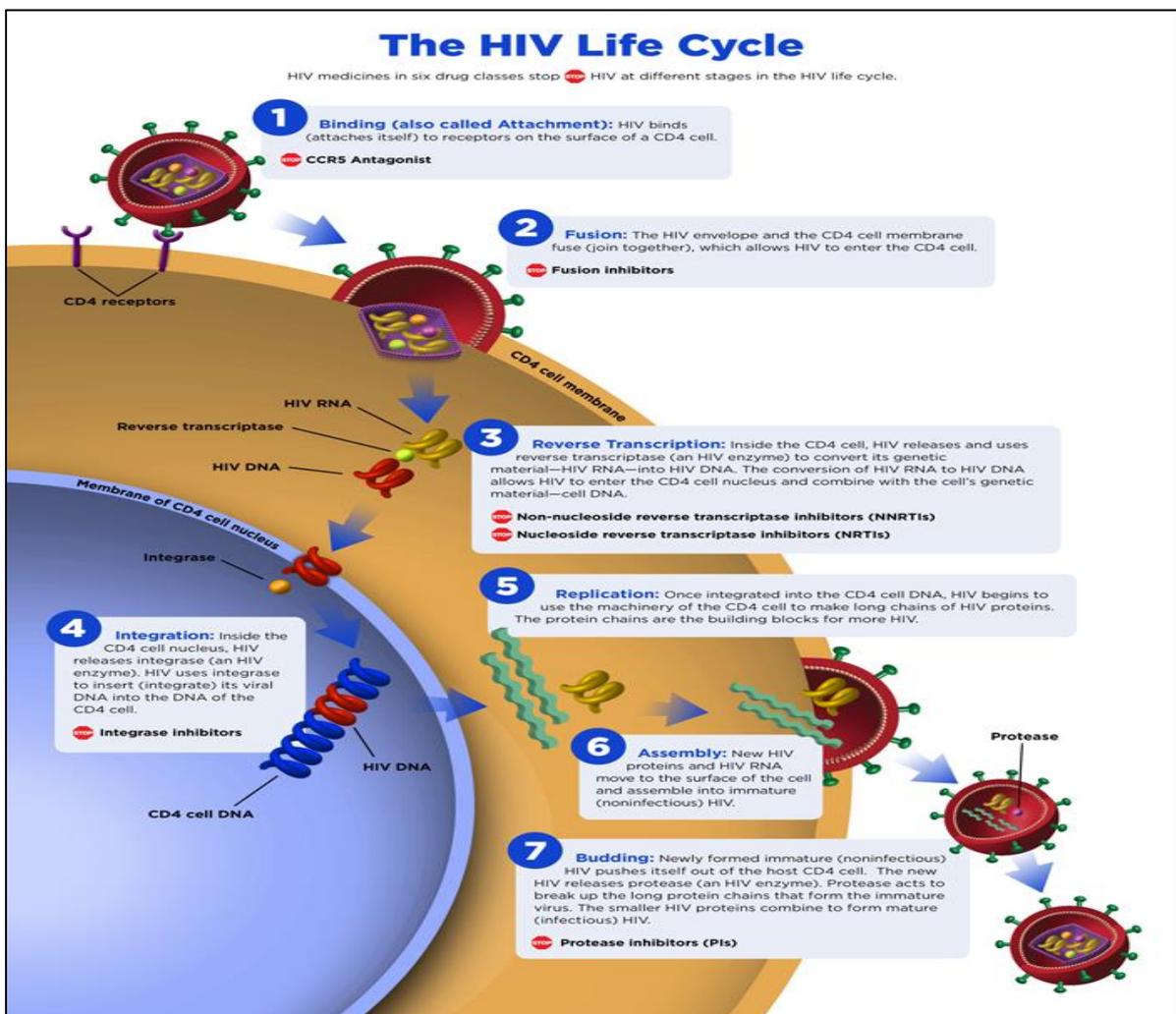


Figura 2 - Ciclo de replicação de VIH. Retirado de: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle> (acedido a 21/01/2017).

1.3 Imunopatogénese e reposta imunitária

Infeção primária e síndrome de infecção aguda

A infecção por VIH pode ser contraída por entrada do vírus no sangue circulante, directamente através de transfusão, injeção com seringas contaminadas em consumidores de drogas endovenosas ou transmissão materno-fetal. Nestes casos o vírus é, provavelmente, removido da circulação pelo sistema reticuloendotelial do baço, fígado e pulmões, ocorrendo infecção do tecido linfóide nestes órgãos, replicação de VIH e, conseqüentemente, viremia com disseminação da infecção (10). Alternativamente, a infecção pode ser contraída através da mucosa rectal e genital, por contactos homossexuais ou heterossexuais. Neste caso, parece ter papel determinante as células dendríticas, no local da exposição, captando os viriões e transportando-os para a região paracortical dos gânglios linfáticos de drenagem, onde o vírus contacta com as células T CD4⁺ activadas, através da interacção destas com as células dendríticas, permitindo, assim, a replicação vírica e a posterior disseminação da infecção (10).

Aproximadamente três a seis semanas após a exposição e a infecção primária por VIH, cerca de metade dos doentes apresentam síndrome clínica aguda, com manifestações semelhantes às da mononucleose infecciosa (febre, odinofagia e adenomegalias das cadeias cervicais), sendo também comuns astenia, artralgias e mialgias (6,10). Estas manifestações associam-se à subida da viremia e são acompanhadas por queda transitória dos níveis de células T CD4⁺, no sangue periférico, que, ocasionalmente, pode ser tão marcada que se associe ao aparecimento de infecções oportunistas (6,8,10). Além da descida do número absoluto de linfócitos T CD4⁺, observa-se diminuição das contagens de linfócitos T CD8⁺ e de linfócitos B (figura 3) (6,8,10).

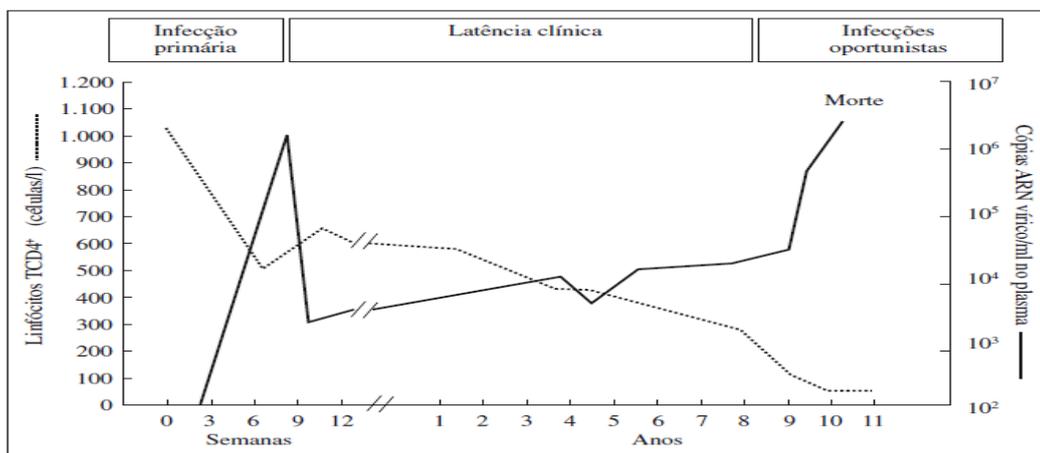


Figura 3 - História natural da infecção por VIH. Retirado de: Manual sobre SIDA. Imunopatogénese e resposta imunitária. AE de Sousa, R. Victorino 2ª ed. Permanyer Portugal.

As respostas específicas do sistema imunitário contra VIH surgem, precocemente, após a infecção primária e, embora sejam incapazes de impedir o estabelecimento da infecção crónica persistente, desempenham um papel fundamental no controle da replicação vírica e na redução da viremia (8,9,10).

Infecção crónica: período de latência clínica

Após a infecção aguda, inicia-se um período, em média de oito a dez anos, de infecção crónica assintomática, que se sabe hoje corresponder, apenas, a latência clínica, uma vez que a replicação viral persiste e se observa agravamento progressivo das alterações imunitárias. A imunodeficiência, associada a VIH, caracteriza-se por diminuição progressiva do número de linfócitos T CD4⁺ circulantes (8,10). O desenvolvimento de metodologias mais sensíveis, de quantificação da carga viral, veio mostrar que, em paralelo com a queda progressiva do número de linfócitos T CD4⁺, observa-se um aumento do número de cópias de ARN vírico, no sangue periférico (8,10).

Doença avançada: síndrome de imunodeficiência adquirida (sida)

A progressão da infecção leva ao risco crescente de aparecimento de infecções oportunistas. A depleção e as alterações funcionais dos linfócitos T CD4⁺ comprometem a resposta adequada do sistema imunitário e, assim, mesmo os microrganismos ubíquos de virulência limitada, como *Mycobacterium avium* ou *Pneumocystis jirovecii*, podem gerar patologia importante (8,10). A listagem das situações clínicas, definidoras da fase avançada de imunodeficiência, vulgarmente rotulada como sida é, periodicamente, revista pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos da América (EUA), e inclui numerosas infecções, bem como neoplasias, na sua maioria relacionadas com a reactivação de microrganismos oportunistas, como certos linfomas (vírus de Epstein-Barr), carcinoma do colo do útero (papilomavírus) e sarcoma de Kaposi (herpesvírus) (8,10). Por outro lado inclui, também, como critério definidor de sida, contagem de linfócitos T CD4⁺ igual ou inferior a 200/mm³, que se sabe traduzir risco acrescido de infecções oportunistas, e a síndrome consumptiva crónica, que se pensa estar relacionado com os múltiplos distúrbios imuno-endócrinos, que se associam à doença avançada (8,10).

1.4 Diversidade genética e epidemiologia molecular de VIH

VIH é caracterizado por elevada diversidade genética, devido à progressiva acumulação de mutações (substituições, deleções e inserções) que ocorrem durante o processo de síntese de ADN viral pela transcrição reversa, pois a enzima transcriptase reversa viral não possui a capacidade de *proofreading* do ADN e ainda, devido à recombinação entre vírus que infectam uma mesma célula (9). Esta elevada diversidade permite ao vírus escapar ao sistema imunitário humano e desenvolver variantes resistentes aos fármacos

antivirais (10,11,12) e influencia aspectos da sua biologia, tais como infecciosidade, transmissibilidade e imunogenicidade. As sequências derivadas destas estirpes de VIH-1 são, actualmente, classificadas com base nas suas relações filogenéticas em grupos, subtipos e subsubtipos (12). Assim, na análise dos genes *env*, *gag* e *pol*, a partir de isolados virais com diferentes origens geográficas, constata-se existirem quatro grupos diferentes, correspondendo a linhagens distintas de VIH-1:

1. um grupo principal, denominado M (*major*), que inclui os vírus dominantes na pandemia da infecção VIH/SIDA (4);
2. um grupo divergente denominado O (*outlier*) (4);
3. um grupo denominado N (não-M e não-O ou *new*) (4,12);
4. um grupo recentemente identificado para o qual foi proposta a denominação P (4,12).

A análise filogenética das sequências das diferentes estirpes mostra que o grupo M, o mais prevalente a nível mundial, pode ser subdividido em subtipos, geneticamente equidistantes, compreendendo, à luz dos conhecimentos actuais, nove subtipos: A, B, C, D, F, G, H, J e K (12,13). São linhagens distintas, formando quatro agrupamentos, as existentes dentro do subtipo A (subsubtipos A1, A2, A3 e A4) e dois agrupamentos dentro do subtipo F (subsubtipos F1 e F2), que divergem no gene *env* (12,13).

A infecção da mesma célula por dois ou mais vírus diferentes (subtipos, recombinantes ou grupos) leva à produção de vírus recombinantes de primeira ou segunda geração, durante o processo de transcrição reversa. VIH recombinantes, resultantes de fenómenos de recombinação genética e que dão origem a novos focos epidémicos, são designados *circulating recombinant forms* (CRF), representando estirpes que contribuem para a pandemia em causa, ou *unique recombinant forms* (URF), quando foram isolados de um único indivíduo. As CRF e URF são designadas por números, que identificam a ordem

de descoberta, e pelas letras correspondentes aos subtipos, ou recombinantes ou grupos que as constituem (13,12).

1.5 A distribuição geográfica de VIH

A maior parte das infecções a nível mundial, são causadas pelos subtipos A, B e C, com o último subtipo a ser responsável por cerca de 50% das infecções, a nível global (8,14,15). O subtipo B, embora seja apenas responsável por cerca de 12% das infecções, a nível global, é o mais prevalente no Mundo ocidental (Europa Ocidental, Américas, Japão e Austrália) e é, ainda, comum nalguns países do Sudeste Asiático, Norte de África e Médio Oriente (8,14,15). Os subtipos não-B predominam no resto do mundo. O subtipo C prevalece nos países responsáveis por mais de 80% das infecções por VIH-1, como a África do Sul, Moçambique e Índia, sendo ainda comum no Brasil (8,14,15). O subtipo A é predominante na Europa de Leste, Centro e Oeste de África e no norte da Ásia (figura 4).

O grupo O, originalmente isolado nos Camarões, é endémico neste País e nos países vizinhos da África Central, onde representa uma pequena percentagem das infecções por VIH-1. Estes vírus foram já detectados nos Estados Unidos, Canadá, Espanha, Noruega, Alemanha e França (figura 4) (8,14,15).



Figura 4 – Distribuição geográfica dos principais subtipos VIH-1 e CRF. Retirado de: Medscape multispecialty. *Drug Resistance. Differ. Among HIV Types Subtypes. Classif. Glob. Distrib. HIV.* http://www.medscape.org/viewarticle/583361_2 (acedido a 19/01/2016).

1.6 Infecção por VIH em Portugal e no resto do Mundo

Até ao final do ano de 2015, 36,7 milhões de pessoas, em todo o mundo, eram portadoras do vírus (16), subindo de 33,3 milhões em 2010, consequência das novas infecções, o aumento da esperança de vida dos infectados e aumento da população mundial. Estima-se que 0,8% dos adultos com idade compreendida entre 15 – 49 anos estão infectados, apesar de a epidemia variar consideravelmente entre países e regiões do globo (17). Aproximadamente 1,1 milhão de pessoas pereceram com sida em 2015, um decréscimo de 45% desde o pico em 2005. A diminuição do número de mortes deve-se, maioritariamente, à terapêutica antirretroviral.

A África sub-sariana continua a ser a região mais afectada com, aproximadamente, 70% das pessoas infectadas com o vírus mundialmente (17). A seguir à África sub-sariana, as regiões mais afectadas são as Caraíbas, a Europa Ocidental e Ásia Central (17).

O primeiro caso de sida diagnosticado em Portugal ocorreu em 1983 (16,18). Encontram-se notificados em Portugal 54297 casos de infeção por VIH, dos quais

21177 em estadio sida, com diagnóstico entre 1983 e 2015 e a análise das tendências temporais revela que as taxas de novos diagnósticos de infeção por VIH e de sida decrescem progressivamente desde 2008. Entre 2005 e 2014 observou-se uma redução de 50,0% no número de novos casos de infeção por VIH e de 69,3% em novos casos de sida. Ainda no mesmo período, verificou-se uma redução de 66,6% no número de novos casos que se apresentaram em estadio sida à data do diagnóstico de infeção. Não obstante esta tendência decrescente, Portugal tem apresentado as mais elevadas taxas de novos casos de infeção VIH e sida da Europa ocidental (16).

No nosso País as taxas de incidência são das mais elevadas da zona ocidental da Região Europeia (Organização Mundial da Saúde [OMS]), quer para os casos de sida, como para os novos casos de infeção por vírus da imunodeficiência humana (18). A análise dos casos registados na base de dados nacional da vigilância epidemiológica da infeção por VIH e sida e notificados até 30 de Junho de 2016, revela que durante o ano 2015 foram diagnosticados em Portugal 990 novos casos de infeção por VIH, correspondendo a uma taxa de 9,6 novos casos por 105 habitantes, não ajustada para o atraso da notificação. A maioria dos diagnósticos (99,9%) ocorreu em indivíduos com 15 ou mais anos de idade e foram diagnosticados 2,7 casos em homens por cada caso identificado em mulheres. A mediana das idades à data do diagnóstico foi de 39,0 anos e 25,5% dos novos casos foram diagnosticados em indivíduos com idades ≥ 50 anos (16). Contudo, os casos em homens que têm relações sexuais com homens (HSH) apresentaram uma idade mediana mais baixa (31,0 anos) e correspondem a 69,7% dos casos diagnosticados em indivíduos de idade inferior a 30 anos. À data da notificação a residência (NUTS II) de 49,3% dos indivíduos situava-se na Área Metropolitana de Lisboa (17,3 novos casos/105 habitantes) e, embora os novos casos com residência na região Norte (19,9%) correspondam à segunda maior proporção, é a região do Algarve

que apresenta a segunda taxa mais elevada de diagnósticos (12,4 novos casos/105 habitantes). A maioria dos novos casos ocorreu em indivíduos naturais de Portugal (72,0%) e 96,4% das novas infecções eram causadas por VIH do tipo 1 (16). Manteve-se o predomínio de casos de transmissão heterossexual verificado nos anos anteriores, no entanto, os casos em HSH corresponderam a 40,5% dos casos em que há informação disponível sobre o modo de transmissão e constituíram, pela primeira vez desde 1984, a maioria dos novos diagnósticos em homens (53,8%). As características clínicas dos novos casos de infecção indicam que a maioria era assintomática (70,6%) e que em 15,0% dos casos houve um diagnóstico concomitante de sida (16). De acordo com os valores de CD4 da primeira avaliação clínica, disponíveis em 79,3% dos casos, 49,0% apresentaram-se tardiamente ($CD4 < 350$ células/mm³) e 30,0% com doença avançada ($CD4 < 200$ células/mm³). Durante o ano 2015 foram também diagnosticados 238 novos casos de sida em indivíduos com idade ≥ 15 anos (2,3 casos/105 habitantes). A idade mediana nos casos de sida foi de 45,0 anos, a maioria dos novos casos ocorreu em heterossexuais, a pneumonia por *Pneumocystis* foi a doença definidora de sida mais frequentemente referida no total dos casos e nos casos de transmissão sexual e a tuberculose pulmonar foi diagnosticada mais vezes em toxicodependentes (16).

As tendências temporais da epidemia da infecção por VIH/sida e o seu padrão epidemiológico são cada vez mais influenciados pelas alterações de aspectos comportamentais e sociais, designadamente a redução do risco de transmissão da infecção, em utilizadores de drogas injectáveis, originando um menor número de novos casos diagnosticados anualmente ou o aumento do número de novos casos de infecção por VIH, atribuído à transmissão heterossexual, entre as mulheres com idade superior a 55 anos e homens com mais de 65 anos (16,18).

1.7 Terapêutica antirretroviral

Em Março de 1987, zidovudina (AZT) foi o primeiro fármaco antirretroviral aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da infecção por VIH (19). Desde 1991 muitos fármacos têm sido desenvolvidos e aprovados, caindo em cinco categorias, dependendo da proteína viral alvo. Actualmente, segue-se um esquema terapêutico baseado na combinação de vários fármacos, designado por HAART (acrónimo anglo-saxónico para *highly active antiretroviral therapy*). Este esquema terapêutico baseia-se na combinação de dois análogos núcleos(t)idos inibidores da transcriptase reversa (ANITR / ANtITR) e um análogo não-nucleósido inibidor da transcriptase reversa (ANNITR) ou um inibidor da protease (IP) (19). Devido ao seu elevado custo, duas classes de antirretrovirais (inibidores de entrada (IE) e inibidores da integrase (IIN)), são utilizados como terapêutica de salvamento em casos de múltiplas resistências às outras classes de fármacos (19), embora nas recomendações terapêuticas mais recentes já surjam esquemas com estes fármacos (20,21).

A erradicação da infecção por VIH não é conseguida com os regimes terapêuticos de antirretrovirais (ARV) disponíveis, mesmo quando há supressão da carga viral (20,21). Este facto deve-se principalmente ao *pool* de linfócitos TCD4⁺ infectados, gerados durante as fases iniciais da infecção (infecção aguda) e que persistem apesar da supressão prolongada da viremia (20,21). Assim, os objectivos para o começo da terapêutica antirretroviral são:

- reduzir a morbilidade e mortalidade associadas a VIH;
- preservar o estado de saúde, a autonomia e a qualidade de vida dos doentes;
- restaurar e preservar a função imunológica;
- suprimir a carga viral plasmática e manter esta supressão;

- prevenir a transmissão de VIH (20).

O início da TARV deve ser individualizado e a decisão sustentada através dos seguintes elementos: do ponto de vista clínico, há que verificar qual o estadio em que o doente se encontra, se existem sinais ou sintomas de infecção aguda por VIH ou evidência de doença associada ou critérios de sida. Dos parâmetros imunitários, é importante a contagem de linfócitos T CD4⁺. O parâmetro vírico é determinado pela quantificação do ARN vírico e terá que ser avaliado, pelo menos, em duas determinações, no sentido de se excluir, à partida situações que possam falsear os valores desta determinação (a carga viral pode estar aumentada nos casos de vacinações recentes e no decurso de infecções intercorrentes). O último parâmetro a analisar é a capacidade de adesão a um futuro esquema terapêutico. A não adesão à terapêutica é um dos factores mais importantes para o insucesso da resposta ao tratamento e, também, para o aparecimento rápido de resistências, que irão comprometer os futuros esquemas terapêuticos. Ao doente, deve ser dado a noção da necessidade do rigor, quanto ao cumprimento da terapêutica, dos respectivos benefícios e, por outro lado, deve ser informado das reacções adversas associadas aos ARVs, bem como dos transtornos que aquela terapêutica possa provocar na sua vida diária (7,20,21).

Até 2015, recomendava-se tratar os indivíduos infectados apenas em algumas situações particulares (quadro 1) e, de uma forma geral, os que apresentavam contagem de linfócitos T CD4 <350/mm³.

Quadro 1 - Indicações para o início da terapêutica antirretroviral em indivíduos com infecção crónica por VIH. Adaptado de: Manual sobre sida. Antunes F, editor. 4ª ed. Permanyer Portugal; 2011.

Categoria clínica	T CD4⁺	ARN-VIH	Recomendações
Sintomático (sida, outros sintomas)	Sem valor	Sem valor	Tratar de imediato
Assintomático	<200/mm ³	Sem valor	Tratar de imediato
Assintomático	201-350/mm ³	Sem valor	Tratar
Assintomático	350-500/mm ³	>100.000	Tratar
		<100.000	Tratar se CD4 ⁺ ↓ 50-100 células/ano, idade >55 anos e co-infecção VHC ou VHB necessitando de tratamento, nefropatia associada a VIH ou outras doenças de órgão específico; gravidez, risco cardiovascular elevado e neoplasia não associada a sida.
Assintomático	>500/mm ³	>100.000	A maioria prefere não tratar, no entanto, monitorização frequente de T CD4 ⁺
	>500/mm ³	<100.000	Não tratar.
Doentes VIH com tuberculose activa	Sem valor	Sem valor	Tratar
Doentes co-infectados: VIH e VHB, com evidência de doença hepática crónica severa	Sem valor	Sem valor	Tratar
Grávidas e lactantes	Sem valor	Sem valor	Tratar
Casais VIH serodiscordantes	Sem valor	Sem valor	Tratar

No entanto, em 2015, a nível internacional e nacional (“Recomendações Portuguesas para o tratamento da infecção por VIH-1 e VIH-2 – 2015”) as recomendações para o tratamento foram alteradas, sugerindo a disponibilização da TARV a todas as pessoas infectadas por VIH, independentemente do valor da contagem de linfócitos T CD4⁺. Também a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou em Dezembro 2015 uma actualização das recomendações publicadas em 2013 *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what’s new*.

Em relação a VIH há vários compostos formalmente aprovados para uso clínico no tratamento da sida. Estes compostos devem ser usados em regimes de combinação para

obter o máximo benefício possível e diminuir o risco de desenvolvimento de resistências (22,23). Assim, estes fármacos podem actuar:

- À entrada da célula

- Os inibidores de entrada (IE): inibidores de junção à molécula TCD4⁺, inibidores dos co-receptores CCR5 e CXCR4 e os inibidores de fusão (figura 5) (24,25,26).

- Dentro da célula

- Inibidores da transcriptase reversa (TR): análogos nucleósidos (ANITR), análogos não nucleósidos (ANNITR) e análogos nucleótidos (ANtITR) (figura 5) (26,27,28);
- Inibidores da integrase (IIN) (figura 5) (26,28);
- Inibidores da protease (IP) (figura 5) (26,28).

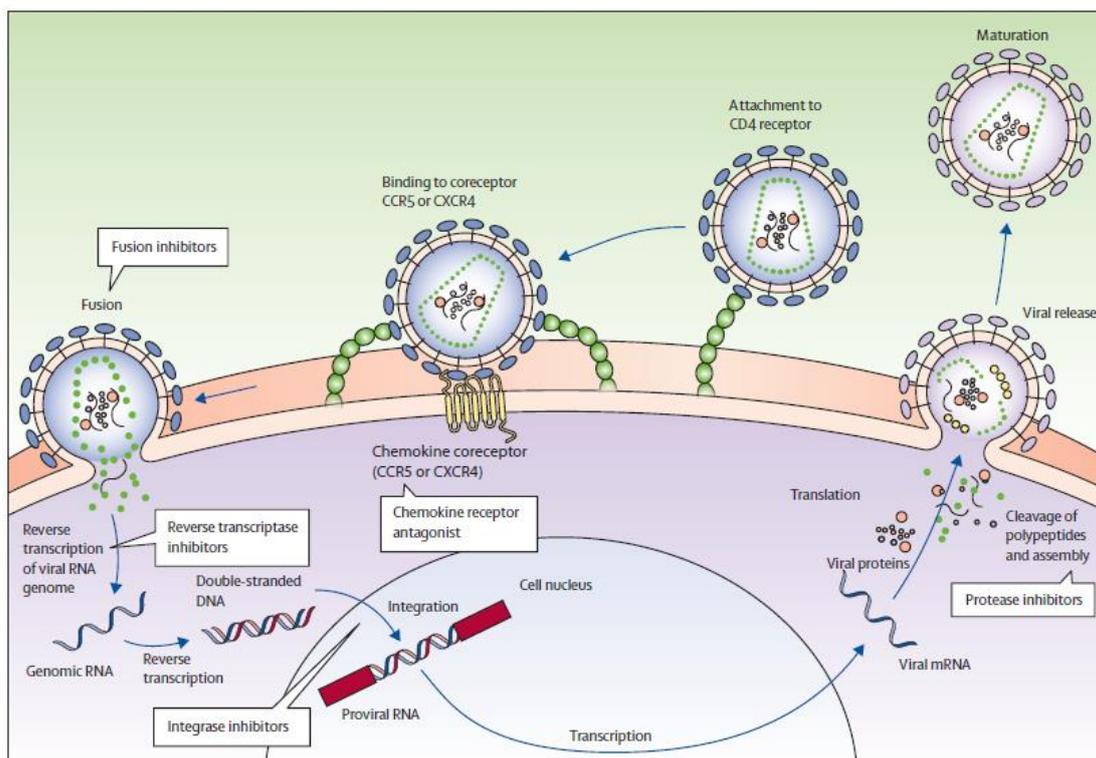


Figura 5 - Ciclo de vida de VIH mostrando o local de ação de diferentes classes de fármacos antirretrovirais. Retirado de: *HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention*. Maartens G, Celum C, Lewin SR. Lancet 2014.

Inibidores de entrada

A maioria dos fármacos antirretrovirais inibem diferentes enzimas vitais para o ciclo celular de VIH: transcriptase reversa, integrase e protease. Contudo, os inibidores de entrada têm como alvo fases anteriores à libertação do conteúdo viral no citoplasma das células do hospedeiro. Actualmente estão disponíveis apenas dois inibidores de entrada:

Maraviroc (MVC), Enfuvirtida (T20)

A entrada de VIH nas células alvo é mediada pela proteína do envelope (Env), que é composta por duas subunidades glicoproteicas: a proteína de superfície gp120 e a subunidade transmembranar gp41 (23,24). Três passos são necessários para a entrada do

vírus na célula do hospedeiro: junção, ligação aos co-receptores e fusão com a membrana celular, constituindo alvos terapêuticos (23).

Os inibidores de entrada são de três tipos, consoante o seu mecanismo de acção, isto é, inibidores de junção à molécula T CD4⁺, inibidores dos co-receptores CCR5 (Maraviroc) e CXCR4 e os inibidores de fusão (Enfuvirtida). O MVC só é eficaz em doentes que albergam populações virais com tropismo para o co-receptor CCR5 (23,25).

T20 é um polipéptido de 36 aminoácidos com homologia à região HR2 (*heptad repeat* 2) da glicoproteína viral gp41. Este fármaco interage com a região HR1 de gp41 e como consequência desta interacção, é impedida a fusão da partícula viral com a membrana celular. MVC interage com o co-receptor CCR5 para entrar na célula hospedeira. Inibe a ligação de gp120 a CCR5 pela alteração da sua conformação de tal forma que gp120 deixa de reconhecer o co-receptor (25).

As reacções adversas mais frequentes do MVC foram a astenia, as cefaleias, as tonturas, as náuseas e a hipotensão postural. As reacções adversas atribuíveis a T20 são sobretudo locais (29).

Inibidores da transcriptase reversa

Desde a identificação de VIH em 1983, como o agente etiológico de sida, a transcriptase reversa (TR) de VIH tem sido um dos principais alvos dos fármacos antirretrovirais desenvolvidos para o tratamento da infecção por este vírus. A TR de VIH é um ADN polimerase ARN-dependente heterodimerico que contém duas subunidades: a unidade catalítica p66 e a unidade estrutural p51. Os ANITR competem com os 2'-desoxinucleosidos trifosfato normais enquanto que os ANNITR, alostéricos, são inibidores não competitivos da TR (23).

Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ANITR).

Zidovudina (AZT), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC),
Abacavir (ABC), Emtricitabina (FTC)

Estes fármacos são análogos sintéticos de nucleósidos naturais que são incorporados numa cadeia de ADN em formação. Por os ANITR não possuírem um grupo 3'-hidroxilo, os restantes nucleósidos serão incapazes de formar novas ligações fosfodiéster necessárias para estabilizar a dupla cadeia, cessando assim a replicação do ADN. São fármacos que actuam primordialmente como indutores da terminação da síntese de ADN, bloqueando o alongamento da cadeia de nucleótidos (23). Os ANITR são administrados como pró-drogas. Estes fármacos são convertidos na sua forma activa apenas após endocitose, que ocorre via difusão passiva, sendo depois convertidos no derivado trifosfato activo (23,26).

Uma vez que os ANITR inibem o ADN polimerase podem afectar também células normais. Estes fármacos mostram uma elevada afinidade para a TR de VIH e menor afinidade para a maioria dos ADN polimerases humanas, contudo, o ADN polimerase mitocondrial é significativamente inibido por estes fármacos. Inúmeros efeitos laterais podem ser atribuídos à disfunção mitocondrial por eles causada, incluindo polineuropatia, miopatia, cardiomiopatia, pancreatite, supressão medular e acidose láctica. Em doentes com insuficiência renal, as doses devem ser ajustadas. Os ANITR apresentam elevada resistência cruzada entre si (27).

A maioria dos ANITR é eliminada intacta na urina, implicando ajuste na dose em situações de insuficiência renal. De notar que o abacavir e a didanosina têm metabolização hepática importante, não necessitando de ajuste de dose na insuficiência renal (abacavir) ou requerendo apenas ligeiro ajuste (didanosina) (28).

A associação de emtricitabina com tenofovir não é recomendada na presença de taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30ml/min/1,73m² (30).

Análogos nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (ANtITR).

Tenofovir (TDF)

O tenofovir é o único fármaco desta classe aprovado para o tratamento da infecção por VIH. Está disponível sob a forma de tenofovir disoproxil fumarato que é rapidamente absorvido e hidrolisado a tenofovir no plasma e nas células. É um análogo da adenina 5-monofosfato que apresenta elevada eficácia devido à sua capacidade para evitar o passo de activação envolvendo o nucleósido cinase (29).

O alvo deste grupo de fármacos também é a TR, tendo um mecanismo de acção semelhante aos ANITR. Os ANtITR são fosforilados pelas enzimas celulares e convertidos na sua forma trifosfato activa. Uma vez activados, estes fármacos competem com os nucleósidos trifosfato naturais pelo sítio de ligação da TR no local activo da polimerase. Após a sua incorporação na cadeia primária, actuam como um terminador da síntese da cadeia de ADN, devido à falta do grupo 3''-hidróxilo. O tenofovir distingue-se dos ANITR por ser um análogo nucleótido (não análogo nucleósido), o que significa que apenas necessita de dois passos (não três) de fosforilação para ser convertido na sua forma activa (19,31).

O TDF parece ser bem tolerado, no entanto, com alguns efeitos colaterais, tais como astenia, depressão, diarreia e dores abdominais. Laboratorialmente, foram registadas alterações, como aumento da creatinofosfoquinase (CK), da amilase, da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), hiperglicemia e creatinina elevada. O TDF tem menor toxicidade mitocondrial do que os análogos da timidina e um melhor perfil lipídico. Há

alguma evidência de nefrotoxicidade (32,33), encontrando-se descrito alguns casos de disfunção renal tubular proximal e/ou hipofosfatémia, em indivíduos submetidos a terapêutica com TDF (34). Associa-se a síndrome de Fanconi em cerca de 0,02% dos doentes. Trata-se de um efeito geralmente observado após 20 semanas de tratamento. Glicosúria normoglicémica, proteinúria ligeira e hipofosfatémia são marcadores precoces de tubulopatia. Insuficiência renal aguda e diabetes insípida nefrogénica constituem efeitos laterais ainda menos frequentes (28,35,36).

O fármaco tem mecanismo de toxicidade relacionado com transportadores renais (OAT 1/3, *organic anion transporter* e MRP-2,4, *multidrug resistente associated proteins 2, 4*) (37) e com o metabolismo mitocondrial (36,38). A nefrotoxicidade é potenciada pela co-administração de didanosina ou ritonavir (provavelmente por favorecer a acumulação intracelular de tenofovir) (35), sendo ainda factores de risco a considerar, doença renal subjacente, idade avançada e baixo peso corporal (37,39).

A prevenção da lesão renal consiste no ajuste de dose à função renal e evicção do fármaco se o doente apresentar história prévia de nefropatia ou se estiverem a ser usados outros nefrotóxicos. A função renal e o sedimento urinário devem ser frequentemente monitorizados. Uma vez estabelecida a lesão, se possível, o fármaco deve ser suspenso. Os efeitos nefrotóxicos são habitualmente reversíveis entre uma a dez semanas após a suspensão (30).

Análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ANNITR).

Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR), Rilpivirina (RPV)

Os ANNITR são inibidores não competitivos que se ligam a uma bolsa hidrofóbica perto do local activo da polimerase. Inibem a TR de VIH ao transformar o local

catalítico activo da enzima numa conformação inactiva. Apesar de todos os ANNITR ligarem-se no mesmo local da TR, diferem nos aminoácidos aos quais estabelecem a ligação no local activo. Por este motivo, os ANNITR apresentam diferenças nos seus perfis farmacológicos e farmacocinéticos, interacções com outros fármacos e toxicidade. Nenhum destes fármacos tem actividade significativa contra VIH-2 (29). Com excepção da etravirina, o fármaco mais recente desta classe, os ANNITR têm baixa barreira genética contra a resistência viral porque basta uma mutação na transcriptase reversa para haver resistência cruzada aos restantes elementos desta família (23).

Os análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa têm metabolização hepática preferencial, pelo que não necessitam de ajuste na insuficiência renal. Nenhum destes fármacos parece possuir potencial nefrotóxico (28,35).

Inibidores da integrase (IIN)

Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG)

Os inibidores da integrase (IIN) são um grupo de antirretrovirais cujo alvo terapêutico é a enzima integrase de VIH-1. Estes fármacos inibem esta enzima facilitadora que faz a integração do ADN vírico no ADN do hospedeiro, travando, desta forma, a replicação viral (29).

O RAL é activo contra vírus multirresistentes aos elementos das demais classes terapêuticas (23). Foi considerado ser um elemento muito bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais vezes referidos as cefaleias, as tonturas e a diarreia (40).

Dolutegravir e Elvitegravir são fármacos inibidores da integrase recentemente introduzidas nas opções terapêuticas para o tratamento da infecção por VIH.

Inibidores da protease (IP)

Saquinavir (SQV), Lopinavir (LPV), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV)

Os inibidores da protease (IP) ligam-se por competição no sítio catalítico da protease e impedem a sua actividade proteolítica, ou seja, a clivagem das poliproteínas Gag e Gag-Pol numa fase tardia do ciclo de vida do vírus, impedindo que os viriões sofram maturação e conseqüente infecciosidade (23). Uma vez que não há protease correspondente nas células dos mamíferos, a enzima de VIH tem sido um alvo popular para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos antirretrovirais (23).

Os IP são activos na forma em que são administrados, o que não acontece com os ANITRs que, para serem activos, têm de ser metabolizados (41). A actividade antiviral sinérgica ou aditiva tem sido demonstrada, associando os IP aos ANITR, sem aumento da toxicidade (41). Efectivamente, os ANITR e ANNITR impedem VIH de infectar as células humanas, enquanto que os IP inibem a produção de viriões infectantes (23). Assim, passou a considerar-se que estas duas classes de fármacos actuavam de forma complementar, surgindo assim a noção de terapêutica tripla (HAART), que hoje em dia se modificou para a terminologia de terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) (23).

Sendo os IP altamente eficazes *in vitro*, o seu uso tem sido, por vezes, condicionado, devido a algumas características, tais como fraca biodisponibilidade, excesso de ligação às proteínas, alguns efeitos secundários significativos, elevadas doses e esquemas terapêuticos, que implicam rigor de horário e de dieta. Hoje, os IP são todos potenciados com RTV, excepto o NFV, no sentido de melhorar a eficácia, pois todos vêm

aumentada a sua concentração plasmática, quando associados ao RTV por este fármaco inibir o citocromo P450-3A4, uma enzima hepática que metaboliza os IP (23,41).

Tal como os ANNITR, os IP não requerem ajuste de dose na insuficiência renal, dado apresentarem metabolização hepática dominante, salvo o indinavir. Este fármaco é o único inibidor da protease com nefrotoxicidade bem estabelecida. Associa-se a cristalúria em 20 a 30% dos casos, por precipitação intratubular de cristais rádio-transparentes de sulfato de indinavir (30,42). Cerca de 13% dos doentes apresentam insuficiência renal aguda obstrutiva e 8% desenvolvem nefrolitíase, com cólica renal ou macrohematúria (30). A insuficiência renal crónica induzida pelo fármaco parece ser rara (30,35,41).

A prevenção da nefrotoxicidade exige hidratação adequada (dois a três litros de fluidos por dia) e a avaliação frequente da função renal e do sedimento urinário. O indinavir deve ser evitado nos doentes com história de nefrolitíase (30,35).

Foram descritos alguns casos de IRA com o ritonavir, que reverteram após a sua suspensão. O mecanismo de lesão é desconhecido. A vigilância da função renal é recomendada com o uso deste fármaco (35).

Terapêutica antirretroviral combinada em doentes adultos e adolescentes com infecção crónica por VIH

A TARVc (com três ou mais antirretrovirais), definida em termos de supressão viral e de preservação dos linfócitos T CD4⁺, é complexa, está associada com vários efeitos colaterais e com interacções medicamentosas e, ainda, é de adesão difícil. Por outro lado, o desenvolvimento de mutações associadas à resistência torna aquela terapêutica menos eficaz e, nalguns casos, mesmo ineficaz.

Encontram-se descritas recomendações para o início da TARVc (quadro 2), que esquemas a prescrever em doentes adultos e adolescentes com infecção crónica por VIH-1, VIH-2, doentes em falência terapêutica, com carga vírica suprimida, gravidez e em crianças (43,44,45).

Quadro 2 – Sumário dos regimes terapêuticos de 1ª linha de antirretrovirais para adultos, adolescentes, grávidas e lactantes. Adaptado de: *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*. Organização Mundial Saúde, 2ª edição, 2016.

TARV 1ª linha	Regimes terapêuticos preferenciais	Regimes terapêuticos alternativos
Adultos (inclui grávidas e lactantes e adultos co-infectados por VHB e tuberculose)	TDF+3TC (ou FTC)+EFV	AZT+3TC+EFV (ou NVP) TDF+3TC (ou FTC)+DTG TDF+3TC (ou FTC) +EFV400 TDF+3TC (ou FTC)+NVP
Circunstâncias especiais	Regimes contendo ABC potenciado por um IP	

Quando possível, a terapêutica antirretroviral deve ser monitorizada a cada seis meses pela carga viral e deve alterar-se quando há falência virológica confirmada pelo aumento da carga viral. O critério imunológico deve ser utilizado para monitorizar e alterar a terapêutica quando não existe teste de carga viral disponível (22,45).

Existe também regimes terapêuticos alternativos, constituindo a 2ª linha terapêutica (quadro 3).

Quadro 3 - Sumário dos regimes terapêuticos de 2ª linha de antirretrovirais para adultos, adolescentes, grávidas e lactantes. Adaptado de: *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*. Organização Mundial Saúde, 2ª edição, 2016.

TARV 2ª linha	Regimes terapêuticos de 1ª linha que falharam	Regime terapêutico de 2ª linha preferido	Regime terapêutico de 2ª linha alternativo
Adultos e adolescentes	2 NRTIs+EFV (ou NVP)	2 NRTIs+ARV/r ou LPV/r	2NRTIs+DRV/r
	2 NRTIs+DTG		

As últimas linhas de orientação emitidas pela *European AIDS Clinical Society* (EACS), em Outubro de 2015, recomendam seis opções para TARV de 1ª linha. Nestas recomendações, quatro regimes terapêuticos utilizam inibidores da integrase como terceiro fármaco (TDF+FTC+DTG; TDF+FTC+RAL; ABC+3TC+DTG e TDF+FTC+EVG) e o uso de um regime baseado na utilização de um ANNITR (TDF+FTC+RPV) ou um IP potenciado com ritonavir (TDF+FTC+DRV/r) (43).

1.8 A terapêutica antirretroviral e a função renal

O rim

Os rins participam em diversas funções reguladoras para manter a homeostase (46,47).

Através da filtração glomerular e secreção tubular, os resíduos tóxicos, resultantes do catabolismo proteico, bem como ácidos e bases orgânicos e inorgânicos, são eliminados. Os rins participam, ainda, na manutenção do equilíbrio electrolítico entre os compartimentos intra e extracelular. A homeostasia depende muito da operação eficiente dos mecanismos de reabsorção e secreção dos rins (46).

As funções do rim podem ser classificadas como excretora, reguladora e endócrina. A função excretora serve para eliminar produtos finais indesejáveis do metabolismo, assim

como qualquer excesso de substâncias inorgânicas ingeridas na alimentação. Os produtos de excreção incluem compostos azotados não-proteicos, como a ureia, creatinina e ácido úrico.

A função reguladora dos rins desempenha um papel importante na homeostasia.

As funções endócrinas podem ser consideradas primárias, por serem, os rins, órgãos endócrinos, produtores de hormonas ou secundárias, devido aos rins serem um local de acção de hormonas produzidas ou activadas noutro local. Além disso, os rins são um local de degradação de hormonas, como a insulina e aldosterona. Na sua função endócrina primária os rins produzem eritropoietina (estimula a medula óssea a produzir novos glóbulos vermelhos, portanto, a eritropoiese), renina (participa na regulação da pressão sanguínea) e prostaglandinas (47). Os rins são ainda responsáveis pela produção de vitamina D₃ activa (intervém na regulação dos níveis séricos de cálcio no organismo) a partir do hidroxicolecalciferol (47).

Resumindo, os glomérulos recebem o sangue através das arteríolas aferentes e um ultrafiltrado do plasma passa através de cada glomérulo para a cápsula de Bowman. A partir daqui o filtrado passa pelos túbulos e canais colectores onde ocorre a reabsorção e secreção de diversas substâncias e a concentração da urina que vai sendo formada (46).

Infecção renal por VIH

O modo de entrada de VIH nas células renais não se encontra totalmente esclarecido, já que as células renais não expressam os receptores clássicos de VIH-1 como o CD4, CXCR4 ou CCR5 (48,49,50). Vários estudos sugerem que a entrada de VIH-1 nas células renais ocorre através de vias endocíticas, (48,51). Demonstrou-se que um vasto grupo de proteínas relacionadas com as lectinas tipo C possui a capacidade de ligação e internalização de várias glicoproteínas virais, nomeadamente a gp120, nas células

tubulares renais (lectinas ligadoras de manose associada a células e lectina tipo-C DEC-205) (52,53). Um outro estudo mostrou a capacidade da utilização de *lipid rafts* por VIH-1 na entrada nos podócitos humanos (54). Estes estudos demonstraram ainda que, *in vitro*, as células tubulares podem albergar o vírus e transmiti-lo a células do sistema imunitário, constituindo-se, assim, o rim um reservatório de VIH (48,51).

Nefropatia associada a VIH

Idealmente, a TARVc deverá também prevenir o desenvolvimento de doença renal associada a VIH e desacelerar o desenvolvimento da perda de função renal em doentes já com algum comprometimento da mesma.

Múltiplas doenças renais podem surgir no contexto da infecção por VIH. As mais frequentes são a nefropatia associada a VIH (*human immunodeficiency virus-associated nephropathy* [HIVAN]), as doenças glomerulares por imunocomplexos, as associadas à hipertensão arterial e a diabetes *mellitus*, aquelas que decorrem com a co-infecção por vírus das hepatites C e B e as relacionadas com fármacos (quadro 4) (55,56,57).

Quadro 4 – Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, Fervenza FC. Treatment of HIV-Associated Nephropathies. *Nephron Clin Pr.* 2011.

Doenças glomerulares
Glomeruloesclerose focal segmentar colapsante - HIVAN Glomeruloesclerose focal segmentar não colapsante Glomerulonefrite membranoproliferativa (hepatite C e crioglobulinemia) Glomerulonefrite <i>Lupus-like</i> Nefropatia membranosa (hepatite B) Nefropatia IgA Glomerulonefrite pós-infecciosa Nefropatia diabética Nefropatia lesões mínimas Amiloidose Nefroesclerose Microangiopatia trombótica Glomerulonefrite fibrilar/imunotactóide
Doenças intersticiais
Nefrite intersticial aguda ou crónica Linfoma Necrose tubular aguda Pielonefrite
Relacionada com fármacos
Nefropatia por cristais: indinavir, nelfinavir, atazanavir, aciclovir (EV), sulfadiazina Tubulopatia proximal (síndrome de Fanconi): tenofovir, lamivudina, abacavir, didanosina Tubulopatia distal: anfotericina B

A nefropatia associada a VIH (HIVAN) é uma entidade clinico-patológica que inclui proteinúria, glomeruloesclerose focal segmentar colapsante e doença microcística tubulointersticial (49). É a principal causa de doença renal nos infectados por VIH, caracterizando-se por ser uma doença glomerular severa devido à infecção directa das células epiteliais por VIH. Quase todos os doentes que desenvolvem HIVAN possuem ascendência africana, estando relacionado com polimorfismos no gene *APOL1* (*apolipoprotein L-1*), em vez do gene *MYH9* (*nonmuscle myosin, heavy chain 9*) (58). Um estudo coorte multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América incluindo infectados por VIH e doença renal sujeitos a biopsia, mostrou que 42 dos 89 doentes (47%) apresentavam HIVAN (55). HIVAN confirmado através de biopsia encontrava-se presente em 83% dos infectados por VIH com microalbuminúria num estudo na África

do Sul (59) e entre 53 a 79% em indivíduos portadores de VIH de origem africana em vários estudos nos EUA e Europa (55,60). Contudo, apesar de HIVAN estar documentado como sendo uma doença exclusivamente de doentes e descendentes da África sub-sariana, também há caucasianos com HIVAN (56,61). Um grupo de médicos de Nova York e Miami, em 1984, reconheceu, pela primeira vez, a doença renal como uma complicação rara de sida, descrevendo-a como uma forma de glomerulosclerose focal segmentar (GSFS) agressiva (62,63,64). Os doentes afectados eram maioritariamente, afro-americanos e imigrantes haitianos com sida em fase avançada, confirmando a predisposição racial como factor de risco deste tipo de doença renal (65). De todas as nefropatias relacionadas com VIH, HIVAN é aquela mais bem estudada sobretudo devido ao interesse da comunidade científica em identificar factores genéticos relacionados com doença renal.

Caracteristicamente, HIVAN apresenta-se clinicamente como um síndrome nefrótico brando com uma biopsia renal mostrando um padrão de glomerulosclerose focal segmentar colapsante associado a lesões tubulo-intesticiais (65,66,67,68). É, tradicionalmente, uma complicação tardia da infecção por VIH associada a uma contagem CD4 baixa ($<200/\text{mm}^3$) e elevados níveis séricos de ARN VIH (55,64,69,70). Num estudo realizado entre 1995 e 2002, obteve-se uma contagem de linfócitos T CD4⁺ $<200/\text{mm}^3$ associada a proteinúria em metade dos doentes com HIVAN (71). A ausência destes dois parâmetros tem um valor preditivo negativo de 90% (71) permitindo excluir esta patologia.

A insuficiência renal

A alteração da função renal pode ocorrer rapidamente, dando origem a uma síndrome de insuficiência renal aguda. Este estado é potencialmente reversível uma vez que, ultrapassando a doença aguda, a função renal normal pode ser recuperada. Por outro lado, muitas doenças podem levar à insuficiência renal crónica que se desenvolve lenta e insidiosamente ao longo dos anos, sendo irreversível e progredindo para doença renal terminal.

A insuficiência renal aguda (IRA) refere-se a uma diminuição brusca da taxa de filtração glomerular, num período de horas ou dias. Resulta na incapacidade renal de manter o equilíbrio hidroelectrolítico e eliminar os resíduos azotados. A avaliação laboratorial inicial inclui o doseamento de creatinina, ureia, (relação ureia/creatinina), ionograma, ácido úrico, albumina, gasimetria arterial e sumária de urina com avaliação do sedimento urinário (46,53).

A doença renal aguda é relativamente comum em indivíduos infectados por VIH e foi associada a aumento da morbidade e mortalidade nesta população (72,73).

Em geral, estima-se que a incidência de doença renal aguda em infectados por VIH é cerca de 5,9 em 100 pessoas por ano (73), principalmente no género masculino, contagem de linfócitos T CD4⁺ <200/mm³, níveis de ARN VIH superior a 10.000 cópias/ml, co-infecção por vírus da hepatite C, terapêutica HAART e condições clínicas relacionadas com sida (73). A maioria dos casos de doença renal aguda deve-se a causas pré-renais (38%), seguindo-se complicações relacionadas com a terapêutica (33%) e a necrose tubular aguda (20%). Contrariamente à doença renal crónica, não parece haver qualquer predilecção racial (72,73,74).

O prognóstico depende, essencialmente, da gravidade e etiologia. A doença renal aguda secundária a necrose tubular aguda e instabilidade hemodinâmica foi associada a maiores taxas de mortalidade, no entanto, a mortalidade em doentes infectados por VIH é similar a indivíduos não infectados (75,76,77).

A insuficiência renal crónica (IRC) é a perda gradual, progressiva e irreversível da função renal (evidencia de lesão renal que perdura por mais de três meses). As principais causas são a diabetes *mellitus*, nefropatia hipertensiva, glomerulonefrite crónica, refluxo vesicouretral, doença renal poliquística e a nefropatia obstrutiva (72). Foi classificada pela *National Kidney Foundation*, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) em cinco categorias:

1. Sem IRC; TFG ≥ 90 ml/min./1,73m²; sem repercussão clínica, excepto a doença de base;
2. Com IRC leve; TFG 60-89ml/min./1,73m²; sem repercussão laboratorial;
3. Com IRC moderada; 30-59ml/min./1,73m²; elevação discreta da ureia e creatinina e anemia discreta;
4. Com IRC grave; 15-29ml/min./1,73m²; aumento dos níveis de ureia, creatinina, hiperfosfatemia, cálcio diminuído, acidose metabólica, tendência à hipercalemia e hiperparatiroidismo secundário;
5. Falência renal ou doença terminal ou em terapia renal substitutiva; <15ml/min./1,73m²; aumento acentuado da ureia e creatinina, anemia, acidose metabólica, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (72,75,78).

Estudos revelaram que mais importante do que o aumento da incidência de doença renal na população Afro-Americana é o facto da progressão para doença renal terminal ser

muito mais acelerada neste grupo, independentemente da presença de HIVAN (69). O declínio da taxa de filtração glomerular após o diagnóstico de doença renal crónica foi seis vezes mais rápido em afro-americanos (69). No entanto, as associações significativas encontradas com a doença renal crónica foram, para além da descendência africana, o género feminino, idade superior a 55 anos, presença de sida, contagem baixa de linfócitos T CD4⁺ e história prévia de drogas injectáveis (69,79).

Quando estabelecida a infecção por VIH, todos os doentes deverão ser rastreados para doença renal (80,81). Deverá ser detectada a existência de proteinúria e estimar a função renal (determinação da *clearance* da creatinina e cálculo da taxa de filtração glomerular) (82). Ao estimar a função renal, a dose dos antirretrovirais e demais fármacos deverá ser ajustada. Quando não há evidência de proteinúria na avaliação inicial, os doentes com elevado risco de desenvolvimento de doença renal deverão ser sujeitos a um rastreio anual. Os doentes com proteinúria avaliada no exame sumário de urina ou com uma taxa de filtração glomerular $<60\text{mL}/\text{min.}/1,73\text{m}^2$ deverão ser referenciados a consulta de nefrologia e submeter-se a avaliação mais profunda, incluindo o doseamento da proteinúria, ecografia renal e, possivelmente, biopsia renal (69,78).

Outros autores sugeriram um algoritmo para rastreio da doença renal crónica (figura 6) (78).

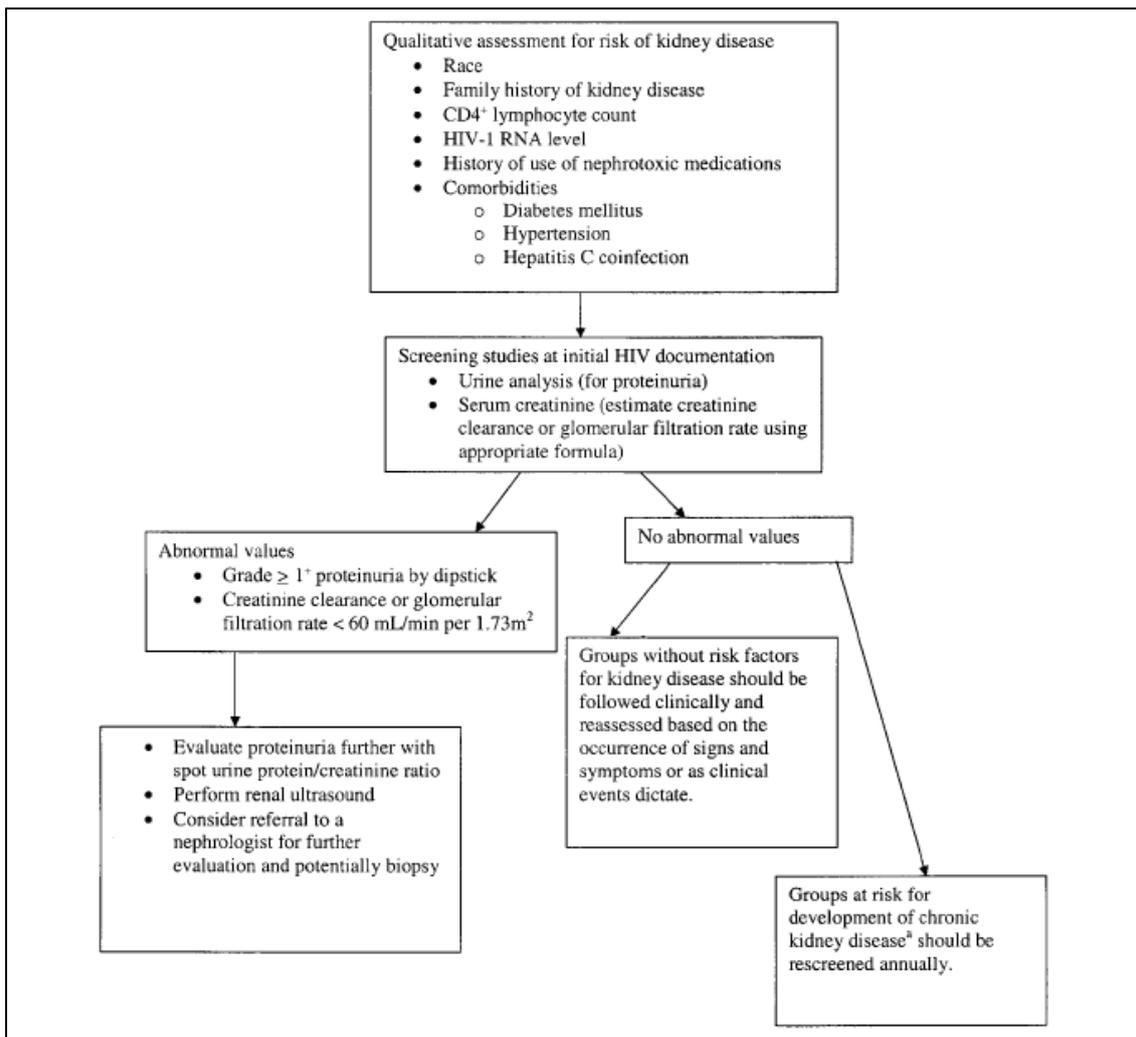


Figura 6 – Algoritmo para rastreio da doença renal crónica em infectados por VIH. Retirado de: *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendatios of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Gupta SK, et al. CID. 2005;1559–85.

Marcadores da função renal

Os papéis excretor, regulador e endócrino dos rins exibem interacções complexas. A composição do sangue e da urina pode reflectir não somente distúrbios funcionais dos nefrónios mas também vários distúrbios sistémicos. A avaliação prática do estado do rim na doença renal inclui o exame de:

funções do nefrónio de filtração glomerular, capacidade de secreção de compostos particulares endógenos e exógenos, capacidade de reabsorção dos rins para água e electrólitos, manifestada pela sua capacidade concentradora de urina (47).

O termo *marcadores da função renal* implica a avaliação da dinâmica da excreção, secreção e da regulação osmolar. Dado que as funções excretoras e secretoras controlam o conteúdo osmolar da urina, estas actividades estão intimamente relacionadas (46,47).

A principal função dos glomérulos é filtrar o sangue de água e moléculas de baixo peso molecular enquanto retêm células e componentes sanguíneos de elevado peso molecular. Os testes mais frequentemente utilizados para monitorizar a função renal são aqueles que avaliam a taxa de filtração glomerular (TFG) ou a integridade da barreira de filtração glomerular, tendo sempre em conta, no momento de interpretar os resultados analíticos destes testes, que a TFG declina com a idade, de forma mais marcada nos homens que nas mulheres (46,47,83).

a) Ureia plasmática

O azoto ureico no sangue deriva da degradação das proteínas, originárias, primariamente, da dieta. Os indivíduos saudáveis com dieta rica em proteína apresentam valores mais elevados (83).

A ureia é largamente utilizada como marcador da função renal, no entanto, a sua utilização para estimar a TFG não é das mais fiáveis pois a concentração da ureia depende não só da função renal, mas também do aporte proteico na dieta, variando de indivíduo para indivíduo. Este metabolito é filtrado pelo glomérulo mas sofre uma reabsorção substancial no túbulo proximal e nos canais colectores medulares (83). Na presença de função renal normal, sem depleção de volume, a *clearance* de ureia é,

aproximadamente, 50% da *clearance* de creatinina mas, na presença de depleção severa do volume plasmático, a sua depuração pode reduzir-se até 10% da *clearance* de creatinina (84). À medida que progride a insuficiência renal, a *clearance* de ureia aproxima-se da *clearance* de creatinina (84).

b) Creatinina plasmática

A creatinina, produto final do metabolismo da creatina, é removida da circulação pelos rins e a quantidade gerada num indivíduo é proporcional à sua massa muscular (83,84).

A produção, diária, de creatinina mantém-se relativamente constante, é excretada muito eficientemente pelo rim, não se encontra ligada a proteínas plasmáticas o que não impede a sua livre filtração pelo glomérulo, não é reabsorvida pelos túbulos renais pelo que se tornou o marcador mais utilizado para determinação da TFG (84). A sua excreção é muito menos afectada pelos níveis de fluxo sanguíneo e de produção de urina do que a excreção de ureia, porque as alterações temporárias no fluxo sanguíneo e na actividade glomerular são compensadas pelo aumento da secreção tubular da creatinina na urina. A concentração sanguínea e a excreção urinária diária de creatinina, num indivíduo, apresentam flutuação muito pequena (83).

Contudo, há alguns inconvenientes na utilização da creatinina para avaliação da função renal. Primeiro, apesar da sua produção ser relativamente constante no mesmo indivíduo, há variação individual substancial, dependendo maioritariamente da massa muscular. Segundo, a quantidade de carne ingerida pode influenciar a sua produção diária total. Terceiro, o doseamento laboratorial da creatinina é, maioritariamente, efectuado pelo método do picrato alcalino cinético e inúmeras substâncias cromogéneas, tanto endógenas como exógenas, podem interferir no seu doseamento. Por último,

vários fármacos podem impedir a secreção tubular da creatinina por competição directa ao mecanismo de secreção: cimetidina, trimetoprim, pirimetamina e salicilato (84).

c) *Clearance* da creatinina

Depois de passarem do glomérulo para o túbulo, os solutos podem passar de forma inalterada através de todo o nefrónio. Uma parte, ou todo o material, pode ser reabsorvido para retornar ao sangue, ou o epitélio tubular pode modificar ou adicionar à carga de soluto já presente. Se uma substância passa inalterada através do nefrónio, a quantidade excretada reflecte exactamente a quantidade que chegou ao glomérulo. Este princípio pode ser utilizado para determinar a quantidade de fluido que circula através de todos os glomérulos para os túbulos num determinado tempo, obtendo-se, assim, a taxa de filtração glomerular (TFG) (84).

O teste bioquímico mais utilizado para medição da TFG baseia-se no doseamento de creatinina no sangue e na urina. A *clearance* de creatinina é calculada pela fórmula (84):

$$Cl = U * \frac{V}{P} \quad ml/min.$$

U – concentração urinária de creatinina, V – volume urinário (L/24h), P – concentração plasmática de creatinina.

A *clearance* da creatinina, em adultos, é de, aproximadamente, 120ml/min, corrigido a uma superfície corporal padrão de 1,73m² (84). É expressa em mililitros por minuto (ml/min.), representando o volume de plasma que seria totalmente depurado de soluto num minuto (84).

A depuração da creatinina é uma excelente medida da função renal, uma vez que a quantidade gerada é uniforme e a excreção depende da filtração urinária. Uma limitação

da análise de depuração é que as células tubulares secretam pequenas quantidades de creatinina no filtrado. Isso é relativamente insignificante com taxas normais de fluxo, mas quando os níveis de filtração declinam em função do declínio da função renal, a contribuição tubular torna-se desproporcionalmente maior. Quando os rins encontram-se gravemente danificados, um único cálculo da depuração da creatinina pode fornecer a impressão errónea de que as taxas de depuração mostram-se relativamente boas. Quando são realizadas determinações seriadas, no entanto, a sequência dos valores de depuração fornece um excelente indicativo da alteração da função renal (84).

O teste da depuração da creatinina é de fácil execução. A urina é colhida durante um período específico, frequentemente 24 horas, a quantidade total de creatinina excretada é quantificada e a creatinina plasmática é determinada num momento durante o período da recolha (83).

d) Taxa de filtração glomerular estimada (eTFG)

Uma alternativa para a medição da *clearance* da creatinina é a utilização de fórmulas matemáticas que permitem estimar a depuração da creatinina utilizando o doseamento sérico deste composto, calculando-se, assim, a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG, ou acrónimo anglo-saxónico eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Várias fórmulas têm sido desenvolvidas para este propósito, incluindo factores como a idade, peso corporal, género e raça (84). As duas fórmulas mais utilizadas são a de Cockcroft-Gault (85) e a fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (86), havendo ainda uma terceira equação, no entanto, menos conhecida logo com menor utilização: CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium*) (84).

A fórmula de Cockcroft-Gault, apesar de ser hoje menos utilizada e não ter sido validada para o rastreio da insuficiência renal crónica, permite estimar a *clearance* da creatinina, e consequentemente, a taxa de filtração glomerular. Esta fórmula leva em conta o peso, género, idade e concentração sérica da creatinina:

$$eTFG(ml/min) = \frac{(140 - idade) * peso(kg)}{conc. sérica Cr. (mg/dL) * 0,81}$$

Tratando-se de uma mulher a equação será sujeita ao factor multiplicativo 0,85 (84).

Estas fórmulas são derivadas empiricamente e são úteis para a faixa etária entre os 20 e os 80 anos (85).

A fórmula de Cockcroft-Gault reduz a variabilidade na eTFG não sendo tão influenciada por diferenças na massa muscular, género ou idade (85). Contudo, como a fórmula não tem em conta diferenças na produção de creatinina devido a alterações na massa muscular por estados de doença, esta equação sistematicamente sobrestima a TFG em indivíduos que possuem massa muscular baixa relativamente ao seu peso corporal, tais como doentes obesos, edematosos ou indivíduos cronicamente debilitados. Além disso, esta equação não tem em conta variações causadas por eliminação extra-renal e secreção tubular (84).

O estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (86) propõe uma fórmula utilizando seis variáveis: idade, raça, género, ureia sérica, creatinina sérica e a concentração de albumina sérica:

$$eGFR = 170 * [sCr]^{-0,999} * idade^{-0,176} * 0,762(se mulher) \\ * 1,180(se raça negra) * [sUreia]^{-0,170} * [sAlb]^{0,318}$$

([sCr] concentração de creatinina sérica, [sUreia] concentração de ureia sérica, [sAlb] concentração de albumina sérica).

Posteriormente, esta equação foi simplificada, utilizando apenas quatro variáveis: creatinina sérica, idade, raça e género:

$$eGFR = 186,3 * [sCr (mg/dL)]^{-1,154} * idade^{-0,203}$$

Esta fórmula está adequada para caucasianos do género masculino. O resultado deverá ser multiplicado pelo factor 0,742 para mulheres e por 1,212 para pessoas de raça negra.

Em 2009, a equação original foi reformulada, tendo sido esta a utilizada neste trabalho para estimar a taxa de filtração glomerular (87):

$$eGFR = 175 * [sCr (mg/dL)]^{-1,154} * idade^{-0,203}$$

Esta equação não deverá ser utilizada em situações de insuficiência renal aguda, grávidas, situações que contemplam perda de massa muscular severa, doentes edematosos, amputados ou crianças. A principal função desta equação é como ferramenta no rastreio de doença renal crónica (87).

A equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium*) (84), utilizada para estimar a TFG a partir de valores de creatinina sérica, é mais exacta que a equação MDRD (88). A equação CKD-EPI apresenta um menor desvio especialmente para valores de TFG superiores a 60ml/min/1,73m², contudo a sua precisão é ainda limitada (89):

$$eGFR = 141 * \min(sCr/\kappa, 1)^\alpha * \max(sCr/\kappa, 1)^{-1,209} * 0,993^{idade} \\ * 1,018[se\ feminino] * 1,159[se\ raça\ negra]$$

([sCr] é a concentração de creatinina sérica (mg/dl), κ será 0,7 para o género feminino e 0,9 para o género masculino, α será -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, *min* significa o mínimo de sCr/κ ou 1 e *max* significa o máximo de sCr/κ ou 1 (84,90).

Já foi demonstrado que a eTFG, calculada a partir destas fórmulas, apresenta algum desajuste. No entanto, a determinação da *clearance* da creatinina com estas fórmulas parece mais exacta do que recorrendo ao doseamento desta numa amostra resultante da recolha directa de urina num intervalo de tempo e os valores plasmáticos de creatinina doseados no mesmo intervalo de tempo, (84) para além de ser muito mais cómodo para o doente. A recolha de urina, durante 12 ou 24 horas, representa, muitas vezes, um transtorno para o doente, levando a que muitos não cumpram, com rigor, ou mesmo abandonem a recolha da amostra de urina (84,90).

e) Cistatina C

A cistatina C é um péptido de baixo peso molecular produzido por todas as células nucleadas, tratando-se de outro marcador endógeno da TFG, filtrada livremente pelo glomérulo e produzida a um ritmo relativamente constante, independentemente da massa muscular, género e raça do indivíduo em estudo (90). A sua concentração sérica reflecte a TFG porque, como é uma molécula pequena (peso molecular 13.000Da) e possui uma carga global positiva, é livremente filtrada pelo glomérulo na mesma quantidade que a existente no plasma. Este marcador é completamente reabsorvido pelo túbulo proximal e na ausência de defeitos tubulares, não é excretada na urina. Logo, o aparecimento de cistatina C na urina é indicativo de dano nos túbulos proximais (84).

Encontra-se aumentada em doenças malignas e com o uso de corticosteróides. O uso conjunto da creatinina sérica e da cistatina C permite uma melhor avaliação da TFG

(90). Evidencia sugere que uma equação matemática que combine estes dois marcadores trará uma maior contribuição à monitorização da função renal, do que o seu uso isolado (87,88).

Nefrotoxicidade dos antivirais

A introdução, na prática clínica, de fármacos antivirais cada vez mais potentes e eficazes, tem conduzido ao aumento da incidência de nefrotoxicidade relacionada com estes fármacos (30,80,91).

Têm sido descritos vários mecanismos de lesão renal associados aos antivirais. Destes, os mais relevantes são os defeitos de transportadores renais (como o *human organic anion transporter* e a *multidrug resistance associated protein*), a indução de morte celular programada (apoptose) e a lesão mitocondrial (35,92,93,94).

As consequências clínicas da lesão renal, induzida pelos antivirais, são a tubulopatia, traduzida por necrose tubular aguda (interferão alfa, foscarnet, aciclovir, cidofovir) ou por defeitos tubulares isolados e síndrome de Fanconi (cidofovir, tenofovir, adefovir); a obstrução intratubular, por deposição de cristais (aciclovir, indinavir, ganciclovir); a glomerulopatia (interferão alfa, foscarnet); a microangiopatia trombótica (interferão alfa, valaciclovir) e a insuficiência renal crónica (indinavir, cidofovir) (28,35).

Estão descritos múltiplos factores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade pelos antivirais, que podem ser divididos em doente dependentes e fármaco-dependentes (quadro 5) (91).

Quadro 5 – Factores de risco para nefrotoxicidade pelos fármacos antivirais. Retirado de: R. Neto, G. Oliveira, M. Pestana. Acta Med. Port. 2007, 20:59-63.

Factores de risco doente dependentes	Factores de risco fármaco-dependentes
Idade	Potencial nefrotóxico inerente
Doença renal prévia	Dose não ajustada à função renal
Depleção de volume intravascular	Duração e via de administração
Depleção de electrólitos ou acidose	Associação com outros nefrotóxicos

O fármaco tenofovir disoproxil fumarato (TDF) apresenta semelhanças na estrutura molecular com adefovir, um fármaco antiretroviral de uso limitado devido à sua nefrotoxicidade (figura 7) (38).

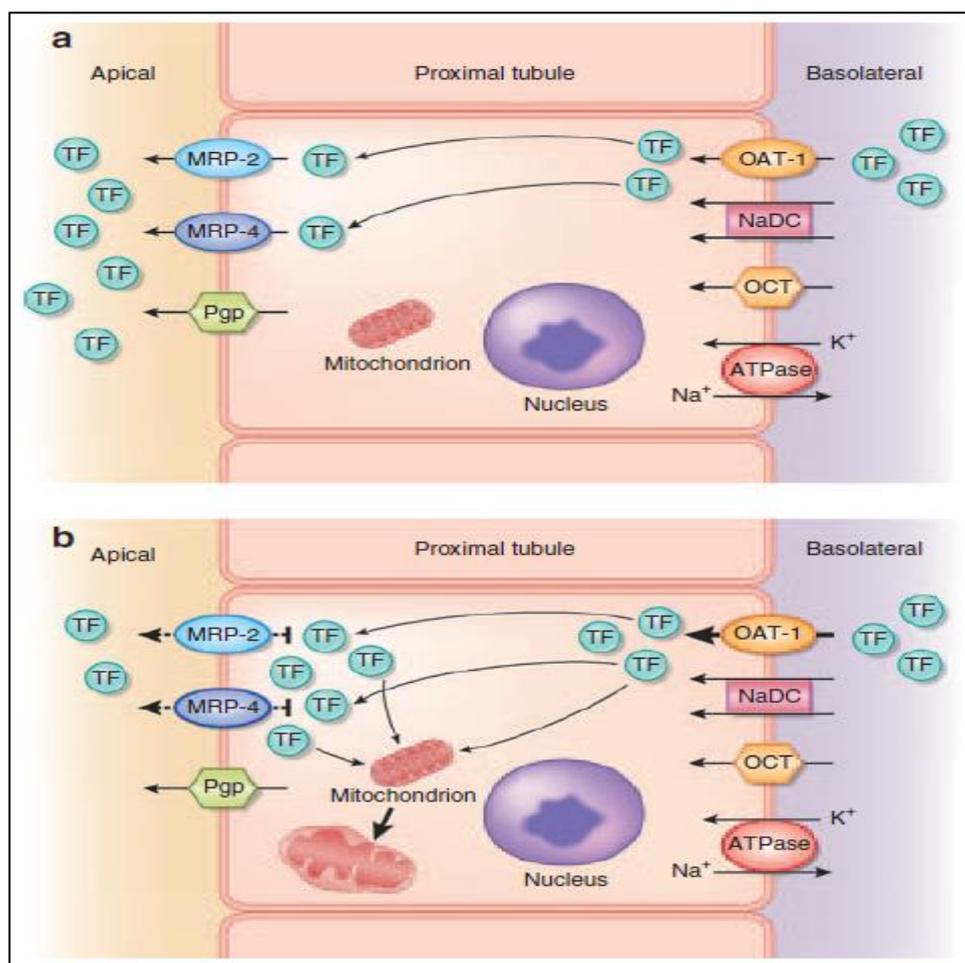


Figura 7 – Via de transporte de tenofovir para o interior da célula tubular proximal. Retirado de: Perazella MA. *Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy*. Kidney International. 2010.

O fármaco TDF, na sua forma aniónica, chega à membrana basal do túbulo proximal e é transportado para o interior da célula pelo transportador OAT-1 (*Organic Anion Transporter-1*) (28,37,38,39,95). Uma vez no interior da célula, TDF é transportado por proteínas transportadoras, sendo subsequentemente secretado no espaço urinário através da proteína MRP-2 (*Multidrug Resistance Protein-2*) e MRP-4 (37,38,39). Ocorrendo alterações nesta via de secreção de TDF (aumento da actividade de OAT-1 ou diminuição na capacidade de transporte por efluxo de MRP) pode levar a concentrações aumentadas de TDF no interior das células renais, levando à depleção do ADN mitocondrial e disfunção celular. Eventualmente, pode originar tubulopatia proximal caracterizada por insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi (36,38,96,97). Foi demonstrado que a homozigotia no alelo C na posição -24 do gene *ABCC2* encontra-se fortemente associado a disfunção tubular, sendo que este polimorfismo pode identificar doentes com risco de desenvolver tubulopatia associada à utilização de TDF, tornando-se, assim, obrigatória uma monitorização apertada da função renal nestes doentes (98).

2. OBJECTIVOS DO ESTUDO

Este trabalho teve, como objectivo inicial, o estudo dos efeitos da TARV na função renal, em doentes com infecção por VIH. No entanto, a reconhecida acção nefrotóxica de tenofovir e o consequente interesse despertado, levou a que o objectivo do trabalho passasse a ser o seguinte:

- Estudo retrospectivo da função renal, utilizando os marcadores ureia, creatinina, cistatina C e taxa de filtração glomerular estimada em indivíduos infectados por VIH, em TARVc, antes e após a inclusão de tenofovir no regime terapêutico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Enquadramento e caracterização do estudo

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Santa Maria (HSM), CHLN, e autorizado pelo Conselho de Administração e pelo Director do Serviço de Doenças Infecciosas do HSM, incluindo o consentimento para aceder aos processos clínicos dos doentes e análise dos dados.

Para a constituição da população em estudo foram considerados elegíveis todos os indivíduos adultos infectados por VIH-1, em TARVc e com seguimento regular na Consulta de Imunodepressão do HSM.

A selecção dos indivíduos foi realizada de acordo com os seguintes critérios de inclusão: a) presença na consulta médica, pelo menos, uma vez por ano; b) registo de acompanhamento clínico na consulta desde a data do diagnóstico da infecção por VIH-1; c) idade igual ou superior a 18 anos no início do tratamento antirretroviral.

Foi analisada uma amostra de conveniência, constituída por 100 processos clínicos, correspondentes a doentes com seguimento regular no Serviço, no intervalo temporal de 1985 até 2012.

População estudada e selecção da amostra

Este estudo baseia-se na análise, retrospectiva, dos processos clínicos de doentes infectados por VIH-1. A análise dos processos teve início em Junho de 2013 e terminou em Outubro de 2014. Todos os doentes incluídos no estudo foram sujeitos a uma investigação basal na qual foi tido em conta:

- dados demográficos (raça, idade, género, via de infecção, ano de diagnóstico da infecção por VIH);
- doseamento da creatinina, ureia e cistatina C;
- cálculo da taxa de filtração glomerular (*Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)) (86);
- contagem de linfócitos T CD4⁺ (/μl);
- carga viral (cópias RNA VIH/ml);
- esquemas terapêuticos utilizados;
- existência de comorbilidades (sarcoma de Kaposi, tricoleucoplasia lingual, toxoplasmose cerebral) e co-infecções (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida* spp, *Mycobacterium* spp, *Treponema pallidum*, e vírus herpes *simplex* 1 e 2), actuais ou no passado.

Os doentes considerados elegíveis para o estudo foram avaliados em relação à função renal, bem como à avaliação imunológica e virológica.

Através dos doseamentos de ureia, creatinina e cálculo da taxa de filtração estimada (eTFG), caracterizou-se a respectiva função renal, inferindo sobre esta os efeitos dos dados demográficos registados (género, idade, e raça) e restantes parâmetros laboratoriais (contagem linfócitos T CD4⁺ e carga viral).

Cálculo da taxa de filtração glomerular estimada e valores de referência

A taxa de filtração glomerular foi calculada utilizando a equação abreviada MDRD (86) expressa como ml/min/1,73m²:

$$eGFR = 175 * [sCr (mg/dL)]^{-1,154} * idade^{-0,203}$$

Os valores de referência utilizados para avaliar os resultados são os constantes do quadro 6.

Quadro 6 – Unidades convencionais e valores de referência dos resultados laboratoriais estudados.

LINFÓCITOS T CD4 ⁺	células/ μ l	500 -1200 (valores de um jovem adulto saudável)	(99)
CARGA VIRAL DE VIH	cópias RNA VIH/ml	<37 ou <40 cópias de RNA VIH/ml, de acordo com a técnica utilizada.	
UREIA	mg/dl	Adulto, género masculino <50 anos: 8,9-20,6 >50 anos: 8,4-25,7 Adulto, género feminino <50 anos: 7,0-18,7 >50 anos: 9,8-20,1	(100)
CREATININA	mg/dl	Adulto, género masculino: 0,72 – 1,25 Adulto, género feminino: 0,57-1,11	(101)
eTFG (eGFR)	ml/min/1,73m ²	Adulto, género masculino: 66-163 Adulto, género feminino: 66-165	(101)
CISTATINA C	mg/L	Adulto, género masculino <50 anos: 0,31-0,79 >50 anos: 0,41-0,99 Adulto, género feminino <50 anos: 0,40-0,99 >50 anos: 0,40-0,99	(102)

Tratamento Estatístico

Para organizar e sistematizar a informação contida nos dados e obter resultados descritivos e inferenciais recorreu-se ao programa de tratamento estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) na versão 22.0 de 2014.

No estudo utilizaram-se técnicas da estatística descritiva e da estatística inferencial, nomeadamente:

- quadros de frequências (absolutas e percentuais);
- medidas de tendência central (média ordinal, média aritmética e mediana);

- medidas de dispersão ou variabilidade (valor mínimo, valor máximo e desvio padrão);
- coeficiente de correlação de Spearman;
- teste de significância do coeficiente de Spearman, testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk (para testar a normalidade da distribuição de frequências das variáveis quantitativas em estudo), teste de Wilcoxon, teste de Mann-Whitney, teste de Kruskal-Wallis e teste de diferença de proporções;
- Regressão linear múltipla pelo método *stepwise*.

Na escolha dos testes atendeu-se às características das variáveis em estudo e às recomendações apresentadas por Maroco (2007) (103) e Pestana e Gageiro (2005) (104), nomeadamente, a natureza das variáveis e as características inerentes à normalidade.

Em todos os testes fixámos o valor 0,050 como limite de significância, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada sempre que a probabilidade do erro tipo I era inferior àquele valor, ou seja, quando $p < 0,050$.

4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS

No presente capítulo procedemos à apresentação dos dados e resultados obtidos através da consulta dos processos dos doentes e das técnicas estatísticas aplicadas para sistematizar a informação recolhida e para estudar a existência de relações entre o uso de TDF e das variáveis em estudo, principalmente a função renal, medida pela taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) e doseamentos de ureia, creatinina e cistatina C.

Análise e apresentação descritiva

Após consulta dos 100 processos clínicos, 11 foram excluídos por apresentarem diagnóstico prévio de insuficiência renal, de acordo com os registos do diário clínico. A amostra em estudo correspondeu, assim, a 89 processos clínicos de adultos com TARVc, divididos da seguinte forma:

- 58 processos de doentes medicados com um esquema terapêutico que incluía TDF (grupo TDF);
- 31 processos de doentes que nunca tinham sido medicados com um esquema terapêutico que incluísse TDF (grupo sem TDF).

Todos os doentes incluídos no estudo estavam infectados por VIH-1 e em TARVc. A maioria dos 89 doentes (78,7%; n=70) era do género masculino (quadro 7, figura 8).

As idades variavam entre 28,90 anos e 83,30 anos, sendo a idade média $51,54 \pm 9,10$ anos. Verificamos, ainda, que 32,6% dos doentes (n=29) tinham entre 45 e 50 anos, seguidos de 19,1% (n=17) cujas idades se situavam entre 50 e 55 anos, de 16,9% que pertenciam ao grupo etário dos 55 aos 60 anos e de 15,7% (n=14) que tinham entre 40 e 45 anos. Metade dos elementos da amostra apresentava idade igual ou superior a 49,00

anos (idade mediana) e a distribuição de frequências afastou-se significativamente de uma distribuição normal ou gaussiana ($p = 0,004$) (quadro 7, figura 8).

A maioria dos indivíduos da amostra em estudo era de raça caucasiana e, apenas, 7,9% ($n=7$) eram de raça negra (quadro 7, figura 8).

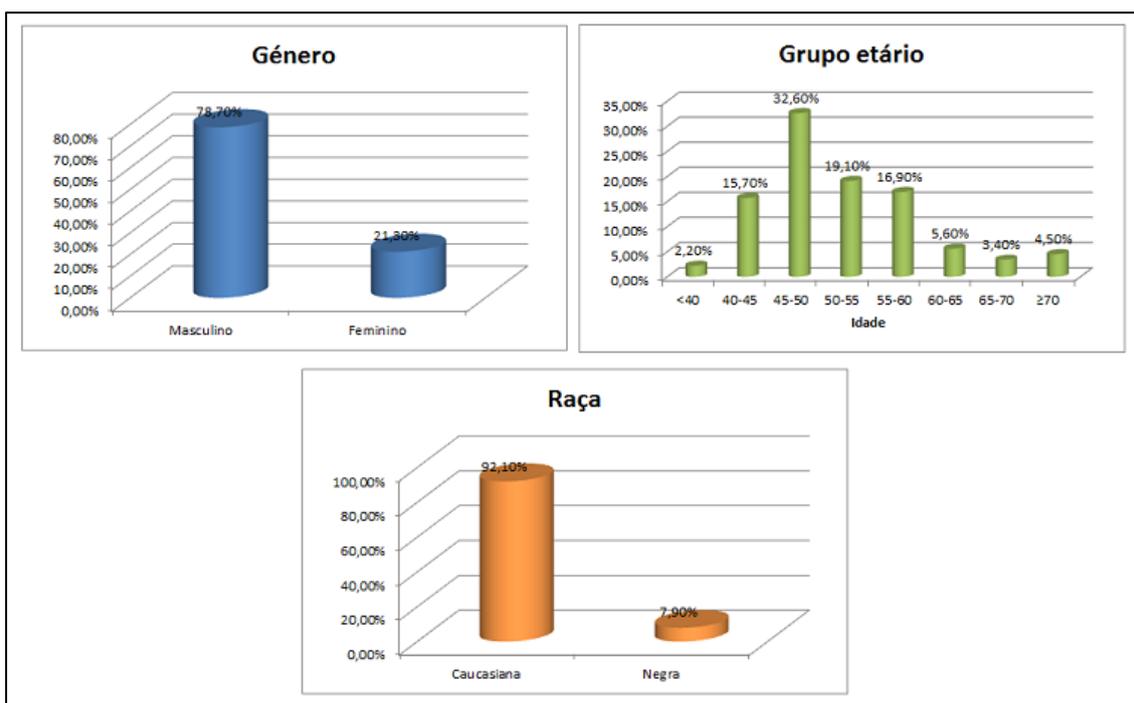


Figura 8 - Características sociodemográficas da amostra ($n=89$): género, grupo etário e raça.

Foi possível apurar o peso corporal de 87 indivíduos. Constatou-se que os valores se situaram entre 48,00 e 102,00 kg (quadro 7). O peso médio era de $69,24 \pm 11,78$ kg e metade dos doentes apresentava peso igual ou superior a 69,00 kg. Como podemos constatar, 31,5% dos indivíduos ($n=26$) pesavam entre 60 e 70 kg, seguindo-se 25,8% ($n=23$) cujo peso se situava entre 70 e 80 kg, 20,2% ($n=18$) que tinham pesos entre 50 e 60 kg e 16,9% ($n=15$) cujo peso se situava no intervalo 80 a 90 kg. A distribuição de

frequências desta variável pode ser considerada próxima de uma distribuição normal ($p = 0,200$) (quadro 7).

Quadro 7 - Características sociodemográficas da amostra constituída por 89 indivíduos adultos infectados por VIH-1.

Variável	n	%
Género		
Masculino	70	78,7
Feminino	19	21,3
Grupo etário		
< 40	2	2,2
[40 – 45[14	15,7
[45 – 50[29	32,6
[50 – 55[17	19,1
[55 – 60[15	16,9
[60 – 65[5	5,6
[65 – 70[3	3,4
≥ 70	4	4,5
$\bar{x} = 51,54$; Md = 49,00; s = 9,10; $x_{\min} = 28,90$; $x_{\max} = 83,30$; p = 0,004		
Peso (kg)		
< 50	2	2,2
[50 – 60[18	20,2
[60 – 70[26	31,5
[70 – 80[23	25,8
[80 – 90[15	16,9
≥ 90	3	33,4
$\bar{x} = 69,24$; Md = 69,00; s = 11,78; $x_{\min} = 48,00$; $x_{\max} = 102,00$; p = 0,200		
Raça		
Caucasiana	82	92,1
Negra	7	7,9

No que concerne às características da amostra verificamos (quadro 8) que 74,1% dos indivíduos (n=66) foram infectados por via sexual, seguindo-se 12,4% (n=11) cuja via de transmissão foi a partilha de materiais usados na administração endovenosa de drogas. Verificámos, ainda, que em 13,5% (n=12) não foi possível identificar, através da consulta do processo clínico, qual a via de transmissão e que, por esse motivo, admitimos ambas as vias (sexual ou toxicodependência).

O tempo de infecção por VIH, à data da consulta do processo clínico, variou entre 6,90 anos e 27,00 anos, sendo o tempo médio de infecção de $18,10 \pm 4,84$ anos. Verificamos que 44,9% (n=40) dos indivíduos tinham tempos de infecção que variavam entre os 20 e os 25 anos, seguidos de 28,1% (n=25) cujos tempos de doença se situava entre os 15 e os 20 anos. Metade dos doentes (n=46) tinha tido diagnóstico de infecção desde há, pelo menos, 19,80 anos e a distribuição de frequências afastou-se, significativamente, de uma curva normal ($p = 0,000$) (quadro 8).

Os tipos de co-infecção/doença infecciosa, no passado, mais frequentes foram provocados por *Candida* spp. e vírus herpes *simplex* (VHS), ambas com 12,4% (n=11), a tricoleucoplasia da língua (11,2%; n=10) e infecção por *Treponema pallidum* (10,1%; n=9) (quadro 8).

Relativamente às comorbilidades verificamos que 49,4% (n=44) dos doentes tinham apresentado uma ou duas doenças associadas, 38,2% (n=34) não tinham tido qualquer doença associada e, constatamos ainda que 12,4% (n=11) tiveram três ou quatro doenças associadas (quadro 8).

Os principais regimes terapêuticos, à data da análise dos processos clínicos, foram:

1. tenofovir + (emtricitabina ou lamivudina) + inibidor da protease potenciado com ritonavir (31,5%; n=28), encontrando-se como exemplo deste regime terapêutico as associações TDF+FTC+ATV/r ou TDF+FTC+DRV/r, entre outros;
2. tenofovir + (emtricitabina ou lamivudina) + análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (33,7%; n=30), tais como TDF+3TC+EFV, TDF+FTC+EFV ou TDF+FTC+NVP;
3. (sem tenofovir) dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa + inibidor da protease potenciado com ritonavir (14,6%; n=13), como as associações AZT/3TC+LPV/r ou ddI+ddC+IDV/r ou d4T+3TC+SQV/r;

4. (sem tenofovir) dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa + análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (43,8%; n=39); tendo como exemplos deste esquema terapêutico: 3TC+ddI+NVP ou AZT+3TC+EFV ou ABC+3TC+NVP ou d4T+3TC+EFV;

O tempo de toma de TDF variou entre seis e 108 meses, sendo a média $70,55 \pm 24,54$ meses. A maioria dos doentes (51,7%) tomava TDF desde há 72 a 108 meses, seguindo-se 41,4% que tomavam este medicamento desde há 36 a 72 meses. Metade dos doentes tomavam TDF há, pelo menos, 78,00 meses e a distribuição de frequências desta variável afastou-se significativamente de uma curva normal.

Quadro 8 - Características demográficas, clínicas e terapêuticas da amostra estudada.

Variável	n	%
Via de transmissão		
Sexual	66	74,1
Toxicodependência	11	12,4
Ambas	12	13,5
Tempo de doença (anos)		
< 10	12	13,5
[10 – 15[9	10,1
[15 – 20[25	28,1
[20 – 25[40	44,9
≥ 25	3	3,4
$\bar{x} = 18,10$; Md = 19,80; s = 4,84; $x_{\min} = 6,90$; $x_{\max} = 27,00$; p = 0,000		
Tipos de infecção		
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	6	6,74
Infeção por <i>Candida</i> spp	11	12,4
Tuberculose	8	9,0
Infecção/doença por <i>Treponema pallidum</i>	9	10,1
Sarcoma de Kaposi	2	2,2
Tricoleucoplasia lingual	10	11,2
Infeção por vírus herpes <i>simplex</i> (VHS)	11	12,4
Toxoplasmose cerebral	3	3,4
Número de doenças associadas		
Nenhuma	34	38,2
Uma ou duas	44	49,4
Três ou quatro	11	12,4
Principais regimes terapêuticos		
1. tenofovir + (emtricitabina ou lamivudina) + inibidor da protease potenciado com ritonavir	28	31,5
2. tenofovir + (emtricitabina ou lamivudina) + análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa	30	33,7
3. (sem tenofovir) dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa + inibidor da protease potenciado com ritonavir	13	14,6
4. (sem tenofovir) dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa + análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa	39	43,8
Tempo de toma de TDF (meses)		
< 36	3	5,2
[36 – 72[24	41,4
[72 – 108[30	51,7
≥ 108	1	1,7
$\bar{x} = 70,55$; Md = 78,00; s = 24,54; $x_{\min} = 6,00$; $x_{\max} = 108,00$; p = 0,008		

No grupo TDF (n=58), os valores dos parâmetros laboratoriais foram avaliados em dois momentos:

- 1) média dos valores obtidos desde a data de diagnóstico de infecção por VIH até à data imediatamente antes do início da terapêutica com TDF (resultados 1 ou R1);
- 2) média dos doseamentos após o início da toma de TDF até à data de conclusão do estudo (ano 2012) (resultados 2 ou R2).

No grupo sem TDF (n=31), a avaliação laboratorial refere-se à média dos valores obtidos desde a data de diagnóstico da infecção por VIH até à data do estudo (R0).

Relativamente aos linfócitos T CD4⁺, avaliaram-se, em conjunto, os valores da totalidade dos doentes (R1 e R0) (n=89): 58 doentes do grupo TDF até à data imediatamente antes do início da terapêutica com TDF e 31 doentes que nunca fizeram TDF. Constatou-se que 56,2% (n=50) dos doentes apresentavam valores superiores a 500/ μ l e 43,8% (n=39) valores inferiores a 500/ μ l. No grupo TDF, após a toma daquele fármaco (R2) a percentagem de valores superiores a 500/ μ l passou para 70,7% (n=4) e de valores inferiores a 500/ μ l era de 29,3% (n=17). O teste estatístico identificou a existência de diferença significativa ($p = 0,000$) e os valores das medidas estatísticas permitem-nos afirmar que após a toma do esquema que incluía TDF houve um aumento da contagem de linfócitos T CD4⁺ (quadro 9).

A maioria dos doentes do grupo TDF (93,1%) (R2) apresentava carga viral indetectável (quadro 9).

Analisando os resultados da ureia na totalidade dos doentes (n=89), sem nunca terem feito terapêutica com TDF (R1 e R0), verificamos (quadro 9) que a maioria apresentava valores elevados: 97,8% (n=87) percentagem que passou, após a toma de TDF (R2) para 98,3% (n=57). A comparação dos resultados obtidos permitiu-nos constatar a existência

de diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$) e a análise das medidas estatísticas revelou que os valores da ureia aumentaram após a toma de TDF (quadro 9).

Quanto à creatinina, verificou-se que a maior parte dos doentes apresentava valores normais em ambos os momentos (R1 e R0), sendo as percentagens de 91,0% ($n=81$) antes e de 94,8% ($n=55$) após a toma de TDF (R2) (figura 16). A aplicação do teste de Wilcoxon revelou a não existência de diferenças significativas ($p = 0,859$) pelo que concluímos que os valores da creatinina não se alteraram significativamente com a toma de TDF (quadro 9, figura 9).

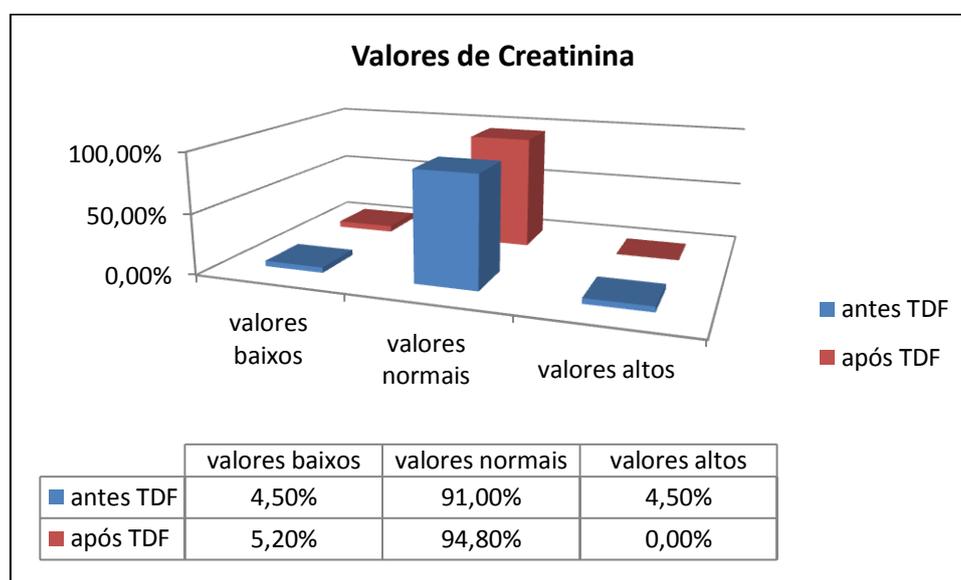


Figura 9 – Parâmetro laboratorial - creatinina sérica, doseamento antes e após a toma de TDF.

Relativamente à taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) verificamos que, em ambos os momentos, a maioria dos doentes apresentou valores normais, sendo as percentagens de 93,2% ($n=83$) antes da toma de TDF (R1 e R0) e de 93,1% ($n=54$) após a toma (R2). A comparação estatística dos valores observados em ambos os momentos revelou a não existência de diferença significativa ($p = 0,777$) (figura 10). Este facto

permite-nos afirmar que a toma de TDF não alterou significativamente a taxa de filtração glomerular (quadro 9, figura 10).

Quadro 9 - Parâmetros laboratoriais antes e após a toma de TDF.

Momento Parâmetro	Antes TDF (n=89)		Após TDF (n=58)	
	n	%	n	%
Ureia (mg/dl)				
Valores baixos	0	0,0	0	0,0
Valores normais	2	2,2	1	1,7
Valores altos	87	97,8	57	98,3
Antes TDF: $\bar{x} = 34,73$; Md = 34,56; s = 7,41; $x_{\min} = 19,50$; $x_{\max} = 60,67$; p = 0,089 Após TDF: $\bar{x} = 38,22$; Md = 36,38; s = 9,65; $x_{\min} = 19,89$; $x_{\max} = 75,50$; p = 0,012 Teste Wilcoxon: p = 0,002				
Creatinina (mg/dl)				
Valores baixos	4	4,5	3	5,2
Valores normais	81	91,0	55	94,8
Valores altos	4	4,5	0	0,0
Antes TDF: $\bar{x} = 0,89$; Md = 0,91; s = 0,17; $x_{\min} = 0,58$; $x_{\max} = 1,44$; p = 0,031 Após TDF: $\bar{x} = 0,91$; Md = 0,92; s = 0,16; $x_{\min} = 0,64$; $x_{\max} = 1,22$; p = 0,200 Teste Wilcoxon: p = 0,859				
Linfócitos T CD4⁺ (células/mm³)				
Valores inferiores a 500/ μ l	39	43,8	17	29,3
Valores superiores a 500/ μ l	50	56,2	41	70,7
Antes TDF: $\bar{x} = 574,54$; Md = 558,00; s = 261,87; $x_{\min} = 89,60$; $x_{\max} = 1316,67$; p = 0,200 Após TDF: $\bar{x} = 684,44$; Md = 647,33; s = 349,12; $x_{\min} = 75,33$; $x_{\max} = 1959,33$; p = 0,200 Teste Wilcoxon: p = 0,000				
Carga viral (cópias RNA VIH/ml)				
Indetetável	10	11,2	54	93,1
Detetável	79	88,8	4	6,9
Antes TDF: $\bar{x} = 533,26$; Md = 146,99; s = 1079,47; $x_{\min} = 0,00$; $x_{\max} = 7748,00$; p = 0,000 Após TDF: $\bar{x} = 101,42$; Md = 0,00; s = 501,10; $x_{\min} = 0,00$; $x_{\max} = 3277,91$; p = 0,000 Teste Wilcoxon: p = 0,000				
Taxa de filtração glomerular estimada – eTFG (ml/min/1.73m²)				
Valores baixos	6	6,7	4	6,9
Valores normais	83	93,2	54	93,1
Valores altos	0	0,0	0	0,0
Antes TDF: $\bar{x} = 88,26$; Md = 86,85; s = 16,04; $x_{\min} = 49,50$; $x_{\max} = 161,69$; p = 0,006 Após TDF: $\bar{x} = 87,78$; Md = 87,74; s = 17,66; $x_{\min} = 59,05$; $x_{\max} = 162,22$; p = 0,017 Teste Wilcoxon: p = 0,777				

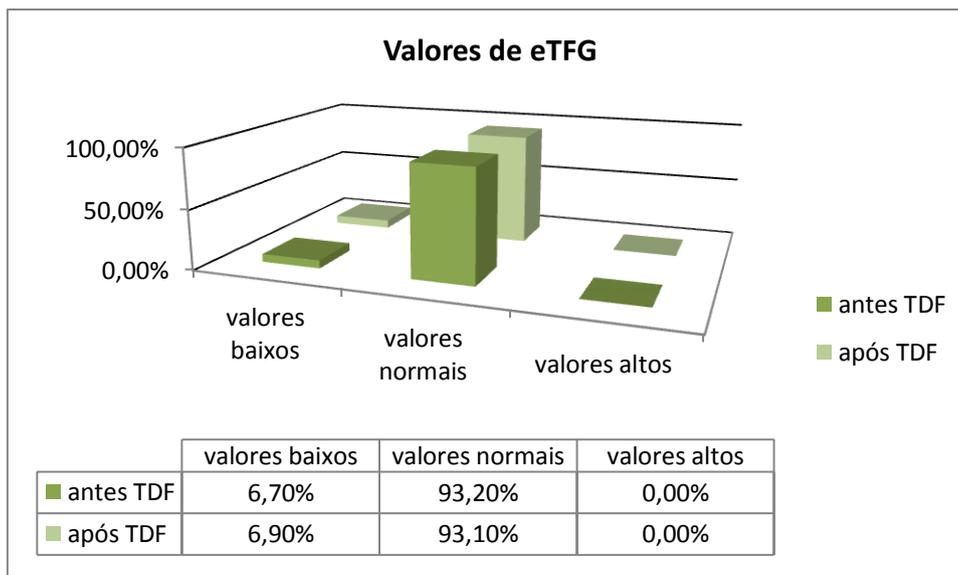


Figura 10 – Parâmetro laboratorial – Taxa de filtração glomerular estimada – cálculo antes e após a toma de TDF.

No quadro 10 podemos observar os dados referentes aos valores da cistatina C em dois momentos de avaliação para os doentes medicados com TDF (R2) e para os que não foram medicados com este fármaco (R1 e R0). Como podemos constatar, a maioria dos doentes de ambos os grupos revelou valores normais, sendo as percentagens de 65,9% (n=27) e 71,4% (n=15), na primeira avaliação, e de 84,6% (n=22) e 75,0% (n=6), na segunda. Em ambas as avaliações não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,552$ e $p = 0,416$), pelo que concluímos que os valores de cistatina C não sofrem alteração relevante pelo facto dos doentes serem, ou não, medicados com TDF.

Quadro 10 - Dados referentes à cistatina C para os doentes medicados e não medicados com TDF.

Situação Parâmetro	Medicado com TDF		Não medicado com TDF	
	n	%	n	%
Cistatina C – 1ª avaliação (mg/l)				
Valores baixos	0	0,0	0	0,0
Valores normais	27	65,9	15	71,4
Valores altos	14	34,1	6	28,6
Com TDF: $\bar{x} = 0,79$; Md = 0,77; s = 0,18; $x_{\min} = 0,52$; $x_{\max} = 1,37$; p = 0,004 Sem TDF: $\bar{x} = 0,74$; Md = 0,76; s = 0,17; $x_{\min} = 0,36$; $x_{\max} = 1,04$; p = 0,765 Teste Mann-Whitney: p = 0,552				
Cistatina C – 2ª avaliação (mg/l)				
Valores baixos	0	0,0	0	0,0
Valores normais	22	84,6	6	75,0
Valores altos	4	15,4	2	25,0
Com TDF: $\bar{x} = 0,78$; Md = 0,76; s = 0,16; $x_{\min} = 0,54$; $x_{\max} = 1,19$; p = 0,017 Sem TDF: $\bar{x} = 0,77$; Md = 0,66; s = 0,29; $x_{\min} = 0,47$; $x_{\max} = 1,39$; p = 0,105 Teste Mann-Whitney: p = 0,416				

Análise e apresentação inferencial

Através da aplicação do teste de Mann-Whitney procedemos à comparação da taxa de filtração glomerular estimada em função do género do doente. O estudo foi desenvolvido para o momento antes e após a toma de TDF e visou testar a hipótese «a taxa de filtração glomerular estimada é diferente conforme o género do doente».

Os resultados que constituem o quadro 11 permitem-nos verificar que em nenhuma das situações se registou a existência de diferenças estatisticamente significativas (p = 0,496 e p = 0,940). Concluimos que os dados não corroboram a hipótese formulada ou que não existem evidências estatísticas de que a taxa de filtração glomerular seja diferente para os homens e para as mulheres, quer estejam ou não medicados com TDF.

Quadro 11 - Comparação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função do género.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Género	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	P
Antes da toma de TDF (n=89)					
Masculino	70	45,97	89,05	86,93	0,496
Feminino	19	41,42	85,37	84,30	
Após a toma de TDF (n=58)					
Masculino	49	29,43	88,20	86,81	0,940
Feminino	9	29,89	85,49	91,53	

Efectuámos o teste da hipótese «**a taxa de filtração glomerular estimada está correlacionada com a idade e com o peso do doente**» através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman e da aplicação do respectivo teste de significância. Ao observar os resultados que constituem o quadro 12 podemos constatar que a hipótese é confirmada quanto à idade mas não no que respeita ao peso, ou seja, existe correlação estatisticamente significativa ente a taxa de filtração glomerular estimada e a idade do doente ($p = 0,030$ e $p = 0,003$) mas a correlação com o peso não é significativa ($p = 0,773$; $p = 0,509$). O facto de as correlações com a idade serem negativas permitem-nos, ainda, afirmar que os doentes mais velhos tendem a apresentar menor taxa de filtração glomerular estimada.

Quadro 12 - Correlação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) com a idade e com o peso dos doentes.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Variável	Antes da toma de TDF			Após a toma de TDF		
	n	r_s	p	n	r_s	P
Idade	89	-0,23	0,030	58	-0,38	0,003
Peso	89	-0,03	0,773	58	+0,09	0,509

A hipótese «**a taxa de filtração glomerular estimada é diferente conforme a raça do doente**» foi testada através da aplicação do teste de Mann-Whitney e os resultados que apresentamos no quadro 13 permitem-nos verificar que em nenhuma das situações (antes ou após a toma de TDF) se observou a existência de diferenças significativas ($p =$

0,542 e $p = 0,500$). Assim, podemos afirmar que os dados não confirmam a hipótese formulada ou, por outras palavras, não existem evidências estatísticas de que a taxa de filtração glomerular estimada seja influenciada pelo facto do doente ser de raça caucasiana ou raça negra. Este facto deverá ser considerado com algum cuidado atendendo à grande divergência entre o número de elementos dos grupos em comparação, que poderá ser causa de enviesamento dos resultados.

Quadro 13 - Comparação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função da raça.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Raça	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	P
Antes da toma de TDF					
Caucasiana	82	45,49	88,06	86,86	0,542
Negra	7	39,29	90,64	79,10	
Após a toma de TDF					
Caucasiana	54	29,09	86,64	87,74	0,500
Negra	4	35,00	103,15	95,66	

Aplicando o teste Kruskal-Wallis procedemos ao teste da hipótese «**a taxa de filtração glomerular estimada é diferente conforme a via de transmissão**». Os resultados que apresentamos no quadro 14 permitem-nos constatar que em nenhuma das situações se registou a existência de diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,806$ e $p = 0,105$). Concluimos que a hipótese não é confirmada, ou seja, que não existem evidências estatísticas de que a taxa de filtração glomerular estimada seja influenciada pela via de transmissão, quer o doente esteja ou não medicado com TDF.

Quadro 14 - Comparação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função da via de transmissão.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Via de transmissão	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	P
Antes da toma de TDF					
Sexual	66	44,00	87,68	86,86	0,806
Toxicodependência	11	46,64	89,52	86,73	
Ambas	12	49,00	90,32	87,86	
Após a toma de TDF					
Sexual	40	26,75	85,85	85,62	0,105
Toxicodependência	9	31,44	87,63	93,33	
Ambas	9	39,78	96,52	95,26	

A hipótese «a taxa de filtração glomerular estimada está relacionada com o tempo de doença, com o número de doenças associadas que o doente apresenta e com o tempo de tratamento com TDF» foi testada através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman e da aplicação do seu teste de significância. Observando os resultados que constituem o quadro 15 podemos constatar que a hipótese não se confirma, quer no que concerne ao tempo de diagnóstico quer ao número de doenças associadas ($p = 0,273$ e $p = 0,069$; $p = 0,749$ e $p = 0,835$). Verificamos, ainda, que também não se confirma a hipótese em termos do tempo de tratamento com TDF ($p = 0,965$). Concluimos que os dados não corroboram a hipótese formulada e, conseqüentemente, que a taxa de filtração glomerular não se relaciona significativamente com o tempo de diagnóstico, com as comorbilidades ou com o tempo de tratamento com TDF.

Quadro 15 - Correlação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) com o tempo de doença, o número de doenças associadas e o tempo de tratamento com TDF.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Variável	Antes da toma de TDF			Após a toma de TDF		
	n	r_s	p	n	r_s	P
Tempo de doença	89	-0,12	0,273	58	-0,24	0,069
Número de doenças associadas	89	+0,03	0,749	58	+0,03	0,835
Tempo de tratamento com TDF (meses)	---	---	---	58	+0,01	0,965

Durante o estudo foi feita também a análise dos casos em que o fármaco indinavir (IDV) foi incluído no esquema terapêutico e permitiu-nos ver que 27 doentes fizeram este fármaco e que destes, 16 posteriormente viram incluídos no seu esquema terapêutico o TDF. Comparamos os valores da taxa de filtração glomerular em função do tratamento com o TDF nos doentes que nunca tomaram IDV e nos doentes que fizeram o IDV e mais tarde o TDF. Os resultados que constituem o quadro 16, obtidos com a aplicação do teste Mann-Whitney, permitiram-nos testar a hipótese «**a taxa de filtração glomerular é diferente conforme o doente foi medicado com TDF ou com IDV seguido de TDF**». Constatamos que os doentes que fizeram IDV e posteriormente o TDF apresentam maior degradação da função renal (menor eTFG). No entanto, verificou-se que as diferenças não são estatisticamente significativas ($p = 0,244$).

Quadro 16 - Comparação da taxa de filtração glomerular (eTFG) em função do tratamento com o TDF e com o indinavir e posteriormente TDF.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Fármaco	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	p
TDF	42	31,10	89,51	89,42	0,244
IDV + TDF	16	25,31	83,24	85,69	

Procedemos ao cálculo do coeficiente de correlação de Spearman e à aplicação do seu teste de significância para testar a hipótese «**a taxa de filtração glomerular estimada está relacionada com os valores dos parâmetros laboratoriais**». A análise dos resultados que apresentamos no quadro 17 permite-nos constatar que, antes e após a toma de TDF, existe correlação estatisticamente significativa entre a taxa de filtração glomerular estimada e os valores da ureia ($p = 0,000$ e $p = 0,001$) e, também, com os valores da creatinina ($p = 0,001$ e $p = 0,000$). Em ambas as situações se observou que as correlações são negativas. Este facto permite-nos, ainda, afirmar que os doentes com

taxa de filtração glomerular estimada mais elevada tendem a apresentar valores mais baixos de ureia e de creatinina.

Constata-se, também, que a taxa de filtração glomerular, antes da toma de TDF, está significativamente correlacionada com os valores de cistatina C – 1ª avaliação ($p = 0,001$). Dado que a correlação é negativa, podemos concluir que, antes da toma de TDF, os doentes que apresentam taxa de filtração glomerular estimada mais elevada tendem a revelar valores mais baixos de cistatina C (quadro 17).

Quadro 17 - Correlação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função das variáveis ureia, creatinina, linfócitos T CD4⁺ e cistatina C (1ª e 2ª avaliações).

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Variável	Antes da toma de TDF			Após a toma de TDF		
	n	r _s	p	n	r _s	p
Ureia	89	-0,38	0,000	58	-0,42	0,001
Creatinina	89	-0,73	0,000	58	-0,86	0,000
Linfócitos T CD4 ⁺	89	+0,03	0,803	55	+0,03	0,838
Carga viral	89	+0,06	0,602	---	---	---
Cistatina C – 1ª avaliação	62	-0,40	0,001	41	-0,30	0,053
Cistatina C – 2ª avaliação	34	-0,26	0,130	26	-0,12	0,552

Procedemos, ainda, ao estudo da regressão múltipla considerando a taxa de filtração glomerular estimada como variável dependente ou variável critério e como variáveis independentes ou preditoras o género, a idade, o peso, a raça, a via de transmissão, o tempo de doença e os valores da ureia, da creatinina, dos linfócitos T CD4⁺, da carga viral e da cistatina C (1ª e 2ª avaliações). Os resultados que constituem o quadro 18 permitem-nos constatar que, antes da toma de TDF, a taxa de filtração glomerular estimada é significativamente predita pelos valores da creatinina, pelo género, raça e idade do doente e pelos valores de linfócitos T CD4⁺. Este conjunto de variáveis

constitui um modelo com capacidade preditora estatisticamente significativa ($p = 0,000$) e explica 94% da variação observada na taxa de filtração glomerular estimada. O valor máximo do *variance-inflation factor* (VIF) é baixo pelo que não se verificam constrangimento devido à multicolinearidade e os valores dos coeficientes de regressão padronizados (β) revelam que o aumento da taxa de filtração glomerular estimada está associada com a diminuição da creatinina, com o género masculino, com a raça negra, com os doentes mais novos e com os menores valores de linfócitos T.

Após a toma de TDF, o modelo é constituído pelas variáveis creatinina, género, raça e idade. O modelo evidencia capacidade preditora estatisticamente significativa ($p = 0,000$) e explica 98% da variação observada na taxa de filtração glomerular estimada. Também, nesta situação, não existem restrições devidas à multicolinearidade, porque o valor de VIF é baixo. Os valores do coeficiente β revelam que, após a toma de TDF, taxas mais elevadas de filtração glomerular estão associados a valores mais baixos de creatinina, ao género masculino, aos indivíduos de raça negra e a indivíduos mais novos.

Quadro 18 - Regressão da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em função das variáveis género, idade, raça, creatinina, linfócitos T CD4⁺ e carga viral.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) Variáveis	Antes da toma de TDF			Após a toma de TDF		
	β	t	p	β	t	p
Creatinina	-1,28	-21,84	0,000	-1,10	-27,40	0,000
Género	-0,54	-9,43	0,000	-0,51	-12,68	0,000
Raça	0,21	4,52	0,000	0,25	8,25	0,000
Carga viral	---	---	---	---	---	---
Idade	-0,18	-4,08	0,000	-0,16	-5,05	0,000
Linfócitos T CD4 ⁺	-0,09	-2,09	0,046	---	---	---
Máximo VIF	2,00			2,10		
R ² ajustado	0,94			0,98		
Significância do modelo (p)	0,000			0,000		

Por fim, ainda com o objectivo de avaliar o efeito da toma de TDF sobre a função renal procedemos, para cada doente, à comparação dos valores médios da eTFG após a toma daquele fármaco com os valores médios da eTFG antes da toma. Nos 58 casos em que houve toma de TDF verificou-se degradação da função renal em 39,7%, a manutenção em 22,4% e a melhoria da função renal em 37,9%. Para os 31 doentes que não fizeram tratamento com o TDF procedemos de modo semelhante mas, nestes casos, comparámos a média da segunda metade dos registos com a média da primeira metade. Nas situações em que o número de registos era um número ímpar, o valor central não foi incluído no cálculo das médias. Para este grupo de doentes 29,0% evidenciaram degradação da função renal, igual percentagem manteve conservada a mesma e 42,0% apresentou melhoria.

Continuando a análise final, constatámos que no grupo de 58 doentes, antes da toma de TDF, 37,9% apresentou uma função renal normal (eTFG ≥ 90 ml/min/1,73m²) e 62,1%

uma disfunção renal leve (eTFG 60-89ml/min/1,73m²). Após a inclusão de TDF, nos respectivos regimes terapêuticos, 50% dos doentes apresentaram uma função renal normal (eTFG \geq 90ml/min/1,73m²), 48,3% encontraram a sua depuração renal levemente afectada (eTFG 60-89ml/min/1,73m²) e verificou-se que apenas um doente apresentou uma eTFG no intervalo entre 30-59ml/min/1,73m², portanto, uma disfunção renal moderada.

Através do teste de diferença de proporções podemos constatar que as diferenças observadas, entre os doentes que foram medicados com TDF e os que não foram, não são estatisticamente significativas (quadro 19).

Quadro 19 - Comparação da eTFG em função do tratamento com TDF e do tempo.

Função renal	Tratamento	Com TDF (n=58)		Sem TDF (n=31)	
		n	%	n	%
Degradação		23	39,7	9	29,0
Manutenção		13	22,4	9	29,0
Melhoria		22	37,9	13	42,0
Teste de Diferença de Proporções:					
		Degradação: p = 0,319		Manutenção: p = 0,490	
				Melhorou: p = 0,712	

5. DISCUSSÃO

O tratamento da infecção por VIH com TARVc associa-se a menor incidência de nefropatia associada a VIH (HIVAN) e a melhoria da função renal (105,106). No entanto, informação acerca dos benefícios da TARVc sobre a função renal, a longo prazo, é ainda escassa. Encontra-se descrito que os doentes infectados por VIH apresentam maior risco de desenvolver doença renal crónica comparativamente à população não infectada, da mesma faixa etária (105,106), sendo que a função renal pode continuar a degradar-se apesar da TARVc (105,106). Como acontece com a população em geral, doentes infectados por VIH e com doença renal crónica apresentam maior risco de desenvolver patologia cardiovascular e demais co-morbilidades associadas (como exemplo, alterações do metabolismo ósseo) (105,106).

Apesar de considerar que a TARV melhora a função renal, alguns autores referem que determinados fármacos podem causar nefrotoxicidade, como é o caso do tenofovir. Alguns estudos relatam, ainda, aumento da toxicidade de tenofovir quando em combinação com um inibidor da protease potenciado com ritonavir, sugerindo incremento na toxicidade ou interacção entre os fármacos (35,96,97).

Neste estudo procurou-se determinar a incidência de doença renal crónica em doentes infectados por VIH, em associação com factores demográficos, comorbilidades, contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral, comparando a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) antes e após a toma de TDF.

1) Determinação da função renal e análise dos factores de risco em indivíduos infectados por VIH.

A insuficiência renal crónica, em doentes infectados por VIH é considerada uma das consequências das fases avançadas da infecção. São vários os factores que contribuem para o desenvolvimento de IRC na infecção por VIH. Estes factores incluem, para além da predisposição genética, degradação da função renal relacionada com a idade, alterações metabólicas relacionadas com HAART (hipertensão, diabetes *mellitus* e dislipidemia), exposição a fármacos nefrotóxicos e outras complicações, como a co-infecção por VHC (107,108) e utilização de drogas ilícitas (80,109).

A insuficiência renal crónica define-se pela existência de proteinúria, um marcador da função renal, ou pela diminuição progressiva da TFG (<60 ml/min durante ≥ 3 meses) (110). A era pré-HAART era caracterizada por rápida progressão para IRC e doença renal terminal, levando finalmente à necessidade de diálise. Com a introdução de HAART, verificou-se que o curso natural da degradação renal foi sendo alterada, apesar da hipertensão e a diabetes *mellitus* tipo 2 (110,111) poderem surgir pela utilização de TARV (112), tornando-se importantes causas de IRC na infecção por VIH, tal como ocorre com o resto da população (113). Assim, sabendo que as complicações a longo prazo da diabetes podem cair em duas categorias: complicações microvasculares, tais como a nefropatia, retinopatia e neuropatia e as complicações macrovasculares, relacionadas com a aterosclerose (90), compreende-se, que num indivíduo infectado por VIH encontra-se incrementado o risco de sofrer de doença renal, tornando-se, como obrigatoriedade, a monitorização da função renal antes e durante a TARV (80,81,113).

Durante a infecção por VIH é comum o uso de diversos fármacos para além dos antirretrovirais, quer para a prevenção quer para o tratamento de infecções oportunistas e outras co-morbilidades. Este facto leva a que o doente esteja sujeito, muitas vezes, durante longos períodos de tempo, à exposição a fármacos nefrotóxicos, referindo-se, a título de exemplo, antimicrobianos como sulfonamidas, aminoglicosídeos e β -lactâmicos, antivirais (aciclovir, indinavir, foscarnet, cidofovir), anti-inflamatórios não esteróides (ibuprofeno, diclofenac), agentes antineoplásicos, entre muitos outros, aumentando o potencial tóxico sobre o rim, já vulnerável.

Encontra-se descrito que algumas das principais causas de morbilidade associada à infecção por VIH, na Europa, são as doenças respiratórias, psiquiátricas, renais, cardiovasculares e hepáticas (110) sendo que o sedentarismo, excesso de peso, tabagismo e história familiar são factores que aumentam o risco. Por tal é de extrema importância a medição regular da tensão arterial, doseamento da proteinúria e controlo da glicemia, como formas simples e práticas de monitorização das causas da degradação renal, principalmente em doentes sujeitos a TARVc.

Neste estudo, não foi possível avaliar, de forma consistente, a existência de proteinúria, de hipertensão arterial ou de diabetes *mellitus* dada a insuficiência de dados nos processos clínicos. Não foi, ainda, possível avaliar o efeito de outros fármacos nefrotóxicos que não os antirretrovirais com os quais os doentes estariam regularmente medicados, já que os dados foram colhidos de forma retrospectiva, dependendo da qualidade dos registos clínicos os quais, na sua maioria, não referiam que outros esquemas terapêuticos em curso ou passados os doentes efectuaram, por terem sido instituídos por outros serviços hospitalares que não o Serviço de Doenças Infecciosas, onde decorreu o estudo.

1.a) A taxa de filtração glomerular estimada é diferente conforme o género do doente.

Foi já demonstrado que a eTFG encontra-se diminuída no género feminino. A produção de creatinina tende a ser menor nas mulheres do que nos homens com o mesmo peso, devido à sua maior proporção de tecido adiposo (90). As mulheres apresentam um aumento na prevalência, aproximadamente o dobro, de IRC (estadio 3) e um desenvolvimento da doença mais severo (114,115,116).

No nosso estudo verificou-se não existir evidência estatística de que a taxa de filtração glomerular estimada seja diferente para os homens e para as mulheres infectados por VIH, com ou sem TDF no seu esquema terapêutico. A razão destes resultados pode dever-se ao pequeno tamanho da amostra em estudo e também à divergência entre o número de elementos dos grupos em comparação, sendo que o número de elementos estudados do género masculino ter sido muito superior ao feminino (masculino, n = 70; feminino, n = 19), podendo causar o enviesamento dos resultados.

1.b) A taxa de filtração glomerular está correlacionada com a idade e com o peso do doente.

A TFG declina, naturalmente, com a idade. O declínio inicia-se por volta dos trinta a quarenta anos de idade, de uma forma constante e depois, com uma aparente aceleração na taxa de declínio a partir dos sessenta cinco a setenta anos de idade. Estudos demonstraram que a degradação média da função renal é de 0,96 ml/minuto/ano ou aproximadamente 10 ml/minuto/década (117,118,119). O declínio da TFG com a idade é universalmente acompanhada por alterações na estrutura renal. A percentagem de glomérulos afectados pela glomeruloesclerose global aumenta de uma forma constante

com o avançar da idade, mesmo na ausência de qualquer co-morbilidade (tal como a hipertensão arterial), e o número total de nefrónios funcionantes também declina com a idade. Individualmente, os glomérulos funcionantes, revelam alterações tanto estruturais como funcionais com a idade e o volume do córtex renal diminui lentamente em concerto com a perda de nefrónios (120).

Os mecanismos biológicos responsáveis pelo empobrecimento da função renal com a idade permanece um assunto de intensa investigação. Actualmente, crê-se que o declínio na TFG é uma manifestação da progressiva mudança na árvore vascular, provavelmente relacionada ao efeito do *stress* oxidativo ou encurtamento dos telómeros, ou ainda, possivelmente relacionado a uma acção da angiotensina II. Perda gradual da massa de nefrónios, glomeruloesclerose, arterio-nefrosclerose e um aumento no volume intersticial, são achados comuns e esperados num processo de envelhecimento normal.

Conclui-se que a diminuição lenta na TFG com a idade é um fenómeno biológico normal relacionado com a senescência celular e de órgão, e que um valor de TFG baixo num idoso, em comparação a um jovem, não é necessariamente sinal de doença. Contudo, certas doenças podem sobrepor-se ao processo normal de envelhecimento e desta forma influenciar a velocidade de declínio da TFG nos doentes (120) como acontece na infecção por VIH e consequente nefropatia associada a este vírus (HIVAN). Foi sugerido que a expressão de genes de envelope e reguladores de VIH-1, e não perturbações na regulação de citocinas, é suficiente para causar HIVAN. Adicionalmente, as células epiteliais renais constituem um importante reservatório de VIH, mesmo na presença de TARVc (117).

Há que ter ainda em conta que factores de risco para IRC, como arteriosclerose, hipertensão e diabetes *mellitus* aumentam com a idade, logo, o desenvolvimento e/ou progressão para IRC ocorre mais facilmente com o decorrer do tempo (78,121).

No estudo que levamos a cabo, existe correlação estatisticamente significativa entre a taxa de filtração glomerular e a idade do doente, ou seja, os doentes mais velhos tendem a apresentar menor TFG, independentemente da toma de TDF, verificando-se que uma eTFG mais elevada está associada a doentes mais novos. Como o estudo é retrospectivo, falha-nos a possibilidade de verificar se nestes doentes mais novos e a fazer TDF existe a possibilidade de desenvolver doença renal mais rapidamente, de uma forma mais acelerada, do que indivíduos não infectados por VIH da mesma faixa etária e, portanto, não fazendo TDF.

Também o índice de massa corporal (IMC) tem influência sobre a TFG e os doentes infectados por VIH com menor IMC apresentam maior risco para desenvolver IRC (122). Neste estudo não foi possível calcular o IMC em todos os doentes, já que a informação sobre a altura do doente não estava disponível na maioria dos processos clínicos.

Nos doentes medicados com TDF, baixo peso e menor índice de massa corporal estão entre os factores de risco para o desenvolvimento de disfunção renal associada ao uso deste fármaco, para além de idade avançada, níveis elevados de creatinina sérica, baixa contagem de linfócitos T CD4⁺, uso concomitante de inibidores da protease potenciados com ritonavir e outros fármacos nefrotóxicos (117,118,119). Está descrito que cada redução de 5kg no peso corporal está significativamente associada a disfunção renal associada a TDF (79,117). Este facto deverá ser tido em conta, principalmente, nos doentes africanos e asiáticos, que apresentam IMC menores. Apenas recentemente foram publicados estudos demonstrando a importância do peso na escolha e adequação

do regime terapêutico ao doente. A grande maioria dos estudos realizados concentra-se em doentes da América do Norte, Europa e Austrália, onde os doentes apresentam maior estatura do que os doentes africanos e asiáticos. Como a fórmula MDRD, utilizada neste estudo para estimar a TFG, baseia-se na concentração da creatinina sérica, idade, raça e género, logo, qualquer queda no valor de eTFG poderá dever-se à influência da hipercreatininemia causada pelo aumento da massa corporal, pois pode ocorrer aumento desta nos doentes a fazer TARVc, especialmente naqueles com baixo peso no início da terapêutica, em comparação com os doentes com maior peso, reflectindo inversão no desgaste muscular, principalmente nos doentes malnutridos. Este aumento da massa muscular pode levar a uma queda na eTGF, apesar de não haver nenhuma alteração na eliminação renal da creatinina (116,117,118).

Neste estudo, no que diz respeito ao peso, a correlação não é significativa ($p=0,773$; $p=0,509$) e não se conseguiu mostrar, na amostra estudada, que a TFG, calculada pela equação MDRD, diminui à medida que diminui o índice de massa corporal (122). A equação utilizada para calcular a TFG, equação MDRD com a modificação proposta por Levey *et al.*, não entra em conta com o peso do doente, enquanto a equação proposta por Cockcroft-Gault utiliza este factor como numerador. Esta diferença pode ser o motivo pelo qual não se obteve uma correlação significativa entre a taxa de filtração glomerular estimada e o peso do doente infectado por VIH. Um segundo motivo será o facto da população estudada ser, maioritariamente, caucasiana e a média dos pesos encontrada ter sido de 69,24kg, representando uma média de peso corporal ajustada a uma população bem nutrida e sem desgaste muscular.

1.c) A taxa de filtração glomerular é diferente conforme a raça do doente.

A prevalência de infecção por VIH em conjunto com IRC é mais elevada na população de raça negra comparativamente à caucasiana (79), logo, a probabilidade de desenvolvimento de doença renal terminal em doentes portadores de VIH e com IRC é maior nos doentes de raça negra (69,79,123,124). Foi demonstrado que o risco de desenvolver doença renal crónica é, apenas, ligeiramente superior nos descendentes afro-americanos comparativamente aos doentes de raça caucasiana, mas, apresentam um risco muito superior de desenvolver doença renal terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) por haver um rápido declínio da eTFG e uma mais rápida progressão da doença renal crónica, uma vez estabelecido o diagnóstico (69,79,125,126). Tal deve-se a factores genéticos únicos em descendentes africanos, inexistentes na raça caucasiana. Estes factores genéticos encontram-se associados ao desenvolvimento de glomeruloesclerose focal segmentar e a doença renal terminal sem ligação a diabetes *mellitus*. Um alelo que confere protecção contra a infecção por *Trypanosoma brucei*, um parasita comum em África, está também associado a uma maior susceptibilidade para desenvolvimento de doença renal não diabética entre a raça negra (48,58,127,128).

Neste estudo verificamos que em nenhuma das situações (antes ou após a toma de TDF) se observou a existência de diferenças significativas entre raças. Concluimos, assim, que os dados não confirmam a hipótese formulada, ou seja, não conseguimos corroborar a informação reunida através da pesquisa de bibliografia científica, onde existem evidências estatísticas de que a TFG é influenciada pelo facto do doente ser de raça caucasiana ou de raça negra. O resultado obtido deverá ser considerado com algum cuidado devido à grande divergência entre o número de elementos dos grupos em comparação, que poderá ser causa de enviesamento dos resultados. A contribuição de doentes portadores de VIH de raça negra para este estudo foi apenas de 7,9% (n=9),

pois a população em estudo era, maioritariamente, caucasiana. Há, ainda, que ter em consideração a equação utilizada para cálculo da eTFG. A equação MDRD entra em conta com a raça do doente, ou seja, é atribuído um factor multiplicativo quando o doente é de raça negra, o que não acontece na equação de Cockcroft-Gault. No entanto, apesar dos resultados obtidos, dada a maior incidência e prevalência de doença renal em indivíduos de raça negra descrito na literatura científica, estes doentes deverão ser sujeitos a um rastreio inicial e monitorização frequente da função renal através da combinação do doseamento dos marcadores creatinina sérica, proteinúria e cistatina C (79,128).

1.d) A taxa de filtração glomerular é diferente conforme a via de transmissão.

A infecção por VIH pode ser contraída por entrada do vírus directamente no sangue circulante. O vírus passa da circulação para o sistema reticuloendotelial do baço, fígado e pulmões, ocorrendo infecção do tecido linfoide nestes órgãos, replicação de VIH e, conseqüentemente, viremia com disseminação da infecção. Por outro lado, o vírus pode entrar no organismo através da mucosa rectal e genital. Neste caso, a célula dendrítica, no local da exposição, capta os viriões e transporta-os para a região paracortical dos gânglios linfáticos de drenagem, onde o vírus contacta com os linfócitos T CD4⁺ activados. Após a interacção destes linfócitos com as células dendríticas e a conseqüente passagem do vírus, ocorre a replicação viral e a posterior disseminação da infecção. Embora os mecanismos envolvidos na infecção inicial possam diferir, não existem diferenças óbvias nas manifestações da doença, entre os indivíduos infectados, através das mucosas ou através do sangue (7).

Relativamente à doença renal crónica, no doente com infecção por VIH, há que considerar as várias etiologias, na população em geral, e as que se encontram mais

especificamente associadas à infecção por VIH, particularmente ao modo de transmissão deste vírus, onde podemos constatar a nefropatia da heroína (toxicofilia endovenosa prolongada), que apesar de não ser a causa mais frequente de IRC, deverá ser tido em conta em doentes com infecção por VIH e utilizadores de drogas injectáveis (7).

Após tratamento estatístico dos dados, concluímos que a via de transmissão não condiciona a função renal nos doentes portadores de VIH na amostra estudada, logo, a hipótese enunciada não é confirmada, ou seja, não existem evidências estatísticas de que a taxa de filtração glomerular é influenciada pela via de transmissão, mesmo na presença do fármaco TDF.

1.e) A taxa de filtração glomerular está relacionada com o tempo de doença, com o número de doenças associadas que o doente apresenta e o tempo de tratamento com TDF.

Encontra-se descrito que viremias elevadas e baixas contagens de linfócitos T CD4⁺, durante longos períodos de tempo, estão associadas a maior probabilidade de desenvolvimento de doença renal sendo que a supressão viral e consequente reversão da imunossupressão pela TARVc será benéfico para o rim (79). A bibliografia refere, ainda, que o uso continuado de TARVc está associado a menos complicações cardiovasculares, renais e hepáticas quando comparado com o uso esporádico dos fármacos antirretrovirais.

Com a introdução da TARVc, diminuiu a taxa de mortalidade devido a complicações por doenças infecciosas (pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infecção por *Mycobacterium* spp, infecção por vírus herpes *simplex* 1 e 2, Citomegalovírus ou

Toxoplasma gondii) ou doenças do foro oncológico (Sarcoma de Kaposi), permitindo uma maior longevidade, no contexto de doença crónica por VIH, e como consequência, possibilitando o desenvolvimento de doença renal. Caso não haja adesão aos esquemas terapêuticos propostos, com o risco de desenvolvimento de resistências aos fármacos permitindo a replicação viral, o risco de desenvolver lesão renal é grande. Conclui-se, portanto, que a manutenção ao longo do tempo de níveis elevados de carga viral e baixas contagens de linfócitos T CD4⁺ podem levar à degradação, lenta e insidiosa, da função renal.

Estudos demonstraram que a co-infecção VIH-VHC está associada a um risco acrescido de desenvolvimento de doença renal comparativamente à possibilidade existente na infecção por VIH isolada. O risco de desenvolver doença renal crónica encontra-se aumentado em 50%, sendo de 64% o risco de IRA e de 15% para proteinúria nas situações de co-infecção (107). A infecção por VHC, com o tempo, pode levar a insuficiência hepática por fibrose do tecido hepático. Como os fármacos antirretrovirais são na sua grande maioria metabolizados pelo fígado a co-infecção por VHC pode aumentar o risco de toxicidade, que por sua vez implicará o abandono da TARV, deixando a função renal desprotegida. A co-infecção por VHB segue os mesmos passos, pois também este vírus apresenta tropismo para o hepatócito (129).

O aumento da sobrevida nos doentes portadores de VIH resulta no desenvolvimento, a longo prazo, de complicações metabólicas associadas a TARVc, no entanto, o significativo aumento na TFG após o início de TARVc, obtido em vários estudos, demonstrou ser consistente com os efeitos benéficos na função renal devido à redução da replicação viral. Estas modificações benéficas sugerem que a função renal, quando ligeiramente afectada, pode sofrer melhoria pela utilização de TARVc (130). Foi demonstrado que até sete anos de uso contínuo de TARVc revelou ligeiras modificações

deletérias na TFG, e que apesar de serem estatisticamente significativas, são consistentes com as alterações verificadas na evolução natural da TFG numa população a envelhecer não infectada. Concluíram que a evolução favorável da função renal com o uso prolongado de TARVc pode estar relacionada, em primeiro lugar, com o controlo da replicação viral (130). Diversos estudos, no entanto, demonstraram que o uso prolongado de TDF tinha o efeito precisamente oposto, ou seja, por cada ano de exposição a este fármaco, verificaram um declínio rápido da função renal, aumento do risco de proteinúria e desenvolvimento de IRC (131,132,133,134).

A complexa tarefa de consultar os registos clínicos e o longo intervalo de tempo no qual se baseia o estudo dificultou o levantamento de alguns dados, nomeadamente, aqueles referentes à co-infecção por VHC ou VHB. Não foi, por isso, possível determinar as consequências que a co-infecção por estes vírus tiveram na função renal no grupo de doentes estudados. Neste estudo, porém, os dados não corroboram a hipótese formulada ou seja, a eTFG não se relaciona significativamente com o tempo de doença ou com as comorbilidades que puderam ser analisadas. No que diz respeito ao tempo de tratamento com TDF, também não se verificou afectação da eTFG, ou seja, na amostra estudada não se fez notar o efeito cumulativo da toma do fármaco em estudo.

1.f) A taxa de filtração glomerular é diferente conforme o doente foi medicado com TDF ou com IDV seguido de TDF.

Tal como os análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, os inibidores da protease não requerem ajuste de dose na insuficiência renal, dado apresentarem metabolização hepática predominante (28,30). O indinavir (IDV) é o único inibidor da protease com nefrotoxicidade bem estabelecida. Associa-se a cristalúria, precipitação

intratubular de cristais radio-transparentes de sulfato de indinavir. Cerca de 13% dos doentes apresentam IRA obstrutiva e 8% desenvolvem nefrolitíase, com cólica renal ou macro-hemátúria. No entanto, a insuficiência renal crónica induzida pelo fármaco é reduzida (28,30,35). A prevenção da nefrotoxicidade exige hidratação adequada e a avaliação frequente da função renal e do sedimento urinário. O indinavir deve ser evitado nos doentes com história de nefrolitíase (28,30,35).

No nosso estudo verificou-se que a diferença da eTFG entre os dois grupos de doentes, os que viram incluídos no seu esquema terapêutica ambos os fármacos IDV e TDF e o grupo que apenas tomou TDF, era muito discreta sendo que a diferença não apresenta significado estatístico. Assim sendo, neste estudo os dados não corroboram a hipótese formulada, não indo ao encontro do que está descrito na literatura acerca da degradação renal quando houve contacto com ambos os fármacos. Um motivo pela dissociação entre o que se encontra descrito e o obtido no nosso trabalho pode residir no pequeno tamanho da amostra.

2) Estudo retrospectivo da função renal, utilizando os marcadores: ureia, creatinina, cistatina C e taxa de filtração glomerular estimada.

A importância da monitorização da função renal em doentes infectados por VIH deve-se:

- ao risco do doente desenvolver HIVAN (mais comum em doentes de raça negra);
- o uso de fármacos antirretrovirais potencialmente nefrotóxicos;

- à reconhecida prevalência aumentada de causas de doença renal nos doentes infectados por VIH, como a diabetes, hipertensão arterial e doenças hepáticas.

Os clínicos deverão por rotina avaliar a função renal neste grupo de doentes, incluindo nesta avaliação:

- calculo da eTFG a partir dos valores resultantes do doseamento da creatinina sérica (no momento do diagnóstico e depois a cada seis meses);
- doseamento da ureia sérica (no momento do diagnóstico e depois a cada seis meses);
- urina tipo II e respectivo sedimento urinário (no momento do diagnóstico e depois anualmente);
- doseamento da albuminúria ou cálculo da razão albumina-creatinina séricas (no momento do diagnóstico e anualmente) em doentes diabéticos portadores de VIH.

Os doentes cujo esquema terapêutico inclui TDF deverão ser sujeitos ao cálculo da eTFG no início (um mês) do regime terapêutico contendo o referido fármaco e depois regularmente (de quatro em quatro meses) (78).

Uma taxa de filtração glomerular $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ é o principal critério definidor de insuficiência renal crónica. Dados epidemiológicos relacionam valores baixos de TFG com aumento da frequência de hospitalizações, episódios de doenças cardiovasculares ou morte (135). A eTFG pode ser calculada com recurso a três equações, anteriormente referidas (Cockcroft-Gault, MDRD e CKD-EPI), permitindo, assim, verificar variações na filtração glomerular da creatinina. Se há aumento na concentração da creatinina sérica, a eTFG irá diminuir; mantendo-se estável a concentração sanguínea de creatinina, a eTFG manter-se-á também estável, qualquer seja a equação utilizada para

este cálculo. Atendendo a revisões feitas à classificação de IRC, considerou-se as seguintes divisões no conceito: IRC moderada com valores limiar $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e IRC severa definida por um limiar $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

2.a) A taxa de filtração glomerular está relacionada com os valores dos parâmetros laboratoriais.

No momento do diagnóstico de infecção por VIH, a função renal deverá ser avaliada, devendo recorrer-se ao cálculo da taxa de filtração glomerular, doseamento da ureia sérica e detecção da existência de proteinúria elevada. Nos doentes diabéticos deverá também proceder-se ao doseamento da microalbuminúria (78,127).

No nosso estudo, os parâmetros laboratoriais utilizados para avaliar a função renal, foram a creatinina sérica, eTFG, ureia sérica e ainda a cistatina C.

Da análise dos resultados que obtivemos, podemos constatar que, antes e após a toma de TDF, existe correlação estatisticamente significativa entre a taxa de filtração glomerular e os valores da ureia e creatinina. Em ambas as situações se observou que as correlações são negativas. Podemos afirmar que os doentes com taxa de filtração glomerular mais elevada tendem a apresentar valores mais baixos de ureia e de creatinina, o que significa que o fármaco em estudo, TDF, não alterou a depuração renal destes metabolitos.

Constata-se também que, relativamente à cistatina C, a taxa de filtração glomerular, antes da toma de TDF, está significativamente correlacionada com os valores deste analito (R1). Uma vez que a correlação é negativa, podemos concluir que, antes da toma de TDF, os doentes que apresentam taxa de filtração glomerular mais elevada tendem a revelar valores mais baixos de cistatina C.

O doseamento de cistatina C tem sido considerado como um marcador fiável na detecção de alterações na função renal, nomeadamente alterações da taxa de filtração glomerular. Encontra-se descrito o aumento da precisão quando utilizados em conjunto, creatinina sérica e cistatina C, do que isoladamente, havendo estudos para a elaboração de uma equação que reúna os dois analitos aumentando a sensibilidade na detecção de alterações da função renal (78,135,136).

Finalmente, considerou-se a taxa de filtração glomerular como variável dependente e como variáveis independentes o género, a idade, o peso, a raça, a via de transmissão, o tempo de doença e os valores da ureia, da creatinina, dos linfócitos T CD4⁺, da carga viral e da cistatina C (R1 e R2). Conclui-se que, antes da toma de TDF, a taxa de filtração glomerular é significativamente predita pelos valores da creatinina, pelo género, raça e idade do doente e pelos valores de linfócitos T CD4⁺. O aumento da taxa de filtração glomerular está associado com a diminuição da creatinina, com o género masculino, com a raça negra, com os doentes mais novos e com menores valores de linfócitos T CD4⁺.

Após a toma de TDF, as variáveis creatinina, género, raça, carga viral e idade relacionam-se com a eTFG da seguinte forma: taxas mais elevadas de filtração glomerular estão associados a valores mais baixos de creatinina, ao género masculino, aos indivíduos de raça negra, a menor carga viral e a indivíduos mais novos. Analisando os dados, podemos verificar que a toma de TDF não trouxe grandes alterações.

2.b) A segurança do uso de TDF, relativamente à função renal, comprova-se pela utilização da eTFG.

A eficácia do tenofovir disoproxil fumarato, como elemento integrante da TARV combinada, foi demonstrada em vários ensaios randomizados. O seu uso tem sido

largamente recomendado, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento (137,138,139). Tendo sido considerado um fármaco seguro e bem tolerado pois raramente foi observada toxicidade durante os ensaios clínicos da fase III (140). Contudo, inúmeros casos, descritos em diversos estudos, têm sido apresentados sugerindo que o uso deste fármaco está associado a significativa nefrotoxicidade evocando a necessidade do seu uso limitado ou monitorização clínica apertada (78,141). As dúvidas levantadas em torno do potencial nefrotóxico deste fármaco prendem-se com a semelhança estrutural entre o TDF e os análogos nucleotídeos acíclicos adefovir e cidofovir (28), ambos reconhecidamente agentes de disfunção renal e hipofosfatemia (141). Numerosos estudos associam o uso de TDF com tubulopatia proximal, diabetes insipidus, síndrome de Fanconi, diminuição da densidade óssea e comprometimento da filtração glomerular (78,140,142). No entanto, alguns estudos que compararam TARV com TDF e na sua ausência, mostraram na generalidade um perfil renal seguro por parte deste fármaco (143,144). Os doentes com infecção por VIH com função normal ou levemente comprometida apresentam uma baixa incidência (inferior a 1%) de nefrotoxicidade relacionada com o TDF (145). Também já foi demonstrado por alguns estudos que a hipofosfatemia e a redução na TFG são eventos pouco frequentes nos regimes terapêuticos contendo TDF, comparativamente com outros análogos nucleosídeos (145). A nefrotoxicidade associada ao TDF pode ser activada por comorbilidades existentes, idade avançada e o uso concomitante de didanosina ou inibidores da protease associados a ritonavir (144). Estes dados foram corroborados por uma revisão da literatura concluindo que, apesar do uso do TDF estar associado a uma perda da função renal estatisticamente significativa, a magnitude do seu efeito clínico é modesto, não havendo, portanto, necessidade para restringir o uso deste fármaco.

No nosso estudo, podemos constatar que as diferenças observadas, entre os doentes que foram medicados com TDF e os que não foram medicados com este fármaco, não são estatisticamente significativas. Verificamos que a grande maioria dos doentes apresentou uma função renal normal ($eTFG \geq 90$ ml/min/1,73m²) ou apenas levemente afectada ($eTFG$ no intervalo 60-89ml/min/1,73m²) antes da toma do fármaco em estudo. Quando introduzido o TDF no regime terapêutico, a função renal não sofreu significativas alterações, encontrando-se apenas um doente da amostra estudada que desenvolveu uma disfunção renal moderada, ou seja, apresentou uma $eTFG$ entre 30-59ml/min/1,73m². Comparando o nosso trabalho com outros estudos podemos crer que a prolongada supressão viral e a reconstituição imune persistente, constituíram dois factores importantes na protecção tanto das células glomerulares como tubulares da invasão e replicação do vírus (146), comprovando a evidência, já existente, que há aumento da taxa de filtração glomerular em doentes adultos com infecção por VIH após conseguir a supressão viral (147).

No nosso estudo, no grupo de doentes que nunca fez TDF não se verificou degradação da função renal, logo, a comparação entre estes dois grupos, com e sem inclusão do TDF, permite concluir que, durante o tempo que decorreu o estudo, o TDF mostrou-se ser um fármaco seguro.

Não obstante, a melhoria da qualidade de vida adquirida com a introdução da TARV levou ao aumento da ênfase na monitorização de toxicidades a longo prazo e potencialmente cumulativas (141). Reconhecendo o seu potencial nefrotóxico, foram emitidas linhas orientadoras que recomendam a monitorização bianual da função renal nos doentes com infecção por VIH e a fazer TDF (78).

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho evidencia algumas limitações que podem ter influenciado os resultados, nomeadamente, o tamanho da amostra, o carácter retrospectivo do estudo, dependente da qualidade dos registos clínicos, a insuficiência de dados quanto à história clínica passada do doente assim como terapêutica anteriormente efectuada. Dessa forma, não foi possível analisar o papel, nesta população, do consumo de drogas, uso de tabaco, consumo de álcool, nem a toma de metadona ou co-infecção por vírus da hepatite B e C. Não foi, ainda, possível avaliar, de forma consistente, a existência de proteinúria, de hipertensão arterial ou de diabetes *mellitus*, ou verificar que outros fármacos faziam parte da terapêutica habitual dos doentes. Relativamente à pequena dimensão da amostra, esta condicionou, com certeza, os resultados obtidos.

Neste estudo podemos concluir que o grupo de doentes sujeitos a TARV com o fármaco TDF não viu afectada a sua função renal, mantendo-se conservada ao longo do tempo do estudo, ou seja, os dados revelaram que o TDF, mantendo a supressão viral e contagens de células T CD4⁺ estáveis, apresentou um perfil favorável de segurança renal durante todo o intervalo de tempo estudado. Contudo, a avaliação e monitorização da função renal deverá manter-se desde o estabelecimento do diagnóstico de infecção por VIH em diante. Com este estudo ficou claro que o cálculo regular da TFG é uma valiosa ferramenta na monitorização da função renal, no entanto, esta deverá ser complementada com a regular medição da pressão arterial, controlo da glicémia, análise sumária da urina e respectivo sedimento urinário, doseamento de marcadores da disfunção tubular, revisão e adequação da terapêutica principalmente no caso de fármacos que possam causar lesão renal e, em casos mais extremos, a existência de proteinúria e/ou uma eTFG inferior a 60ml/min, deverá haver encaminhamento para

consultas de nefrologia. Na ausência de alterações, o doente de risco para progressão para doença renal crónica (com diabetes *mellitus*, com hipertensão arterial, com co-infecção por VHC, com carga vírica superior a 4000 cópias/ml e/ou com contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 200 células/mm³) deverá ser reavaliado com periodicidade bianual (78).

Como ficou demonstrado neste estudo, a eTFG diminui com a idade, logo a monitorização da função renal deverá ser realizada com intervalos mais curtos nos idosos infectados por VIH, bem como a adequação da TARV, não só à realidade infecciosa e imunológica do doente, mas também à sua idade.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New Engl. J Med.* 1981; 305:1425 – 31.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J *et al.* Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868 – 71.
3. Antunes F. A história da SIDA fatos e controvérsias. *J. Notícias* 2013; 5–6. Disponível em https://www.ulisboa.pt/wp-content/uploads/A-Hist%C3%B3ria-da-Sida_1.pdf (acedido em 4 de Janeiro de 2017).
4. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V *et al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009; 15:871–2.
5. Taveira N, Ferreira MO. Diversidade genética de VIH. Antunes F, editor. *Manual sobre SIDA*. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
6. World Health Organization. Laboratory guidelines for enumerating CD4 T lymphocytes in the context of HIV/AIDS. World Health Organization; 2007.
7. Azevedo-Pereira J. Manual sobre sida. Antunes F, editor. *Manual sobre SIDA*. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
8. Weiss RA. Getting to know HIV. *Trop Med Int Heal* 2000; 5:A10–A15.
9. Abram M, Ferris A, Shao W, Alvord W, Hughes S. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. *J Virol* 2010; 9864–78.
10. Sousa AE, Victorino R. Imunopatogénese e resposta imunitária. Antunes F, editor. *Manual sobre SIDA*. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
11. Domingo E, Martinez-Salas E, Sobrino F, de la Torre J, Portela A, Ortin J, *et al.* The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance - a review. *Gene* 1985; 40(1):1–8.
12. Taveira N, Ferreira MO. Diversidade genética de VIH. Antunes F, editor. *Manual sobre SIDA*. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
13. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol* 2006; 78:S7–S12.
14. Gurtler LG, Hauser PH, Eberle J, Von Brunn A, Knapp S, Zekeng L, Tsague JM, *et al.* A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 1994; 68:1581–5.

15. Medscape multispecialty. Drug resistance differ among HIV types subtypes classification global distribution. HIV. Disponível em: http://www.medscape.org/viewarticle/583361_2. (acedido em 19 janeiro 2014).
16. Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/4101>. (acedido em 13 agosto 2016).
17. The global HIV/AIDS epidemic. 2017. Disponível em: <http://kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hivaids-epidemic/>. (acedido em 26 janeiro 2017).
18. Paixão MT. Epidemiologia da infecção por VIH e da SIDA em Portugal. Antunes F, editor. Manual sobre SIDA. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
19. De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33:307–20.
20. Antunes F, Doroana M. Infecção VIH-SIDA. Antunes F, editor. Manual sobre Doenças Infecciosas. 2 ed. Permanyer Portugal; 2012.
21. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis* 2008; 197:272–8.
22. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/>. (acedido em 20 março 2015).
23. Taveira N, Borrego P, Gomes P. Agentes antivirais. Barroso H; Meliço-Silvestre A, Taveira N, editores. *Microbiologia Médica*. Lidel; 2014.
24. Matos PM, Castanho M, Santos N. HIV-1 fusion inhibitor peptides enfuvirtide and T-1249 interact with erythrocyte and lymphocyte membranes. *PLoS One* 2010; 5:-e9830.
25. Westby M, van der Ryst E. CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. *Antivir Chem Chemother* 2005; 16:339–54.
26. Hoffmann C, Rockstroh JK, editores. HIV 2012/2013. *Medizin Fokus Verlag*; 2012.
27. Doroana M. Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Antunes F, editor. Manual sobre SIDA. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
28. Berns J, Kasbekar N. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:117–29.
29. Mahy BW, van Regenmortel MH, editores. *Encyclopedia of virology*. 3^a ed.

30. Neto R, Oliveira G, Pestana M. Nefrotoxicidade dos antivíricos. *Acta Med Port* 2007; 20:59–63.
31. Maga G, Radi M, Gerard MA, Botta M, Ennifar E. HIV-1 RT inhibitors with a novel mechanism of action: NNRTIs that compete with the nucleotide substrate. *Viruses* 2010; 2:880–99.
32. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Ross M, *et al.* Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013; 207:1359–69.
33. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, Sainz-Prestel V, *et al.* Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011 ;1–11.
34. Waheed S, Attia D, Estrella MM, Zafar Y, Atta MG, Lucas GM, Fine D. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clin Kidney J* 2015; 8(4):420–5.
35. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5):804–17.
36. James C, Steinhaus M, Szabo S, Dressier R. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24(3):415–8.
37. Kumar N, Perazella M. Differentiating HIV-associated nephropathy from antiretroviral drug-induced nephropathy: a clinical challenge. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; 11(3):202-11.
38. Perazella M. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int* 2010; 78(11):1060–63.
39. Kalyesubula R, Perazella M. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat* 2011;1–11.
40. Doroana M. Inibidores da integrase. Antunes F, editor. *Manual sobre SIDA*. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
41. Doroana M. Inibidores da protease. Antunes F, editor. *Manual sobre SIDA*. 4^a ed. Permanyer Portugal; 2011.
42. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004; 64(3):245–75.
43. EACS Guidelines 2015. Disponível em: <http://www.aidsmap.com/With-EACS-release-all-international-HIV-treatment-guidelines-agree-on-when-to-start-for-the-first-time-since-2006/page/3009396/> (acedido a 15 novembro 2016).

44. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (acedido a 20 janeiro 2017).
45. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infecção por VIH-1 e VIH-2 2012. Diniz A, editor. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA; 2012.
46. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18^a ed. The McGraw-Hill Companies; 2012.
47. Burtis CA, Ashwood ER, editores. Tietz Fundamentos de Química Clínica. 4^a ed. Guanabara Koogan 1998.
48. Marras D, Bruggeman L, Gao F, Tanji N, Mansukhan M, Cara A, *et al.* Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 2002; 8(5):522 – 26.
49. Fine DM, Perazella MA, Atta M. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2008; 68(7):963–80.
50. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Stokes MB, Segerer S, Mack M, Lewis PL, *et al.* Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:856–67.
51. Bruggeman L, Ross M, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon R, *et al.* Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *Am Soc Nephrol* 2000; 11(11):2079-87.
52. Curtis B, Scharnowske S, Watson A. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992; 89(17):8356–60.
53. Hatsukari I, Singh P, Hitosugi N, Messmer D, Valderrama E, Teichberg S, *et al.* DEC-205-mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):780–87.
54. Lingwood C. Response to HIV-1 entry into human podocytes is mediated through lipid rafts. *Kidney Int* 2010; 77(1):72–4.
55. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with hiv infection. *Kidney Int* 2004; 66:1145–52.
56. Cohen SD, Kimmel P. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 2008; 28(6):535–44.

57. Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, Fervenza FC. Treatment of HIV-Associated Nephropathies. *Nephron Clin Pr* 2011; (118):c346–c354.
58. Genovese G, Friedman D, Ross MD, Laurence Lecordier L, Pierrick U, Freedman BI, *et al.* Association of Trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African-Americans. *Science* 2010; 329(5993):841–45.
59. Han T, Naicker S, Ramdial P, Assounga A. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006; 69:2243–50.
60. Connolly J, Weston C, Hendry B. HIV-associated renal disease in London hospitals. *QJM* 1995; 88(9):627–34.
61. Bigé N, Lanternier F, Viard J, Kamgang P, Daugas E, Elie C, *et al.* Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:1114–21.
62. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Hensley G, *et al.* Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101(4):429–34.
63. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, *et al.* Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21(4):197–204.
64. Sreepada Rao T, Filippone E, Nicastrì A, Landesman S, Frank E, Chen C, *et al.* Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1984; 310(11):669–73.
65. Wyatt CM, Meliambro K, Klotman P. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *Annu Rev Med* 2012; 63:147–59.
66. Humphreys M. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48(2):311–20.
67. Klotman P. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56(3):1161–76.
68. D’Agati V, Suh JI, Carbone L, Cheng JT, Appel G. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35(6):1358-70.
69. 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):1548–57.
70. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, Atta M. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol* 2008; 28(3):478–86.

71. Atta MG, Choi MJ, Longenecker JC, Haymart M, Wu J, Nagajothi N, Racusen LC, *et al.* Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med* 2005; 118(11):1288.
72. Xavier R, Albuquerque G, Barros E. Laboratório na prática clínica. 1ª ed. Artmed; 2006.
73. Franceschini N, Napravanik S, Eron JR, Szczech L, Finn W. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005; 67:1526–31.
74. Wyatt C, Arons R, Klotman P, Klotman M. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS Rev* 2006; 20(4):561–65.
75. Valeri A, Neusy A. Acute and chronic renal disease in hospitalized AIDS patients. *Clin Nephrol* 1991; 35(3):110–18.
76. Rao T, Friedman E. Outcome of severe acute renal failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3):390–98.
77. Peraldi M, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau E, Sraer J. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14(6):1578–85.
78. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun II, Ahuja TS, Rodriguez RA, *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendatios of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2005; 1559–85.
79. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak M. Risk factors for ESRD in HIV-Infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(5):628–35.
80. Scherzer R, Shlipak M. Individual assessment of CKD risk in HIV-positive patients. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11:392–3.
81. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, Smith C, *et al.* Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med* 2015; 12(3:e1001809):1–31.
82. Ryom L, Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, *et al.* Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS* 2014; 28:187–99.
83. Sacher RA, McPherson RA. Widmann Interpretação clínica dos exames laboratoriais. 11ª ed. Manole; 2002.

84. McPherson RA, Pincus MR, editores. Henry's Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21^a ed. Saunders Elsevier; 2007.
85. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31–41.
86. 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):431–70.
87. Levey A, Stevens L, Schmid C, Yang L, Feldman H, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604–12.
88. Seape T, Gounden V, van Deventer HE, Candy GP, George J. Cystatin C- and creatinine based equations in the assessment of renal function in HIV-positive patients prior to commencing highly active antiretroviral therapy. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(1):58–66.
89. Stevens L, Schmid C, Greene T, Zhang Y, Beck G, Froissart M, *et 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 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56(3):486–95.
90. Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical Chemistry*. 6^a ed. Mosby Elsevier; 2008.
91. Schwartz E, Szczech L, Ross M, Klotman M, Winston J, Klotman P. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(8):2412–20.
92. Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:383–93.
93. Whartenby KA, Darnowski JW, Freeman SCP. A role for MAP kinase in the antitumor activity of a nucleoside analog. *Cancer Gene Ther* 2002; 9(1):37–43.
94. Cherry C, Lala L, Wesselingh S. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues: mechanism, monitoring and management. *Sex Heal* 2005; 2(1):1–11.
95. Cihlar T, Ho E, Lin D, Mulato A. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001; 20:641–48.
96. Rifkin B, Perazella M. Tenofovir associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-84.
97. Barrios A, García-Benayas T, González-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18(6):960–63.

98. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, Cuenca L, *et al.* Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *CID* 2009; 48:108–16.
99. AIDSgov. Just diagnosed with HIV: understand your test results. 2014. Disponível em: <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/just-diagnosed-with-hiv-aids/understand-your-test-results/cd4-count/> (acedido a 22 março 2015).
100. Abbott. Instruções de utilização do reagente Ureia - Architect Abbott. 2012 (acedido a 22 março 2015).
101. Abbott. Instruções de utilização do reagente Creatinina - Architect Abbott. 2012 (acedido a 22 março 2015).
102. Abbott. Instruções de utilização do reagente Cystatin C - Architect Abbott. 2012 (acedido a 22 março 2015).
103. Maroco J. Análise Estatística - com utilização do SPSS. 3^a ed. Sílabo; 2007.
104. Pestana M, Gageiro J. Análise de dados para Ciências Sociais - a complementaridade do SPSS. 4^a ed. Sílabo; 2005.
105. Kalayjiana RC, Franceschinic N, Guptae SK, Szczechd LA, Mupereg E, Boschf RJ, *et al.* Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008; 22(4):481–87.
106. Longeneckera CT, Scherzera R, Bacchettia P, Lewis CE, Grunfelda C, Shlipaka MG. HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS* 2009; 23(9):1089–96.
107. Wyatt C, Malvestutto, Coca S, Klotman P, Parikh C. The impact of hepatitis C virus co-infection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2008; 22(14):1799–807.
108. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M; Grint D, Koirala J, *et al.* Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One* 2012; 7:e40245.
109. Estrella M, Fine D. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(1):26.
110. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills E, *et al.* Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2015; 2(10):438–44.
111. U.S. Department of Health & Human Services. AIDS Info - side effects of HIV medicines. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/22/59/hiv-and-diabetes> (acedido a 11 dezembro 2016).

112. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs A. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1179–84.
113. Salifu MO, Batuman V. HIV-Associated Nephropathy. 2013. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/246031-overview> (acedido a 13 janeiro 2016).
114. Ekström A, Ragnarsson A, Thorson A. Gender and HIV/AIDS in Eastern Europe and Central Asia. WHO Regional Office Eur. Publ. 2004. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/108569/1/E90383.pdf> (acedido a 13 janeiro 2013).
115. Diez C, Mohr P, Koch D, Silber R, Schmid C, Hofmann H. Age- and gender-specific values of estimated glomerular filtration rate among 6232 patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(4):593-97.
116. Ruyun Jin R, Grunkemeier G, Brown J, Furnary A. Estimated glomerular filtration rate and renal function. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1–3.
117. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore R. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12 year cohort study. *AIDS* 2004; 18(3):541–46.
118. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, *et al.* Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of japanese patients. *PLoS One*. 2011; 6(7).
119. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, *et al.* Renal function declines more in tenofovir than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One*. 2012; 7(1).
120. Glasscock RJ, Dphil C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120.
121. Casado JL, Banon S, Santiuste C, Serna J, Guzman P, Tenorio M, Liano F, del Rey J. Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients receiving tenofovir. *AIDS* 2016; 30(2):231–9.
122. Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, Crane H, Rodriguez B, Salata RA, Krishnasami Z, *et al.* Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012; 26(15):1907–15.
123. Siddiqi A, Hu X, Hall H. Mortality among blacks or african americans with HIV infection — United States, 2008–2012. *MMWR*. 2015; 64(4).

124. Wyatt C. HIV and the Kidney: a spotlight on racial disparities. *J Infect Dis* 2008; 197:1490–92.
125. Crews DC, Jaar B. Racial differences in chronic kidney disease incidence and progression among individuals with HIV. *Nat Clin Pr Nephrol* 2008; 4(12):652–53.
126. Alves TP, Hulgán T, Wu R, Sterling TR, Stinnette SE, Rebeiro PF, Vincz AJ, *et al.* Race, kidney disease progression, and mortality risk in HIV-infected persons. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2269–75.
127. AIDS Institute - New York State Department of Health. Kidney disease in HIV-infected patients. 2012. Disponível em: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/kidney-disease-in-hiv-infected-patients/> (acedido a 22 março 2015).
128. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA. A genome-wide admixture scan identifies MYH9 as a candidate locus associated with non-diabetic end stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008; 40(10):1185–92.
129. EuroCoord. EuroCoord supports World AIDS Day. Disponível em: http://www.eurocoord.net/news/news_archive/world_aids_day_2014.asp?theme=print (acedido a 21 junho 2015).
130. Leport C, Bouteloup V, Rossert J. Long-term evolution and determinants of renal function in HIV-infected patients who began receiving combination antiretroviral therapy in 1997-1999, ANRS CO8 APROCO-COPILOTE. *CID* 2009; 49:1950–54.
131. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak M. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26(7):867–75.
132. Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-Matcha S, Hurley L, Chang J, *et al.* Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:62–9.
133. Calza L, Trapani F, Piergentili B, Manfredi R, Colangeli VVP. Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *Scandinavian J. Infect Dis* 2011; 43(8).
134. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz G. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010; 78:1171–77.
135. Hemmelgarn B, Manns B, Lloyd A, James M, Klarenbach S, Quinn R, *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Am Med Assoc* 2010; 303:423–29.

136. Inker L, Schmid C, Tighiouart H, Eckfeldt J, Feldman H, Greene T, *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Eng J Med* 2012; 367:20–9.
137. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (acedido a 20 janeiro 2017).
138. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F, Committee EE. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008; 9:65–71.
139. WHO HIV/AIDS Department. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Versão 1.2 - abril 2009. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf. (acedido a 21 junho 2015).
140. Sax P, Gallant J, Klotman P. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read* 2007; 17.
141. Cooper R, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *CID* 2010; 51(5):496–505.
142. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1 positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003; 17:935–37.
143. Shooley R, Ruane P, Myers R. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16(9):1257–63.
144. Riordan A, Judd A, Boyd K. Tenofovir use in human immunodeficiency virus-1-infected children in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(3):204–9.
145. Gallant J, Winston J, DeJesus E. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2008; 22(16):2155–63.
146. Atta M, Deray G, Lucas G. Antiretroviral nephrotoxicities. *Semin Nephrol.* 2008; 28(6):563–75.
147. Guaraldi G, Roverato A, Giovanardi C. Glomerular filtration rates in HIV-infected patients treated with and without tenofovir: a prospective, observational study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(2):374–79.