



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**MALENA GADELHA CAVALCANTE**

**DANO PRECOCE DE GLICOCÁLICE ENDOTELIAL ASSOCIADO À**  
**DISFUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM HIV: UM ESTUDO DE COORTE**  
**PROSPECTIVO**

**FORTALEZA**

**2021**

MALENA GADELHA CAVALCANTE

DANO PRECOCE DE GLICOCÁLICE ENDOTELIAL ASSOCIADO À DISFUNÇÃO  
RENAL EM PACIENTES COM HIV: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Medicina I

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- C364d Cavalcante, Malena Gadelha.  
Dano precoce de glicocálice endotelial associado à disfunção renal em pacientes com HIV: um estudo de coorte prospectivo / Malena Gadelha Cavalcante. – 2021.  
102 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2021.  
Orientação: Prof. Dr. Elizabeth De Francesco Daher .
1. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 2. Insuficiência Renal Crônica. 3. Sindecana-1. 4. Glicocálix. 5. Syndecan-1. I. Título.

CDD 610

---

MALENA GADELHA CAVALCANTE

DANO PRECOCE DE GLICOCÁLICE ENDOTELIAL ASSOCIADO À DISFUNÇÃO  
RENAL EM PACIENTES COM HIV: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.  
Área de concentração: Medicina I

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

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Alice Maria Costa Martins  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dr. Roberto da Justa Pires Neto  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Edilson Martins Rodrigues Neto  
Instituto Doutor José Frota (IJF)

A minha mãe Maria Aldeniza Gadelha Cavalcante e ao meu pai Carlos Ocelo Cardoso Cavalcante que investiram vida em mim.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida.

Aos meus pais, Ocelo e Aldeniza, por terem me proporcionado uma base sólida de amor e laços de afetividade, carinho, respeito, admiração, educação e incentivo na minha caminhada. Dedico a vocês meus queridos, pois foram fundamentais para que eu realizar esse sonho. Sonhamos juntos e compartilharemos com alegria esse momento. Mãe a você todo o amor do mundo, sem sua dedicação com Clarice eu jamais teria conseguido finalizar a coleta de dados. Meu eterno agradecimento. Amo vocês infinitamente.

Ao meu amado esposo e companheiro, Diego Medeiros, sempre um grande parceiro de inventividades, arte, cafés e estudos, ajudando-me sempre a manter-me perseverante e focada nas realizações dos meus sonhos. Obrigada meu amor por absolutamente tudo, pelos dias infundáveis de luta e pelos dias de glória, amo você.

A minha estimada filha Clarice por trazer alegria e leveza aos meus dias, por ser um respirar em tempos tão difíceis. Obrigada pela beleza e curiosidade que é própria da sua idade. Você é o amor da minha vida.

Aos meus irmãos, Ronaldo, Rodolfo e ao meu bem querer, sobrinha e afilhada amada, Valentina, tenho gratidão por todos os nossos momentos juntos, principalmente por me proporcionarem um amor no nosso cotidiano.

À Professora Doutora Elizabeth De Francesco Daher, pela sua orientação, por seus sábios direcionamentos e pela oportunidade de compartilhar uma parcela de seus conhecimentos nesta pesquisa. Sinto-me lisonjeada em fazer parte dessa equipe e por sua amizade.

Aos professores e amigos Roberto da Justa, Nancy Costa de Oliveira, Ivana Maia, Geraldo, Alice, Gdayllon, Edilson por sua amizade, vibração, companheirismo, sábios direcionamentos, durante o Doutorado. Vocês foram fundamentais nessa caminhada.

Aos amigos, Lívia, Nadja, Vandete, Tônia, Pedro Eduardo, Matheus de Sá, Bárbara, Paula, Gabriela, Nathália, Bruna e Verônica pelo inestimável apoio emocional, na coleta de dados e ensaios laboratoriais realizados, sem vocês eu não conseguiria.

À Equipe do SAE Anastácio Magalhães, pelas vidas compartilhadas com leveza e amor no seu esforço diário de recriar-se para um melhor atendimento.

Agradeço imensamente a todos os usuários que acompanhamos e aos participantes desta pesquisa afinal é por vocês que me redescubro, reinvento-me na mudança de práticas profissionais.

“Não se pode escrever nada com indiferença.

Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”

Simone Beauvoir

## RESUMO

Pacientes com HIV apresentam risco aumentado de doença renal crônica (DRC). A disfunção endotelial foi previamente associada a marcadores de disfunção renal. Este estudo tem como objetivo investigar a associação entre novos biomarcadores e lesão renal e endotelial em pacientes com HIV. Métodos: Estudo de coorte realizado com pacientes HIV em uso crônico de terapia antirretroviral (TARV), acompanhados em um serviço ambulatorial público localizado no Nordeste do Brasil. Os parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com HIV foram avaliados ano a ano, de 2015 (ano 1) a 2019 (ano 5). Em 2015, biomarcadores para dano renal (NGAL, MCP-1 e KIM-1) e para ativação endotelial ou dano de glicocálice (ICAM-1, E-selectina e syndecan-1) sendo utilizado o método *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Seus níveis foram usados para classificar os pacientes em diferentes grupos. Dos 276 pacientes acompanhados no serviço, foram selecionados 70 no primeiro ano. No total, 66 pacientes completaram o acompanhamento do seguimento de cinco anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (77,3%), com idade de  $33,7 \pm 8,7$  anos no 2015 e  $39,3 \pm 9,0$  anos no 2019. Nenhum paciente desenvolveu DRC. No entanto, o syndecan-1 apresentou correlação significativa com a creatinina sérica máxima ( $p < 0,001$ ) e a taxa de filtração glomerular estimada mínima (eTFG) ( $p = 0,003$ ) ao longo dos anos. Além disso, tanto a creatinina sérica quanto a TFG em quase cinco anos foram significativamente associadas aos níveis séricos de syndecan-1 em 2015. A regressão linear multivariada com fatores de confusão mostrou uma associação significativa e independente de eTFG e níveis de syndecan-1 e contagem de células CD4 no início do estudo, bem como a idade em 2015. Conclusões: Pacientes com HIV em uso crônico de ART, com evidência de danos no glicocálice, estão sob risco aumentado de disfunção renal a longo prazo. Os dados reforçam o rastreamento de doenças renais com novos biomarcadores, especialmente o syndecan-1, como uma estratégia importante para uma abordagem diagnóstica e terapêutica oportuna, visando melhores resultados.

**Palavras-chaves:** HIV; Terapia Antirretroviral; Doença Renal Crônica; Glicocálix; Syndecan-1.

## ABSTRACT

HIV patients present an increased risk for chronic kidney disease (CKD). Endothelial dysfunction has previously been associated with markers of renal dysfunction. This study aims to investigate the association between new biomarkers and kidney and endothelial damage in patients with HIV. Methods: Cohort study conducted with HIV patients on chronic use of antiretroviral therapy (ART), followed at a public outpatient service located in Northeastern Brazil. Clinical and laboratory parameters of patients with HIV were assessed year by year from 2015 (year 1) to 2019 (year 5). In 2015, biomarkers for renal damage (NGAL, MCP-1 and KIM-1) and for endothelial activation or glycocalyx damage (ICAM-1, E-selectin and syndecan-1) being used the method *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Their levels were used to classify patients into different groups. Among the 276 patients followed at the service, 70 were selected in the first year. A total of 66 patients concluded the five-year accompaniment follow-up. Most patients were male (77.3%), aged  $33.7 \pm 8.7$  years in 2015 and  $39.3 \pm 9.0$  years in 2019. None of the patients developed CKD. However, syndecan-1 was significantly correlated with maximum serum creatinine ( $p < 0.001$ ) and minimum estimated glomerular filtration rate (eGFR) ( $p = 0.003$ ) over the studied years. Furthermore, both serum creatinine and eGFR for nearly five years were significantly associated with serum 2015 syndecan-1 levels. Multivariable linear regression with confounding factors presented a significant and independent association of eGFR and syndecan-1 levels and CD4 cell count at the study initiation, as well as age at 2015. Conclusions: HIV patients on chronic ART, with evidence of glycocalyx damage, are at increased risk of long-term renal dysfunction. The data support the screening of kidney diseases with new biomarkers, especially syndecan-1, as an important strategy for a timely diagnostic and therapeutic approach, aiming for the best results.

**Keywords:** HIV; Antiretroviral Therapy; Chronic Kidney Disease; Glycocalyx; Syndecan-1.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Partícula viral do HIV-1.....	19
Figura 2 – Representação esquemática da estrutura da gp120 do HIV.....	20
Figura 3 – Ciclo de vida da replicação viral do HIV.....	21
Figura 4 – Avaliação de doença renal em paciente HIV positivo.....	35
Figura 5 – Necrose tubular aguda.....	36
Figura 6 – Características patológicas da microangiopatia trombótica.....	37
Figura 7 – Nefrite intersticial aguda.....	39
Figura 8 – Nefropatia associada ao HIV .....	41
Figura 9 – Fluxograma do recrutamento dos pacientes durante o seguimento.....	54
Figura 10 – Coleta e processamento da amostra.....	55
Figura 11 – Evolução mínima da TFG e da creatinina sérica máxima durante o acompanhamento de 5 anos de 66 pacientes com HIV.....	65

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Causas de LRA.....	24
Quadro 2 – Fatores de risco par contribuição da progressão da Doença Renal Crônica.....	27
Quadro 3 – Fatores de risco para Doença Renal Crônica .....	28
Quadro 4 – Principais equações para estimativa da TFG em adultos e criança.....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características na linha de base e tratamento antirretroviral entre os 66 pacientes HIV no estudo.....	59
Tabela 2 – Correlação entre os níveis de biomarcadores no 2015 e a piora da função renal durante o seguimento de cinco anos de 66 pacientes com HIV.....	60
Tabela 3 – Características na linha de base e tratamento antirretroviral de acordo com os níveis de syndecan-1entre os 66 pacientes HIV do estudo.....	61
Tabela 4 – Parâmetros Antropométricos de acordo com os níveis de syndecan-1.....	62
Tabela 5 – Parâmetros hematológicos de acordo com os níveis de syndecan-1.....	63
Tabela 6 – Parâmetros glicolipídicos de acordo com os níveis de syndecan-1.....	64
Tabela 7 – Função renal de 66 pacientes HIV durante o acompanhamento de cinco anos, de acordo com os níveis séricos de syndecan-1 em 2015.....	66
Tabela 8 – Regressão multivariada linear para avaliar parâmetros que foram melhor associados à eTFG durante o seguimento de cinco anos de 66 pacientes.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AINEs	Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
APOL1	Gene da Apolipoproteína 1
ARV	Drogas antirretrovirais
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AZT	Zidovudina
BUN	Testes de Ureia Nitrogenada
CA	Circunferência Abdominal
CD4+	Linfócitos TCD4+
CG	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CICr	Clearance de Creatinina
Cr	Creatinina
CrS	Concentração de Creatinina Sérica
CT	Colesterol Total
CV	Carga Viral
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DR	Doença Renal
DRC	Doença Renal Crônica
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	Doença Renal em Estado Terminal
eTFG	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
GJ	Glicose de Jejum
Gp	Glicoproteína
HAART	Terapia Antirretroviral Combinada Altamente Eficaz

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
HIV	Vírus Da Imunodeficiência Humana
HIVAN	Nefropatia Associada ao HIV
HIVICK	Doença Renal do Complexo Imune Associada ao HIV
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IDV	Indinavir
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IP	Inibidores de Proteases
LPV / r	Lopinavir potencializado com Ritonavir
LRA	Lesão Renal Aguda
ITRN	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
ITRNN	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
Leuco	Leucócitos
MCP-1	<i>Monocyte chemotactic peptide-1</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NTA	Necrose Tubular Aguda
NVP	Nevirapina
PAD	Pressão Arterial Sistólica
PAS	Pressão Arterial Diastólica
Plaqt	Plaquetas
RAL	Raltegravir
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage</i>

RNA	Ácido Ribonucléico
SAE-AM	Serviço de Atenção Especializada em HIV Anastácio Magalhães
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TG	Triglicérides
TMA	Microangiopatia Trombótica
T1	Tercil 1
T2	Tercil 2
T3	Tercil 3
Ur	Uréia
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
3TC	Lamivudina

## LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca Registrada
%	Porcentagem
>	Maior quer
<	Menor quer
≤	Menor ou igual
~	Aproximação
°C	Grau Celsius
cm	Centímetro
d	Dia
dL	Decilitro
H	Hora
kg	Quilograma (unidade)
m <sup>2</sup>	Metro quadrado (unidade)
mg	Miligramas
min	Minuto
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
ng	Nanograma
μL	Microlitro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 HIV e replicação viral.....</b>	<b>19</b>
2.1.2 <i>Contextualização do HIV/AIDS: histórico, características e epidemiologia.....</i>	21
2.1.3 <i>Complicações do HIV.....</i>	22
<b>2.2 Disfunção Renal: lesão renal aguda e doença renal crônica.....</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Associação da Disfunção Renal e HIV.....</b>	<b>31</b>
2.3.1 <i>Necrose tubular aguda.....</i>	35
2.3.2 <i>Microangiopatia trombótica.....</i>	37
2.3.3 <i>Nefrite intersticial aguda.....</i>	38
2.3.4 <i>Doença renal do complexo imune associada ao HIV.....</i>	40
2.3.5 <i>Nefropatia associada ao HIV e outras síndromes renais.....</i>	40
2.3.6 <i>Nefropatia associada à terapia antirretroviral.....</i>	44
<b>2.4 Disfunção endotelial e HIV.....</b>	<b>46</b>
<b>2.5 Biomarcadores de lesão renal e endotelial.....</b>	<b>47</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>52</b>
<b>3.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>52</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>52</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 Tipo de estudo.....</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Local de estudo e período.....</b>	<b>53</b>
<b>4.3 Critérios de inclusão.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4 Critérios de exclusão.....</b>	<b>53</b>
<b>4.5 Recrutamento dos pacientes.....</b>	<b>54</b>
<b>4.6 Acompanhamento dos pacientes.....</b>	<b>55</b>
<b>4.7 Coleta do material biológico.....</b>	<b>55</b>
<b>4.8 Parâmetros estudados.....</b>	<b>56</b>
4.8.1 <i>Características clínicas.....</i>	56
4.8.2 <i>Avaliação laboratorial geral.....</i>	56

<i>4.8.3 Métodos analíticos</i> .....	56
<i>4.8.3.1 Quantificação de novos biomarcadores: renais, endoteliais e de glicocálice</i> .....	57
<b>4.9 Comitê de Ética</b> .....	57
<b>4.10 Análise estatística</b> .....	58
<b>5 RESULTADOS</b> .....	59
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	68
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	73
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	74
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	94
<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> .....	98
<b>ANEXO B - ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTIVE THERAPY</b> .....	101
<b>ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES</b> .....	102

## 1 INTRODUÇÃO

A maior longevidade proporcionada pela terapia antirretroviral aumentou a carga de doenças crônicas não transmissíveis entre as pessoas vivendo com HIV, com causas multifatoriais associadas à infecção pelo vírus, à própria terapia e aos comportamentos não saudáveis (GETAHUN et al., 2020). Dentre essas comorbidades as doenças renais emergem como causa importante de morbidade e mortalidade nesta população (OBIRI-YEBOAH, 2018).

Outra preocupação são as manifestações de alterações metabólicas glicolípídicas, disfunções endoteliais e doenças cardiovasculares como aterosclerose e doença arterial coronariana. O risco cardiovascular pode estar associado a própria infecção pelo HIV e ao advento da terapia antirretroviral altamente ativa e correlacionado a fatores de risco independentes ao HIV como diabetes, hipertensão e dislipidemia (MOGADAM et al., 2020).

A dislipidemia e a idade avançada são fatores cruciais para ocasionar dano endotelial e disfunção vascular (LE MASTER; LEVITAN, 2019). As disfunções endoteliais podem estar correlacionadas a inflamação crônica, distúrbios de coagulação e ativação plaquetária (HELKIN et al., 2016). Em pacientes infectados pelo HIV lesões endoteliais estão correlacionadas a eventos cardiovasculares futuros (EKUN et al., 2021)

Pacientes com HIV apresentam risco de lesão renal aguda (LRA), doença renal crônica (DRC) secundária à nefrotoxicidade de medicamentos, nefropatia associada ao HIV (HIVAN) e doenças renais de imunocomplexos. Além disso, os pacientes com HIV estão em maior risco de doença renal crônica relacionada a fatores de risco tradicionais como diabetes, hipertensão e obesidade. Destaca-se ainda a doença renal associada à coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV) ou vírus da hepatite C (HCV) (GAMEIRO; JORGE; LOPES, 2018).

Diante do risco de disfunção renal entre as pessoas vivendo com HIV, são recomendadas uma série de medidas para promover a vigilância precoce da nefrotoxicidade e a detecção precoce de fatores de risco por meio da triagem de rotina e implementação de estratégias terapêuticas preventivas de complicações de danos renais de longo prazo (GUPTA et al., 2005; WINSTON et al., 2008). É indicado o rastreamento da nefropatia por HIV por meio da mensuração da pressão arterial, avaliação da função renal (creatinina e taxa de filtração glomerular estimada) e exame de urina para investigar a proteinúria (REGHINE; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020).

Na prática clínica, a avaliação dos níveis de creatinina entre pacientes com HIV é

utilizada como um marcador para avaliação da função renal. No entanto, evidências demonstram que esse marcador pode identificar a doença renal muito tardiamente, acarretando perda de oportunidade para realização do diagnóstico precoce (SOME et al., 2017; OBIRI-YEBOAH, 2018). Além disso, ressalta-se que esse marcador sobre influência de fatores como uso de medicamentos, doença intercorrente, estado de hidratação, dieta e massa muscular (FABIAN; NAICKER, 2009; CHAZOT et al., 2017).

O uso de biomarcadores séricos para avaliação da lesão tubular renal (NGAL/MCP-1), glicocálice endotelial (Syndecan-1) e lesão de endotélio (ICAM-1), tem emergido como recurso favorável ao prognóstico e/ou diagnóstico de doenças vasculares devido à sua especificidade (LE BROCCQ et al., 2008). O syndecan-1, um marcador de dano ao glicocálice endotelial, pode ser um biomarcador inicial útil para monitorar a disfunção renal e endotelial em pacientes com HIV (MENESES et al., 2017).

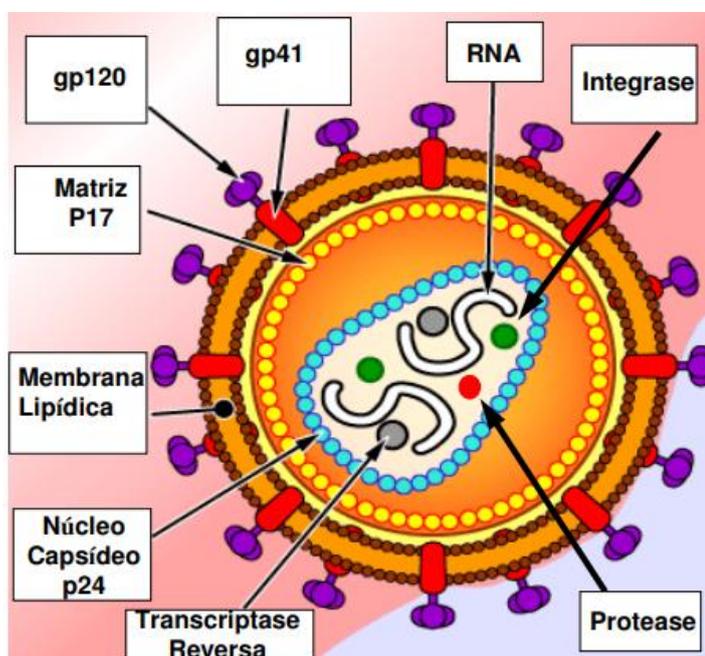
Estudos dessa natureza são importantes para avaliar o uso dos biomarcadores como meio para estratificar corretamente o grau de lesão renal e o risco de desenvolver doença renal crônica entre os pacientes com HIV, promovendo assim o diagnóstico precoce das disfunções renais em pessoas com HIV e a melhora da eficácia no tratamento.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 HIV e replicação viral

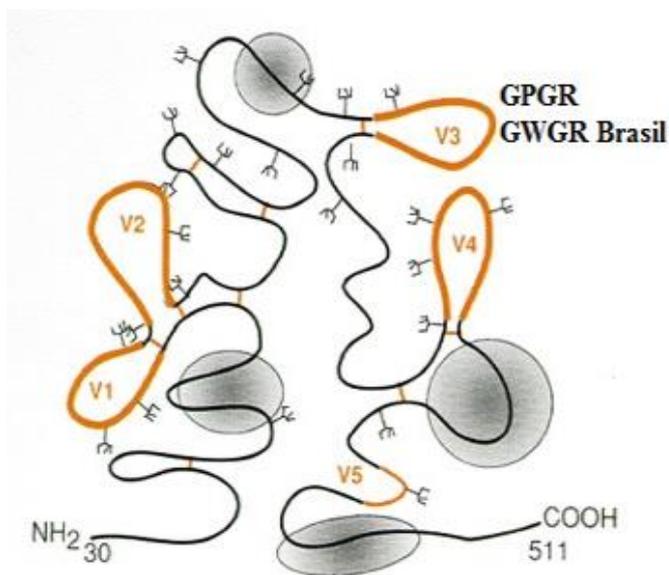
O HIV é um retrovírus com genoma de RNA que pertence à família *Retroviridae* e subfamília *Lentivirinae*. (BRASIL, 2002; REGHINE; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020). O HIV-1 é uma partícula viral (Figura 1) esférica composta de um envelope viral com estrutura da membrana de camada bilipídica, na qual estão ancoradas as glicoproteínas de superfície gp120/gp41, a matriz protéica (composta pela proteína p17), o capsídeo viral (composto pela proteína p24), o nucleocapsídeo (composto pelas proteínas p7/p9), as duas fitas simples de RNA genômico (ambas de sentido positivo, com 9,2 Kb de extensão) e as enzimas virais transcriptase reversa, integrase e protease. A entrada do vírus HIV inicia com interações de alta afinidade da glicoproteína gp120 do vírus (Figura 2) com a superfície dos receptores CD4 das células do hospedeiro como linfócitos T e macrófagos (SILVEIRA, 2011).

Figura 1 – Partícula viral do HIV-1



Fonte: Silveira (2011).

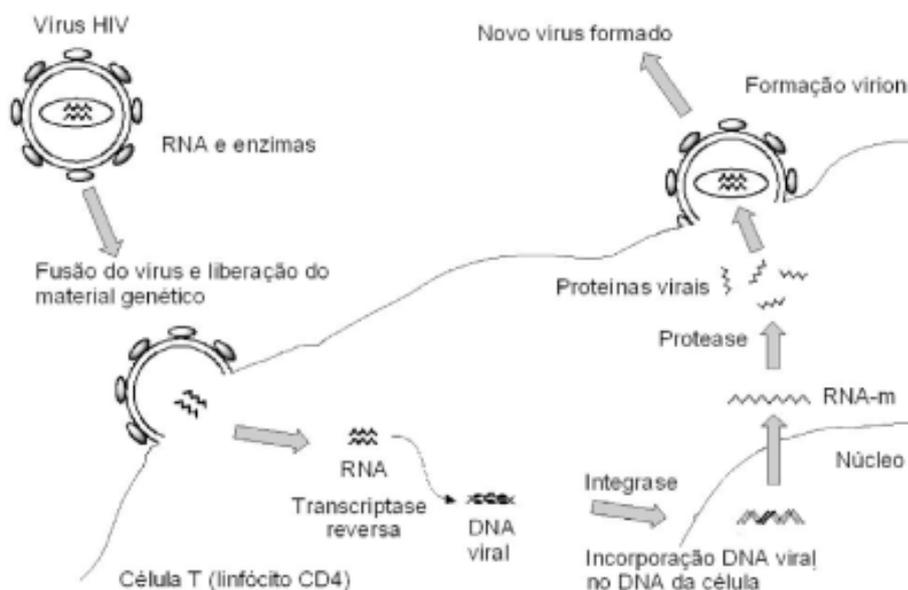
Figura 2 – Representação esquemática da estrutura da gp120 do HIV



Fonte: SILVEIRA, 2011.

Inicialmente o vírus do HIV adere e penetra na célula alvo, libera seu ácido ribonucléico (RNA) no interior na célula. Para acontecer à replicação viral seu RNA deve ser convertido em ácido desoxirribonucleico (DNA). Essa conversão ocorre por intermédio da enzima transcriptase reversa que o vírus realiza a conversão do RNA viral em DNA e integrar-se ao núcleo da célula do hospedeiro. Com o auxílio da enzima integrase o DNA viral funde-se ao DNA da célula. A ativação da célula do hospedeiro resulta na transcrição do DNA em RNA mensageiro, que é traduzido em proteínas virais. A enzima protease do HIV cliva a proteína viral precursora em proteínas individuais maduras para que se agrupem na superfície celular como novo vírion e sejam liberadas para infectar outras células, representados na Figura 3 (BRASIL 2002; CUNICO; GOMES; VELLASCO JÚNIOR, 2008; CACHAY, 2019).

Figura 3 - Ciclo de vida da replicação viral do HIV



Fonte: Cunico; Gomes e Vellasco Júnior (2008).

### 2.1.2 Contextualização do HIV/AIDS: histórico, características e epidemiologia

Em 1981, nos Estados Unidos, a Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi reconhecida, os primeiros casos foram publicados pela Universidade da Califórnia. Em 1983 o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi isolado em pacientes com AIDS preliminarmente como HIV-1, e em 1986 foi identificado o segundo agente etiológico o HIV-2 (REGHINE; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020). O HIV-1 e HIV-2 apresentam morfologia, organização genômica e tropismo celular equivalentes, contudo, diferem entre si, quanto à virulência, à transmissibilidade e à distribuição geográfica. O HIV-1 possui elevados níveis de viremia e é o responsável pela pandemia da AIDS. O HIV-2 possui uma progressão lenta para AIDS, tornando-se responsável por esporádicos casos nos territórios africanos, europeus, asiáticos e estadunidenses (HU et al., 1996).

Em 1982 foi relatado o primeiro caso brasileiro na cidade de São Paulo e classificado como AIDS após dois anos. Em 1983 foi oficialmente registrado o primeiro caso de AIDS no Brasil por transmissão de transfusão sanguínea (SANTOS et al., 2002; CAZARRÉ, 2017). Inicialmente a pandemia parecia restringir-se a determinados “grupos de risco” constituído por hemofílicos, usuários de drogas e homossexuais. No decorrer da história brasileira a infecção pelo HIV foi progressivamente passando por processos de

pauperização e concentrando em grupos mais vulneráveis (SANTOS et al., 2002). Atualmente, há o registro de 37,6 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo e no Brasil 342.459 casos de infecção pelo HIV (UNAIDS, 2020). O Brasil demonstra, através dos casos notificados no período de 2007 a 2020, uma epidemia concentrada no sexo masculino com uma elevada razão de sexos de 2,6 (M:F) ou seja, são 26 homens infectados para cada 10 mulheres, na faixa etária de 20 a 34 anos com percentual de 52,7% e de escolaridade de 21,1% com ensino médio concluído. Quanto à raça, cor autodeclarada, observou-se que 50,7% dos casos ocorreram em negros (estratificadas as proporções em pardos e pretos 40,0% e 10,7%, respectivamente) e 40,1% em brancos. Há uma concentração de 51,6% dos casos decorrentes de exposição homossexual ou bissexual seguida de 31,3% por exposição heterossexual (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS, 2020).

### ***2.1.3 Complicações do HIV***

As manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV abrangem diversas fases como infecção aguda pelo HIV, latência clínica e AIDS. O início imediato da terapia medicamentosa é recomendado para todos independente do seu estágio clínico e imunológico ou ausência de sintomas. A história da infecção pelo HIV tem sido marcada por diversos avanços terapêuticos importantes. Apesar dos avanços promovidos pela terapia antirretroviral na mudança no prognóstico do HIV de doença aguda e fatal para uma condição crônica, com aumento substancial na expectativa de vida, a infecção pelo HIV/AIDS permanece como um desafio de saúde pública em todo o mundo (SILVA JÚNIOR et al., 2018).

Uma série de mudanças ocorreu na epidemiologia da AIDS promovidas pelo surgimento das diversas drogas antirretrovirais (ARV) e pelo expressivo consequente aumento na sobrevivência dos pacientes (SOUZA-JR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007; BRASIL, 2018). Paralelamente, as sucessivas doenças oportunistas e outras manifestações patológicas passaram a ocorrer nesta população decorrente de inflamação e envelhecimento crônico, como os distúrbios metabólicos, as doenças cardiovasculares e a doença renal como uma das principais comorbidades a ser enfrentada (PINTO-NETO et al., 2011; BRASIL, 2018; COHEN; KOPP; KIMMEL, 2018; REGHINE; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020).

Dentre as complicações as doenças vasculares associadas a disfunção endotelial em pacientes HIV devem ter atenção especial. Estudos indicam correlação entre disfunção endotelial e doenças cardiovasculares e evidências demonstram que pessoas vivendo com HIV/AIDS apresentam 61% de risco relativo de desenvolver doença cardiovascular quando

comparado a população não infectada pelo HIV. Além disso, apontam que o risco cardiovascular em pacientes usando a terapia antirretroviral (TARV) é duas vezes maior quando se compara aos indivíduos HIV positivos virgens de tratamento (MARINCOWITZ et al., 2018; VACHIAT et al., 2020).

Os eventos fisiopatológicos implicados no desenvolvimento de aterosclerose e subsequentemente progressão de doenças vasculares em pessoas vivendo com HIV/AIDS estão relacionados a disfunção endotelial induzidos por citocinas pró-inflamatórias pelo próprio HIV, fatores metabólicos, inflamação e regime cumulativos de ARV. O endotélio vascular desempenha papel significativo na regulação da homeostase vascular respondendo a sinais físicos e químicos mediante a produção de fatores que regulam o tônus vascular, a adesão celular, a coagulação, a proliferação de células musculares lisas e a inflamação. Quando a homeostase vascular é perturbada gera uma incapacidade reguladora do endotélio, não induzindo o relaxamento vascular e ocasionando a disfunção endotelial (MUDAU et al., 2012; MEZOH; CROWTHER, 2019).

## **2.2 Doença Renal: lesão renal aguda e doença renal crônica**

Na contemporaneidade, aproximadamente 850 milhões de pessoas são acometidas por diferentes tipos de doenças renais (GUIMARÃES et al., 2018). A doença renal (DR) continua sendo uma baixa prioridade de saúde em muitos países. É importante salientar que a DR pode ser prevenida, diagnosticada e tratada. Quando o diagnóstico ocorre precocemente é definido como lesão renal aguda (LRA) que apresenta causas multifatoriais, é identificada pela queda precoce de filtração glomerular com acúmulo de substâncias nitrogenadas e desequilíbrios eletrolíticos. A LRA ocorre após lesão renal nos vasos, túbulos e glomérulos (LEÓN-PONCE et al., 2017).

A LRA é um transtorno comum e de grande relevância mundial. Estima-se uma carga global de 13,3 milhões de casos por ano de LRA sendo que 11,3 milhões dos casos estão vinculados aos países de baixa ou média renda. Tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento há um aumento da prevalência de injúria renal aguda representando um grande índice de morbimortalidade acarretando importantes implicações econômicas. As internações hospitalares e taxas de mortalidade em adultos por LRA são frequentes e podem variar entre 0,54 a 77% e de 14 a 73% respectivamente, essa diversificação nos índices dependerá dos critérios utilizados para definição da lesão renal (PALACIOS-DIAZ; MANAY-GUADALUPE; OSADA, 2020).

A LRA pode ser dividida em pré-renal, renal e pós-renal. A pré-renal é identificada por diminuição da perfusão sanguínea adequada, redução do volume urinário, elevadas concentrações de substâncias nitrogenadas, baixa concentração de sódio e ausência de defeito nefrológico. A fase renal da LRA evidencia como causas prevalentes, a diminuição ou suspensão da irrigação sanguínea (isquemia) e a utilização de substâncias tóxicas pelos rins. A LRA pós-renal acontece quando existe um bloqueio súbito do movimento urinário, que pode ser ocasionado por distúrbios estruturais ou funcionais de alguma estrutura renal desde a porção uretral até a pelve renal, podendo ser de baixa a grande proporção, o que provoca regressão da pressão hidrostática e conseqüentemente alteração da filtração glomerular (NUNES et al., 2010; BRITO; FERREIRA, 2019). As causas de lesão renal aguda estão demonstradas no quadro 1.

Quadro 1 – Causas de Lesão Renal Aguda

<b>LRA pré-renal</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipovolemia: perdas gastrointestinais, perdas para terceiro espaço, queimaduras, hemorragias, excesso de diuréticos, febre, desidratação.</li> <li>2. Diminuição do débito cardíaco: insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, tamponamento cardíaco, arritmias, ventilação mecânica com pressão positiva.</li> <li>3. Alteração da relação entre resistência vascular sistêmica e renal: choque distributivo, uso abusivo de anti-hipertensivos, sepse, anafilaxia, noradrenalina, anfotericina B, ciclosporina, síndrome hepatorenal.</li> <li>4. Drogas: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ciclosporina, contraste iodado.</li> <li>5. Hiperviscosidade: mieloma múltiplo, macroglobulinemia, policitemia.</li> </ol>
<b>LRA pós-renal</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obstrução ureteral bilateral: neoplasia de próstata, neoplasia de colo uterino, fibrose retroperitoneal idiopática, iatrogenia, obstrução intraluminal (cristais, edema, coágulos).</li> <li>2. Obstrução na bexiga: neoplasia de bexiga, infecção, neuropatia.</li> <li>3. Obstrução uretral: válvula congênita, hipertrofia prostática benigna, funcional.</li> </ol>
<b>LRA renal</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obstrução vascular renal (bilateral ou unilateral com rim único funcional): obstrução de veia renal (trombose, compressão), obstrução de artéria renal (aterosclerose, trombose, embolia, vasculite).</li> <li>2. Doenças do glomérulo ou da microvasculatura renal: glomerulonefrite, vasculite, síndrome hemolítica urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico.</li> <li>3. Necrose tubular aguda: isquemia (igual a LRA pré-renal), toxinas (meios de contraste, antibióticos, ciclosporina, acetaminofen, quimioterápicos, hemólise, rabdomiólise, ácido úrico, oxalato, discrasia de leucócitos).</li> <li>4. Nefrite intersticial: alergias (medicamentos como AINEs, sulfonamidas, betalactâmicos, trimetropim, rifampicina, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina), infecções (bacterianas, virais ou fúngicas), infiltração (linfoma, leucemia, sarcoidose) e idiopática.</li> <li>5. Depósito e obstrução intratubular: proteínas do mieloma, ácido úrico, oxalato, aciclovir, metotrexato, sulfonamidas.</li> <li>6. Rejeição de aloenxerto renal.</li> </ol>

Fonte: Adaptada do Nunes et al. (2010).

AINEs: anti-inflamatórios não-esteroidais.

À LRA clinicamente pode ser definida como anúrica, oligúrica ou não oligúrica.

A LRA oligúria é caracterizada quando o débito urinário for inferior a 400 mL em 24 horas, não oligúria quando for superior a 400 mL em 24 horas, anúria quando os débitos urinários são inferiores a 50 mL em 24 horas ou 100 mL em 24 horas e poliúria quando o débito urinário é maior que 3000 mL em 24 horas (LEÓN-PONCE et al., 2017).

Na prática clínica a associação do volume urinário com outro marcador facilita a identificação do estágio e do comprometimento renal. A creatinina sérica tem assumido o papel desse marcador. Apesar de classicamente diagnosticar a lesão renal aguda é considerado um marcador tardio. A associação entre creatinina sérica com volume urinário como critério de avaliação renal foi incorporada pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). Atualmente para subsidiar a identificação e estratificação do grau de comprometimento da função renal são aplicadas a classificação de RIFLE (do acrônimo *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage*) e AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). A depender da alteração do volume urinário e/ou creatinina sérica ocorrida em 7 dias, a LRA pode ser estratificada pela classificação RIFLE em 1 das 3 classes de gravidade, a saber: Risco (classe R), Injúria/lesão (classe I) e Falência (classe F). A classificação AKIN estratifica em 48 horas o grau de comprometimento da função renal em estágios 1, 2 ou 3 (CUNHA; DUARTE; MAGRO, 2017).

Apesar de pouco preciso, o marcador mais usado para avaliar a função renal é a creatinina sérica que sofre influência por diversos fatores e demonstra alterações significativas somente após 50% da queda da TFG. Alguns fatores podem influenciar os níveis de creatinina sérica como idade, sexo, hipercatabolismo, massa muscular e a utilização de fármacos, portanto podem subestimar ou superestimar a taxa de filtração glomerular. A TFG é estimada através do clearance ou depuração de creatinina (ClCr) e CrS, por isso esses dois exames isoladamente não retratam a função renal de modo totalmente confiável. A fórmula de Cockcroft-Gault (CG) é uma ferramenta usada para estimar o ClCr. O clearance de creatinina é realizado através da dosagem de creatinina urinária em uma amostra de urina colhida em um tempo de 24 horas e dosagem da creatinina sérica através de uma amostra de sangue colhida no mesmo período (NUNES et al., 2010; SODRÉ; OLIVEIRA, 2014).

Um dos princípios fundamentais para prevenir a lesão renal aguda é tratar as causas ou os motivos que podem desencadear a injúria. Em muitos pacientes a administração de fluídos intravenosos é suficiente, porém sua escolha deve ser cuidadosa, com necessidade de observar o peso molecular e questões de efeito nefrotóxicos. Não sendo instituída uma farmacoterapia única para LRA (BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012).

Mundialmente, um em cada dez adultos apresenta doença renal crônica que é

progressiva e irreversível. A insuficiência renal crônica se caracteriza pela lesão do parênquima renal cuja função pode se apresentar de forma normal ou assintomática no paciente dificultando o diagnóstico e controle da lesão renal crônica. Estima-se, globalmente, que a DRC resultará na quinta causa mais comum de anos de vida perdidos em 2040. Caso a DRC permaneça incontrolável e as pessoas que foram afetadas sobrevivam aos estragos de suas complicações poderão progredir para a doença renal em estado terminal (ESRD), terapia de diálise e transplante renal. Os custos de diálise e transplante em países desenvolvidos geram gastos que consomem de 2 a 3% do orçamento anual da saúde (VANHOLDER et al., 2017; SOCIEDADE INTERNACIONAL DE NEFROLOGIA, 2019; LI et al., 2020).

A incidência, prevalência e progressão da DRC se diversificam dentro dos países por classe social e etnia. Estima-se uma prevalência de 11% da DRC em países de alta renda incluindo os Estados Unidos e a Austrália. Pessoas que se enquadram em um baixo perfil socioeconômico apresentam um risco 60% maior de desenvolverem doença renal crônica comparado ao perfil mais alto. Com relação à etnia os hispânicos nos Estados Unidos, asiáticos e negros no Reino Unido, indígenas na Austrália, Nova Zelândia e Canadá apresentam maiores vulnerabilidade de desenvolver DRC e progressão da doença (WEBSTER et al., 2017).

A doença renal crônica é estabelecida pela diminuição da função renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) ou presença da lesão renal por três meses ou mais. O parâmetro para estimar o dano renal é determinado pela filtração glomerular que é uma medida direta e reflexo da massa renal funcionante. Nos estágios preliminares da DRC as manifestações clínicas são sutis e o diagnóstico pode ser apontado pelo aparecimento de sinais inespecíficos por parte do paciente como emagrecimento, anorexia, coceira, fadiga, náuseas, entre outras (RODRÍGUEZ et al., 2020). No entanto, com a progressão e dano renal acentuado as manifestações clínicas surgem entre os afetados, podendo demonstrar sinais de urina espumosa, noctúria, poliúria ou oligúria, fraqueza, vômito, edema, hipertensão arterial, insônia, câimbra, xerose, palidez da pele, dismenorreia e / ou amenorreia, miopatia, impotência, atrofia testicular, déficit de atenção ou cognitivo, confusão, sonolência e coma (PÉREZ et al., 2016). Os fatores de risco para contribuição da progressão da DRC podem ser vistos no quadro 2.

Quadro 2 - Fatores de risco para contribuição da progressão da Doença Renal Crônica

<b>Fatores de risco para contribuição da progressão da DRC</b>
Diabetes mellitus (~ 50%)
Hipertensão (~ 25%)
Obesidade (10-20%)
Pacientes com idade avançada e com comorbidades
Glomerulonefrite aguda recorrente ou exacerbação de proteinúria (< 10%)
História familiar de doenças renais císticas (< 10%)
Ataques repetidos de Lesão Renal Aguda
Maior ingestão de líquidos na DRC mais avançada pode aumentar o risco de hiponatremia
Maior ingestão de proteína de origem animal
Hipertrofia benigna da próstata em homens
Câncer ginecológico em mulheres
Esteatose hepática não alcoólica, cirrose, hepatite viral

Fonte: Adaptado de LI et al., 2020.

A doença renal crônica é classificada em cinco estágios (I, II, III, IV e V), alguns autores denominam de insuficiência renal severa os estágio IV e V, embora o mais avançado seja o estágio V denominado como falência funcional renal (BUSTABAD; PÉREZ-OLIVA, 2009; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; PÉREZ-OLIVA; PORTAL, 2010). O estágio I apresenta função renal normal igual ou superior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o estágio II mostra uma leve redução na TFG entre 60-89 mL/ min/1,73m<sup>2</sup>, o estágio III aponta uma redução moderada da TFG com 30-59 mL/ min/1,73m<sup>2</sup>, o estágio IV manifesta com diminuição grave da função renal com TFG 15-29 mL/ min/1,73m<sup>2</sup> e o estágio V expressa à insuficiência renal com TFG menor que 15 mL/ min/1,73m<sup>2</sup> (WEBSTER et al., 2017).

Alguns fatores de riscos apresentam um aumento na suscetibilidade para desenvolverem DRC apresentados no quadro 3.

Quadro 3 - Fatores de risco para Doença Renal Crônica

<b>Fator de risco para DRC</b>
Diabetes mellitus
Hipertensão
Obesidade
Idade avançada acima de 60 anos
Raça, genética e outros fatores hereditários: Gene da apolipoproteína 1, Nefrite hereditária
Glomerulonefrite aguda; Glomerulonefrite pós-infecciosa, Glomerulonefrite rapidamente progressiva
Distúrbios policísticos renais
Lesão renal aguda; Necrose tubular aguda; Nefrite intersticial aguda
Lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do tecido conjuntivo
Medicamentos nefrotóxicos: AINEs, quimioterápicos, aminoglicosídeos, ervas e fitoterápicos
Exposição ambiental a metais pesados
Rim solitário congênito, rim atrófico unilateral
Câncer
Doença adquirida do trato urinário e nefropatia obstrutiva
Anomalias congênitas do rim e do trato urinário
Ingestão inadequada de líquidos
Alta ingestão de proteínas
Doenças cardiovasculares (cardiorrenais)
Doenças hepáticas (hepatorrenais)

Fonte: Adaptado de LI et al., 2020; RODRÍGUEZ et al., 2020.

A DRC deve ser detectada por meio de análises laboratoriais em seus estágios iniciais, visto que nesta fase não é comum manifestações clínicas. Isso cria oportunidades de busca precoce ou de investigação ativa de alterações nos marcadores de lesão renal em populações mais suscetíveis (RONDÓN et al., 2017). De acordo com as diretrizes internacionais lançadas pela KDIGO em 2013 recomenda que os critérios utilizados para classificação de doença renal crônica sejam baseados na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) e níveis de albuminúria. O paciente que manifestar eTFG < 60 mL/ min/1,73m<sup>2</sup> deve repetir o exame de creatinina sérica dentro de três meses para investigar ou diagnosticar a DRC (NASH et al., 2018).

Quanto aos exames laboratoriais são realizados testes de proteinúria que avalia qualitativa e quantitativamente a presença de proteínas na urina, alterações neste exame são um indicativo de fator de risco na progressão da doença. A albuminúria mensura a perda de albumina na urina que é a principal proteína encontrada em pacientes com DRC. Os

resultados devem ser expressos em albuminúria por creatinina sendo considerados valores normais abaixo de 30 mg de albumina/grama de creatinina, quando a excreção de albumina atingir um intervalo de 30-300 mg/dia é chamada de microalbuminúria. Um aumento da albumina urinária, valores superiores a 300 mg/dia, é classificado como macroalbuminúria que demonstra um avanço na lesão renal. A glomerulonefrite é uma das principais causas da albuminúria, a inflamação dos glomérulos pode ser originada pelos fatores de risco da doença renal (MENDES; BREGMAN, 2010; PÉREZ et al., 2016; COSTA, N. R. et al., 2017).

A TFG é considerada um importante indicador para detecção, avaliação e tratamento da DRC, precisa ser executada rotineiramente e em conjunto com as medidas de albuminúria, estimada por intermédio de equações para ajuste de idade, gênero, etnia e superfície corpórea. Na rotina da prática clínica a investigação é realizada através das concentrações de creatinina sérica, creatinina urinária e cistatina C. No entanto, a creatinina sérica é ajustada através de equações e utilizada para avaliar a função renal, uma vez que examinada isoladamente não é uma boa estimativa de avaliação. Dentre as equações usadas estão a Cockcroft-Gault do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) para adultos e a de Schwartz para crianças, representadas no quadro 4 (PECOITS-FILHO, 2004; BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016).

Quadro 4 - Principais equações para estimativa da TFG em adultos e criança

<b>Fórmula de Cockcroft-Gault para estimativa da TFG em mL/min (Adultos)</b>
<p><u>Homens:</u> <math>CICr = (140 - idade \times peso) / (72 \times creatinina\ sérica)</math>  <u>Mulheres:</u> <math>CICr = (140 - idade \times peso) / (72 \times creatinina\ sérica) \times (0.85)</math>            Idade expressa em anos, peso em kg e creatinina sérica em mg/dL.            Fator de correção para etnia: não.</p>
<b>Fórmula do estudo MDRD para estimativa da TFG em mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Adultos)</b>
<p><u>Homens:</u> <math>TFG = 186^* \times creatinina\ sérica^{-1.154} \times idade^{-0.203}</math>  <u>Mulheres:</u> <math>TFG = 186^* \times creatinina\ sérica^{-1.154} \times idade^{-0.203} \times (0.742)</math>            *186 deve ser substituído por 175 quando a dosagem de creatinina sérica for rastreável ao National Institute of Standards and Technology – método de Jaffé.            Idade expressa em anos e creatinina sérica em mg/dL.            Fator de correção para etnia: se afrodescendente, multiplicar o valor encontrado por 1,210.tu</p>
<b>Fórmula CDK-EPI (Adultos) baseada na creatinina sérica, em mL/min</b>
<p><u>Homens:</u>            Com creatinina sérica <math>\leq 0,9</math> mg/dL:  <math>TFG = 141a \times (creatinina\ sérica/0,9)^{-0.411} \times (0.993)^{idade}</math>            Com creatinina sérica <math>&gt; 0,9</math> mg/dL:  <math>TFG = 141a \times (creatinina\ sérica/0,9)^{-1.209} \times (0.993)^{idade}</math>  <u>Mulheres:</u>            Com creatinina sérica <math>\leq 0,7</math> mg/dL:  <math>TFG = 144a \times (creatinina\ sérica/0,7)^{-0.329} \times (0.993)^{idade}</math>            Com creatinina sérica <math>&gt; 0,7</math> mg/dL:  <math>TFG = 144a \times (creatinina\ sérica /0,7)^{-1.209} \times (0.993)^{idade}</math>            Idade expressa em anos e creatinina sérica em mg/dL.            Fator de correção para etnia: se afrodescendente, o coeficiente <math>\alpha</math> é 163 em homens e 166 em mulheres.</p>
<b>Fórmula de Schwartz (Crianças) em mL/min</b>
<p><math>CICr = 0,55 \times altura / creatinina\ sérica</math>            Altura expressa em metros e creatinina sérica em mg/dL.</p>

Fonte: Adaptado de Sodré e Oliveira (2014).

O emprego das equações desenvolvidas para calcular a estimativa da taxa de filtração glomerular é utilizado de forma corriqueira, contudo não pode ser usado em todas as populações em razão das variações ocasionadas por associações da idade com massa muscular, sexo e etnia. Do mesmo modo as equações não consideram as condições clínicas relevantes como complicações por desnutrição, inflamações ou outros distúrbios que ocasionem comprometimento da massa muscular (BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016).

As fórmulas apresentam outras limitações dentre elas temos a baixa acurácia da equação de CG, demonstrado em um estudo efetuado com 252 pacientes que usou medidas do CICr com coleta de urina de 24 horas e observou que 1/3 das amostras apresentaram resultados duvidosos por problemas relacionados a coleta de urina ou com o fornecimento dos dados. A equação de MDRD demonstra precisão e acurácia reduzida quando a TFG aumenta e em diferentes grupos étnicos. Ademais o cálculo engloba inúmeras variáveis exigindo conhecimento matemático ou a inclusão de programas computacionais para realizá-lo gerando uma complexidade para rotina de laboratório. Embora a equação de CKD-EPI seja considerada a mais efetiva pode subestimar a TFG em pacientes obesos mórbidos e diabéticos e pode

superestimar em pacientes que estão severamente abaixo do peso. Quando utilizada para monitoramento da DRC a equação CKD-EPI aponta uma perda de precisão se usada em pacientes de baixo risco. Logo, é improvável que uma única equação atue igualmente harmônica em todas as populações (MICHELS et al., 2010; FLORKOWSKI; CHEW-HARRIS, 2011; ROBERT et al., 2012; BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016).

### **2.3 Associação da Disfunção renal e HIV**

O comprometimento renal foi identificado como uma possível complicação da infecção pelo HIV logo após o início da epidemia. Somente em 1984 foi descrito, nos Estados Unidos, pela primeira vez nefropatias associadas ao HIV, definidas clinicamente por disfunção renal e proteinúria, e patologicamente por glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) forma colapsante com dilatação tubular microcística associada e inflamação intersticial (ROSENBERG et al., 2015). A partir desse momento, diversas formas de nefropatias foram apresentadas e especificadas, por decorrência dos efeitos diretos do vírus no rim e pelo uso de medicamentos, que abrangem lesão renal aguda, doença renal crônica e toxicidade renal (REGHINE; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020).

A doença renal é a quarta causa mais comum de mortalidade relacionada à AIDS, mesmo diante do progresso atribuído pela ampla utilização da terapia antirretroviral. A terapia com medicamentos potentes e de uso bem tolerado, trouxeram ampliação da sobrevida, diminuição na prevalência de doenças glomerulares e uma mudança no espectro das doenças renais, ainda que também mostrem um aumento na prevalência de nefrotoxicidade, inflamação crônica, envelhecimento prematuro, distúrbios metabólicos e comorbidades estas condições estão associadas à doença renal crônica. A epidemiologia tem mostrado uma redução na incidência de ESRD, embora os pacientes com HIV em diálise tenham um prognóstico pior que seus correspondentes em hemodiálise HIV-negativos (CHAUDHARY et al., 2015).

A doença renal retrata um importante problema de saúde pública entre os indivíduos infectados pelo HIV sinalizando uma prevalência cruzada variando entre 2,4 a 17%. A epidemiologia da doença renal na população soropositivo para HIV tem apresentado mudanças com o uso disseminado de medicamentos antirretrovirais, reduzindo energicamente o percentual de pacientes afetados por HIVAN. Contudo, a função renal permanece prejudicada pela exposição à terapia antirretroviral (TARV) a longo prazo e pelos fatores de risco associados ao envelhecimento nessa população (BERTOLDI et al., 2017).

Na análise da lesão renal aguda o diagnóstico diferencial de uma diminuição

súbita na taxa de filtração glomerular é realizado mediante investigação microscópica de exame de urina para auxiliar a distinguir o clássico pré-renal, renal intrínseco e causas obstrutivas pós-renais. Uma forma de agregar valor é considerar avaliar osmolaridade urinária, concentração de sódio e creatinina. Na análise da lesão renal crônica pede uma observação histórica cuidadosa e exames físicos para avaliar os fatores de risco tradicionais para doença renal, além das singulares características das doenças renais associadas ao HIV. Para o estabelecimento de categorias diagnósticas é acertado a avaliação da excreção urinária de proteínas. Para confirmar diagnóstico, informar prognóstico e estabelecer tratamento há geralmente à necessidade de realização de uma biópsia (COHEN; KOPP; KIMMEL, 2018).

A lesão renal aguda em pessoas vivendo com HIV é bastante frequente podendo mostrar uma expressiva taxa de incidência com até 66% em pacientes com quadros graves e uma menor taxa que varia de 5,7 a 9,4% em pacientes acompanhados em nível ambulatorial. Com o uso da TARV, após 3 meses do início do tratamento, há uma redução de 10 vezes na incidência da LRA (GAMEIRO et al., 2019).

Reconhecer os fatores de risco é primordial para aperfeiçoar estratégias de prevenção e diagnóstico precoce. A investigação de diversos fatores associados à LRA em pacientes com HIV trouxe a identificação de riscos que são dependentes e independentes do HIV e causas nefrotóxicas. Fatores de riscos dependentes do HIV são contagem de CD4 < 200 células/ mm<sup>3</sup>, carga viral > 10.000 cópias/ mL e condições definidoras de AIDS estão associados ao risco de LRA. Fatores de risco independentes do HIV são sexo masculino, idade avançada, raça negra, diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, DRC pré-existente, doença hepática crônica, coinfeção com o vírus da hepatite C, albumina séria < 3,7 mg/dL, índice de massa corporal baixo (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>) e hipomagnesemia (< 1,5 mg/dL) são preditores de LRA. Fatores de risco nefrotóxicos incluem características subjacentes do paciente e uso de outros agentes nefrotóxicos relacionados ao HIV como Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN) (abacavir e tenofovir), Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN) (nevirapina), Inibidores de Proteases (IP) (indinavir, ritonavir, atazanavir) e fármacos usados em profilaxias ou no tratamento de infecções oportunistas como antibióticos (aminoglicosídeos, cotrimoxazol, rifampicina, pentamidina), antivirais (foscarnet, aciclovir, cidofovir), AINEs, antifúngicos (anfotericina B) e contraste (FRANCESCHINI et al., 2005; ROE et al., 2008; CHOI et al., 2009; KALYESUBULA; PERAZELLA, 2011; GAMEIRO et al., 2019).

Atualmente, a DRC está frequentemente correlacionada a comorbidades não infecciosas, especialmente hipertensão e diabetes, apresentando uma prevalência significativa

e crescente nas pessoas com HIV, tornando-se um grande desafio clínico tanto para os países desenvolvidos quanto aos que se encontram em desenvolvimento (HERON; BAGNIS; GRACEY, 2020). Intervenções clínicas podem retardar a progressão da DRC como perda de peso, controle da pressão arterial e tratamento de dislipidemia ou hiperglicemia. No entanto, há poucos dados específicos sobre os benefícios dessas estratégias em pacientes HIV-positivos. Uma vez instituída a DRC, comumente progride e pode suceder em ESRD (BOCCARA, 2017).

Epidemiologicamente os pacientes com HIV diagnosticados com DRC apresentam de 2 a 20 vezes mais chances de desenvolver ESRD quando comparada a população em geral. Isso pode ser esclarecido pela predominância de fatores de risco para doença renal nessa população que estão correlacionados ao próprio HIV, condições de comorbidades e efeitos adversos da terapia antirretroviral combinada altamente eficaz (HAART) (LOUIS et al., 2019).

A função renal é estimada por diversas fórmulas que origina diferentes classificações para definição da DRC. Segundo a revisão sistemática realizada por Heron; Bagnis e Gracey (2020) a prevalência global de DRC em pessoas com HIV é 6,4% usando a fórmula de MDRD e 4,8% usando a equação de CKD-EPI, no entanto se avaliado somente o continente africano a prevalência chega a 7,9% com a fórmula do MDRD. Patrice et al (2018) realizou um estudo transversal com 709 camaronenses soropositivos para HIV e relatou uma prevalência de DRC em 44,4% quando utilizado a fórmula de CKD-EPI. Essa predominância exacerbada de DRC em pacientes soropositivos para HIV na África pode ser explicada pelo risco aumentado entre 18 a 50 vezes maior em pessoas afrodescendentes infectadas pelo HIV a desenvolverem ESRD quando comparados a população caucasiana.

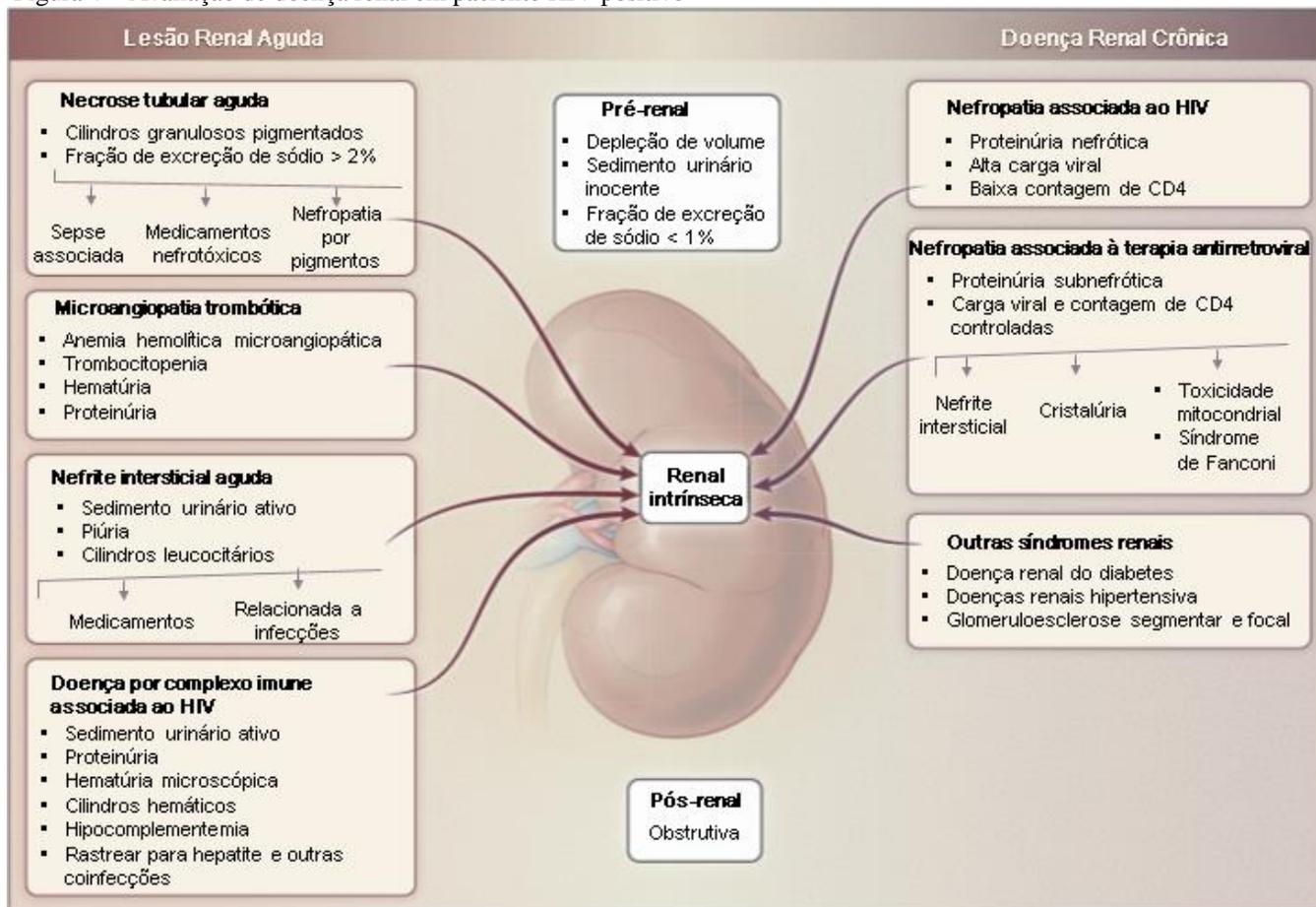
Clinicamente, recomenda-se que pessoas vivendo com HIV/AIDS sejam rastreadas regularmente para DRC, pois costumam ser assintomáticas. Essa rastreabilidade permite a detecção precoce e sua triagem é realizada pela avaliação clínica completa para fatores de risco da doença renal, medição da pressão arterial, teste de urina para proteínas e teste de sangue para creatinina sérica para estimar a função renal. A eTFG deve ser avaliada a cada 6 meses através das equações de MDRD e CKD-EPI ou ter uma avaliação quantitativa da excreção urinária de proteínas pelo menos uma vez ao ano. Caso a eTFG tenha reduzido em 25% ou mais ou a um nível abaixo de 60mL/ min por 1,73 m<sup>2</sup>, ou quando a excreção de proteína for maior que 300mg/dia ou apresentar hematúria em qualquer nível de proteinúria os pacientes HIV-positivos devem ser encaminhados a um nefrologista. Caso o paciente faça uso de tenofovir é recomendado o monitoramento de fosfato de fosfato sérico (LUCAS et al.,

2014; EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY, 2018).

Embora a equação de CKD-EPI seja considerada a de maior precisão para estimar a TFG os métodos clássicos para avaliar e monitorar a função renal não são sensíveis o bastante para prever precocemente o desenvolvimento de uma doença renal, pois não fornecem informações precisas sobre o estado fisiopatológico do local de origem, dificultando estratégias de manejo terapêutico (TESCH, 2010; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; MCCULLOUGH et al., 2013; BERTOLDI et al., 2017). Até mesmo a biópsia renal pode ser difícil atribuir causas do HIV nas alterações patológicas. Ademais, deve-se sempre considerar os riscos clínicos na realização de uma biópsia e lembrar que nem sempre será indicada a todos os pacientes ou estará disponível clinicamente nos serviços de acompanhamento (SILVA et al., 2016; ELLIS, 2017).

Uma sistematização para classificação da DRC em pessoas vivendo com HIV com base no comprometimento do tecido renal seria útil. Os pacientes com HIV podem apresentar amplo espectro de distúrbios renais como a nefrite intersticial aguda e a necrose tubular aguda que são geralmente manifestações de lesões renal aguda. Além de nefropatia associada ao HIV, microangiopatia trombótica, doença renal do complexo imune do HIV e nefrotoxicidade que podem ser manifestações de lesão renal crônica ou lesão renal aguda (Figura 4) (CHAWLA et al., 2014).

Figura 4 – Avaliação de doença renal em paciente HIV positivo



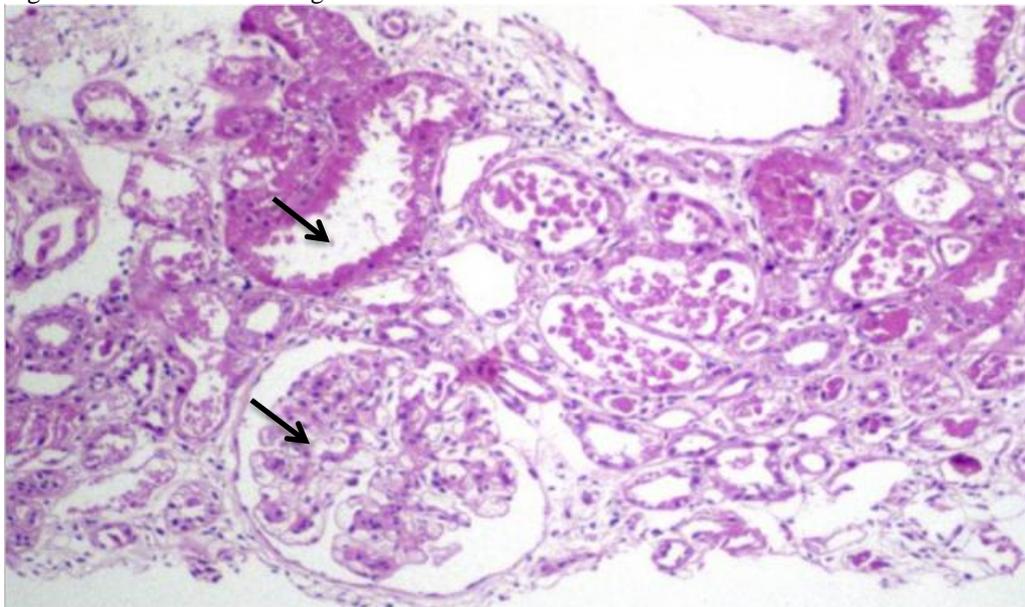
Fonte: Adaptado de Cohen; Kopp e Kimmel (2018).

### 2.3.1 Necrose tubular aguda

A Necrose tubular aguda (NTA) é uma patologia renal que compromete as células tubulares podendo levar a injúria renal aguda (Figura 5). A condição é assintomática, a menos que origine falência renal apresentando sintomatologia de consciência diminuída, delírio ou confusão, sonolência, letargia, coma, ausência ou diminuição da produção de urina, edema, náuseas e vômitos. Frequentemente é ocasionada por isquemia renal, hipoperfusão renal, hipotensão, sepse, nefropatia diabética e exposição a fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, anfotericina B, vancomicina, cisplatina ou outros quimioterápicos, radiocorantes, ANIEs, colistimetato de sódio e inibidores de calcineurina ou venenos como etilenoglicol. Pressupõe-se de um diagnóstico quando decorre uremia, distinguindo-se da uremia pré-renal após a realização de exames laboratoriais de sangue e urina através dos testes de ureia nitrogenada (BUN), creatinina sérica, excreção fracionada de sódio, urinálise,

osmalidade urinária e por respostas à expansão de volume (TURNER; COCA, 2018; RAMOS et al., 2019).

Figura 5 – Necrose tubular aguda



Fonte: Fogo et al. (2016a).

Nota: A lesão tubular na necrose tubular aguda pode se manifestar histologicamente como regeneração do epitélio tubular plano sem necrose, como visto à direita do glomérulo, bolhas e degeneração celular individual, como no canto superior esquerdo, ou necrose franca, como no meio da imagem (coloração com ácido periódico de Schiff,  $\times 100$ ).

As terapias e o prognóstico para LRA pré-renal e necrose tubular aguda diferem substancialmente, portanto a distinção clínica precoce é importante. A microscopia urinária em pacientes com NTA é essencialmente caracterizada abrangendo células epiteliais tubulares renais, cilindros granulares e cilindros celulares castanhos turvos ou mistos. Já os pacientes com LRA pré-renal apresentam cilindros hialinos ocasionais ou cilindro granulares finos. No entanto, há evidências de que 15% dos casos de NTA apresentam sedimento urinário sem alterações nas fases iniciais, independente da magnitude do dano ou da etiologia que o instaurou (PERAZELLA et al., 2008; RAMOS et al., 2019).

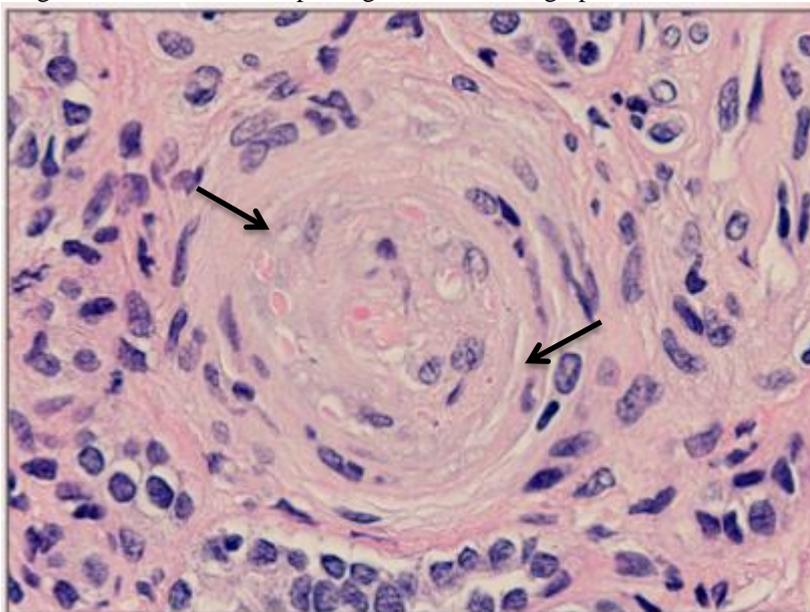
Em um estudo prospectivo realizado com 23 pacientes infectados pelo HIV que estavam na fila de espera para transplante renal, revelou que dos 11 pacientes que receberam transplantes renais 36% (4) apresentaram necrose tubular aguda (MARTINA et al., 2011). Apesar da pesquisa não ter elucidado a causa da NTA apresentou expressiva prevalência, sendo necessário incluir maior atenção nesse grupo. Outro estudo prospectivo realizado com 138 pacientes adultos soropositivos para HIV na Índia observou que a

necrose tubular aguda foi a lesão intrínseca mais comum. A biópsia renal em 12 casos de LRA demonstrou NTA em 41% dos pacientes e um caso (8,3%) apontou características de microangiopatia trombótica (PRAKASH et al., 2015).

### 2.3.2 *Microangiopatia trombótica*

A microangiopatia trombótica (TMA) é caracterizada por distúrbios oclusivos microvasculares descritos mediante agregação sistêmica ou intrarrenal de plaquetas, lesão mecânica de eritrócitos e trombocitopenia. A TMA é uma característica histopatológica de várias doenças englobando síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica. Na síndrome hemolítico-urêmica os trombos de fibrina-plaqueta prevalentemente obstruem a circulação renal. Na púrpura trombocitopênica trombótica ocorre agregação microvascular sistêmica das plaquetas que originam isquemia cerebral ou em outros órgãos (Figura 6) (MÖRTZELL *et al.*, 2011).

Figura 6 – Características patológicas da microangiopatia trombótica



Fonte: Adaptada do George e Nester (2014).

Nota: Anormalidades patológicas são observadas no centro da figura pela oclusão da arteríola renal com endotelióse, bem como lúmen e fibrina na parede do vaso. Nesta imagem também está presente a proliferação da camada de miócitos (cascata de cebola) e denota púrpura trombocitopênica trombótica.

Existem inúmeras causas secundárias de microangiopatia trombótica que podem estar associadas a infecções virais como HIV, infecções bacterianas, gravidez,

câncer disseminado, transplante renal e de medula óssea, além da utilização de fármacos imunossupressores, antineoplásicos, antibióticos, antiplaquetários e antagonistas dos receptores H2 (CHUNG et al., 2021; GIORDANO et al., 2021; LOKKI; HEIKKINEN-ELORANTA, 2021; ZHONGHUA, 2021) .

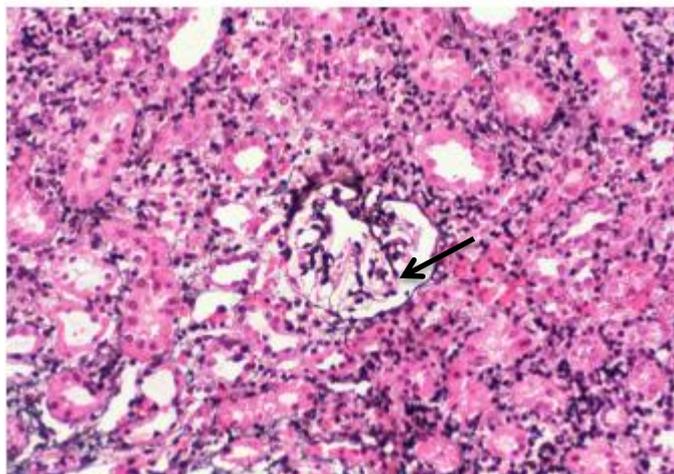
Em 1984 a MTA associada ao HIV foi caracterizada pela primeira vez pelo Dr. Boccia. Com a introdução da HAART sua incidência reduziu de 7,1% para 0,3% pós-tratamento. Em termos gerais, pacientes infectados pelo HIV mostram incidência em púrpura trombocitopênica trombótica entre 15 e 40 vezes maior quando comparada a população não infectada (MOTTA et al., 2021).

A TMA em pacientes com HIV pode estar correlacionada com alguns fatores para seu desenvolvimento como carga viral elevada, baixa contagem de CD4 e infecções oportunistas (LOUW; GOUNDEN; MAYNE, 2018). Esta associação foi demonstrada em quase 89% dos casos no estudo prospectivo de Bade e colaboradores (2018), os soropositivos para HIV apresentaram carga viral média de 89.500 cópias / mL e contagem média de CD4 de 58 células /  $\mu$ L. Estudos demonstram que paciente HIV positivo que desenvolveu microangiopatia trombótica apresentam maior frequência de púrpura trombocitopênica trombótica com 70%, seguida de 30% de síndrome hemolítico-urêmica típica (SAAB et al., 2016; KALPATTHI; KISS, 2020).

### ***2.3.3 Nefrite intersticial aguda***

A nefrite intersticial aguda é uma lesão renal identificada pela presença de infiltrados inflamatórios, edema e tubulite no compartimento do interstício (Figura 7). Representa a terceira causa mais comum de LRA em pacientes hospitalizados com incidência variando entre 5 a 27% das biópsias renais realizadas (PRAGA et al., 2015; CARAVACA-FONTÁN; FERNÁNDEZ-JUÁREZ; PRAGA, 2019).

Figura 7 – Nefrite intersticial aguda



Fonte: Adaptado do Fogo et al. (2016b).

Corriqueiramente o surgimento da nefrite intersticial aguda está associado a doenças infecciosas ou sistêmicas e formas idiopáticas, também podem ser induzidas pela utilização de fármacos (RAGHAVAN; SHAWAR, 2017). Em pacientes expostos a polifarmácia a identificação do fármaco causador costuma ser um desafio. De acordo com Fernandez-Juarez et al. (2018) foi realizado um estudo de coorte multicêntrico que analisou os resultados renais da nefrite intersticial aguda induzida por fármacos e demonstrou a impossibilidade de identificar claramente a droga causadora em quase 30% dos casos.

A tríade clássica da nefrite intersticial aguda consiste em eosinofilia, febre e erupção cutânea sendo observada com maior frequência em reações de hipersensibilidade relacionadas a medicamentos, especialmente em uso de beta-lactâmicos (PRAGA, 2019). Na maioria dos casos a presença de sintomas ou sinais é bem inespecífica como mal estar, náuseas, vômito ou dor no flanco estando presente em menos de 25% dos casos como mostra um estudo unicêntrico de coorte prospectivo realizado na China (SU et al., 2018).

A nefrite intersticial aguda constitui até 30% da LRA em pacientes HIV-positivos originada por diversas causas incluindo medicamentos nefrotóxicos, infecções virais ou bacterianas e doenças sistêmicas (MELICA et al., 2012). O estudo de Effa et al. (2017) realizado na cidade do Cabo, uma coorte retrospectiva de 2006 a 2015, avaliou 54 biopsias de pacientes com nefrite intersticial aguda. As comorbidades mais comuns encontradas entre os pacientes foram HIV com 42,8% e coinfeção HIV-tuberculose com 30,5%. A rifampicina foi o medicamento mais frequentemente relacionado à nefrite intersticial aguda sendo observado em 67,9% dos pacientes. Outro estudo de coorte retrospectivo realizado no Brasil, no período

de 2004 a 2014, por Silva et al. (2016) incluiu 61 biópsias renais de pacientes com HIV. Entre os diagnósticos histológicos encontrados a glomeruloesclerose segmentar focal em colapso e a nefrite intersticial aguda foram os mais prevalentes, representando 28% e 26% respectivamente.

### ***2.3.4 Doença renal do complexo imune associada ao HIV***

A doença renal do complexo imune associada ao HIV (HIVICK) retrata a entidade histológica dominante em várias séries contemporâneas de biópsias de pacientes HIV-positivos, sendo descrita pelo aparecimento de depósitos imunes glomerulares na imunomarcção e/ou microscopia eletrônica de biópsias renais. Existem poucas informações sobre a história natural e a patogênese do HIVICK. As principais questões abrangem se o HIV está direta ou indiretamente envolvido na patogênese do HIVICK e se a utilização da TARV pode responder ou agravar a HIVICK (BOOTH et al., 2016).

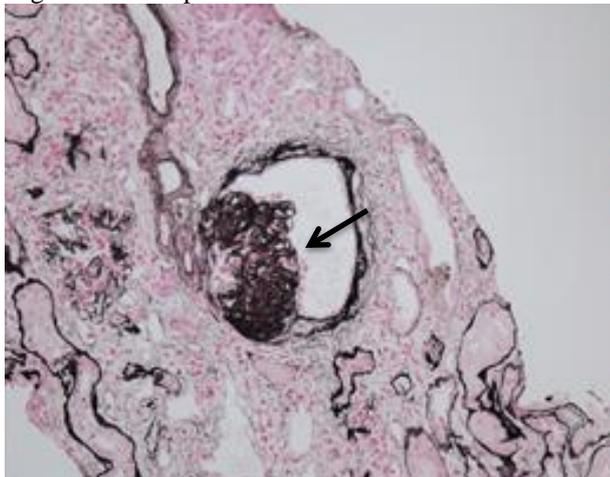
A patogênese do HIVICK e sua associação com a replicação do HIV não é claramente compreendida. De acordo com Foy et al. (2013), um estudo de caso-controle realizado com 751 pacientes HIV-positivos, foi observado que o HIVICK foi predominante em afrodescendentes e está associado a uma maior prevalência em pacientes com carga viral alta e baixo CD4. A pesquisa aponta que a utilização da TARV pode melhorar a função renal já que a replicação viral ativa pode estar associadamente ligada à formação e deposição de imunocomplexos no rim. Em contraste o estudo prospectivo de Booth et al. (2016), realizou biópsia renal em 278 pacientes com HIV, mostrou que o HIVICK foi diagnosticado tipicamente vários anos após os pacientes ter conhecimento sobre sua sorologia e estarem envolvidos em modelos de atenção e cuidados para pessoas vivendo com HIV. A pesquisa também identificou que os pacientes com HIVICK quando comparados aos pacientes com HIVAN apresentaram eTFG mais altas, menos proteinúria, cargas virais mais baixas, contagens de CD4 mais alto no momento da biópsia.

### ***2.3.5 Nefropatia associada ao HIV e outras síndromes renais***

O HIVAN clássico é evidenciado por glomerulopatia em colapso com hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais glomerulares sobrepostas e alterações tubulointersticiais proeminentes associadas, incluindo microcistos e danos tubulares (Figura 8), geralmente está associado ao alelo de risco APOL-1. Manifesta-se com predominância em indivíduos adultos,

com  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup> e que sem a HAART evoluem rapidamente para doença renal em estado terminal. Ocorre predominantemente em indivíduos africanos com prevalência de 18 a 50 vezes maior quando comparados a população caucasiana (SWANEPOEL et al., 2018).

Figura 8 - Nefropatia associada ao HIV



Fonte: Adaptado do De Laroche et al. (2017).

Nota: A biópsia renal mostra HIVAN típico: um terço dos glomérulos foram escleróticos com todos menos um exibindo um colapso glomeruloesclerose segmentar focal (FSGS) com podócitos hipertróficas.

Antes de 1995, o HIVAN apresentava uma incidência de 3,5-10% da população soropositiva (MALLIPATTU; WYATT; HE, 2012). Atualmente os dados da literatura são incipientes quando se trata de uma redução da prevalência do HIVAN ao longo dos anos mediante ampla utilização de TARV (BOOKHOLANE et al., 2020). Wearne et al. (2012) realizou um estudo retrospectivo com 192 biópsias renais de pacientes HIV na cidade do Cabo, na África, e comprovou uma prevalência de 57,3% de HIVAN nas amostras investigadas, das quais 100% eram de pacientes negros. Outros estudos que investigaram a prevalência de HIVAN por biópsia demonstraram um índice menor, nos Estados Unidos foi de 20% em 2010, na França foi 29,5% em 2011 e no Brasil foi de 28% em 2016 (ATTA, 2010; BIGÉ et al., 2012; SILVA et al., 2016).

Na clínica, o HIVAN é comumente visto entre os pacientes com imunocomprometimento avançado, sendo uma característica de complicação tardia na infecção crônica do HIV. Embora seja menos comum casos de HIVAN durante infecções recentes do HIV foram descritas em estudos publicados no início de 2000 (LEVIN et al., 2001; SZABO; JAMES; TELFORD, 2002; WINSTON et al., 2001). Recentemente, no estudo do De Laroche et al. (2017) foi descrito um caso de HIVAN durante infecção primária do

HIV portador de duas variantes de APOL-1.

Segundo Palau et al. (2018) a nefropatia associada ao HIV também pode ser caracterizada por insuficiência renal progressiva, com TFG em declínio rápido, proteinúria nefrótica e os mecanismos dessa patogênese abrangem lesão direta das células parenquimatosas por vírus ou lesão indireta pela liberação de citocinas. Bigé et al. (2012) realizou um estudo de coorte em Paris com 57 pacientes com HIVAN e demonstrou que 87% dos indivíduos tinham origem africana, uma função renal gravemente prejudicada com eTFG média de 20 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>, proteinúria média de 4,1g/dia e apenas 14% dos pacientes apresentaram proteinúria < 1,5g/dia. O estudo retrospectivo de Lescure et al. (2012), realizado com 88 biópsia de pacientes infectados pelo HIV, demonstrou a presença de HIVAN em 29% dos casos e que mais de 80% estavam correlacionados a um CD4 < 200 células / mm<sup>3</sup>.

De acordo com o estudo de Lucas et al. (2004), uma coorte de 12 anos realizado com 4000 pacientes HIV-positivos, demonstrou diferença na taxa de incidência de HIVAN entre os que realizavam ou não o tratamento antirretroviral. Entre os pacientes que não receberam HAART apresentou incidência de 26,4% e os que receberam tiveram incidência de 6,8%. Também evidenciou que o risco de HIVAN foi reduzido em 60% pelo uso de HAART. Post et al. (2008) mostrou que apesar da melhora da sobrevida global pelo uso da HAART a sobrevida renal permaneceu baixa mesmo entre aqueles que alcançaram supressão renal total. Entre os 61 pacientes com HIVAN 34 indivíduos atingiram a ESRD, vale ressaltar que a maioria dos pacientes desse estudo se encontrava em insuficiência renal avançada.

A suscetibilidade no desenvolvimento de doença renal é atribuída especialmente a fatores genéticos. Portadores de polimorfismo genéticos estão ligados a uma forma mais agressiva da nefropatia associada ao HIV. Recentemente esse polimorfismo foi correlacionado a uma maior vulnerabilidade a outras doenças renais como à hipertensão e glomeruloesclerose segmentar focal em indivíduos HIV negativos (DUMMER et al., 2015). Behar et al. (2011) associa o desenvolvimento do HIVAN aos alelos de risco da APOL-1 (G1 e G2), considerando que a presença dos alelos seja um pré-requisito para a sua progressão.

Os alelos de risco APOL-1 foram encontrados em 70-80% das pessoas de origem africana (DUMMER et al., 2015). O estudo de Siemens et al. (2018) revela que os portadores da APOL-1 apresentaram riscos 29 vezes maior de desenvolver HIVAN, risco 17 vezes maior de desenvolver GESF primária, risco 7 vezes maior de desenvolver nefrosclerose hipertensiva e 3 vezes maior de desenvolver nefrite lúpica.

As mudanças epidemiológicas da DRC associada ao HIV mediante utilização da terapia antirretroviral são demonstradas por estudos que identificam a GESF sem colapso

sendo mais comumente vista do que o HIVAN clássico na biópsia renal. Geralmente os pacientes apresentam carga viral indetectável e estão em uso regular de TARV (MALLIPATTU; SALEM; WYATT, 2014; NAICKER; RAHMANIA; KOPP, 2015).

Os apanhados histológicos podem ser complexos de diferenciar da GESF secundária da GESF sem colapso. Pressupõe-se que a causalidade esteja correlacionada ao HIV quando nenhuma outra causa secundária de GESF é evidenciada. Foram observados nas pesquisas achados tanto da forma clássica com colapso quanto da forma sem colapso embora, habitualmente seja menos proeminente a forma sem colapso. Corriqueiramente o tratamento da GESF não clássica é realizado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (NAICKER; RAHMANIA; KOPP 2015; WYATT, KLOTMAN; D'AGATI, 2008).

A hipertensão e a diabetes ocasionam um impacto na integridade dos vasos sanguíneos sendo considerados fatores de risco para DRC. Estudos demonstram uma associação entre o declínio acentuado da eTFG e um risco aumentado da ESRD entre os pacientes diabéticos com HIV (KOOMAN et al., 2014; PATHAI et al., 2014). Segundo Wong et al. (2017) um estudo de coorte realizado na América do Norte demonstrou que os adultos negros soropositivos para HIV apresentaram uma taxa pelo menos 1,4 vezes maior de hipertensão, diabetes mellitus e DRC em comparação aos adultos não negros. Segundo a coorte de Kaboré et al. (2019) os preditores de linha de base para progressão de função renal deficiente após o início da utilização da TARV foram idade avançada maior ou igual a 40 anos, hipertensão, e CD4 baixo (< 100 células/ $\mu$ l).

A metanálise de Ekrikpo et al. (2018) evidenciou que o nível de contagem de CD4, o uso de TARV e a coinfeção com hepatite B ou C, não tiveram um efeito significativo na prevalência de DRC. Entretanto, a prevalência de DRC aumentou significativamente com hipertensão (MDRD: 20,7% [IC 95% 14,3–27,8%] vs 5,4% [IC 95% 3,4–7,9%];  $p < 0,001$ ) ou diabetes mellitus (MDRD: 19,4% [IC de 95% 13,5–26,0%] vs 8,4% [IC de 95% 5,5–11,8%];  $p < 0,001$ ). A metanálise avaliou estudos de prevalência de DRC em adultos infectados pelo HIV entre os anos de 1982, quando iniciou a epidemia, a 2016.

### ***2.3.6 Nefropatia associada à terapia antirretroviral***

Os medicamentos antirretrovirais surgiram ainda na década de 1980 com intuito de inibir a replicação do HIV. Com o passar das décadas os antirretrovirais evoluíram transformando a infecção de quase sempre fatal para uma condição crônica controlável, porém ainda sem cura. Seu uso regular é essencial para prevenção da progressão da doença, ampliação da expectativa de vida, redução das complicações oportunistas e da mortalidade associada ao HIV/AIDS. Atualmente existem no Brasil 22 medicamentos e 38 apresentações farmacêuticas distribuídos nas unidades dispensadores de medicamentos antirretrovirais. A TARV deve ser iniciada para todas as pessoas vivendo com HIV independentemente da contagem de CD4 (BRASIL, 2018; UNAIDS, 2020).

Entretanto, a TARV apresenta associações de efeitos tóxicos nas células renais e o uso prolongado de alguns fármacos em pacientes soropositivos para o HIV pode resultar em disfunções renais por vários mecanismos como nefrolitíase, cristalúria, hematúria, atrofia renal, deposição de drogas intratubular, nefrite intersticial aguda, insuficiência renal aguda e crônica (COSTA et al., 2017). Os antirretrovirais considerados nefrotóxicos já comprovados na literatura são Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), Atazanavir (ATV), Lopinavir potencializado com Ritonavir (LPV / r), Indinavir (IDV) e Raltegravir (RAL) (PONTES et al., 2020).

A relação da terapia antirretroviral e alteração da função renal tem sido pauta de muitas discussões ao longo dos anos. Um estudo, realizado na região Sudeste do Brasil, evidenciou que 35% dos soropositivos para HIV em uso de drogas nefrotóxicas por um período mínimo de 6 meses desenvolveram alterações da função renal (PONTES et al., 2019). De acordo com o estudo Pontes et al. (2020) o uso de antirretroviral em regime terapêutico prévio apresentou associação significativa e os pacientes que fizeram uso prévio tiveram 3,3 vezes mais probabilidade de desenvolver doença renal crônica quando comparado aos que não fizeram.

Segundo o estudo de coorte multicêntrico de Mocroft et al. (2016) a exposição cumulativa de drogas nefrotóxica durante os primeiros 5 anos de seguimento apontou uma progressão nas taxas de insuficiência renal. Demonstrou associação significativa e crescente de DRC entre os pacientes soropositivos para HIV que tiveram TFG > 90 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> e iniciaram TARV com TDF, ATV, LPV / r e darunavir (DRV).

Silva et al. (2016) salientam que a introdução de novos fármacos tem proporcionado uma supressão persistente de carga viral, uma melhora da função renal e uma

diminuição da doença renal crônica, no entanto alguns antirretrovirais como o tenofovir têm sido constantemente associados a efeitos tóxicos e alterações renais.

O TDF trata-se de uma pró-droga que é filtrada pelo glomérulo e secretada pelos túbulos, promovendo frequente acometimento tubular, inclusive com síndrome de Fanconi. Manifesta-se por proteinúria glomerular, acidose metabólica, glicosúria na vigência de normoglicemia e hipofosfatemia associada a hipofosfatúria. Alguns fatores estão relacionados à sua nefrotoxicidade como idade avançada, baixo índice de massa corpórea (IMC), uso associado ao ritonavir, polimorfismos específicos e DRC (BRASIL, 2018).

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2018) recomenda a substituição do tenofovir caso o paciente apresente redução em 25% na eTFG ou abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, principalmente se tiver sinais de disfunção tubular. Cerca de 1-2% de todos os pacientes em uso de TDF precisarão interromper o tratamento por causa tubulopatia. Ademais, o efeito cumulativo do tenofovir demonstra que cada ano utilizado está associado a um aumento de 14-33% de risco de declínio da função renal (HERON; BAGNIS; GRACEY, 2020). Ao postergar a descontinuação dos antirretrovirais nefrotóxicos os danos transitórios às estruturas renais podem se tornar permanentes (MIZUSHIMA et al., 2018).

Os inibidores de protease (IP) atazanavir, indinavir, lopinavir foram correlacionados a nefrolitíase, cálculos renais e LRA. Podem se manifestar com hematúria, cristalúria e dor lombar, esses efeitos podem exigir a descontinuação do uso (BURGOS; RIBERA; FALCÓ, 2018). É importante salientar que o ATV está correlacionado com a elevação progressiva do ClCr e que os IP ganham reforços farmacológicos com o ritonavir, porém associados ao TDF pode gerar um aumento na concentração sanguínea incorrendo em maior risco de toxicidade renal (WYATT, 2017). Com o surgimento de novos antirretrovirais atualmente seu uso se tornou menos frequente (BURGOS; RIBERA; FALCÓ, 2018).

O estudo Mizushima et al. (2018) realizado com 1382 pacientes soropositivos para HIV apontou que 98,2% estavam em TARV. A pesquisa demonstrou que o uso cumulativo de Atazanavir mais ritonavir e lopinavir mais ritonavir estava correlacionado a um maior risco de DRC retratando expressivos percentuais de 22% e 13% respectivamente. Destaca que as alterações na função renal podem ser provocadas por efeitos do ritonavir no transporte tubular da creatinina, pois quando houve a substituição do ATV e LPV a eTFG foi reduzida, também não foi observado uma associação com ESRD.

## 2.4 Disfunção endotelial e HIV

As pessoas vivendo com HIV têm risco aumentado de doenças cardiovasculares e distúrbios de coagulação do sangue resultantes de lesões de células endoteliais que ocasionam aterosclerose. Células espumosas se depositam gradualmente na placa na artéria coronária que resulta em doença cardiovascular, formação de estrias gordurosas, levando ao desenvolvimento de aterosclerose e finalmente à morte cardíaca súbita. A presença de síndromes metabólicas, desnutrição, tabagismos, hipertensão, diabetes, obesidade e dislipidemia são componentes que ampliam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pessoas com HIV positivo (EKUN et al., 2021).

Alguns estudos demonstraram não haver relação direta entre o IMC mais alto e risco de infarto do miocárdio em pacientes soropositivos para HIV, contudo o IMC mais elevado é um fator de risco conhecido para diabetes, que é um fator de risco reconhecido para infarto do miocárdio em pessoas vivendo com HIV/AIDS (FREIBERG et al., 2013; WOMACK et al., 2014).

Outras pesquisas apontam associação entre uso de TARV, ganho de peso e aumento de IMC. Destacam mudanças na composição de gordura corporal relacionada ao uso de raltegravir. Relatam um aumento do peso corporal variando de 2,4 a 3,9kg após a utilização de dolutegravir com tempo médio de 24 meses (STELLBRINK et al., 2019; WOHL et al., 2019). Na coorte de Bonfanti et al. (2005) revelou um aumento significativo do IMC nos pacientes tratados com dolutegravir ( $p=0,004$ ) e e raltegravir ( $p=0,0004$ ) após 1 ano de uso.

Segundo a coorte de Miehle et al. (2016) realizada em pacientes com HIV relatou que os níveis elevados de fator de crescimento de fibroblasto 21 estão correlacionados a indicadores de resistência de insulina e glicemia. De acordo com Kolakowsk et al. (2019) intervenção no estilo de vida dos soropositivos para HIV estão correlacionados ao declínio do fator de crescimento de fibroblasto 21 e conseqüentemente melhora do metabolismo energético.

A concentração plasmática anormal de componentes lipídicos caracteriza a dislipidemia. A dislipidemia aterogênica está correlacionada a elevado risco cardiovascular e é definida pela alta razão lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) / lipoproteína de alta densidade (HDL) e hipertrigliceridemia (NICHOLLS et al., 2007). O estudo de Ekun et al. (2021) entre os pacientes que faziam uso de HAART apresentaram 5,6 vezes mais riscos de hipertensão, o aumento de lipoproteína de densidade baixa 3 vezes maior e 6 vezes mais risco

de desenvolver doenças cardiovasculares, sugerindo uma predisposição para aterogenicidade induzida pela HAART.

## 2.5 Biomarcadores de lesão renal e endotelial

As doenças renais em pessoas vivendo com HIV/AIDS são complexas, multifatoriais, multicausais e com diferentes mecanismos patogênicos, podendo ser agravada por processos inflamatórios decorrentes da própria infecção pelo HIV e exposição cumulativa a antirretrovirais potencialmente nefrotóxicos (PONTES et al., 2020).

Os métodos clássicos para avaliar e monitorar a função renal demonstram baixa sensibilidade para identificar precocemente o desenvolvimento de uma doença renal, dificultando estratégias de manejo terapêutico (MCCULLOUGH et al., 2013; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; TESCH, 2010). A creatinina sérica como ferramenta para estimar alterações na taxa de filtração glomerular é um dos principais testes tradicionais de diagnóstico para identificação de comprometimento renal, mesmo sendo imprecisa e tardia, pois somente se altera quando já existe uma perda de aproximadamente 50% da função renal, diagnosticando apenas quando a doença já está estabelecida (EATON; POOLER, 2016; MAGRO; VATTIMO, 2007).

Os novos biomarcadores apresentam grande utilidade e podem estar associados na detecção precoce de nefropatias, identificação do mecanismo da lesão, localização e cronicidade da lesão renal (PARIKH; MANSOUR, 2017). São agrupados conforme o tipo de lesão em particular como: marcadores de lesão glomerular e lesão tubular; ou de acordo com o mecanismo de dano renal: estresse oxidativo, inflamação e fibrose renal. Destacam-se o biomarcador de resposta imune renal como o *Monocyte chemoattractant peptide-1* (MCP-1) e de lesão celular e estrutural do rim o *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) (SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; TESCH, 2010).

A proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) é considerada a quimiocina mais potente para o recrutamento de macrófagos e monócitos. É expressa por inúmeros tipos de células renais adoecidas, no entanto é produzida majoritariamente por células glomerulares e tubulares (CHOW et al., 2006). O MCP-1 aumenta em resposta as citocinas pró-inflamatórias durante a inflamação, e pesquisas apontam sua correlação em doenças renais associadas significativamente ao dano tubulointersticial, fibrose intersticial, na nefropatia do IgA e nefropatia diabética (OU et al., 2002; CHOW et al., 2006.). Alguns estudos também evidenciaram correlação positiva entre MCP-1 e albuminúria em doenças infecciosas como

hanseníase e esquistossomose (HANEMANN et al., 2013; MENESES, 2014). Outras pesquisas demonstraram o MCP-1 correlacionado a proteinúria associado a glomeruloesclerose focal e segmentar em crianças e na doença renal crônica no rim displásico multicístico unilateral (BESBAS et al., 2015; CETIN; KIRAZ; SAV, 2020). Um estudo mais recente com 198 participantes soropositivos para HIV demonstrou que um terço estava em HAART e com supressão viral, a creatina séria evidenciou em 95% dos pacientes função renal preservada e eTFG média 103 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Após análise multivariada dos fatores de riscos associados a DRC observou que o CD4 mais elevado está associado a menores níveis de MCP-1 e a idade avançada foi significativamente associada a elevações de MCP-1 (MUIRU et al., 2019).

A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) é uma proteína liderada por neutrófilos encontrada em tecidos sob estresse, instituída nos precursores de polimorfonucleares na medula óssea e armazenada até que a célula seja ativada (LASKOSKI et al., 2012). É uma proteína transportadora de ferro que é majoritariamente reabsorvida pelos túbulos renais em condições normais, os níveis de NGAL na urina se elevam após nefropatias isquêmicas e danos nefrotóxicos, indicando defeitos na reabsorção tubular proximal e no néfron distal (MISHRA et al., 2003). O NGAL urinário pode ser medido por ELISA e são marcadores muito sensíveis a LRA. Ademais, os níveis séricos e urinários do NGAL são considerados marcadores de risco independente de DRC (BOLIGNANO et al., 2009; PICKERING; ENDRE, 2009). Da mesma forma, expressou bons resultados como preditor diagnóstico em quadros infecciosos como leishmaniose adicionando novos *insights* ao mecanismo fisiopatogênico da doença, na leptospirose demonstrando excelente acurácia no soro e urina e na dengue demonstrou associação significativa para lesão renal (LIU et al., 2016; MENESES et al., 2018; SRISAWAT et al., 2015). No estudo Muiru et al. (2019) com participantes soropositivos para HIV demonstrou que a creatina séria estava em 95% dos pacientes com função renal preservada, mas após análise multivariada dos fatores de riscos associados a DRC observou níveis mais altos de marcador de lesão tubular NGAL demonstrando associação significativa quando correlacionado a idade avançada e em pessoas negras. No estudo do Libório et al. (2015) realizado em pacientes com leptospirose foi observado associação significativa do NGAL com marcadores do dano endotelial como syndecan e ICAM-1.

Danos no glicocálice endotelial auxiliam a conservar a homeostase vascular, ampliam a sensibilidade da vasculatura aos estímulos aterogênicos. Indivíduos com

insuficiência renal manifestam disfunção endotelial e aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular, porém a situação do glicocálice endotelial nesses pacientes muitas vezes é desconhecida (VLAHU et al., 2012). A identificação da disfunção endotelial tem uma enorme importância para qualquer grupo de pacientes. Condições traumatizantes endoteliais são influenciadas pela pressão arterial sistêmica, diabetes, envelhecimento, hipercolesterolemia, obesidade e tabagismo. Estes fatores prejudicam o endotélio além de impulsionarem reações inflamatórias proliferativas na parede vascular, ampliando os níveis dos biomarcadores como *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), E-selectina e Syndecan-1 (CRUVINEL et al., 2010; GOMES et al., 2010; LOPEZ et al., 2012; PILLAY; RAMDIAL; NAIDOO, 2015).

O syndecan exibe quatro diferentes tipos (1 a 4) e todos são compostos por dois domínios extracelular e citoplasmático com uma região transmembrana, geralmente funciona como receptor. Em tecidos humanos adultos é encontrado principalmente em plasmócitos e células epiteliais (XIAN; GOPAL; COUCHMAN, 2010). O syndecan-1 pode ser eliminado através de mecanismo oxidativo ou proteolítico, funciona como proteínas simpáticas solúveis no meio extracelular e sua liberação *in vivo* é estimulada por condições inflamatórias (BARTLETT; HAYASHIDA; PARK, 2007). É um marcador de degradação do glicocálice endotelial que foi associado a função plaquetária prejudicada, sangramentos, idade avançada, leucocitose e lesão das células endoteliais (LARSEN et al., 2013).

O syndecan-1 também está envolvido em várias glomerulopatias, tornaram-se um biomarcador endotelial de grande importância devido características peculiares nas doenças tropicais (MENESES et al., 2020). A lesão endotelial como preditor precoce da LRA foi tratado na leptospirose cujo dano do glicocálice renal foi associado aos níveis de syndecan-1 e ICAM-1 que conhecidamente está correlacionado a lesão renal aguda (LIBÓRIO et al., 2015). Estudos demonstraram que os níveis de syndecan-1 e E-selectina foram maiores em pacientes que realizam diálise (MALATINO et al., 2007; VLAHU et al., 2012). O estudo de Shi, Jiang e Luo (2013) aponta que os níveis séricos elevados de syndecan-1 são preditores de fibrose hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C. A pesquisa de Smith et al. (2010) sinaliza que contagem CD4 está inversamente correlacionada à expressão de syndecan-1 e à translocação microbiana.

As moléculas de adesão intercelulares (ICAM) integram a família das imunoglobulinas, atuam como sítios de ligação para as moléculas integrinas beta-2 de leucócitos, participam recrutando e retendo células pró-inflamatórias ligadas aos leucócitos para os tecidos inflamados. Pode ser mensurada no plasma para investigar a intensidade da inflamação tecidual e há um aumento do ICAM-1 nas primeiras 24 horas em condições

inflamatórias, vale ressaltar que uma vez induzida permanece exposta na superfície celular por 48 horas ou mais (ALVES; TEIXEIRA; MARTINO, 2010).

O estudo de Lagranha et al. (2007) demonstrou que o ICAM-1 expressou importante papel na migração dos leucócitos em glomerulonefrites e na adesão de linfócitos T e macrófagos ao endotélio. A pesquisa de Mai, Hilgers e Geiger (1996) demonstra associação dos níveis elevados de ICAM-1 em doenças inflamatórias renais, como nefrite lúpica, nefrites intersticiais, glomeruloesclerose segmentar e focal primária e rejeição de aloenxertos renais. Um estudo realizado com pacientes com DRC apresentaram alterações na camada de superfície endotelial e demonstrou aumento significativo de syndecan-1 a administração de heparina de baixo peso molécula na hemodiálise, no entanto não houve nenhuma mudança significativa no ICAM-1 e E-selectina (CORNELIS et al., 2014). Modelos experimentais em animais forneceram evidências de marcador da fase aguda da inflamação como ICAM-1 com associação significativa na nefropatia diabética, estresse oxidativo, no coração e no endotélio renal de ratos espontaneamente hipertensos (FORNONI et al., 2008; TAYEBATI et al., 2016). Howe et al. (2012) aponta níveis de ICAM-1 urinários associados significativamente com lúpus eritematoso sistêmico. O estudo em pacientes com dengue indicou um aumento na expressão do ICAM-1 indicando o maior influxo de células favorecendo a inflamação do endotélio (VITÓRIA et al. 2019). Uma pesquisa realizada com africanos infectados pelo HIV aponta associação entre o ICAM no grupo de pacientes sem TARV (FOURIE et al., 2015).

As selectinas são compostas por uma família de três lectinas (E, L e P) expressa por células derivadas da medula óssea e células endoteliais. A E-selectina é expressa em células endoteliais, ocorre várias horas após a estimulação e persiste por um período de tempo mais longo, conforme observado em doenças crônicas. A principal função consiste em mediar o recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação ou para tecidos linfóides (BORSIG, 2018). Quando ocorre dano no glicocálice a E-selectina tem papel de mediar a interação dos mediadores inflamatórios em situações fisiológicas e fisiopatológicas (INCE et al., 2016).

Foi observada maior concentração de E-selectina em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensivos, sugerindo formação excessiva de placas ateroscleróticas em pacientes com distúrbios do metabolismo de glicose (CARTER; GRANT, 1997; KOWALSKA et al., 2002). A E-selectina apresentou associação significativa em pacientes com triglicerídeos elevados e lipoproteína de alta densidade reduzida nas doenças negligenciadas (ABE et al., 1998). A E-selectina também foi associada significativamente com obesidade e fator de necrose tumoral alfa (ZANNI et al., 2010). Pacientes com leptospirose demonstraram padrão de altas concentrações de E-selectina (PARIS et al., 2008). Pacientes com níveis de PCR maiores

apresentaram um aumento significativo na E-selectina (VLAHU et al., 2012). As selectinas são liberadas durante estados de inflamação e foram associadas como indicadores de células endoteliais e indicadores sensíveis do desenvolvimento subsequente de sepse (INCE et al., 2016; SKIBSTED et al., 2013; XING et al., 2012).

Na infecção pelo HIV a inflamação crônica e lesão no endotélio resultam do efeito citopático direto do vírus ou do estresse oxidativo associado ao uso de antirretroviral (MILLER, 2010). Evidencia-se aumento dos níveis circulantes de potenciais marcadores séricos de disfunção endotelial em pessoas com HIV (LÓPEZ et al., 2012; PILLAY et al., 2015). A identificação da disfunção endotelial precoce permite a implementação de medidas para evitar ou atenuar doenças cardiovasculares, que representa uma importante causa de morte em pessoas com HIV, especialmente entre pacientes com DRC (HEMKENS; BUCHER, 2014). Diante desta fragilidade há uma busca incessante de avanços tecnológicos no que se refere à lesão renal e endotelial no HIV, com investigação do papel dos biomarcadores renais (MCP-1 e NGAL) e endoteliais (Syndecan, ICAM e E-selectina) em pessoas vivendo com HIV.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Investigar dano precoce de glicocálice endotelial associado à disfunção renal em pacientes com HIV.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar o perfil sociodemográfico, clínico e epidemiológico dos pacientes acompanhados no decorrer do seguimento.
- Caracterizar os parâmetros antropométricos, hematológicos e glicolipídicos dos pacientes acompanhados no decorrer do seguimento.
- Avaliar a relação entre marcadores tradicionais da função renal e novos biomarcadores renais e endoteliais em pacientes portadores de HIV em uso de ARV no decurso do seguimento.
- Correlacionar os níveis basais de biomarcadores com a piora da função renal durante o seguimento.
- Comparar os níveis dos biomarcadores endoteliais com as características clínicas, tratamento antirretroviral e tempo de uso.
- Correlacionar os parâmetros antropométricos, hematológicos e glicolipídicos com biomarcadores endoteliais.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo.

### **4.2 Local de estudo e período**

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico confirmado de HIV, em uso crônico de TARV, acompanhados no ambulatório do Serviço de Assistência Especializada Anastácio Magalhães (SAE-AM) do Sistema Municipal de Saúde de Fortaleza do estado do Ceará, Nordeste do Brasil, realizado no período de janeiro / 2015 a dezembro / 2019.

### **4.3 Critérios de inclusão**

- Pacientes de ambos os sexos.
- Idade entre 18 e 60 anos.
- Pacientes com HIV, em uso de ARV, porém assintomáticos, estáveis e com menor grau de gravidade da doença.

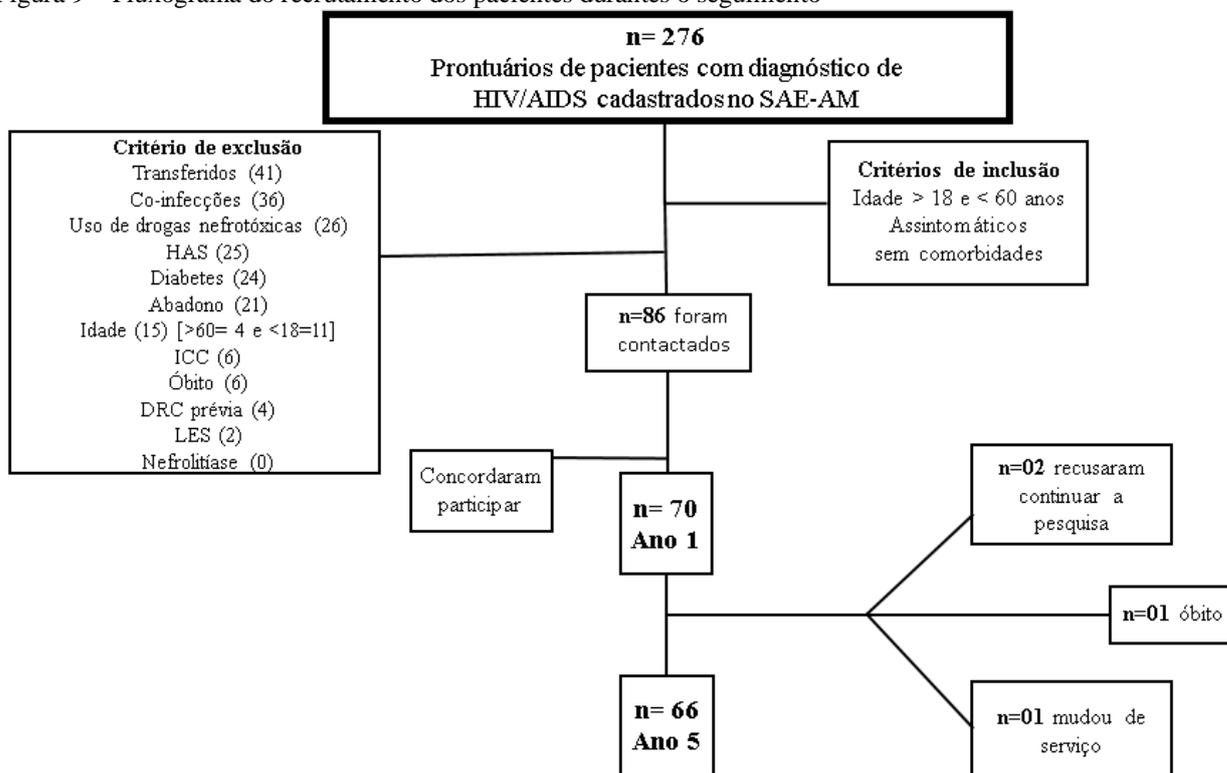
### **4.4 Critérios de exclusão**

- Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, nefrolitíase, doença renal crônica prévia, lúpus eritematoso sistêmico e outras collagenoses.
- Pacientes HIV positivos gestantes.
- Pacientes HIV positivos com coinfeções
- Uso de drogas nefrotóxicas, exceto aquelas usadas na TARV.
- Pacientes que se recusaram a continuar no estudo, que ingressaram em outro serviço ambulatorial ou que se mudaram da cidade e que foram a óbito durante o seguimento.

#### 4.5 Recrutamento dos pacientes

Os pacientes foram recrutados por amostragem intencional. Foram avaliados 276 prontuários de pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS cadastrados no Serviço de Atenção Especializada em HIV/Aids Anastácio Magalhães (SAE-AM). Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 86 pacientes foram contactados. O convite verbal para participar da pesquisa ocorreu entre as consultas de acompanhamento realizadas no próprio serviço ou por busca ativa por meio de ligações telefônicas. Após esclarecimento adequado a respeito dos objetivos do estudo, os pacientes que concordaram foram agendados para execução de anamnese, exame físico completo com mensuração da pressão arterial e coleta de material biológico (sangue e urina) para realização das provas de função renal e endotelial. Os pacientes foram orientados para um jejum absoluto de 12 horas na noite que antecedeu a realização dos exames. Após aplicabilidade dos critérios excludentes permaneceram no seguimento 66 pacientes (Figura 9).

Figura 9 – Fluxograma do recrutamento dos pacientes durante o seguimento



Fonte: Elaboração própria.

Nota: HAS, hipertensão arterial sistêmica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DRC, doença renal crônica; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

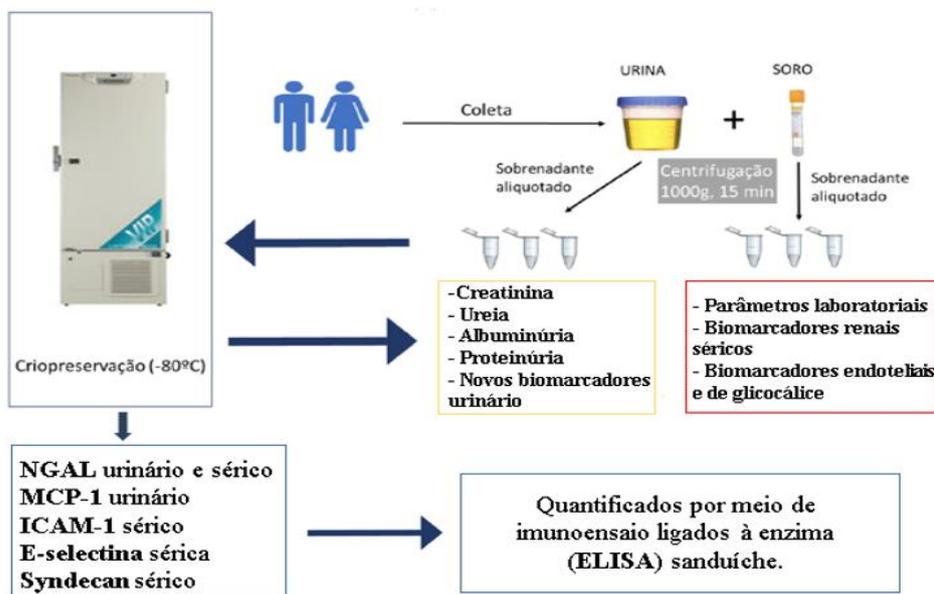
#### 4.6 Acompanhamento dos pacientes

Adicionalmente foram coletados dados complementares a partir dos prontuários como caracterização sociodemográfica, clínica e exames de rotina realizados semestralmente pelos pacientes (contagem de CD4+, carga viral, hemograma completo, perfil glicolipídico e função renal). Todos os dados foram inseridos em um banco de dados e organizados de acordo com o ano de registro nos prontuários: 2015 o ano base foi classificado como ano 1; 2016, ano 2; 2017, ano 3; 2018, ano 4; e 2019, ano 5. A quantificação dos níveis séricos de biomarcadores tenha ocorrido em 2015. Os pacientes foram estratificados de acordo com o tipo de antirretrovirais utilizado, mudanças terapêuticas e tempo de utilização da TARV.

#### 4.7 Coleta do material biológico

Foi coletado 3 mL de sangue, por punção venosa nos membros superiores, utilizando tubos BD SST® II Advance® com ativador de coágulo, que acelera o processo de coagulação, e gel separador para a obtenção de soro após a centrifugação. As amostras de soro foram identificadas, aliquotadas e uma parte congelada em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . A urina foi coletada em frasco coletor estéril. Os pacientes permaneceram pelo menos 12 horas de jejum antes da coleta do material. A urina foi centrifugada a 1.000 g por 15 minutos a  $4^{\circ}\text{C}$  para remover o sedimento urinário, incluindo células inteiras e outros detritos. O sobrenadante da urina foi aliquotado e imediatamente armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  (Figura 10).

Figura 10 – Coleta e processamento da amostra



## 4.8 Parâmetros estudados

### 4.8.1 Características clínicas

- a) **Identificação:** idade, sexo e raça.
- b) **Tratamento:** quando iniciou a terapia antirretroviral, qual esquema terapêutico usado, mudança do esquema terapêutico, tempo do último esquema terapêutico e tempo total de TARV.
- c) **Exame físico:** pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), peso, estatura, circunferência abdominal (CA) e IMC.

### 4.8.2 Avaliação laboratorial geral

Para avaliar a função renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada usando a equação de MDRD (LEVEY et al., 1999) e a creatinina sérica. Foi mensurada a proteinúria e a microalbuminúria, normalizando os valores pela creatinina urinária em (mg/g-Creatinina).

Outros parâmetros que foram avaliados na função renal: creatinina (Cr) e eTFG.

Além disso, foram avaliados: triglicérides (TG), colesterol total (CT), colesterol HDL, colesterol LDL, glicose de jejum (GJ), CD4+, carga viral (CV), hemoglobina (Hb), leucócitos (Leuco) e plaquetas (Plaqt) fatores que podem alterar a função endotelial.

#### a) Taxa de filtração glomerular estimada (eTFG):

##### • Equação do MDRD:

$$- TFG (mL/min/1.73m^2) = 170 \times idade^{-0,176} \times creatinina\ sérica^{-0,999} \times ureia^{-0,170} \times albumina^{0,318} \times idade \times raça$$

O valor para o “sexo masculino” é 1 e 0,762 para o sexo feminino. O valor para “raça negra” é 1,18 e 1 para “raça não negra” (LEVEY et al., 1999). Utilizando como parâmetro de disfunção renal a eTFG < de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 4.8.3 Métodos analíticos

Todas as avaliações laboratoriais gerais foram automatizadas, utilizando um analisador automático de rotina (Cobas C111, Roche®).

#### **4.8.3.1 Quantificação de novos biomarcadores: renais, endoteliais e de glicocálice**

Para a quantificação dos biomarcadores renais, endoteliais e de glicocálice foi utilizado o método *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) do tipo sanduíche. Nesse teste, o biomarcador a ser quantificado foi imobilizado por um anticorpo específico, chamado de anticorpo de captura, em uma fase sólida (placa de ELISA). Depois um anticorpo conjugado a uma enzima, chamado de anticorpo de detecção, foi adicionado na placa e se liga ao biomarcador imobilizado. Nas próximas etapas, foram adicionados o substrato e a solução de parada que determinam a cor desenvolvida após a reação enzimática. A alteração de cor foi monitorada visualmente por meio de espectrofotômetro que determina a relação entre a intensidade da cor e a quantidade do biomarcador analisado na amostra (GOLDSBY; KINDT; OSBORNE, 2000).

O NGAL urinário, NGAL sérico e MCP-1 urinário foram determinados usando o Kit ELISA (R & D Systems Inc) e expressos respectivamente em ng/mg-Cr, ng/mL e pg/mg-Cr para avaliar a lesão glomerular e tubular.

O ICAM-1 sérico e E-selectina sérica foram quantificados em alíquotas específicas pelo Kit ELISA (Abcam Cambridge, MA, EUA) e expresso em ng/mL respectivamente para avaliar a ativação endotelial.

Os níveis séricos de Syndecan-1 foram medidos pelo Kit ELISA (Abcam, Cambridge, MA, EUA) e expresso em ng/mL para avaliar a lesão do glicocálice endotelial.

Todos os ensaios foram realizados de acordo com as instruções do fabricante. Cada uma das amostras e padrões foi testada em duplicata. Os valores dos biomarcadores urinários foram corrigidos pela creatinina urinária.

## **4.9 Comitê de Ética**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal do Ceará com Número do Comprovante: 023740/2015 e CAAE: 43373615.0.0000.5054 (ANEXO A).

#### 4.10 Análise estatística

Os dados coletados foram inicialmente armazenados em planilha no programa Excel (Microsoft ®). Depois, os dados foram transferidos e analisados no software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). As variáveis qualitativas foram expressas como contagem absoluta e frequências representadas por porcentagens e comparadas através do teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. Todas as variáveis quantitativas foram testadas para distribuição normal usando o teste de Kolmogorov-Smirnov e avaliação da assimetria dos dados através de histogramas. Dados normais foram então expressos como média±desvio e dados não normais como mediana e amplitude interquartil. O teste paramétrico ANOVA com pós-teste de Tukey foi usado para comparações entre grupos de acordo com os tercís de syndecan-1 (grupos com valores mais baixos, moderados e altos) para variáveis quantitativas normais. Para variáveis quantitativas não normais foi usado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

Além disso, foram feitas análises pareadas comparando a evolução de parâmetros laboratoriais renais, glicolipídicos e hematológicos durante o acompanhamento em 5 períodos diferentes (anos de 2015 a 2019). Para isso foi usado ANOVA com medidas repetidas. Foi considerada a esfericidade dos dados usando o teste de Mauchly para avaliar diferenças entre as médias dos diferentes períodos, mas quando não houve esfericidade foi aplicado o teste de Greenhouse-Geisser. Por fim, foi aplicado o pós-teste de Sidak para definir quais pares entre os períodos estavam diferindo. Grupos de acordo com os tercís de syndecan-1 foram fatores avaliados quanto a influência de intensidade da diferença entre os períodos, utilizando também os testes de Mauchly, Greenhouse-Geisser e o pós-teste de Sidak.

Em análises de associação, foi usada a correlação de Spearman para avaliar a correlação entre variáveis quantitativas. Por fim, foi realizada regressão linear multivariada para avaliar a associação de parâmetros clínicos, laboratoriais e dos níveis de syndecan-1 com a taxa de filtração glomerular mínima (variável dependente) do período de acompanhamento. Foi usado o método do tipo *backward* na análise multivariada que, em suma, incorpora inicialmente todas as variáveis e depois, por etapas, elimina variáveis que não tiveram efeito significativo uma a uma. Estatística de colinearidade e análise de resíduos foram devidamente observados. Para todos os testes foi considerado  $p < 0,05$  como estatisticamente significativos.

## 5 RESULTADOS

Acerca das características sociodemográficas e relativas ao tratamento antirretroviral permaneceram para a análise em 2019 66 pacientes, a maioria era do sexo masculino (77,3%), de raça parda/cor (57,6%). A idade média no ano 1 foi de  $33,7 \pm 8,7$ , enquanto a idade média no ano 5 foi de  $39,3 \pm 9,0$ . Acerca do valor médio de pressão sistólica ( $120,89 \pm 13,63$  mmHg) e diastólica ( $81,69$  mmHg), apresentou-se dentro dos parâmetros de normalidade. O tempo de tratamento antirretroviral, variou de 69 a 86 meses, com média de 80 meses (equivalente a 6,7 anos). O esquema antirretroviral predominante na linha de base (2015) foi TDF+3TC+EFV, sendo que a maioria dos participantes referiu mudança de esquema antirretroviral pelo menos uma vez (55%). O esquema alternativo mais referido foi TDF+3TC+DTG (39,5%), sendo o tempo médio de uso da TARV atual de 11 meses (Tabela 1).

Tabela 1 - Características na linha de base e tratamento antirretroviral entre os 66 pacientes HIV no estudo

<b>Sexo masculino</b>	51 (77,3%)
<b>Idade em 2015 (anos)</b>	$33,7 \pm 8,7$
<b>Idade no 2019 (anos)</b>	$39,3 \pm 9,0$
<b>Duração do tratamento (meses)</b>	80 (69-86)
<b>Raça/cor</b>	
Branco	25 (37,9)
Pardo	38 (57,6)
Negro	3 (4,5)
<b>PAS ATUAL (mmHg)</b>	$120,89 \pm 13,63$
<b>PAD ATUAL (mmHg)</b>	$81,69 \pm 8,68$
<b>Uso de TARV em 2015</b>	56 (84,8%)
<b>Drogas Antirretrovirais usadas em 2015</b>	
TDF + 3TC + EFV	33 (58,9%)
AZT + 3TC + EFV	20 (35,7%)
AZT + 3TC + LPV/r	2 (3,6%)
AZT + 3TC + NVP	1 (1,8%)
<b>Uso de TARV em 2019</b>	66 (100,0%)
<b>Mudanças de ARV desde 2015</b>	
0	16 (26,7%)
1	33 (55,0%)
2	6 (10,0%)
3	5 (8,3%)
<b>Medicamentos Antirretroviral usados em 2019</b>	
TDF + 3TC + DTG	26 (39,5%)

TDF + 3TC + EFV	35 (53,0%)
TDF + 3TC + ATV/r	2 (3,0%)
TDF + 3TC + DTG + ATV/r	1 (1,5%)
AZT + 3TC + DTG + ATV/r	2 (3,0%)

**Duração do tratamento com ARV usado em 2019 (meses)** 11 (8-32)

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Os resultados são expressos com média  $\pm$  desvio padrão, contagem absoluta (porcentagem) ou mediana (intervalo interquartil).

TARV, terapia antirretroviral; ARV, medicamento antirretroviral; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; TDF, tenofovir; 3TC, lamivudina; DTG, dolutegravir; AZT, zidovudina; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/ritonavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; NVP, nevirapina.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 2 apresenta a correlação entre marcadores renais (creatinina máxima e taxa de filtração glomerular estimada - eTFG mínima) e os níveis dos biomarcadores de disfunção renal na linha de base (2015). Conforme observado, o syndecan-1 (ng/mL) apresentou correlação significativa com a creatinina máxima e com a eTFG mínima, demonstrando uma piora na função renal ao longo dos anos.

Tabela 2 - Correlação entre os níveis de biomarcadores no ano 1 e a piora da função renal durante o seguimento de cinco anos de 66 pacientes com HIV

	Creatinina máx		eTFG mín	
	rho	P-value	rho	p-valor
<b>Biomarcadores no 2015</b>				
Syndecan-1 (ng/mL)	0.436	<0.001	-0.378	0.003
E-selectina (ng/mL)	0.001	0.996	-0.1	0.674
MCP-1 (pg/mL)	-0.032	0.81	0.022	0.869
MCP-1 (pg/mg de creatinina)	-0.078	0.553	0.017	0.897
ICAM-1 (ng/mL)	-0.006	0.96	0.106	0.409
NGAL (ng/mL)	-0.089	0.486	0.139	0.28
NGAL Urinário (pg/mL)	-0.093	0.521	-0.132	0.365
NGAL Urinário (pg/mg de creatinina)	-0.201	0.111	-0.024	0.852

Fonte: Elaboração própria.

Nota: 2015, ano 1; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; Máx, máxima; Mín, mínima; MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos-1; ICAM-1, moléculas de adesão intercelulares -1; NGAL, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos.

Assim, o syndecan-1 foi selecionado para estratificar pacientes com HIV e avaliar sua associação com marcadores tradicionais de função renal, como creatinina e ureia séricas, e TFG, além de outros parâmetros laboratoriais ao longo do seguimento. Os pacientes foram estratificados em tercis de acordo com os níveis séricos de syndecan-1 em 2015: tercil 1 (T1), com níveis séricos de syndecan-1  $\leq$  59,1 ng / mL; tercil 2 (T2), com níveis séricos de

syndecan-1 > 59,1 e  $\leq 77,1$  ng / mL; e tercil 3 (T3), com níveis séricos de syndecan-1 > 77,1 ng / mL.

Houve 60 mudanças de TARV desde 2015 e 34 (51,5%) pacientes permaneceram com um único esquema de tratamento durante toda a pesquisa. No entanto, quando avaliamos as características na linha de base e tratamento antirretroviral com os níveis de syndecan-1 dividido em tercís não apresentaram associações significativas como mostra a tabela 3.

Tabela 3 - Características na linha de base e tratamento antirretroviral de acordo com os níveis de syndecan-1 entre os 66 pacientes HIV do estudo

	Níveis de Syndecan-1			p-valor
	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	
<b>Sexo</b>				
Masculino	15 (88)	26 (78)	11 (73)	0,102
Feminino	2 (22)	8 (22)	4 (27)	
<b>Idade em 2015 (anos)</b>	36,27 $\pm$ 9,92	31,67 $\pm$ 6,28	33,2 $\pm$ 8,72	0,325
<b>Idade em 2019 (anos)</b>	41,36 $\pm$ 10,17	37,07 $\pm$ 6,53	39,43 $\pm$ 8,93	0,415
<b>Raça/cor</b>				0,510
Branco	7 (41,2)	11 (32,4)	7 (46,7)	
Pardo	8 (47)	23 (67,6)	7 (46,7)	
Negro	2 (11,8)	0 (0)	1 (6,6)	
<b>PAS ATUAL (mmHg)</b>	120,38 $\pm$ 13,3	123,67 $\pm$ 12,32	122,69 $\pm$ 17,87	0,834
<b>PAD ATUAL (mmHg)</b>	83,46 $\pm$ 8,51	81 $\pm$ 8,49	82,69 $\pm$ 10,53	0,768
<b>Duração do tratamento (meses)</b>	83 (76 - 89)	78 (60 - 83)	80 (72 - 88)	0,326
<b>Uso de TARV em 2015</b>				0,659
Sim	12 (80)	11 (73,3)	13 (86,7)	0,749
<b>TARV usados em 2015</b>				
TDF + 3TC + EFV	9 (64,3)	7 (63,6)	9 (64,3)	
AZT + 3TC + EFV	3 (21,4)	3 (27,3)	5 (35,7)	
AZT + 3TC + LPV/r	1 (7,1)	1 (9,1)	0 (0)	
AZT + 3TC + NVP	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	
<b>Mudanças de ARV desde 2015</b>				0,461
0	5 (38,5)	3 (21,4)	3 (25)	
1	5 (38,5)	9 (64,3)	8 (66,7)	
2	2 (15,4)	0 (0)	1 (8,3)	
3	1 (7,7)	2 (14,3)	0 (0)	
<b>TARV usados em 2019</b>				0,427
TDF + 3TC + DTG	4 (23,5)	13 (39,5)	9 (56,3)	
TDF + 3TC + EFV	12 (70,6)	17 (51,5)	6 (37,5)	
TDF + 3TC + ATV/r	1 (5,9)	1 (3,0)	0 (0)	

TDF + 3TC + DTG + ATV/r	0 (0)	1 (3,0)	0 (0)	
AZT + 3TC + DTG + ATV/r	0 (0)	1 (3,0)	1 (6,2)	
<b>Duração-TARV usado em 2019 (meses)</b>	8 (5 - 9)	9 (5 - 32)	13,5 (9 - 37)	0,413

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Dados quantitativos expressos com média  $\pm$  desvio padrão e dados categóricos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses.

TARV, terapia antirretroviral; ARV, medicamento antirretroviral; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; TDF, tenofovir; 3TC, lamivudina; DTG, dolutegravir; AZT, zidovudina; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/ritonavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; NVP, nevirapina.

Quando avaliamos o IMC dos pacientes por nível de syndecan-1 os tercís 1 e 2 demonstraram uma classificação de sobrepeso (IMC 25,0 - 29,9) durante os anos de 2015 a 2019. Ao confrontarmos a CA em 2015 e 2019 os dados demonstraram que houve um aumento nos tercís 1, 2 e 3 de syndecan-1 em 2019. Apesar do aumento da circunferência abdominal no último ano os valores permanecem dentro da normalidade preconizada. No entanto, os parâmetros antropométricos com os níveis de syndecan-1 divididos em tercís não apresentaram associações significativas como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros Antropométricos de acordo com os níveis de syndecan-1

	Nível de Syndecan-1			p-valor
	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	
<b>Perfil antropométrico</b>				
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )				
2015	26,09 $\pm$ 3,81	25,53 $\pm$ 4,69	21,62 $\pm$ 7,69	0,110
2016	26,31 $\pm$ 4,80	25,94 $\pm$ 3,95	23,42 $\pm$ 3,24	0,150
2017	26,62 $\pm$ 4,58	25,62 $\pm$ 3,86	24,00 $\pm$ 3,60	0,277
2018	27,14 $\pm$ 5,39	26,24 $\pm$ 3,85	23,58 $\pm$ 2,64	0,111
2019	27,80 $\pm$ 4,47	26,14 $\pm$ 3,87	23,87 $\pm$ 3,40	0,127
Circunferência Abdominal (cm)				
2015	91,87 $\pm$ 8,96	87,29 $\pm$ 9,61	84,57 $\pm$ 9,34	0,114
2019	92,15 $\pm$ 7,58	89,33 $\pm$ 6,09	90,08 $\pm$ 10,14	0,639

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Dados quantitativos expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

Quando o paciente apresenta dois exames consecutivos que atestem contagem CD4+ maior que 350 células/mm<sup>3</sup> com intervalo mínimo de seis meses, carga viral indetectável, faz uso regular de TARV e é assintomático não é recomendado solicitar a quantificação de linfócitos T CD4 para monitoramento. Na tabela 5 constatamos uma racionalização das solicitações de CD4+ e os dados demonstram que as contagens de linfócito CD4 (LT-CD4+) permaneceram acima de 350 células/mm<sup>3</sup> ao longo dos anos de 2015 a 2019. Os valores de

hemoglobina apresentaram parâmetros dentro da normalidade, com ausência de anemias, também não foi apontado leucocitose ou plaquetopenia entre os pacientes estudados durante os anos de 2015 a 2019. Ao avaliarmos os parâmetros hematológicos com os níveis de syndecan-1 dividido em tercils não apresentaram associações significativas.

Tabela 5 - Parâmetros hematológicos de acordo com os níveis de syndecan-1

	Níveis de Syndecan-1			p-valor
	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	
<b>Perfil hematológico</b>				
CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )(min)				
2015	535 ± 198	640 ± 152	469 ± 155	0,706
2016	627 ± 118	520 ± 199	566 ± 179	0,742
2017	598 ± 163	-	699 ± 118	0,245
2018	719 ± 283	-	552 ± 260	0,370
2019	701 ± 244	-	662 ± 235	0,613
Hemoglobina (g/dL)(min)				
2015 ano	13,5 ± 1,7	13,9 ± 1,1	14,8 ± 1,4	0,085
2016	13,8 ± 1,7	14,5 ± 1,3	14,5 ± 1,7	0,475
2017	13,9 ± 1,4	14,1 ± 2,0	15,3 ± 1,4	0,090
2018	14,1 ± 1,7	14,0 ± 1,6	14,8 ± 1,0	0,299
2019	13,8 ± 1,4	13,8 ± 1,7	14,6 ± 1,3	0,314
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) (min)				
2015	5619 ± 1290	5975 ± 2032	6183 ± 1134	0,665
2016	5356 ± 1945	5675 ± 1247	6344 ± 1479	0,324
2017	6381 ± 966	5721 ± 1597	6697 ± 1377	0,184
2018	6291 ± 2269	6032 ± 1898	6445 ± 1284	0,852
2019	6884 ± 1331	6469 ± 2541	6806 ± 2028	0,854
Plaquetas (× 10/mm <sup>3</sup> )(min)				
2015	231625 ± 50851	203750 ± 47522	226600 ± 55984	0,380
2016	237593 ± 55472	234818 ± 58400	237827 ± 57601	0,990
2017	259067 ± 53797	234957 ± 65210	238250 ± 57189	0,551
2018	252357 ± 59281	240462 ± 68098	252231 ± 77027	0,877
2019	254071 ± 64678	264154 ± 83539	259167 ± 49825	0,928

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Dados quantitativos expressos com média ± desvio padrão e dados categóricos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses. Min, mínimo.

A Tabela 6 correlaciona o perfil glicolípido aos níveis de syndecan-1 distribuídos por tercil. O colesterol total e LDL no ano 2017 e 2018 do tercil 1 apontaram resultado no limítrofe (200-239mg/dL) e (130-159 mg/dL) respectivamente. Conforme observado, não houve associação estatisticamente significativa entre os parâmetros glicolípidicos ao longo

dos cinco anos e os níveis de syndecan-1 no último ano de acompanhamento entre essas variáveis.

Tabela 6 - Parâmetros glicolipídicos de acordo com os níveis de syndecan-1

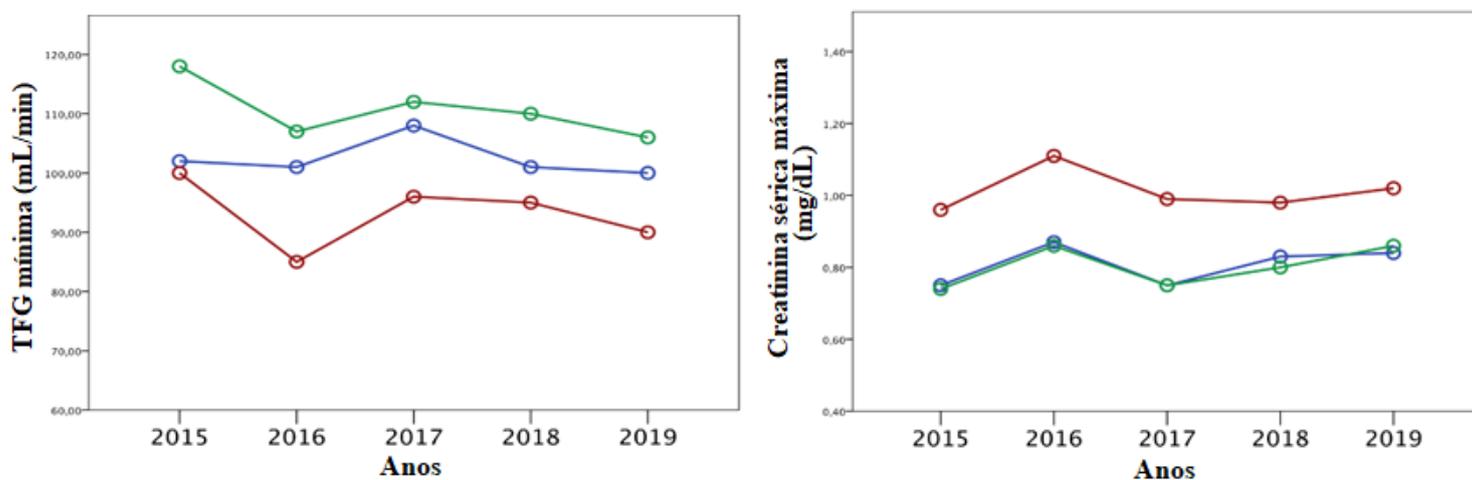
	Níveis de Syndecan-1 2019			p-valor
	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	
<b>Perfil glicolipídico</b>				
<b>Colesterol Total (mg/dL)(Máx)</b>				
2015 ano	187 ± 43	176 ± 43	197 ± 61	0,611
2016	188 ± 36	175 ± 30	184 ± 29	0,600
2017	203 ± 46	175 ± 30	198 ± 48	0,227
2018	207 ± 42	180 ± 34	193 ± 41	0,215
2019	192 ± 36	187 ± 45	178 ± 27	0,600
<b>Colesterol HDL (mg/dL)(Min)</b>				
2015	47 ± 9	39 ± 14	41 ± 10	0,207
2016	47 ± 10	35 ± 16	44 ± 9	0,087
2017	46 ± 20	38 ± 11	40 ± 5	0,468
2018	49 ± 19	43 ± 11	42 ± 8	0,450
2019	37 ± 5	40 ± 11	40 ± 6	0,890
<b>Colesterol LDL (mg/dL)(Máx)</b>				
2015	111 ± 37	118 ± 38	124 ± 50	0,771
2016	112 ± 28	109 ± 28	117 ± 27	0,796
2017	130 ± 40	106 ± 21	114 ± 35	0,235
2018	147 ± 34	111 ± 30	111 ± 39	0,069
2019	126 ± 16	111 ± 66	96 ± 15	0,467
<b>Triglicerídeos (mg/dL)(Máx)</b>				
2015	146 ± 86	106 ± 32	161 ± 66	0,146
2016	160 ± 73	134 ± 33	140 ± 60	0,507
2017	123 ± 64	131 ± 44	153 ± 94	0,567
2018	142 ± 74	140 ± 50	180 ± 77	0,257
2019	119 ± 60	148 ± 88	147 ± 67	0,522
<b>Glicemia de jejum(mg/dL)(Máx)</b>				
2015	94 ± 7	95 ± 20	95 ± 8	0,955
2016	93 ± 9	96 ± 10	89 ± 5	0,177
2017	93 ± 12	95 ± 9	90 ± 8	0,504
2018	96 ± 11	93 ± 6	107 ± 23	0,071
2019	98 ± 10	91 ± 10	92 ± 9	0,120

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Dados quantitativos expressos com média ± desvio padrão e dados categóricos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses. Máx, máximo; Min, mínimo.

A Figura 11 descreve a evolução da TFG e da creatinina sérica do paciente ao longo do acompanhamento, separados por tercil. Não foi observada correlação significativa da creatinina sérica e eTFG e os níveis de biomarcadores para lesão tubular renal (NGAL e MCP-1) em 2015. A Figura 11 Em relação aos biomarcadores para dano endotelial, apenas syndecan-1 apresentou correlação positiva significativa com creatinina sérica máxima ( $\rho = 0,436$ ,  $p < 0,001$ ) e correlação negativa com eTFG mínima ( $\rho = -0,378$ ,  $p = 0,003$ ).

Figura 11 - Evolução da eTFG mínima e da creatinina sérica máxima durante o acompanhamento de 5 anos de 66 pacientes com HIV



Fonte: Elaboração própria.

Nota: Em Verde = syndecan-1 tercil 1; em Azul = syndecan-1 tercil 2; em vermelho = syndecan-1 tercil 3.

No entanto, outros parâmetros laboratoriais não foram associados a este biomarcador. Além disso, uma análise ano a ano (Tabela 7) mostrou que a creatinina sérica era consistentemente mais alta em pacientes com altos níveis de syndecan-1, e a eTFG era consistentemente mais baixa em pacientes com altos níveis de syndecan-1 (exceto para o ano de 2015).

Tabela 7 - Função renal durante o acompanhamento de cinco anos, de acordo com os níveis séricos de syndecan-1 em 2015.

	Níveis séricos de syndecan-1 em 2015			p-valor
	T1	T2	T3	
Creatinina sérica (mg/dL)				
2015	0,75 ± 0,18	0,74 ± 0,1	0,96 ± 0,13	<b>0,001</b>
2016	0,87 ± 0,19	0,86 ± 0,17	1,11 ± 0,21	<b>0,007</b>
2017	0,75 ± 0,19	0,75 ± 0,14	0,99 ± 0,16	<b>0,001</b>
2018	0,83 ± 0,19	0,8 ± 0,18	0,98 ± 0,16	<b>0,026</b>
2019	0,84 ± 0,22	0,86 ± 0,19	1,02 ± 0,1	<b>0,028</b>
eTFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
2015	102 ± 36	118 ± 10	100 ± 13	0,115
2016	101 ± 17	107 ± 15	85 ± 15	<b>0,008</b>
2017	108 ± 10	112 ± 12	96 ± 13	<b>0,003</b>
2018	101 ± 14	110 ± 13	95 ± 13	<b>0,025</b>
2019	100 ± 17	106 ± 14	90 ± 10	<b>0,026</b>

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Resultados são expressos em média ± desvio padrão.

T1, tercil 1; T2, tercil 2; T3, tercil 3; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada.

Por fim, as associações entre os níveis de syndecan-1 e a eTFG foram avaliadas por meio de modelos de regressão multivariada (Tabela 8). Os fatores de confusão no ano 1, que podem estar associados a níveis alterados de syndecan-1 e anormalidades na função renal, como idade, TARV, perfil glicolipídico e contagem de células CD4, foram adicionados a esses modelos. Foi observado que os níveis de syndecan-1 foram independentemente associados em dois modelos. No último modelo ajustado, syndecan-1, diminuição da contagem de células CD4 e idade avançada explicaram a eTFG ao longo do seguimento.

Tabela 8 - Regressão multivariada linear para avaliar parâmetros que foram melhor associados à eTFG mínimo durante o seguimento de cinco anos de 66 pacientes.

	<b>Coefficiente padronizado</b>	<b>t</b>	<b>P-valor</b>
<b>Modelo 1</b>			
Níveis séricos de syndecan-1 em 2015	-0,359	-3,011	<b>0,004</b>
Idade em 2019	-0,263	-2,022	<b>0,049</b>
Duração do tratamento	0,037	0,287	0,775
Colesterol Total em 2015	-0,057	-0,425	0,673
Colesterol HDL em 2015	0,189	1,231	0,224
Triglicérides em 2015	-0,004	-0,023	0,982
Glicose de jejum em 2015	0,082	0,689	0,494
Contagem de cél, CD4 em 2015	0,221	1,724	0,091
<b>Modelo 2</b>			
Níveis séricos de syndecan-1 em 2015	-0,357	-3,078	<b>0,003</b>
Idade em 2019	-0,261	-2,069	<b>0,044</b>
Colesterol Total em 2015	-0,052	-0,431	0,669
Colesterol HDL em 2015	0,198	1,639	0,108
Glicose de jejum em 2015	0,081	0,698	0,488
Contagem de cél, CD4 em 2015	0,212	1,83	0,073
<b>Modelo 3</b>			
Níveis séricos de syndecan-1 em 2015	-0,352	-3,093	<b>0,003</b>
Idade em 2019	-0,262	-2,208	<b>0,032</b>
Colesterol HDL em 2015	0,195	1,65	0,105
Contagem de cél, CD4 em 2015	0,215	1,884	<b>0,045</b>

Fonte: Elaboração própria.

Nota: HDL, lipoproteína de alta densidade; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo é uma análise prospectiva que mostra uma associação entre dano endotelial precoce do glicocálice e disfunção renal em pacientes com HIV em uso de TARV. Os achados alertam para uma possível doença subclínica, o que é preocupante, visto que a detecção tardia do comprometimento renal está relacionada a complicações futuras graves, como a necessidade de hemodiálise, fator de risco para diminuição da sobrevida (HALLE et al., 2018; JOTWANI et al., 2012). Considera-se que os marcadores tradicionais de função renal apresentam lacunas em detecção precoce. Portanto, o uso de novos biomarcadores para identificação oportuna de lesão renal subclínica pode melhorar a abordagem terapêutica e, conseqüentemente, os desfechos da doença (OSTERMANN et al., 2020).

De fato, a maioria dos pacientes HIV com doença renal são diagnosticados recentemente e requerem terapia de substituição renal (MENESES et al., 2020). A progressão para doença renal em estágio terminal pode ocorrer mesmo em pacientes HIV com carga viral indetectável (CHOI et al., 2009). No entanto, a baixa sensibilidade de marcadores tradicionais de função renal, como a creatinina, torna o diagnóstico mais complexo (EATON; POOLER, 2016).

Nesse contexto, novos biomarcadores são importantes para promover o diagnóstico precoce da lesão renal em pacientes com HIV que fazem uso de TARV por longo tempo, ampliando o diagnóstico diferencial a partir da identificação da localização e intensidade da disfunção renal (KASHANI; CHEUNGASITPORN; RONCO, 2017). O uso desses biomarcadores na prática clínica pode ser especialmente importante em países subdesenvolvidos, dadas as dificuldades de acesso a serviços de saúde especializados (MENESES et al., 2020).

No presente estudo, os níveis séricos de syndecan-1 foram importantes para estratificar os pacientes HIV que apresentavam pior função renal, com base nos parâmetros tradicionais, mesmo aqueles sem DRC prévia ou outras doenças crônicas. Syndecan-1 é um dos principais componentes do glicocálice endotelial, um arcabouço de relevância hidrodinâmica, evidenciado in vivo em capilares, arteríolas e vênulas (SAVERY et al., 2013). Sua liberação do glicocálice é estimulada in vitro por fatores pró-inflamatórios, mas em condições inflamatórias é potencializada in vivo, participando do metabolismo lipídico, como alterações na depuração de partículas de colesterol e outros insultos vasculares (MIFTODE et

al., 2019). Vários estudos têm mostrado que o dano ao glicocálice ocorre primeiro, o que representa uma oportunidade de detectar mudanças nos níveis de biomarcadores específicos, causadas por diversas condições (ALPHONSUS; RODSETH, 2014; PILLINGER; KAM, 2017). Portanto, o syndecan-1 é avaliado como um biomarcador estratégico e potencial para atuar na prevenção de melhores resultados e no manejo terapêutico nesses pacientes.

Um estudo anterior indicou que os níveis séricos de syndecan-1 estavam aumentados em pacientes com DRC avançada, com correlação inversa com a TFG (PADBERG et al., 2014). A mesma associação foi encontrada em estudo brasileiro com adolescentes com excesso de peso sem HIV (SABOIA et al., 2018). Pacientes com HIV em uso crônico de TARV são considerados um grupo de risco para disfunção metabólica, incluindo resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia. Com o passar dos anos, também podem adquirir outras doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares (NOUBISSI; KATTE; SOBNGWI, 2018). Todas essas condições são fatores de risco bem reconhecidos para DRC, com o dano ao glicocálice endotelial representando um possível mediador de lesão renal ou um simples biomarcador para dano subclínico e risco aumentado de complicações renais (DE OLIVEIRA NEVES et al., 2019; TSAI et al., 2016). É importante salientar que foram excluídos os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento ou progressão da doença renal e que nossa amostra foi composta por pacientes jovens, assintomáticos e sem comorbidades.

O próprio HIV causa dano endotelial (PILLAY; RAMDIAL; NAIDOO, 2015). Também causa aumento dos níveis de células endoteliais circulantes, micropartículas e plaquetas, estimulando pesquisas sobre potenciais marcadores séricos de dano endotelial (LÓPEZ et al., 2012; MASIÁ et al., 2010). Em um estudo transversal recente, foi identificada uma associação não causal entre os níveis de syndecan-1, aumentados creatinina sérica e TFG reduzida em pacientes com HIV em uso crônico de TARV (MENESES et al., 2017). Um importante fator de risco foi o uso de efavirenz, medicamento que demonstrou contribuir para a ativação e lesão endotelial, evidenciada pelo aumento dos níveis de syndecan-1 (ORDEN et al., 2014; GUPTA et al., 2012). Em nossa amostra aproximadamente 53% dos pacientes utilizaram efavirenz ao longo do seguimento, apesar de não apresentar associação significativa com o syndecan-1 é apropriado investigar sua utilização em uma amostragem maior.

Dislipidemia e obesidade estão correlacionadas a fatores de risco cardiovascular associados pela própria infecção do HIV ou ao uso de TARV, ativação e/ou deficiência imunológica, resistência à insulina e desequilíbrio lipídicos plasmáticos (LEVY et al., 2017).

No presente estudo, não houve associação entre o perfil glicolipídico e os níveis de syndecan-1, no entanto, não se pode excluir a influência do tamanho da amostra como fator restritivo. Porventura um grupo maior poderia possibilitar uma estatística associativa. Esse achado diverge de um estudo com 49 pacientes com síndrome nefrótica primária (não infectados pelo HIV), em que o syndecan-1 foi significativamente associado ao colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides (SALMITO et al., 2015). Outro estudo realizado com pacientes com síndrome nefrótica, não imunocomprometidos, também apontou que o syndecan-1 estava significativamente associado à excreção urinária de proteínas de 24 horas, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides (CHAVES et al., 2018).

Estudo anterior mostra associações entre IMC elevado e risco de doenças cardiovasculares e renais (KAMBHAM et al., 2001). Nosso estudo aponta aumento de peso e elevação do IMC ao longo dos anos entre os pacientes, embora permanecessem dentro dos padrões normais estabelecidos pelas diretrizes da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (2016). O estudo Soares et al. (2015) identificou IMC alto com maior prevalência entre as mulheres que usavam TARV, porém sem associação significativa a risco cardiovascular, uma vez que não identifica indivíduos com obesidade abdominal (GALI et al., 2002). O estudo de Melo et al. (2020) com pacientes HIV que apresentaram IMC  $>25 \text{ kg/m}^2$  e CA  $> 80 \text{ cm}$  e  $> 90 \text{ cm}$  para mulheres e homens respectivamente demonstrou associação significativa para fatores de risco cardiovascular. Um estudo brasileiro com mulheres HIV positivas em uso de TARV com CA  $> 80 \text{ cm}$  apresentou associação significativa com doenças relacionadas a obesidade abdominal (SOARES et al., 2015). Nossa pesquisa não apresentou associação significativa entre parâmetros antropométricos com o syndecan-1. Um estudo anterior também não encontrou associação significativa entre IMC e syndecan-1 em pacientes não HIV (LIU et al., 2019).

O hemograma é um exame rotineiramente solicitado em pacientes soropositivos, revelando-se imprescindível no monitoramento de alterações medulares, controles de anemias, percepção de agravamentos de quadros infecciosos ou mesmo na observância de interações medicamentosas (WALLACH, 2013). Alterações hematológicas nos pacientes HIV são multifatoriais (REDIG; BERLINER, 2013) a zidovudina e a lamivudina podem induzir comumente agranulocitose e anemia nos pacientes (BRASIL, 2013). A anemia é mais observada no gênero feminino com 73% de frequência (MEIDANI et al., 2012).

Nosso estudo apresentou parâmetros hematológicos dentro da normalidade com ausência de anemia, leucocitose ou plaquetopenia ao longo do seguimento, além de não demonstrar associação significativa com syndecan-1. No estudo de Larsen et al. (2013) o

syndecan-1 foi associado a disfunção plaquetária e leucocitose, divergindo de um estudo posterior em pacientes soronegativos para HIV o qual não apresentou correlação significativa entre Syndecan-1 e os parâmetros hematológicos (SHARMA et al., 2018). Achados na literatura destacam altas prevalências de anemia em pacientes com HIV (JAGANATH et al., 2014; CARVALHO; HAMER, 2016; ABIOYE et al., 2020) estando associados a fatores de risco como o sexo feminino, CD4 baixo e carga viral alta (SHIVAKOTI et al., 2015). A plaquetopenia e a contagem de linfócitos estão correlacionadas a multifatorialidade de causas e de gravidade do quadro do paciente (PATE; MANKOWSKI, 2011; DURANDT et al., 2019). Divergindo do nosso resultado que expressa recorte feminino reduzido e por se tratar de participantes ambulatoriais sem gravidades.

O HIV possui efeitos citopáticos indiretos que induzem a lesões endoteliais provocando doenças renais (JIN et al., 2016). Estudos associam que os processos inflamatórios e imunológicos diretos e indiretos relacionados ao próprio HIV podem contribuir para eventos cardiovasculares e danos renais (FREIBERG et al., 2013; GAMEIRO et al., 2019; WOMACK et al., 2014). O desenvolvimento da doença renal e dos processos inflamatórios crônicos nas células endoteliais são associados a imunossupressão avançada, apresentando baixa contagem de CD4 (<200 células /  $\mu$ L), replicação viral (CV > 500 cópias / mL) e idade avançada (ARMAH et al., 2012; HEMKENS; BUCHER, 2014; JIN et al., 2016; BERTOLDI et al., 2017). Os atuais regimes terapêuticos de antirretrovirais suprimem a replicação viral, contudo pode ocasionar inflamação crônica, envelhecimento prematuro e distúrbios metabólicos que são condições associadas às DRC (KOOMAN; SANDE, LEUNISSEN, 2017), evidenciando aumento da prevalência de doenças renais e cardiovasculares mediante efeitos nefrotóxicos da HAART (COHEN; KOPP; KIMMEL, 2018; HAMZAH et al., 2015), indicando uma predisposição para aterogenicidade (STELLBRINK et al., 2019; WOHL et al., 2019; EKUN et al., 2021).

Após análise de regressão multivariada foi observado no último modelo ajustado, syndecan-1, diminuição da contagem de células CD4 e idade avançada explicaram a eTFG ao longo do seguimento. Um estudo mais antigo evidenciou que a redução da contagem de CD4 está associado a ativação imunológica crônica, demonstrando a implicação do syndecan-1 na translocação microbiana do trato gastrointestinal em pessoas vivendo com infecção por HIV (SMITH et al., 2010). Em uma coorte na análise de regressão multivariada mostrou que a eTFG está independentemente associada aos níveis plasmáticos de syndecan-1 todos os modelos, excluindo assim o viés significativo de variáveis como idade, sexo, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e dislipidemia, demonstrando danos de glicocálice endotelial na

doença renal (PADBERG et al., 2014). O estudo de Salmito et al. (2015) apontou que o syndecan-1, um marcador do dano ao glicocálice endotelial, está aumentado em pacientes com síndrome nefrótica e função renal quase normal, demonstrando associação significativa. Um estudo recente demonstrou que o biomarcador de lesão do glicocálice endotelial, syndecan-1, está associado a alterações renais em doenças negligenciadas como dengue hemorrágica, leishmaniose visceral e hanseníase (MENESES et al., 2020).

Uma limitação importante do presente estudo foi a pequena amostra ao longo do seguimento de cinco anos. Também não foi possível realizar uma análise de sensibilidade e especificidade diagnóstica do syndecan-1 para observar um desfecho clínico renal e cardiovascular, apesar do biomarcador de dano de glicocálice ter apresentado uma correlação significativa com os parâmetros de disfunção renal. Outras associações possíveis poderiam ser detectadas com um número maior de pacientes. No entanto, foi um estudo piloto pioneiro na avaliação prospectiva de biomarcadores de dano renal e endotelial em pacientes com HIV em regime ambulatorial, ampliando as bases para pesquisas futuras.

## 7 CONCLUSÃO

O estudo demonstrou a importância de avaliar biomarcadores renais e endoteliais em pacientes ambulatoriais assintomáticos e sem gravidade. Apontou a piora da função renal ao longo do acompanhamento foi associada a aumentos precoces nos níveis de syndecan-1. Os dados reforçam o rastreamento de doenças renais com novos biomarcadores, especialmente o syndecan-1, como uma estratégia importante, dada a possibilidade de estabelecer uma abordagem diagnóstica e terapêutica oportuna e prevenir complicações graves. Estudos dessa natureza também são importantes para avaliar o uso de biomarcadores como meio de estratificar corretamente o grau de lesão renal e o risco de desenvolver DRC em pacientes com HIV.

## REFERÊNCIAS

- ABE, Yasunori *et al.* Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. **Arterioscler, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 18, n. 5, p. 723-731, May 1998. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.ATV.18.5.723>. Acesso em: 27 jun. 2021.
- ABIOYE, Ajibola I. *et al.* Anemia, iron status, and HIV: a systematic review of the evidence. **Advances in Nutrition**, v. 11, n. 5, p. 1334-1363, Sept. 2020.
- ALPHONSUS, C. S.; RODSETH, R. N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. **Anaesthesia**, v. 69, n. 7, p. 777-784, July 2014. Disponível em: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/anae.12661>. Acesso em: 27 jun. 2021.
- ALVES, Cláudia Maria Pereira; TEIXEIRA, Maria do Carmo Borges; MARTINO, Maria Cristina de. Dosagem de marcadores de lesão endotelial em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p. 207-214, jun. 2010.
- ARMAH, Kaku A. *et al.* HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 1, p. 126-136, July 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534147/>. Acesso em: 27 jun. 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 4. ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016. 188 p.
- ATTA, Mohamed G. Diagnosis and natural history of HIV-associated nephropathy. **Advances Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 1, p. 52-58, 2010.
- BADE, Najeebah A. *et al.* Thrombotic microangiopathy in the setting of human immunodeficiency virus infection: high incidence of severe thrombocytopenia. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 33, p. 342-348, 2018.
- BARTLETT, Allison H.; HAYASHIDA, Kazutaka; PARK Pyong Woo. Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. **Molecules and Cells**, v. 24, n. 2, p. 153-166, Oct. 2007.
- BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- BEHAR, DM, *et al.* Absence of APOL1 risk variants protects against hiv-associated nephropathy in the Ethiopian population. **American Journal Nephrology**, v. 34, n. 5, p. 452-459, 2011.
- BELLOMO R, KELLUM JA, RONCO C. Acute kidney injury. **Lancet**, v. 25, n. 380, p. 756-766, Aug. 2012.

BERTOLDI, Alessia *et al.* HIV and kidney: a dangerous liaison. **The New Microbiologica**, v. 40, n. 1, p. 1-10, Jan. 2017.

BESBAS, Nesrin *et al.* MCP1 2518 A/G polymorphism affects progression of childhood focal segmental glomerulosclerosis. **Renal Failure**, v. 37, n. 9, p. 1435-1439, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2015.1074474>. Acesso em: 27 jun. 2021.

BIGÉ, Naïke *et al.* Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 3, p. 1114-1121, Mar. 2012.

BOCCARA, Frank. Cardiovascular health in an aging HIV population. **AIDS**, v. 31, p. S157-S163, 2017.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS. BRASIL. Brasília, DF: Ministério da Saúde, dez. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaid-2020>. Acesso em: 21 maio 2021.

BOLIGNANO, Davide *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. **Clinical Journal of American Society Nephrology**, v. 4, n. 2, p. 337-344, Feb. 2009.

BONFANTI, Paolo *et al.* An Italian approach to postmarketing monitoring: preliminary results from the SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) project on the safety of lopinavir/ritonavir. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 39, n. 3, p. 317-320, Jul. 2005.

BOOKHOLANE, Hloni *et al.* Predictors and prognosis of HIV-associated nephropathy on kidney biopsy in South Africa. **Kidney International Reports**, v. 5, n. 10, p. 1799-1804, July 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569688/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

BOOTH, J. W. *et al.* HIV/CKD study and the UK CHIC study: clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 31, n. 12, p. 2099-2107, Dec. 2016.

BORSIG, Lubor. Selectins in cancer immunity. **Glycobiology**, v. 28, n. 9, p. 648-655, Sept. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br). Acesso em: 12 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/AIDS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 75 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. 412 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt->

[br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos](http://br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos). Acesso em: 18 maio 2021.

BRITO, João Pedro Furlan de; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. Doença renal: do diagnóstico ao transplante. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba, v. 3, n. 2, p. 25-36, dez. 2019.

BRITO, Tereza Neuma de Sousa; OLIVEIRA, Arthur Renan de Araújo; SILVA, Adrilly K. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 1, p. 7-12, 2016. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/03/RBAC-volume-48-1-2016-completa-1.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2021.

BURGOS, Joaquin; RIBERA, Esteban; FALCÓ Vicenç. Antiretroviral therapy in advanced HIV disease: which is the best regimen? **AIDS Reviews**, v. 20, n. 1, p. 3-13, Jan./Mar. 2018. Disponível em: <https://www.aidsreviews.com/resumen.php?id=1411&indice=2018201&u=unp>. Acesso em: 27 jun. 2021.

BUSTABAD, Sergio Arce; PÉREZ-OLIVA, Jorge F. Transplante renal y enfermedad renal crónica. Sistema de leyes integradoras. In: LÓPEZ, Almaguer M. Primeira lei. Havana: Editorial Ciencias Médicas, 2009. p. 24-29.

CACHAY, Edward R. **Manual MSD**: versão para profissionais de saúde: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Kenilworth: Merck Sharp & Dohme**, 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/v%C3%ADrus-da-imunodefici%C3%A2ncia-humana-hiv/infec%C3%A7%C3%A3o-pelo-v%C3%ADrus-da-imunodefici%C3%A2ncia-humana-hiv>. Acesso em: 12 de maio 2021.

CARAVACA-FONTÁN, Fernando; FERNÁNDEZ-JUÁREZ, Gema; PRAGA, Manuel. Acute kidney injury in interstitial nephritis. **Current Opinion in Critical Care**, v. 25, n. 6, p. 558-564, Dec. 2019.

CARTER, A.; GRANT, P. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 14, n. 6, p. 423-432, June 1997.

CARVALHO, Rodrigo Corrêa; HAMER, Erica Ripoll. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+. **RBAC**, v. 49, n. 1, p. 57-64, 2017. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/06/RBAC-1-2017-ref.-464.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2021.

CAZARRÉ, Marieta. Europa registra maior número de novos casos de HIV desde 1980. **Agência Brasil**, Brasília, DF, 1 dez. 2017. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2017-12/europa-registra-maior-numerode-novos-casos-de-hiv-desde-1980/>. Acesso em: 17 maio 2021.

CETIN, Nuran; KIRAZ, Zeynep Kusku; SAV, Nadide Melike. Urine hepcidin, netrin-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and C-C motif chemokine ligand 2 levels in

multicystic dysplastic kidney. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 3, p. 280-289, 2020.

CHAVES, Maria Moura Santana *et al.* Angiotensin-2: a potential mediator of the Glycocalyx injury in adult nephrotic patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 11, p. 1-8, Oct. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/7/11/401>. Acesso em: 27 jun. 2021.

CHAUDHARY, Razzak S., *et al.* Trends in the outcomes of end-stage renal disease secondary to human immunodeficiency virus-associated nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 30, p. 1734-1740, 2015.

CHAWLA, LS *et al.* Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 371, p. 58-66, 2014.

CHAZOT, Robin *et al.* Diagnostic challenges of kidney diseases in HIV-infected patients. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 10, p. 903-915, Oct. 2017.

CHOI, Andy I. *et al.* HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 23, n. 16, p. 2143-2149, Oct. 2009.

CHOW, F. Y. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. **Kidney International**, v. 69, n. 1, p. 73-80, Jan. 2006.

CHUNG, Ching-Hu *et al.* Clinical characteristics, triggering etiologies, and response of plasmapheresis in thrombotic microangiopathy in Taiwan. **Medicina**, v. 100, ed. 20, p. e25986, maio 2021.

COHEN, S. D.; KOPP, J. B.; KIMMEL, P. L. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 17, p. 1655-1666, 2018.

CORNELIS, T. *et al.* Effects of ultrapure hemodialysis and low molecular weight heparin on the endothelial surface layer. **Blood Purification**, v. 38, n. 3-4, p. 203-210, Dec. 2014.

COSTA, Ederson dos Santos *et al.* Avaliação da função renal de pacientes com vírus da imunodeficiência humana. **Rev RENE**, v. 18, n. 2, p. 220-226, mar./abr. 2017.

COSTA, Natália R. *et al.* Laboratory diagnosis of chronic kidney disease in adults: an overview of hospitals inserted in the Portuguese National Health System. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 6, p. 388-396, Nov./Dec. 2017.

CRUVINEL, Wilson de Melo *et al.* Sistema imunitário: parte I: fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, jul./ago. 2010.

CUNHA, Natália Araújo, DUARTE, Tayse Tâmara da Paixão; MAGRO, Marcia Cristina da Silva. Oligúria e disfunção renal em pacientes críticos. **Revista de Enfermagem da UFPE On Line**, Recife, v. 11, n. 6, p. 2316-22, jun. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/23393/19048>. Acesso em:

27 jun. 2021.

CUNICO, Wilson; GOMES, Claudia R. B.; VELLASCO JUNIOR, Walcimar T. HIV: recentes avanços na pesquisa de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 8, p. 2111-2117, 2008.

DE LAROCHE, Marine *et al.* APOL1: variants may induce HIV-associated nephropathy during HIV primary infection. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 5, p. 1539-1541, 2017.

DE OLIVEIRA NEVES, Fernanda M. *et al.* Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 121-129, Apr. 2019.

DUMMER, Patrick D. *et al.* APOL1 Kidney Disease Risk Variants: An Evolving Landscape. **Semin Nephrol.**, v. 35, n. 3, p. 222-236, May 2015.

DURANDT, C. *et al.* HIV and haematopoiesis. **The South African Medical Journal**, v. 109, n. 8b, p. 40-45, Sept. 2019.

EATON, Douglas C.; POOLER, John P. **Fisiologia renal de Vander**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 216 p.

EFFA, Emmanuel E. *et al.* Clinical profile and outcome of patients with biopsy-proven acute interstitial nephritis in Cape Town: a 10-year review. **Clinical Nephrology**, v. 88, n. 8, p. 97-104, Aug. 2017.

EKRIKPO, Udemé E. *et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV infected population: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 13, n. 4, 2018.

EKUN, Oloruntoba Ayodele *et al.* Risks of cardio-vascular diseases among highly active antiretroviral therapy (HAART) treated HIV seropositive volunteers at a treatment centre in Lagos, Nigeria. **The Pan African Medical Journal**, v. 38, p. 1-15, Feb. 2021. Disponível em: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/38/206/full/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

ELLIS, Carla L. (ed.). HIV associated kidney diseases: clarifying concordance between renal failure in HIV infection and histopathologic manifestations at kidney biopsy. **Seminars in Diagnostic in Pathology**, v. 34, n. 4, July 2017.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. Guidelines: versão 9.1. Belgium: European AIDS Clinical Society, 2018. Disponível em: [https://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf). Acesso em: 11 jun. 2021.

FABIAN, June; NAICKER, Saraladevi. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, p. 591-598, Oct. 2009.

FERNANDEZ-JUAREZ, Gema *et al.* Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. **Clinical Journal of the American Society Nephrology**, v. 13, p. 1851-1858, 2018.

FLORKOWSKI, Cristhopher M.; CHEW-HARRIS Janice Sc. Methods of estimating GFR: different equations including CKD-EPI. **The Clinical Biochemist**, v. 32, n. 2, p. 75-79, May 2011.

FOGO, Agnes B. *et al.* AJKD Atlas of renal pathology: toxic acute tubular injury. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 6, p. :e31-32, June 2016a. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(16\)30027-0/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(16)30027-0/abstract). Acesso em: 27 jun. 2021.

FOGO, Agnes B. *et al.* AJKD Atlas of renal pathology: acute interstitial nephritis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 6, p. e35-e36, 2016b.

FORNONI, Alessia *et al.* Role of inflammation in diabetic nephropathy. **Current Diabetes Reviews**, v. 4, n. 1, p. 10-17, Feb. 2008.

FOURIE, C. M. T. *et al.* Endothelial activation and cardiometabolic profiles of treated and never-treated HIV infected Africans. **Atherosclerosis**, v. 240, n. 1, p. 154-160, May 2015.

FOY, Mathew C. *et al.* Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. **Clinical Journal of American Society Nephrology**, v. 8, n. 9, p. 1524-1532, Sept. 2013. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/8/9/1524.long>. Acesso em: 27 jun. 2021.

FRANCESCHINI, N. *et al.* Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. **Kidney International**, v. 67, p. 1526–1531, 2005.

FREIBERG, Matthew S. *et al.* HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 8, p. 614-22, Apr. 2013. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1659742>. Acesso em: 27 jun. 2021.

GALLI, M. *et al.* Estudo LipoICoNa. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 22, p. 2621-2628, Dec. 2002.

GAMEIRO Joana; JORGE, Sofia; LOPES, José A. HIV and renal disease: a contemporary review. **International Journal of STD & AIDS**, v. 29, n. 7, p. 714-719, June 2018.

GAMEIRO, J. *et al.* Acute kidney injury in HIV-infected patients: a critical review. **HIV Med.**, v. 20, n. 2, p. 77-87, 2019.

GEORGE, James N.; NESTER, Carla M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 7, p. 654-66, Aug. 2014. Disponível em [https://core.ac.uk/reader/148299773?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/148299773?utm_source=linkout). Acesso em 27 jun. 2021.

GETAHUN, Zenebework *et al.* Comorbidity of HIV, hypertension, and diabetes and associated factors among people receiving antiretroviral therapy in Bahir Dar city, Ethiopia. **Journal of Comorbidity**, v. 10, p. 1-12, Mar. 2020.

GIORDANO, Giuseppe *et al.* Oncology and complications. **Archivio Italiano di Urologia e**

**Andrologia**, v. 93, n. 1, p. 71-76, Mar. 2021.

GOLDSBY R. A. KINDT T. J. OSBORNE B. A. 2000. **Kuby Immunology** (4th ed.). W. H. Freeman and Company.

GOMES, Fernando *et al.* Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 2, p. 273-279, 2010.

GUIMARÃES, David B.O. *et al.* Causas de Óbito de pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Hemodiálise. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 10, n. 3, p. 1595-1604, 2018.

GUPTA, Samir K. *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Disease**, v. 40, n. 11, p. 1559-1585, June 2005.

GUPTA, Samir K. *et al.* Worsening endothelial function with efavirenz compared to protease inhibitors: a 12-month prospective study. **PLoS One**, v. 7, n. 9, p. 1-6, Sept. 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045716>. Acesso em: 27 jun. 2021.

HALLE, Marie Patrice *et al.* Survival of HIV infected patients on maintenance hemodialysis in Cameroon: a comparative study. **BMC Nephrology**, v. 19, n. 166, p. 1-7, July 2018.

HAMZAH, Lisa *et al.* Renal tubular disease in the era of combination antiretroviral. **AIDS**, v. 29, p. 1831-1836, 2015.

HANEMANN, Ana Lúcia P. *et al.* Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in patients with chronic schistosomiasis mansoni: evidences of subclinical renal inflammation. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. 1-5, 2013.

HELKIN, Alex *et al.* Dyslipidemia Part 1--Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 50, n. 2, p. 107-118, fev. 2016.

HEMKENS, Lars G.; BUCHER, Heiner C. HIV infection and cardiovascular disease. **European Heart Journal**, v. 35, p. 1373-1381, 2014.

HERON, Jack Edward; BAGNIS, Corinne Isnard; GRACEY, David M. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. **AIDS Research Therapy**, v. 17, n. 11. p. 1-13, 2020.

HOWE, Hwee Siew *et al.* Urine sVCAM-1 and sICAM-1 levels are elevated in lupus nephritis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 15, n. 1, p. 13-16, Feb. 2012.

HU, Dale J. *et al.* The emerging genetic diversity of HIV: the importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. **JAMA**, v. 275, n. 210-216, 1996.

INCE, Can *et al.* The endothelium in sepsis. **Shock**, v. 45, n. 3, p. 259-270, Mar. 2016.

JAGANATH, Devan *et al.* HIV-associated anemia after 96 weeks on therapy: determinants

across age ranges in Uganda and Zimbabwe. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 30, n. 6, p. 523-530, June 2014.

JIN, Anna *et al.* Thrombotic microangiopathy and human immunodeficiency virus in the era of eculizumab. **Clinical Kidney Journal**, v. 9, p. 576-579, 2016.

JOTWANI, Vasantha *et al.* Risk July 2018 factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. **The American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, n. 5, p. 628-635, May 2012.

KABORÉ, Nongodo Firmin *et al.* Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1-10, May 2019. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12882-019-1335-9.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2021.

KALPATTHI, Ram; KISS, Joseph E. Thrombotic thrombocytopenic purpura, heparin-induced thrombocytopenia, and disseminated intravascular coagulation. **Critical Care Clinical**, v. 36, p. 357-377, 2020.

KALYESUBULA, R.; PERAZELLA, M. A. Nephrotoxicity of HAART. **AIDS Research and Treatment**, v. 2011, p. 1-11, jun. 2011.

KAMBHAM, N. *et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney International**, v. 59, p. 1498-1509, 2001.

KASHANI, Kianouchi; CHEUNG PASITPORN, Wisit; RONCO, Claudio. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 55, n. 8, p. 1074-1089, July 2017. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0973/html>. Acesso em: 27 jun. 2021.

KOLAKOWSKA, Agnieszka *et al.* Update on adverse effects of HIV integrase inhibitors. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 11, n. 4, p. 372-387, 2019.

KOOMAN, Jeroen P. *et al.* Chronic kidney disease and premature ageing. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, p. 732-742, 2014.

KOOMAN, Jeroen P.; SANDE Frank M. van der; LEUNISSEN, Karel M. Kidney disease and aging: a reciprocal relation. **Experimental Gerontology**, v. 87, Pt B, p. 156-159, Jan. 2017.

KOWALSKA, Irina *et al.* Circulating E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary artery disease assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 51, n. 6, p. 733-736, Jun. 2002.

LAGRANHA, Claudia J. *et al.* Bases moleculares da glomerulopatia diabética **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 901-912, ago. 2007.

LARSEN, Anne Mette *et al.* High syndecan-1 levels in acute myeloid leukemia are associated with bleeding, thrombocytopenia, endothelial cell damage, and leukocytosis. **Leukemia Research**, v. 37, n. 7, p. 777-783, July 2013.

LASKOSKI, Luciane M. *et al.* Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e calprotectina no tecido laminar de equinos após obstrução jejunal, tratados ou não com hidrocortisona. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 817-823, set. 2012.

LE BROCCO, Michele *et al.* Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 10, n. 9, p. 1631-1674, Sept. 2008.

LE MASTER, Elizabeth; LEVITAN, Irena. Endothelial stiffening in dyslipidemia. **Aging (Albany NY)**, v. 11, n. 2, p. 299-300, 2019.

LEÓN-PONCE, Manuel Antonio Díaz de *et al.* Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. **Revista Mexicana de Anestesiología**, v. 40, n. 4, p. 280-287, Oct./Dec. 2017.

LESCURE, François-Xavier *et al.* HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 6, p. 2349-2355, June 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/6/2349/1943043>. Acesso em: 27 jun. 2021.

LEVEY, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: modification of diet renal disease study group. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, n. 6, p. 461-470, Mar. 1999.

LEVY, M. E. *et al.* High burden of metabolic comorbidities in a citywide cohort of HIV outpatients: evolving health care needs of people aging with HIV in Washington, DC. **HIV Medicine**, v. 18, p. 724-735, 2017.

LEVIN, Murray L. *et al.* Hiv-associated nephropathy occurring before HIV antibody seroconversion. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, n. 5, p. E39.1-E39.5, May 2001.

LI, P. Kam-Tao *et al.* Kidney health for everyone everywhere: from prevention to detection and equitable access to care. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 3, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/v3TmFdj83pz6Bz4hpSgwgNw/?lang=en>. Acesso em: 27 jun. 2021.

LIBÓRIO, Alexandre Braga *et al.* Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. 3, p. 611-616, Mar. 2015.

LIU, Kuan-Ting *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and resistin are associated with dengue infection in adults. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-7, Aug. 2016.

LIU, Wei *et al.* Syndecan-1 as an independent risk factor for the incidence of adverse cardiovascular events in patients having stage C and D heart failure with non-ischemic dilated cardiomyopathy. **Clinica Chimica Acta**, v. 490, p. 63-68, Mar. 2019.

LOKKI, A Inkeri; HEIKKINEN-ELORANTA, Jenni. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. **Human Immunology**, v. 82, n. 5, p. 371-378, May 2021.

LÓPEZ, Mariola *et al.* Endothelial dysfunction in HIV infection: the role of circulating endothelial cells, microparticles, endothelial progenitor cells and macrophages. **AIDS Reviews**, v. 14, n. 4, p. 223-230, Oct./Dec. 2012. Disponível em: <https://www.aidsreviews.com/resumen.php?id=1194&indice=2012144&u=unp>. Acesso em: 27 jun. 2021.

LOUIS, Magali *et al.* Prevalence and incidence of kidney diseases leading to hospital admission in people living with HIV in France: an observational nationwide study. **BMJ Open**, v. 9, n. 5, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e029211>. Acesso em: 27 jun. 2021.

LOUW, Susan; GOUNDEN, Reenelle; MAYNE, Elizabeth Sarah. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)-like syndrome in the HIV era. **Thrombosis Journal**, v. 16, p. 1-7, 2018.

LUCAS, Gregory M. *et al.* Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 9, p. e96-e138, 2014.

LUCAS, Gregory M. *et al.* End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. **AIDS**, v. 21, n. 18, p. 2435-2443, 2007.

MAGRO, Márcia Cristina da Silva; VATTIMO, Maria de Fátima F. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 2, p. 182-185, abr./jun. 2007.

MAI, Monika; HILGERS, Karl F.; GEIGER, Helmut. Experimental studies on the role of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 in hypertensive nephrosclerosis. **Hypertension**, v. 28, n. 6, p. 973-979, 1996.

MALATINO, LS *et al.* Circulating E-selectin as a risk marker in patients with end-stage renal disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 262, n. 4, p. 479-487, Oct. 2007.

MALLIPATTU, Sandeep K.; SALEM, Fadi; WYATT, Christina M. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. **Kidney International**, v. 86, n. 2, p. 259-265, Aug. 2014. Disponível em: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2815%2930287-8>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MALLIPATTU, Sandeep K.; WYATT, Christina M.; HE, John C. The new epidemiology of

HIV-related kidney disease. **Journal of AIDS Clinical Research**, p. 1-15, 2012. Supplement 4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190040/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MARINCOWITZ, Clara et al. Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. **The FEBS Journal**, v. 286, n. 7, p. 1256-1270, apr. 2019.

MARTINA, M. N. *et al.* Kidney transplantation and waiting list for renal transplantation for human immunodeficiency virus patients. **Transplantation Proceedings**, v. 43, n. 6, p. 2179-2181, Jul./Aug. 2011.

MASIÁ, Mar *et al.* Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. **Antiviral Therapy**, v. 15, n. 1, p. 101-110, 2010.

MEZOH, Genevieve; CROWTHER, Nigel J. Deciphering Endothelial Dysfunction in the HIV-Infected Population. **Advances in Experimental Medicine Biology**, v. 1134, p. 193-215, 2019.

MCCULLOUGH, Peter A. *et al.* Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contributions to Nephrology**, v. 182, p. 5-12, 2013.

MEIDANI, Mohsen *et al.* Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 17, n. 2, p. 138-142, Feb. 2012.

MELICA, Giovanna *et al.* Acute interstitial nephritis with predominant plasmacytic infiltration in patients with HIV-1 infection. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, ed. 5, p. 711-714, May 2012.

MELO, Elizabeth Santos *et al.* Evaluation of cardiovascular risk factors in people living with HIV in São Paulo, Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 14, n. 1, p. 89-96, 2020. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32088689/2191>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MENDES, Renata de Souza; BREGMAN, Rafael. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 3, p. 174-177, 2010.

MENESES, Gdayllon Cavalcante *et al.* Endothelial glycocalyx damage and renal dysfunction in HIV patients receiving combined antiretroviral therapy. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 33, n. 7, p. 703-710, July 2017.

MENESES, Gdallyon Cavalcante *et al.* Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literature. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 62, p. 1-9, Feb. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimts/a/tTvnQgnF7xvKwNrv6SYTfZP/?lang=en>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MENESES, Gdayllon Cavalcante *et al.* Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in leprosy patients: increased risk for kidney damage. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 1-5,

2014. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-451>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MENESES, Gdallyon C. *et al.* Visceral leishmaniasis-associated nephropathy in hospitalised Brazilian patients: new insights based on kidney injury biomarkers. **Tropical Medicine & International Health**, v. 23, n. 10, p. 1046-1057, Oct. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.13127>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MICHELS, Wieneke Marleen *et al.* Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD/EPI formulas in relation to GRF age, and body size. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 6, p. 1003-1009, June 2010.

MIEHLE, Konstanze *et al.* Serum concentrations of fibroblast growth factor 21 are elevated in patients with congenital or acquired lipodystrophy. **Cytokine**, v. 83, p. 239-244, July 2016.

MIFTODE, Radu-Stefan *et al.* Syndecan-1: a review on its role in heart failure and chronic liver disease patients' assessment. **Cardiology Research and Practice**, p. 1-7, Nov. 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2019/4750580/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MILLER, Tracie L. A próxima década: riscos cardiovasculares, desfechos, prevenção e tratamento da infecção pediátrica pelo HIV. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 86, n. 1, p. 3-5, jan./fev. 2010.

MISHRA, Jaya *et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. **Journal of American Society Nephrology**, v. 14, n. 10, p. 2534-2543, Oct 2003.

MIZUSHIMA, Daisuke *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. **Journal of Infection Chemotherapy**, v. 24, n. 7, p. 549-554, 2018.

MOCROFT, Amanda *et al.* Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. **Lancet HIV**, v. 3, n. 1, p. e23-e32, Jan. 2016.

MOGADAM, Emad *et al.* The association of nadir CD4-T cell count and endothelial dysfunction in a healthy HIV cohort without major cardiovascular risk factors. **SAGE Open Medicine**, v. 8, p. 2050312120924892, mai. 2020.

MÖRTZELL, M. *et al.* Thrombotic microangiopathy. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 45, n. 2, p. 119-123, 2011.

MOTTA, Juan Camilo *et al.* Púrpura trombocitopénica trombótica en un paciente con infección por VIH. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 38, n. 1, p. 108-113, fev. 2021. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182021000100108&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000100108&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 8 jun. 2021.

MUDAU, Mashudu *et al.* Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis.

**Cardiovascular Journal of Africa**, v. 23, n. 4, p. 222-231, mai. 2012.

MUIRU, Anthony N. *et al.* Kidney disease risk factors associate with urine biomarkers concentrations in HIV-positive persons; a cross-sectional study. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2019.

NAICKER, Saraladevi; RAHMANIA, Sadaf; KOPP, Jeffrey B. HIV and chronic kidney disease. **Clinical Nephrology**, v. 83, S32-S38, 2015. Supplement 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536633/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

NASH, Danielle M. *et al.* Primary care provider perceptions of enablers and barriers to following guideline-recommended laboratory tests to confirm chronic kidney disease: a qualitative descriptive study. **BMC Family Practice**, v. 19, n. 1, p. 1-1001, Dec. 2018.

NEVES, Fernanda Macedo de Oliveira *et al.* Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1-8, Apr. 2019. Disponível em: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12967-019-1875-6.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2021.

NICHOLLS, S. J. *et al.* Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. **JAMA**, v. 297, n. 5, p. 499-508, 2007.

NOUBISSI, Emile Camille; KATTE, Jean-Claude; SOBNGWI, Eugene. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 11, p. 125, Oct. 2018.

NUNES, Tiago Ferolla *et al.* Insuficiência renal aguda. **Medicina (Ribeirao Preto)**, São José do Rio Preto, v. 43, n. 3, p. 272-282, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/184/185>. Acesso em: 27 jun. 2021.

OBIRI-YEBOAH, Dorcas *et al.* Renal dysfunction among adult HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy at a tertiary facility in Ghana. **BMC Nephrology**, v. 19, n. 1, p. 1-7, Nov. 2018. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-1130-z>. Acesso em: 27 jun. 2021.

ORDEN, S *et al.* Efavirenz induces interactions between leucocytes and endothelium through the activation of Mac-1 and gp150,95. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 4, p. 995-1004, Apr. 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/69/4/995/704771>. Acesso em: 27 jun. 2021.

OSTERMANN, Marlies *et al.* Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 10, p. 1-17, Oct. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2771386>. Acesso em: 27 jun. 2021.

OU, Zhou Luo *et al.* Enhanced expression of C chemokine lymphotactin in IgA nephropathy. **Nephron**, v. 91, n. 2, p. 262-292, 2002.

PADBERG, Jan-Sören *et al.* Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease.

**Atherosclerosis**, v. 234, n. 2, p. 335-343, June 2014. Disponível em: <https://www.atherosclerosis-journal.com/action/showPdf?pii=S0021-9150%2814%2900165-8>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PALACIOS-DIAZ, Rodolfo; MANAY-GUADALUPE, Daniel; OSADA, Jorge. Injuria renal aguda: características clínicas y epidemiológicas y función renal al alta en un hospital en Perú. **Revista del Cuerpo Médico HNAAA**, v. 13, n. 3, p. 257-263, 2020.

PALAU Laura *et al.* HIV-associated nephropathy: links, risks and management. **HIV AIDS Research and Palliative Care**, v. 10, p. 73-81, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975615/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PARIKH, Chirag R.; MANSOUR, Sherry G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. **Journal of the American Society Nephrology**, v. 28, p. 1677-1685, 2017.

PARIS, D. H. *et al.* Differential patterns of endothelial and leucocyte activation in 'typhus-like' illnesses in Laos and Thailand. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 153, n. 1, p. 63-67, July 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2249.2008.03673.x>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PATE, Kelly A. Metcalf, MANKOWSKI, Joseph L. HIV and SIV associated thrombocytopenia: an expanding role for platelets in the pathogenesis of HIV. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, v. 8, n. 1-2, p. e25-e32, Summer 2011.

PATHAI, Sophia *et al.* Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? **The Journal of Gerontology**, v. 69, p. 833-842, 2014.

PATRICE, Hale Marie *et al.* Prevalence and associated factors of chronic kidney disease among patients infected with human immunodeficiency virus in Cameroon. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 12, n. 5, p. 268-274, Oct. 2018.

PECOITS-FILHO, Roberto. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, p. 4-5, 2004. Suplemento 1.

PERAZELLA, Mark A. *et al.* Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. **Clinical Journal American Society Nephrology**, v. 3, n. 6, p. 1615-1619, Nov. 2008.

PÉREZ, Denia Martínez *et al.* Estudios de laboratorio clínico para la detección de la enfermedad renal crónica en grupos poblacionales de riesgo. **Medisan**, v. 20, n. 1, p. 49-58, 2016.

PÉREZ-OLIVA, Jorge F. Díaz; PORTAL, J. A. Enfermedad renal crónica: estrategia nacional para enfrentar este importante problema de salud. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 9, n. 2, p. 140-142, 2010.

PICKERING, John W.; ENDRE, Zoltán H. Secondary prevention of acute kidney injury. **Current Opinion Critical Care**, v. 15, n. 6, p. 488-497, Dec. 2009.

PILLAY, Balasobramanien; RAMDIAL, Pratistadevi K.; NAIDOO, Datshana P. HIV-associated large-vessel vasculopathy: a review of the current and emerging clinicopathological spectrum in vascular surgical practice: review article. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 26, n. 2, p. 70-81, Mar./Apr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4832607/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PILLINGER, N. L.; KAM, Pca. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 45, n. 3, p. 295-307, May 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X1704500305>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PINTO NETO, Lauro Ferreira Silva. *et al.* Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 30-34, jan./fev. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/p8mjxpktXYsjk3prVKZqwdz/?lang=pt>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PONTES, Priscila Silva *et al.* Estimativa da taxa de filtração glomerular em pessoas vivendo com HIV. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, n. 5, p. 493-499, set./out. 2019.

PONTES, Priscila Silva *et al.* Factors associated to chronic kidney disease in people living with HIV/AIDS. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. 1-10, 2020. Disponível em: [http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692020000100374&lng=pt&nrm=iso](http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692020000100374&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 12 jun. 2021.

POST, Frank A. *et al.* Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 8, p. 1282-1289, Apr. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444868/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

PRAGA, Manuel *et al.* Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, p. 1472-1479, 2015.

PRAKASH, J. *et al.* Acute kidney injury in patients with human immunodeficiency virus infection. **Indian Journal of Nephrology**, v. 25, n. 2, p. 86-90, Mar./Apr. 2015.

RAGHAVAN, R.; SHAWAR, S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 24, n. 2, p. 64-71, Mar.2017.

RAMOS, Manuel Iván *et al.* Injuria renal aguda secundaria a crisis hipercalcémica: a propósito de un caso. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, La Plata, v. 53, n. 2, p. 175-182, jun. 2019. Disponível em: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572019000200004&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572019000200004&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 7 jun. 2021.

REDIG, Amanda J.; BERLINER, Nancy. Pathogenesis and clinical implications of HIV related anemia in 2013. **Hematology American Society of Hematology Education Program**, p. 377-381, 2013.

REGHINE, Érica Lofrano; FORESTO, Renato Demarchi; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni.

HIV-related nephropathy: new aspects of an old paradigm. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 66, p. S75-S81, 2020. Supplement 1.

ROBERT, A. M. *et al.* Dartmouth dynamic registry investigators: the evaluation of creatinine clearance, estimated glomerular filtration rate and serum creatinine in predicting contrast-induced acute kidney injury among patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, v. 13, n. 1, p. 3-10, Jan./Feb. 2012.

RODRÍGUEZ, Lidia Ferragurt *et al.*. Factores de riesgo que influyen en la enfermedad renal crónica en San Juan y Martínez. **Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río**, v. 24, n. 3, p. 1-7, 2020. Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1561-31942020000300013&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942020000300013&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 27 jun. 2021.

ROE, J. *et al.* A. HIV care and the incidence of acute renal failure. **Clin. Infect. Dis.**, v. 47, p. 242-249, 2008.

RONDÓN, Gertrudis Torres *et al.* Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes del municipio de II Frente. **Medisan**, v. 21, n. 3, p. 265-272, 2017.

ROSENBERG, Avi Z *et al.* HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 3, p. 1-11, Mar. 2015.

SAAB, Karim R. *et al.* Thrombotic microangiopathy in the setting of HIV infection: a case report and review of the differential diagnosis and therapy. **AIDS Patient Care STDS**, v. 30, p. 359-364, 2016.

SABBISSETTI, V.; BONVENTRE, J. V. Brenner and Rector's The Kidney. **Elsevier**, v. 1, p. 1016-1042, 2012.

SABOIA, Z. M. R. M. *et al.* Association between syndecan-1 and renal function in adolescents with excess weight: evidence of subclinical kidney disease and endothelial dysfunction. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 3, p. 1-5, Jan. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/JKkyvJyhZBwvpq7zX5YYFQj/?lang=en>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SALMITO, Francisco Thiago Santos *et al.* Glycocalyx injury in adults with nephrotic syndrome: association with endothelial function. **Clinica Chimica Acta**, v. 447, p. 55-58, July 2015. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009898115002727?token=15D993ED7B6C306D7A4655FC766BC80269DC3D3E2D3C636728409DCCB36CE631ABDAE7E5FC11169549EED2BD8C43D805&originRegion=us-east-1&originCreation=20210627135204>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SANTOS, Naila Janilde Seabra *et al.* A aids no estado de São Paulo: as mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, p. 286-310, v. 5, n. 3, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/fxLpx7RVMYnmpvsyCwvZPWF/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SAVERY, Michele D. *et al.* The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice. **Microvascular Research**, v. 87, p. 83-91, May 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627742/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SHARMA, Monica *et al.* Syndecan-1 (sCD138) levels in chronic lymphocytic leukemia: clinical and hematological correlations. **Blood Research**, v. 53, n. 3, p. 205-209, Sept. 2018.

SHI, Qing; JIANG, Jieyun; LUO, Guangxiang. Syndecan-1 serves as the major receptor for attachment of hepatitis C virus to the surfaces of hepatocytes. **Journal of Virology**, v. 87, n. 12, p. 6866-68875, June 2013.

SHIVAKOTI, Rupak *et al.* Concurrent anemia and elevated c-reactive protein predicts HIV clinical treatment failure, including tuberculosis, after antiretroviral therapy initiation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 1, p. 102-110, 2015.

SIEMENS, Tobias August *et al.* APOL1 risk variants and kidney disease: what we know so far. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 4, p. 388-402, Oct./Dec. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/FgBVbYkmQZgCNVbHGYfh3cv/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SILVA, D. R. da *et al.* Multiple facets of HIV-associated renal disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 4, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/w7WBDY5JWLxC8JJCQZQpJvR/?lang=en>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra da *et al.* Acute kidney injury and other factors associated with mortality in HIV-infected patients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 64, n. 6, p. 509-517, June 2018.

SILVEIRA, Alexsander Augusto da. **Mapeamento genético do HIV-1 e análise de resistências associadas aos antirretrovirais em pacientes do Centro-Oeste brasileiro**. 2011. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

SKIBSTED, Simon *et al.* Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis. **Shock**, v. 39, p. 427-432, 2013.

SMITH, Anthony J. *et al.* A role for syndecan-1 and claudin-2 in microbial translocation during HIV-1 infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 55, n. 3, p. 306-315, Nov. 2010.

SOARES, Lismeia Raimundo *et al.* Discordance between body mass index and anthropometric measurements among HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy and with lipoatrophy/lipohypertrophy syndrome. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 2, p. 105-110, Mar./Apr. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimts/a/pNjRrPVzKy9bvQ5stjGHYmQ/abstract/?lang=en>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SOCIEDADE INTERNACIONAL DE NEFROLOGIA. **Reunião de alto nível das Nações Unidas de 2019 sobre UHC: movendo-se juntos para construir a saúde renal no mundo todo.**

Cidade: Sociedade Internacional de Nefrologia, 2019. Disponível em: [https://www.theisn.org/images/Advocacy\\_4\\_pager\\_2019\\_Final\\_WEB\\_pagebypage.pdf](https://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_2019_Final_WEB_pagebypage.pdf). Acesso em: 21 maio 2021.

SODRÉ, Aline Binotto; OLIVEIRA, Mauren Isfer Anghebem. Estimating glomerular filtration rate by formulae. **NewsLab**, v. 122, p. 58-69, 2014.

SOME, Fatuma *et al.* Reversal of tenofovir induced nephrotoxicity: case reports of two patients. **The Pan African Medical Journal**, v. 27, n. 126, p. 1-5, June 2017. Disponível em: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/126/full/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SOUZA-JR, Paulo R. B.; SZWARCOWALD, Celia L.; CASTILHO, Euclides A. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. **Clinics**, São Paulo, v. 62, n. 5, jul. 2007.

SRISAWAT, Nattachai *et al.* Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in leptospirosis acute kidney injury: a multicenter study in Thailand. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. 1-14, Dec. 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143367>. Acesso em: 27 jun. 2021.

STELLBRINK, Hans-Jürgen *et al.* Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet HIV**, v. 6, n. 6, p. e364-e372, June 2019.

SU, Tao *et al.* Etiology and renal outcomes of acute tubulointerstitial nephritis: a single-center prospective cohort study in China. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, p. 1180-1188, 2018.

SWANEPOEL, Charles R. *et al.* Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. **Kidney International**, v. 93, n. 3, p. 545-559, Mar. 2018. Disponível em: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2817%2930823-2>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SZABO, Susan; JAMES, Christopher W.; TELFORD, Georgianna. Unusual presentations of primary human immunodeficiency virus infection. **AIDS Patient Care STDS**, v. 16, n. 6, p. 251-254, June 2002.

TAYEBATI, Seyed K. *et al.* Effect of treatment with the antioxidant alpha-lipoic (thioctic) acid on heart and kidney microvasculature in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 38, n. 1, p. 30-38, 2016.

TESCH, Greg H. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective. **Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 609-616, Sept. 2010.

TSAI, Wan-Chuan *et al.* Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: a systematic review and exploratory meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n.

11, p. 1-9, Mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986114/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

TURNER, J. M.; COCA, S. G. Acute tubular injury and acute tubular necrosis. *In*: SCOTT, Gilbert; WEINER, Daniel (ed.). **National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. Chap. 34.

UNAIDS. **UNAIDS DATA 2020**. Geneva: UNAIDS, 2020. Disponível em: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2020\\_aids-data-book\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf). Acesso em: 12 jun. 2021

VACHIAT, A, Dix-Peek T, Duarte R, Manga P. Endothelial dysfunction in HIV-positive patients with acute coronary syndromes. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 31, n. 4, p. 58-64, mar./abr. 2020.

VANHOLDER, R. *et al.* Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, p. 393-409, 2017.

VITORIA, Webster Oliveira *et al.* Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in renal tissue in severe dengue in humans: Effects on endothelial activation/dysfunction. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 52, p. 1-6, nov. 2019.

VLAHU, Carmen A. *et al.* Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 11, p. 1900-1908, 2012. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/23/11/1900.long>. Acesso em: 27 jun. 2021.

WALLACH, J. **Interpretação de exames laboratoriais**. 6. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2013.

WEARNE, Nicola *et al.* The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. **Nephrol Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 11, p. 4109-4118, 2012.

WEBSTER, Angela C. *et al.* Chronic kidney disease. **Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, Mar. 2017.

WINSTON, Jonathan A. *et al.* Neppauhropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 26, p. 1979-1984, June 2001. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200106283442604?articleTools=true>. Acesso em: 27 jun. 2021.

WINSTON, Jonathan *et al.* Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS. **Clinical Infectious Disease**, v. 47, n. 11, p. 1449-1457, Dec. 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/47/11/1449/282438>. Acesso em: 27 jun. 2021.

WOHL, David A. *et al.* Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet HIV**, v. 6, n. 6, p. e355-e363, June 2019.

WOMACK, J. A. *et al.* HIV infection and cardiovascular disease in women. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 5, p. e001035, Oct. 2014.

WONG, C. *et al.* North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD): first occurrence of diabetes, chronic kidney disease, and hypertension among North American HIV-infected adults, 2000-2013. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 4, p. 459-467, Feb. 2017.

WYATT, Christina M. Kidney disease and HIV infection. **Top in Antiviral Medicine**, v. 25, n. 1, p. 13-16, Feb./Mar. 2017.

WYATT, Christina M.; KLOTMAN, Paul E.; D'AGATI, Vivetti D. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. **Seminars in Nephrology**, v. 28, n. 6, p. 513-522, Nov. 2008.

XIAN, Xiaojie; GOPAL, Sandeep; COUCHMAN, John R. Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix. **Cell and Tissue Research**, v. 339, n. 1, p. 31-46, Jan. 2010.

XING, Katharine *et al.* Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis: a systematic review. **Critical Care**, v. 16, n. 1, p. 1-20, 2012.

ZANNI, Markella V. *et al.* Effects of TNF-alpha antagonism on E-selectin in obese subjects with metabolic dysregulation. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 73, n. 1, p. 48-54, July 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891313/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

ZHONGHUA, Xue Ye Xue Za Zhi. Chinese consensus on the diagnosis and management of transplant-associated thrombotic microangiopathy. **Chinese Journal of Hematology**, v. 42, n. 3, p. 177-184, 2021.

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **TÍTULO DA PESQUISA: Dano precoce de glicocálice endotelial associado à disfunção renal em pacientes com HIV: um estudo de coorte prospectivo**

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Malena Gadelha Cavalcante

Prezado Colaborador,

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **“Dano precoce de glicocálice endotelial associado à disfunção renal em pacientes com HIV: um estudo de coorte prospectivo.”**, que tem por objetivo avaliar como está o funcionamento do seu rim e dos seus sistemas cardiovasculares através de exames laboratoriais. A pesquisa será realizada com pacientes portadores de HIV/aids voluntários maiores de 18 anos acompanhados nos Serviços de Assistência Especializada (SAE) Anastácio Magalhães, SAE Carlos Ribeiro e 20 voluntários sadios sem o vírus do HIV.

O funcionamento dos seus rins e do seu sistema cardiovascular será avaliado através de alguns testes e para isso será necessário um jejum absoluto de 12 horas para coleta de amostras de urina e sangue. O participante deverá iniciar seu jejum às 19 horas da noite que antecederá o teste. No dia do teste o participante comparecerá às 7:00 horas da manhã no seu respectivo serviço de acompanhamento assistencial (SAE Anastácio Magalhães ou SAE Carlos Ribeiro) onde serão coletados a primeira amostra de urina em frasco plástico estéril e uma amostra de sangue venoso, por punção em um dos membros superiores, em tubo de coleta a vácuo.

**PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA:** Ao participar desta pesquisa o(a) Sr(a). irá passar por todas as etapas da avaliação. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a avaliação sem nenhum prejuízo para você. O voluntário não terá qualquer custo ao participar da pesquisa, sendo garantido ao mesmo: despesas de transporte público (vale transporte) para o deslocamento na realização da coleta, alimentação, água pós-coleta (desjejum) e alimentação e água na desistência de

completar a coleta (após ter iniciado a coleta) pelo participante. O participante que obtiver coleta laboratorial completa de sangue e de urina terá alguns dados coletados via prontuário, como características e dados epidemiológicos (nome, idade, sexo, cor, profissão, escolaridade, naturalidade, procedência), tempo de doença (tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico), exames físicos retrospectivos (pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, peso, estatura, índice de massa corporal - IMC e volume urinário de 24 horas).

**RISCOS E DESCONFORTOS:** Os riscos e desconfortos ao participante serão mínimos, visto que todos os testes são bem descritos na literatura e sem risco. A realização das coletas de amostras de urina e de sangue não ocasionará nenhum prejuízo ou risco a sua saúde. Com relação à avaliação laboratorial geral constitui-se de: Análise bioquímica, albuminúria, proteinúria, glicosúria, eletrólitos (sódio, potássio, cloro, magnésio), Osmolalidade urinária, Uréia plasmática, NGAL, MCP-1, KIM-1, ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1 e E-selectina. A coleta de sangue é realizada numa cadeira na posição semi-sentada. Uma agulha será introduzida na veia de um dos braços do participante, após a limpeza adequada com álcool, para coleta do sangue em dois tubos coletores de tampa amarela. Este procedimento não acarreta nenhum risco ao participante, apenas um leve desconforto pela introdução da agulha na veia. O ambiente estará propício à realização dos exames e sem a presença de nenhum outro participante. Poderá haver risco ou desconforto ao participante pelas 12 horas de jejum absoluto, no entanto os pesquisadores estarão acompanhando os voluntários para identificar, minimizar e evitar possíveis sintomas ou riscos. Os sinais de alerta a serem observados pelos pesquisadores são: sensação de tremores, fraqueza, fome, suor frio, nervosismo, sonolência, dificuldade de raciocínio, confusão mental, agressividade ou desmaio. Caso o participante apresente alguns desses sinais de alerta ou desconforto, a coleta será imediatamente interrompida pelos pesquisadores. O voluntário será deslocado para o consultório, onde realizaremos os devidos procedimentos para o seu restabelecimento e bem-estar. Além disso, será mantido total sigilo sobre os dados coletados, assim como descrição e anonimato, respeitando a autonomia de todos os participantes, sendo possível a interrupção da pesquisa a qualquer momento.

**BENEFÍCIOS:** O benefício é a descoberta de anormalidades no funcionamento de seus rins ou do seu sistema cardiovascular, tendo em vista que ao término das avaliações será dado um retorno para o participante, informando os resultados dos exames e todas as

explicações que forem necessárias. Além disto, saberá qual a real situação da saúde dos voluntários.

**FORMAS DE ASSISTÊNCIA:** Se o(a) Sr(a). precisar de algum tratamento, orientação, encaminhamento por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem alguma alteração renal ou endotelial que precise de tratamento, você será encaminhado ao Serviço de Nefrologia ou de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

**CONFIDENCIALIDADE:** Todas as informações que o(a) Sr(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por avaliação de prontuários ou exames coletados serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seu nome não aparecerá em lugar nenhum, mesmo quando os resultados forem apresentados.

**ESCLARECIMENTOS:** Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: **Malena Gadelha Cavalcante**

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Delmiro de Farias, 1674 – Rodolfo

Teófilo Telefone p/contato: (85)

98717.1500/99757.5761

Pesquisadora e orientadora: **Dra. Elizabeth De Francesco Daher** (médica nefrologista)

Instituição: Universidade Federal do Ceará – Departamento de Medicina Clínica

Endereço: Rua Prof. Costa Mendes, 1608 - 4º andar - Rodolfo

Teófilo Bloco Didático da Faculdade de Medicina / UFC

Telefone para contato: (85) 3224.9725/99909.6881

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética.

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo, Telefone: (85) 3366-8344

**RESSARCIMENTO DAS DESPESAS:** Caso o(a) Sr(a). aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

**CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO:** Se o (a) Sr(a). estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

O **sujeito de pesquisa** deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – pondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O **pesquisador responsável** deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – pondo sua assinatura na última página do referido Termo.

### CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) \_\_\_\_\_, portador(a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo

Fortaleza-CE, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura da participante - RG



Impressão dactiloscópica

---

Assinatura do Pesquisador – RG

## ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPESQ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Relação entre marcadores tradicionais de função renal e a proteína quimiotática de monócitos-1 urinária em pacientes portadores de HIV/AIDS

**Pesquisador:** MALENA GADELHA CAVALCANTE

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 43373615.0.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.097.704

**Data da Relatoria:** 09/06/2015

#### Apresentação do Projeto:

Estudo transversal e prospectivo com os pacientes portadores de HIV/AIDS acompanhados no ambulatório de Serviço de Assistência Especializada Anastácio Magalhães (SAE), Serviço de Assistência Especializada Carlos Ribeiro (SAE) e na Universidade Federal do Ceará (UFC), para a avaliação da função renal e também será realizado estudo retrospectivo, através da revisão dos prontuários de todos os pacientes com HIV/AIDS acompanhados nos ambulatórios supracitados para a pesquisa da incidência e caracterização das complicações renais apresentadas nesta doença. Serão estudados pacientes com diagnóstico confirmado de HIV/AIDS acompanhados no ambulatório de SAE Anastácio Magalhães e SAE Carlos Ribeiro do Sistema Municipal de Saúde de Fortaleza, capital do Estado do Ceará, Nordeste brasileiro. Critérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos; Idade entre 18 e 65 anos; Diagnóstico confirmado de HIV; Assinatura do termo de consentimento informado após esclarecimento adequado em relação aos testes de função renal a serem realizados. Critérios de exclusão: Pacientes com diagnóstico de diabetes melito tipo 1 e tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, nefrolitíase, insuficiência renal crônica prévia, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses; Uso de drogas nefrotóxicas, exceto aquelas usadas na TARV. Serão estudados 150 pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS que serão submetidos a uma anamnese e exame físico completo no primeiro contato em

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-375

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3323-2903

E-mail: comape@ufc.br

Continuação do Parecer: 1.087.704

caráter ambulatorial. Em seguida será agendado para cada paciente uma outra consulta para realização das provas de função renal. Os pacientes serão orientados para um jejum absoluto de 12 horas na noite que antecederá a realização dos exames. O grupo de estudo será comparado com um grupo controle histórico constituído de 15 indivíduos saudáveis, em preparação para doação de sangue. Parâmetros estudados

**Características clínicas:** a) Identificação: Nome, idade, sexo, cor, profissão, escolaridade, naturalidade, procedência. b) Tempo de doença – Tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico. c) Exame físico: Pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, peso, estatura, Índice de massa corporal (IMC) e volume urinário de 24 horas. **Avaliação laboratorial geral:** Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio (PNa+), potássio (PK+), cloro (PCl-), cálcio (PCa++), fósforo (PP04-) e magnésio (PMg+) plasmáticos, gasometria venosa, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas totais e frações, ácido úrico, proteínas totais, albumina, globulinas, fosfatase alcalina e sumário de urina. **Avaliação da função renal:** A taxa de filtração glomerular será estimada através do clearance de creatinina (CICr) de 24h, creatinina plasmática (PCr) e Na urina de 24h será mensurada proteinúria, sódio (UNa+), potássio (UK+) e microalbuminúria. A função tubular renal será avaliada através da: Osmolalidade urinária (Uosm) em T0 e T4, pH urinário (UpH) em T0 e T4, fração de excreção de sódio (FENa+), fração de excreção de potássio (FEK+), relação osmolalidade urinária/plasmática (UIPosm) e clearance de água livre (CH2O).

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Geral:** Avaliar a função renal de pacientes portadores de HIV/AIDS através dos biomarcadores renais.

**Objetivos Específicos:** Associar o tempo de detecção de diagnóstico com o início da alteração da função renal (glomerular/tubular); Associar grupos de pacientes com HIV/AIDS em uso de TARV com não uso de TARV no que diz respeito a disfunção renal; Identificar as associações existentes quanto à disfunção renal entre pacientes em uso de Tenofovir (TDF) e em uso de outros antiretrovirais; Correlacionar os níveis de MCP-1 com alteração da função renal entre os pacientes que fazem uso de TARV e dos que não utilizam TARV; Avaliar a função renal através do teste de acidificação e concentração urinária.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:** Os medicamentos são seguros e não provocam na maioria dos casos sintomas importantes ou graves. Os medicamentos utilizados na pesquisa não causam prejuízo ao funcionamento dos seus rins. Eventualmente poderá haver pequeno desconforto no estômago, náuseas, tontura e

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.400-375  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-6344 Fax: (85)3323-2903 E-mail: comep@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPEAQ



Continuação do Parecer: 1.097.704

raramente vômito. Na maioria das vezes não há queixas sendo os medicamentos bem tolerados pelo paciente.

**Benefícios:**

O benefício que poderá ser obtido através desta pesquisa é a descoberta de anormalidades no funcionamento de seus rins, sendo conseqüentemente oferecido o tratamento adequado pelo Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante, atende às normas relativas a pesquisa com seres humanos, em especial à Res. 466/12 do CNS.

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

Todos os documentos foram apresentados. Refez TCLE.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

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

Não se aplica.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FORTALEZA, 09 de Junho de 2015

---

Assinado por:  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.400-275  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-6344 Fax: (85)3333-2903 E-mail: comape@ufc.br

## ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTIVE THERAPY (QUALIS A2)

20/05/2021

ScholarOne Manuscripts



Expert Review of Anti-Infective Therapy

[# Home](#)[/ Author](#)[Review](#)

# Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

**Submitted to**

Expert Review of Anti-infective Therapy

**Manuscript ID**

ERI-2021-ST-0123

**Title**

Monitoring renal function in HIV patients without kidney disease using endothelial biomarkers: a prospective study

**Authors**

CAVALCANTE, MALENA

Gomes, Pedro Eduardo Andrade

Parente, Matheus de Sá

Meneses, Gdayllon

Junior, Geraldo Bezerra

Neto, Roberto da Justa

Martins, Alice Maria

Daher, Elizabeth

**Date Submitted**

20-May-2021

[Author Dashboard](#)

## ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES (QUALIS B1)

AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES  
Volume 33, Number 7, 2017  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/aid.2016.0284

# Endothelial Glycocalyx Damage and Renal Dysfunction in HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy

Gdayllon Cavalcante Meneses,<sup>1</sup> Malena Gadelha Cavalcante,<sup>2</sup> Geraldo Bezerra da Silva Junior,<sup>3</sup>  
Alice Maria Costa Martins,<sup>1,4</sup> Roberto da Justa Pires Neto,<sup>5</sup>  
Alexandre Braga Libório,<sup>6</sup> and Elizabeth De Francesco Daher<sup>2</sup>

### Abstract

Widespread use of combined antiretroviral therapy (cART) increased HIV patients' life expectancy, however, favored the development of kidney and cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate endothelial glycocalyx (eGC) damage and its association with renal function in HIV patients receiving cART. This is a cross-sectional study with HIV-infected patients with no renal and cardiovascular disease, recruited in public health centers in Brazil. Clinical and laboratory parameters of HIV patients were compared according to cART use and with a healthy control group. Blood ICAM-1 and syndecan-1 levels were quantified by ELISA kit. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was evaluated. A total of 69 HIV patients were included, with mean age of  $33.4 \pm 8.9$  years, and 77.3% were male. Serum urea, creatinine, and eGFR were similar in all groups. No HIV patient had decreased GFR  $<60$  ml/min. All HIV patients had higher systemic syndecan-1 compared with healthy controls ( $71.8 \pm 25.4$  ng/ml vs.  $36.5 \pm 14.3$  ng/ml,  $p < .001$ ). Syndecan-1 showed a significant positive correlation with serum creatinine ( $r = 0.437$ ,  $p = .001$ ), serum urea levels ( $r = 0.352$ ,  $p = .006$ ), and a negative correlation with eGFR ( $r = -0.315$ ,  $p = .015$ ) in HIV patients. Syndecan-1 remained independently associated with serum creatinine and reduced GFR even after we forced variables related with HIV infection status, tenofovir use, treatment time, dyslipidemia, and others in a multivariate analysis. HIV patients using cART with no clinical renal and cardiovascular disease presented eGC damage and it is associated with clinical markers of kidney dysfunction. Syndecan-1 may be a useful early biomarker to monitoring renal dysfunction in HIV patients in chronic use of cART. Further research is needed to evaluate this applicability.

**Keywords:** HIV, antiretroviral therapy, chronic kidney disease, endothelial glycocalyx, syndecan-1

### Introduction

SINCE THE WIDESPREAD USE of combined antiretroviral therapy (cART), there was an increase of HIV patients' life expectancy, which favored the development of age-associated comorbidities, including cardiovascular disease, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and chronic kidney disease (CKD).<sup>1</sup>

Kidney disease is a well-known and frequent complication of HIV infection.<sup>2,3</sup> Patients with HIV have substantially elevated risk to develop renal disease due to several factors related to cART and direct effect of HIV on the glomerulus and renal tubules. HIV-associated immune complex glomerulonephritis and CKD-related risk factors, including exposure to tenofovir, hypertension, and other comorbidities, also led to renal dysfunction.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

<sup>2</sup>Medical Sciences Postgraduate Program, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

<sup>3</sup>Public Health Postgraduate Program, School of Medicine, Health Sciences Center, University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil.

<sup>4</sup>Clinical and Toxicological Analysis Department, School of Pharmacy, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

<sup>5</sup>Public Health Postgraduate Program, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

<sup>6</sup>Medical Sciences Postgraduate Program, School of Medicine, University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil.