



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

MALENA GADELHA CAVALCANTE

BIOMARCADORES DE DISFUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM HIV
QUE RECEBEM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMBINADA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM LESÃO ENDOTELIAL

FORTALEZA

2016

MALENA GADELHA CAVALCANTE

**BIOMARCADORES DE DISFUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM HIV
QUE RECEBEM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMBINADA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM LESÃO ENDOTELIAL**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Ciências Médicas

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth de Francesco Daher

Co-Orientador: Prof. Dr.^a Nancy Costa de Oliveira

FORTALEZA

2016

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)

- C364b Cavalcante, Malena Gadelha.
Biomarcadores de disfunção renal em pacientes com HIV que recebem terapia antiretroviral combinada e sua associação com lesão endotelial / Malena Gadelha Cavalcante. – 2016.
94 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profª. Dra. Elizabeth De Francesco Daher .
Coorientação: Profª. Dra. Nancy Costa de Oliveira.
1. Aids. 2. Biomarcadores. 3. Lesão Renal. 4. Disfunção Endotelial. I. Título.

CDD 610

MALENA GADELHA CAVALCANTE

**BIOMARCADORES DE DISFUNÇÃO RENAIIS EM PACIENTES COM HIV
QUE RECEBEM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMBINADA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM LESÃO ENDOTELIAL**

Defesa da Dissertação apresentada a Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

AGRADECIMENTOS

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.

A Professora Nancy Costa de Oliveira por sua amizade, vibração, companheirismo, sábios direcionamentos, antes e durante o Mestrado. Você foi fundamental nessa caminhada.

Aos Professores e Amigos Geraldo, Roberto, Alice, Gdayllon, Lívia, Nadja e Vandete pelo inestimável apoio na coleta e nos 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 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.

Ao meu amado marido e companheiro, Diego Medeiros, sempre 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, amo você infinitamente.

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.

Agradeço a todos que fizeram parte dessa caminhada, amigos queridos, Tônia, Rafaela, Vanessa, Gardênia, Mariinha, Luan, Carlos, Mércia, Kaka, Michelle, Rose, Bruno, Lígia, Edna, Erika, Marcos, Mônica, Karla, Marcos, Tiê, Fabiana, Jante, Mirleide, Anabel e Cleilton.

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.

Escreve-se sempre para dar a vida, para
liberar a vida aí onde ela está
aprisionada, para traçar linhas de fuga.

(Gilles Deleuze, 2004)

RESUMO

Introdução: A doença renal é um fator que piora o prognóstico da infecção pelo HIV. Sua oportuna detecção e preciso diagnóstico são essenciais para prevenções de futuros acometimentos e para definição do tratamento adequado. **Objetivo:** Verificar a presença de lesão renal em um grupo de pacientes HIV assintomáticos, e estabelecer sua relação com a ocorrência de lesão endotelial e do glicocálice endotelial. **População e Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal com pacientes portadores de HIV para a avaliação da função renal e endotelial. Os pacientes foram acompanhados em um ambulatório especializado público de Fortaleza/CE, pelo período de outubro de 2014 a abril de 2015. Foram incluídos 66 soropositivos, subdivididos em três grupos (sem TARV, TDF e AZT) e comparados a um grupo de 13 sadios. Foram dosados biomarcadores urinários de lesão glomerular e tubular renal (NGAL), lesão glomerular e túbulo-interticial (MCP-1), lesão no túbulo proximal (KIM-1), lesão de glicocálice endotelial (Syndecan-1) e lesão de endotélio (ICAM-1) quantificados através da técnica do ELISA sanduiche, bem como outros parâmetros bioquímicos em todos os pacientes. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre a idade, sexo, índice de massa corporal e pressão arterial nos grupos. A maioria dos pacientes (63,6%) tinham carga viral indetectável (<67). O uMCP-1 foi significativamente maior entre os pacientes com HIV sem TARV e carga viral elevada. O uNGAL também foi maior no mesmo grupo, porém apresentou uma tendência à significância ($p = 0,07$). A média de uKIM-1 em pacientes que utilizam TDF foi maior do que o grupo controle ($p < 0,001$). Em relação ao ICAM-1, nenhuma diferença foi observada entre os grupos ($p = 0,757$). Os pacientes HIV apresentaram maiores níveis de syndecan-1 sistêmico comparados aos controles saudáveis ($p < 0,001$). Analisando os diferentes grupos, observou-se que níveis mais elevados de syndecan-1 permaneceu estatisticamente significativo apenas nos grupos que receberam TARV com TDF ($p = 0,001$) e com AZT ($p = 0,0006$), indicando disfunção endotelial. Syndecan-1 obteve uma correlação positiva entre a creatinina sérica ($r = 0,399$, $p = 0,003$) e níveis séricos de uréia ($r = 0,347$, $p = 0,010$), mostrando uma associação importante entre a lesão de glicocálice endotelial e disfunção renal em pacientes com HIV. **Conclusão:** O MCP-1 e o KIM-1 exibiram os maiores níveis entre os pacientes soropositivos e sem terapia, bem como Syndecan-1, sugerindo a ocorrência de inflamação renal, possivelmente associada à disfunção endotelial.

Palavras-chave: HIV. AIDS. Biomarcadores. Lesão Renal. Disfunção Endotelial.

ABSTRACT

Introduction: Kidney disease is a factor that worsens the prognosis of HIV infection. Its timely detection and accurate diagnosis are essential for prevention of future bouts and to define the appropriate treatment. **Objective:** To verify the presence of kidney damage in a group of HIV / AIDS patients asymptomatic, and establish its relationship with the occurrence of endothelial injury and endothelial glycocalyx. **Population and Methods:** A cross-sectional study with patients with HIV / AIDS for the evaluation of renal and endothelial function was conducted. Patients were followed up at a public outpatient clinic for Fortaleza / CE, for the period October 2014 to April 2015. We included 66 HIV-positive, subdivided into three groups (without ART, TDF and AZT) and compared to a group of 13 healthy. We measured urinary biomarkers glomerular injury and renal tubules (NGAL), glomerular injury and tubulointerstitial interstitial (MCP-1), damage to the proximal tubule (KIM-1), endothelial glycocalyx injury (syndecan-1) and endothelial injury (ICAM-1) quantified by the sandwich ELISA technique as well as other biochemical parameters in all patients. **Results:** There was no significant difference between age, sex, body mass index and blood pressure in groups. Most patients (63.6%) had undetectable viral load (<67). The UMCP-1 was significantly higher among patients with HIV without antiretroviral therapy and high viral load. UNGAL was also higher in the same group, but showed a trend towards significance ($p = 0.07$). The average uKIM-1 in patients using TDF was greater than the control group ($p < 0.001$). Regarding the ICAM-1, no difference was observed between the groups ($p = 0.757$). HIV patients had higher levels of syndecan-1 systemic compared to healthy controls ($p < 0.001$). Analyzing the different groups, it observed that higher levels of syndecan-1 remained statistically significant only in the groups receiving HAART TDF ($p = 0.001$) and AZT ($p = 0.0006$), indicating endothelial dysfunction. Syndecan-1 has obtained a positive correlation between serum creatinine ($r = 0.399$, $p = 0.003$) Blood urea nitrogen levels ($r = 0.347$, $p = 0.010$), showing a significant association between the lesion of the endothelial glycocalyx and renal dysfunction in patients with HIV. **Conclusion:** MCP-1 and the KIM-1 showed the highest levels among HIV-infected patients without therapy, as well as Syndecan-1, suggesting the occurrence of renal inflammation possibly associated with endothelial dysfunction.

Keywords: HIV. AIDS. Biomarkers. Renal injury. Endothelial dysfunction.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADMA - Plasma Asymmetric Dimethylarginine
- AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- ARV - Drogas Antiretrovirais
- AZT - Zidovudina
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention
- DGE - Danos no Glicocálice Endoteliais
- DRC - Doença Renal Crônica
- DRT – Doença Renal Terminal
- ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
- eTFG – Taxa de Filtração Glomerular Estimativa
- EU - Eletrólito Urinário
- ES - Eletrólito Sérico
- FAERS - Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System
- FE_{Na+} - Fração de Excreção de Sódio
- GESF - Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
- HCV - Hepatite C
- HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
- HIVAN - Nefropatia Associada ao HIV
- IAS-EUA - Sociedade Internacional de AIDS – Painel EUA
- ICAM - Moléculas de Adesão Intercelulares
- IMC - Índice de Massa Corporal
- IL – Interleucina
- IP/r - Inibidor de Protease associado ao Ritonavir
- KIM-1 – Molécula de Lesão Renal-1 (kidney injury molecule-1)
- LRA - Lesão Renal Aguda
- LT - Linfócitos
- MCP-1 - Proteína Quimiotática de Monócitos-1
- MDRD - Modified Diet in Renal Disease (Modificação da Dieta na Doença Renal)

MRP - Proteína de Resistência Multidrogas

NAG - N-Acetyl- β -D-glucosaminidase

NIA - Nefrites Intersticiais Agudas

NGAL - Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos

PA – Pressão Arterial

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

P/Cr - Relação de Proteína por Creatinina

Posm - Pressão Osmótica Plasmática

OAT - Transportador de Ânions Orgânicos

SAE-AM - Serviço de Assistência Especializada Anastácio Magalhães

S_{Cr} - Creatinina Sérica

SINAN - Sistema de Informações de Agravos de Notificações

S_{K+} - Potássio Sérico

S_{Na+} - Sódio Sérico

SPARCS - State Planning and Research Cooperative System

S_{Ur} - Uréia Sérica

TARV - Terapia Antiretroviral

TDF - Tenofovir

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TGF- β - Fator de Crescimento Transformante Beta

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

U_{A/CR} – Relação de Albumina por Creatinina Urinária

U_{Glic} – Glicose Urinária

UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas

U_{osm} - Osmolalidade Urinária

USRDS - Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos

U_{P/Cr} – Relação de Proteína por Creatinina Urinária

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Uma biopsia do rim humano -----	26
Figura 2.	A inibição de MRP-4 pelo IP/r -----	30
Figura 3.	Nefrotoxicidade por tenofovir -----	31
Figura 4.	Cristais de indinavir -----	32
Figura 5.	População de estudo -----	47
Figura 6.	Valores médios de syndecan-1 em diferentes grupos -----	58
Figura 7.	Correlações de Pearson entre biomarcadores de disfunção renal e Syndecan-1 -----	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características e dados laboratoriais gerais de pacientes infectados pelo HIV -----	54
Tabela 2.	Parâmetros renais de pacientes infectados pelo HIV -----	56
Tabela 3.	Novos biomarcadores de disfunção renal e dano endotelial em pacientes infectados pelo HIV -----	57
Tabela 4.	Correlações dos valores de Pearson entre biomarcadores renais e endoteliais -----	59

SUMÁRIO

1.	Introdução -----	17
2.	Revisão de Literatura -----	18
2.1.	HIV/Aids -----	18
2.1.1.	Epidemiologia do HIV/Aids -----	18
2.1.2.	Diagnóstico do HIV/Aids -----	18
2.1.3.	Fase de infecção pelo HIV -----	19
2.1.4.	Aids e Disfunção Renal -----	20
2.2.	Acometimento Renal em pacientes HIV positivos -----	21
2.2.1.	Lesão Renal Aguda -----	21
2.2.2.	Doença Renal Crônica -----	23
2.2.3.	Nefropatia do HIV associadas às demais Glomerulopatias -----	25
2.2.4.	Microangiopatia trombótica -----	27
2.2.5.	Doença renal associada à imunocomplexos -----	27
2.2.6.	Nefrotoxicidade por Medicamentos -----	28
2.2.7.	Nefropatia intersticial -----	29
2.3.	Novos Biomarcadores Renais -----	33
2.3.1.	KIM-1 – Biomarcador de Lesão do Túbulo Proximal -----	34
2.3.2.	MCP-1 - Biomarcador de Lesão Túbulo-intersticial Renal -----	36
2.3.3.	NGAL - Biomarcador de Lesão Tubular Renal -----	37
2.4.	Biomarcadores Endoteliais -----	39
2.4.1.	ICAM - Biomarcador de Lesão Endotelial -----	39
2.4.2.	SYNDECAN - Biomarcador de Lesão de Glicocálice -----	41
3.	Justificativa -----	42
4.	Pergunta de Partida -----	42
5.	Hipóteses -----	42
6.	Objetivos -----	44
6.1.	Objetivo Geral -----	44
6.2.	Objetivo Específico -----	44
7.	Materiais e Métodos -----	46
7.1.	Tipo de estudo -----	46
7.2.	Comitê de ética -----	46
7.3.	Caracterização do local do estudo -----	46
7.4.	Critérios de inclusão -----	46
7.5.	Critérios de exclusão -----	46
7.6.	População do estudo -----	47
7.6.1.	Definição de grupos -----	48
7.7.	Coleta do material biológico -----	48
7.8.	Parâmetros estudados -----	48
7.8.1.	Características clínicas -----	48
7.8.2.	Avaliação laboratorial geral -----	48
7.9.	Avaliação da função renal -----	48
7.9.1.	Parâmetros de disfunção renal -----	49
7.10.	Métodos analíticos -----	50
7.11.	Quantificação de novos biomarcadores -----	51
7.11.1.	Quantificação de novos biomarcadores renais -----	51
7.11.2.	Quantificação de novos biomarcadores endoteliais e de glicocálice -----	51
7.12.	Análise Estatística -----	52

8.	Resultados -----	54
8.1.	Características dos pacientes -----	54
8.2.	Biomarcadores tradicionais de disfunção renal -----	55
8.3.	Biomarcadores precoces de disfunção renal -----	56
8.4	Níveis de KIM-1 Urinário (uKIM-1) em doentes infectados pelo HIV ----- usando Tenofovir	57
8.5.	Avaliação da disfunção endotelial -----	57
8.6.	Lesão de glicocálce endotelial associada com disfunção renal em ----- pacientes com HIV	58
9.	Discussão -----	61
10.	Conclusão -----	67
	Referências -----	69
	Anexo -----	85
	Anexo 1 -----	86
	Anexo 2 -----	88
	Apendice -----	89
	Termo de Consentimento Livre Esclarecido -----	90

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

No contexto da infecção pelo HIV o primeiro comprometimento renal identificado e caracterizado histologicamente foi a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Originalmente foi descrita em 1984, porém o aumento da sua incidência somente ocorreu em meados dos anos noventa (LAGUNA-TORRES, et al., 1998; PINTO NETO et al., 2011). O advento da terapia antiretroviral ocasionou um importante impacto na sobrevida dos portadores de HIV a qual possibilitou expressões clínicas renais. Neste contexto inúmeros acometimentos renais surgiram como a nefropatia associada ao HIV, as doenças glomerulares associadas à infecção, a microangiopatia trombótica e associados à hipertensão, à diabetes, ao tabagismo, à co-infecção virais com repercussão renal especialmente o vírus da hepatite B ou C e à lesão tubular influenciadas pelo uso dos fármacos (CABRAL, 2011; HADIGAN et al., 2013).

Sabidamente, a doença renal é um fator que piora o prognóstico da infecção pelo HIV. Sua oportuna detecção e preciso diagnóstico são essenciais para prevenções de futuros acometimentos e para definição do tratamento adequado (ESTRELLA et al., 2010). Pesquisas apontam um aumento na prevalência nesta população e estimam que 17% dos infectados desenvolvem doença renal crônica (WINSTON, 2010; PINTO-NETO et al., 2011). Além disso, calcula-se que 40% dos pacientes com suspeita de nefropatia associada ao HIV apresentem diagnóstico histológico diferente, aplicando o método de biopsia renal para sua diferenciação. A biopsia é frequentemente utilizada como recurso para firmar um correto diagnóstico de lesão renal e orientar a terapêutica, oferecendo maior noção de severidade dos danos no rim. Os valores de creatinina sérica podem ser especialmente difíceis de interpretar, pois apresentam baixa sensibilidade e especificidade, tardando o diagnóstico (MAGRO; VATTIMO, 2007; CABRAL, 2011; BARBOSA et al., 2014).

Diante desta fragilidade há uma busca incessante de avanços tecnológicos no que se refere à lesão renal no HIV. A busca de novos biomarcadores para detecção precoce da disfunção renal nesta população está sendo amplamente estudada com o objetivo de melhorar a prática clínica (MAGRO; VATTIMO, 2007).

O presente estudo foi realizado para a investigação de alterações renais em um grupo de pacientes com diagnóstico de HIV assintomáticos, acompanhados em um ambulatório especializado. Foram investigadas alterações da função renal e endotelial por meio de novos biomarcadores.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIV/Aids

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) é causada por uma disfunção da imunidade celular e humoral resultante da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O HIV é um vírus RNA da subfamília lentivírus dos retrovírus humanos. Seu core apresenta a enzima transcriptase reversa com função de transcrição do RNA viral em DNA que permite integrar-se ao genoma do hospedeiro. Esta integração do provírus é catalizada pela enzima integrase que pode permanecer latente dentro do genoma do hospedeiro ou ativado quando o linfócito *T-helper* exibe provírus integrado, sendo ativado pelas citocinas ou antígenos que é transcrito em proteínas virais. A enzima protease cliva as poliproteínas para montagem do vírion, finalizando o ciclo de vida do HIV (EIRA, 2004; FERREIRA et al., 2010).

2.1.1. Epidemiologia do HIV/Aids

Estima-se que 35,3 milhões de pessoas vivam com HIV no mundo e 1,4 milhão dos prevalentes concentra-se na América Latina (UNAIDS, 2013). No Brasil, calcula-se que 718 mil pessoas são portadores do HIV/aids, das quais 74% (531 mil) foram vinculados aos serviços de saúde (BRASIL, 2013 (a)). Até o ano de 2014 a região Nordeste registrou 14,3% dos casos. O Estado do Ceará obteve 14.732 notificações de casos de aids no Sistema de Informações de Agravos de Notificações (SINAN) e Fortaleza apresenta uma incidência de 26,4 para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2013 (a); CEARÁ, 2013).

2.1.2. Diagnóstico do HIV/Aids

A infecção pelo HIV pode ser diagnosticada pela detecção de anticorpos contra o vírus, por antígenos virais, por RNA/DNA viral e por cultura viral (GÜTLER, 1996). O teste de 4ª geração ou imunoenzimático (ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) é realizado por ensaio de imunoabsorbância por ligações enzimáticas e possibilita a detecção combinada de antígeno p24 e anticorpo específico para o HIV (1 e 2), reduzindo o período da janela imunológica. Se o resultado de ELISA for positivo deve ser confirmado por outro exame como Western Blot, Imunoblot, Imunofluorescência indireta, ou testes moleculares (BRASIL, 2013 (b)).

Outras formas de diagnóstico são por meio dos testes rápidos. São ensaios imunoenzimáticos que conduz resultados em, no máximo, 30 minutos. Usa metodologia de

antígenos virais fixados em um suporte sólido através de dispositivos (ou tiras) de imunocromatografia (ou fluxo lateral), ou imunocromatografia de dupla migração (DPP), ou dispositivos de imunoconcentração e fase sólida. Testes utilizados são: DPP HIV 1/2 - Bio-Manguinhos, HIV Bioeasy – SD, HIV 1/2 ABON – Biopharm, Rapid Check HIV 1/2 – NDI e Imunoblot rápido DPP HIV 1/2 – Bio-Manguinhos (BRASIL, 2009; BRASIL, 2012).

2.1.3. Fase de infecção pelo HIV

A infecção pelo vírus HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: infecção aguda, fase assintomática ou latência clínica, fase sintomática inicial também conhecida como fase precoce e aids. O tempo entre a infecção pelo HIV e o aparecimento de sinais e sintomas, na fase aguda, é de 5 a 30 dias. O período de latência clínica, após a infecção aguda, até o desenvolvimento da imunodeficiência é em torno de seis anos, pois dependerá da estabilização da viremia de acordo com a velocidade da replicação e de depuração viral. Fase sintomática apresenta sinais e sintomas inespecíficos com intensidade variada, processos oportunistas de menor gravidade, porém sem definição ainda para aids. Pode apresentar candidíase oral e a presença de mais de um dos seguintes sinais e sintomas, com duração superior a 1 mês, sem causa identificada: linfadenopatia generalizada, diarreia, febre, astenia sudorese noturna e perda de peso superior a 10%. Há uma elevação da carga viral e a contagem de LT CD4+ já se encontra abaixo de 350 cel/mm^3 . Na aids a fase da imunossupressão está agravada e apresenta infecções oportunistas ocasionadas por microorganismos usualmente não patogênicos, assumindo um caráter de maior gravidade e agressividade. Nesta fase o enfermo, geralmente, apresenta contagem de $\text{CD4} < 200 \text{ cel/mm}^3$ (BRASIL, 2013 (b); SCHUSTER; LISE; HOERLLE, 2013).

Na perspectiva de classificação, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) utiliza de critérios de definição de caso para fins de notificações de aids. Classifica-se um caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Critério Rio de Janeiro/Caracas (1) e Critério CDC (Centers for Disease Control and Prevention) adaptado (2) [Anexo 1] (BRASIL, 2006).

2.1.4. Aids e Disfunção Renal

Uma série de mudanças ocorreram na epidemiologia da aids promovidas pelo surgimento das diversas drogas antivirais (ARV) e pelo expressivo consequente aumento na sobrevivência dos pacientes (ROCHA; TABEGNA, 2012; SOUZA-JR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007). Paralelamente, as sucessivas doenças oportunistas e outras manifestações patológicas passaram a ocorrer nesta população decorrentes 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).

Para Rao (1998) e Silva Junior et al. (2010) a doença renal é uma complicação repetidamente observada, entre os pacientes com aids, podendo ser secundária à isquemia devido a distúrbio hemodinâmico, *sepsis* e, inclusive, ao uso de drogas nefrotóxicas. Algumas pesquisas estimam que a população de pacientes HIV evidencie uma prevalência de 14% para diabetes e 12% a 21% para hipertensão arterial. Estas comorbidades, apesar de designar maior destaque e frequência entre os soropositivos também se tornaram um dos principais fatores de risco para doença renal na população em geral ao apresentar um aumento em 10 vezes no desenvolvimento da doença renal crônica (PINTO-NETO et al., 2011).

Qualquer das infecções oportunistas pode acometer o parênquima renal, como consequência de sua disseminação. O grau de reação intersticial e o dano tubular são variados e depende de fatores diversos como a capacidade da resposta imunológica (SENEY; BURNS; SILVA, 1990; LAGUNA-TORRES et al., 1998).

A infecção pelo HIV está associada a variadas formas de acometimentos renais, sendo possível relacionar de modo simplificado três principais situações: (I) nefropatia do HIV (e demais glomerulopatias associadas); (II) nefrotoxicidade por medicamentos e procedimentos e (III) doença renal crônica ocasionada ou agravada por comorbidades. Essas situações devem ser avaliadas no diagnóstico diferencial de alterações renais nos portadores de HIV, considerando que frequentemente é possível a coexistência de mais de um fator desencadeante (BRASIL, 2013(b)).

No Brasil o Departamento de DTS, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde recomenda uma frequência anual para avaliações simples de função renal e exames de urina. (BRASIL, 2013(b)). Já a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda dar início ao rastreamento da proteinúria em amostras de urina e o cálculo estimado da função renal no momento do diagnóstico da infecção do HIV (GUPTA et al., 2005; PINTO-NETO et al., 2011).

2.2. Acometimento Renal em pacientes HIV positivos

2.2.1. Lesão Renal Aguda

A Lesão renal aguda (LRA) pode ser demarcada pela queda abrupta da função do rim, ou pela elevação da creatinina sérica (S_{Cr}) maior ou igual a 0,3 mg/dl dentro de 48 horas, ou pelo aumento da $S_{Cr} \geq 1,5$ vezes o valor basal conhecido dentro dos setes dias anteriores, ou por apresentar um volume urinário menor que 0,5 ml/kg/h em 6 horas. A LRA pode resultar da compressão do fluxo sanguíneo renal (causas pré-renais), obstrução do trato urinário (causas pós-renais), isquemia renal e infecções ou toxicidade por fármacos (exemplo: cotrimoxazol, sulfadiazina, anfotericina B), sendo um sinal de prognóstico nocivo e de mortalidade relevante entre 25-30% no período de 3 meses. (HAMZAH; POST 2009; FINE et al., 2008).

Alguns estudos demonstraram que a incidência de LRA em pacientes infectados pelo HIV é maior comparada à pacientes soronegativos, na qual esta se expande ao longo do tempo. Na infecção pelo HIV, o risco de gerar uma doença renal crônica (DRC) amplia proporcionalmente à gravidade dos episódios de LRA ocorridos previamente, além de estar relacionada à morbidade e mortalidade. Há uma similaridade na avaliação de LRA em soropositivos e demais pacientes, tendo como causas mais frequentes os pacientes ambulatoriais, a toxicidade por drogas e estados de desidratação que cursam com LRA pré-renal e necrose tubular aguda (WINSTON et al., 2008; WYATT; KLOTMAN, 2013; BRASIL, 2013(b)). Esta semelhança igualmente encontra-se presente nos principais fatores de risco confrontados aos da população em geral que incluem idade, DRC preexistente, doença sistêmica grave ou infecção, exposição a agentes nefrotóxicos, doenças hepáticas, além de baixas contagens de linfócitos CD4+ (WINSTON et al., 2008).

A pesquisa prospectiva observacional de Franceschini et al., 2005, revelou que dos 754 pacientes ambulatoriais com HIV estudados, há uma incidência de LRA de 5,9 casos por 100 pacientes/ano, com pelo menos um episódio em quase 10% dos pacientes. A lesão renal aguda foi definida pelo aumento da creatinina sérica de 0,5 mg/dL para pacientes com valores basais de creatinina inferior a 2,0 mg/dL, 1,0 mg/dL para pacientes com nível basal de 2,0 mg/dL a 4,9 mg/dL, e 1,5 mg/dL para doentes com creatinina de base igual ou maior do que 5,0 mg / dL com permanência por dois ou mais dias. As causas renais intrínsecas tornaram-se a origem mais comum de LRA (46%), sendo que a maioria destes casos se atribuiu à necrose tubular aguda isquêmica ou aos fármacos nefrotóxicos, e em menor grau, à nefropatia por radiocontraste. A LRA pré-renal também foi frequente (38%), sendo atribuída a depleção de volume, a sepse e a doença hepática. As causas desconhecidas e de obstrução (cálculos, cristalúria e hematúria

macroscópica) constituíram os demais casos. No geral, 52% dos eventos associados à LRA foram de infecção de um estado pré-renal ou de necrose tubular aguda isquêmica (FRANCESCHINI et al., 2005). A maioria destas infecções foi definidora de aids, o que demonstra que, mesmo entre pacientes ambulatoriais na era pós-TARV (terapia antiretroviral), as infecções oportunistas ainda são causas comuns de LRA (FRANCESCHINI et al., 2005; KALIM et al., 2008).

Com o advento da TARV ocorreu uma diminuição nas infecções oportunistas e na mortalidade, ocasionando o envelhecimento dessa população arremetida de um aumento de comorbidades não relacionadas à aids. De acordo com a base do banco de dados de Nova York *State Planning and Research Cooperative System* (SPARCS), a incidência de LRA em hospitalizações relacionadas ao HIV em 2003, manteve-se significativamente mais elevada comparada às admissões dos pacientes soronegativos (6% versus 2,7%), e quando foi estabelecido um paralelo entre o ano de 1995 essa relação duplicou (KALIM et al., 2008). Estudos apontam que a incidência de LRA não reduziu após a era TARV, podem variar de 6% a 20% em pacientes hospitalizados, além de estar associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar. (KALIM et al., 2008; LOPES, 2013).

Pesquisas sobre LRA demonstram que os medicamentos habitualmente utilizados para o tratamento de infecções relacionadas ao HIV são causas importantes de lesão renal, incluindo necrose tubular aguda (KALYESUBULA; PERAZELLA, 2011). Um terço dos eventos que ocasionaram necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, cristalúria com a obstrução ou depleção de volume devido a perdas gastrointestinais sintomáticas foram associados a medicamentos, sendo a anfotericina B e o indinavir os mais comumente ofensivos (FRANCESCHINI et al., 2005; KALIM et al., 2008; ROE et al., 2008; WINSTON et al., 2008).

Numa coorte de 2.274 pacientes infectados pelo HIV acompanhados em um hospital de Londres, cerca de 6% dos soropositivos apresentaram pelo menos um episódio de LRA durante o período de estudo (1998 - 2005). Um pouco mais de 50% dos casos ocorreram durante os primeiros 3 meses de tratamento para o HIV. É possível que a LRA tenha sido a origem primária de infecção em alguns destes pacientes (ROE et al., 2008). Fatores frequentes contribuem para o seu aparecimento como o uso de drogas nefrotóxicas, infecções oportunistas e não oportunistas, doença hepática, malignidade e baixo valor de CD4+. Contudo a correlação entre a co-infecção pelo vírus da hepatite C e uso de drogas intravenosas foram associados com o desenvolvimento de IRA após os primeiros 3 meses de tratamento do HIV (ROE et al., 2008; KALIM et al., 2008).

A doença hepática representa 10% dos casos de complicações relacionadas à lesão renal aguda. No Estado de Nova Iorque foi realizada uma pesquisa de análise de dados administrativos com mais de 2 milhões de altas hospitalares, revelando que a co-infecção da doença hepática e do HIV estiveram relacionadas a um aumento de 2,8 vezes nos casos documentados de LRA, apresentando uma mortalidade seis vezes maior (WINSTON et al., 2008).

2.2.2. Doença Renal Crônica

A doença renal crônica é descrita pela redução da função renal por mais de 3 meses, com taxa de filtração glomerular menor que $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, ou agravos renais como a presença de anormalidade anatômicas e proteinúria apresentando ou não diminuição da TFG (FINE et al. 2008). Segundo Hadigan e colaboradores (2013) as medições de proteínas totais e albumina na urina podem ser uma ferramenta importante para detectar a DRC na população infectada pelo HIV, sugerindo sua inclusão na avaliação para a síndrome metabólica e risco cardiovascular.

A elevada excreção de proteína na urina seria um indicador útil para avaliar o dano renal, mensurando quantitativamente a relação proteinúria por creatinina urinária pela coleta da urina (24 horas), ou qualitativamente com a utilização de uma fita reagente com amostra de urina. A função renal pode ser estimada, de forma confiável, a partir da creatinina sérica pelo cálculo do clearance de creatinina, pela TFG através do uso das equações de Cockcroft-Gault, ou da modificação da dieta na doença renal, do inglês *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD), respectivamente. A validação dessas equações não havia sido estabelecida, especialmente na população dos soropositivos. Contudo, estas fórmulas estabelecem maior sensibilidade comparada a creatinina sérica isolada. (WINSTON et al., 2008).

A Doença Renal Crônica afeta, aproximadamente, 26 milhões de pessoas nos Estados Unidos, permanecendo em largo crescimento global, tornando-se um problema de saúde pública (ISLAM et al., 2012; ALVES et al., 2013; PINHO et al., 2015). Na fase final a doença necessita ser tratada por transplante ou diálise, porém ambos apresentam custo elevado para o sistema de saúde. No Brasil, em 2014, somente 112.004 usuários estavam em tratamento dialítico, aquém dos números de países desenvolvidos, levantando a hipótese que mais de 50% dos brasileiros com DRC terminal morre sem usufruir de qualquer tratamento (ISLAM et al., 2012; PINHO et al., 2015; SESSO et al., 2016).

Na contemporaneidade, a DRC tem impacto significativo na evolução clínica de pacientes soropositivos. A introdução da TARV contribuiu para o aumento na sobrevivência dos

doentes em diálise. Segundo os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, existem cerca de 500 pacientes HIV positivos recebendo terapia renal substitutiva (MORENO et al., 2011).

Nos primórdios da epidemia, as principais formas de DRC associada ao HIV foram por HIVAN (nefropatia associada ao HIV) e por imunocomplexo. Com a ampla utilização da TARV, os desafios procedentes da infecção crônica pelo HIV são condições relacionadas com inflamação, envelhecimento crônico, diabetes, doenças cardiovasculares, doença hepática, câncer, doença óssea e renal crônica de diversas etiologias. As doenças renais incluem doenças glomerulares associadas ao HIV, à hipertensão, à diabetes e à lesão tubular devido ao uso de fármacos (HADIGAN et al., 2013).

O envelhecimento da população soropositiva contribui para o aumento da incidência de DRC, cuja TFG, normalmente, reduz com a idade. A TFG menor que 60 mL/min remete a dados epidemiológicos como aumento da frequência de hospitalização, dos eventos cardiovasculares ou da mortalidade, tendo uma prevalência de aproximadamente 50% na população idosa. Outros fatores de risco para DRC em pacientes infectados pelo HIV são as baixas contagens de linfócitos CD4+, a elevada carga viral, e a co-infecção com vírus da hepatite C (HCV). A relevância do reconhecimento da DRC é evidenciada pela forte correlação entre mortalidade e morbidade (WINSTON et al., 2008).

Entre os portadores de HIV, estima-se que a prevalência de doença renal crônica diversifica de 7,2% a 32,6%, de acordo com a composição racial da população em estudo, que pode estar aumentada de modo proporcional à gravidade dos episódios de LRA previamente ocorrida (BRASIL, 2013(b)). A raça negra é um fator de risco importante para DRC, visto que há um aumento na probabilidade de microalbuminúria e proteinúria em pelo menos duas vezes. Este fator mostra ser ainda mais agressivo em negros infectados pelo HIV comparados aos brancos, indicando uma incidência duas vezes maior. Entre os soropositivos que realizam diálise 91% deles são negros (WINSTON et al., 2008). A população de jovens negros e do gênero masculino apresenta risco aumentado em 11 vezes para desenvolverem doença renal crônica quando confrontados aos jovens brancos (MORENO et al., 2011).

A nefropatia associada ao HIV é hoje a terceira causa de doença renal crônica em estágio V entre afro-americanos nos Estados Unidos (MORENO et al., 2011). Um valor estimado para taxa de filtração glomerular menor que 60mL/min foi encontrado em cerca de 3,5% dos pacientes infectados pelo HIV com estágio de 3-5 da DRC. Comumente caracterizam-se por uma proteinúria persistente, apontando uma prevalência de quase 15% para DRC (HAMZAH; POST, 2009).

De acordo com WYATT (2012), se todos os pacientes soropositivos com DRC fossem submetidos à biópsia renal, revelaria que a diabetes e a hipertensão são as principais causas encontradas. Segundo Perinbasekar (1996), especialistas defendiam a ideia do risco ampliado para complicações da biópsia renal em pacientes infectados pelo HIV, sendo esta subutilizada somente para diagnóstico. Contudo, foi demonstrado em inúmeras séries de casos retrospectivos que não há aumento do risco de complicações nestes indivíduos, exceto nos co-infectados com HCV (KAMAR et al., 2014).

Os co-infectados HIV e HCV podem apresentar maior risco para progressão de doença renal (CHENG et al., 1999; KAMAR et al., 2014). Uma pesquisa realizada com 14 pacientes analisou características clínicas e patológicas da doença glomerular associada à co-infecção HIV e HCV, seguidas de biópsias renais. Foram observadas inúmeras manifestações renais incluindo proteinúria nefrótica com ou sem hipercolesterolemia, hematuria, hipertensão e insuficiência renal. A biópsia renal revelou que 79% dos pacientes desenvolveram glomerulonefrite membranoproliferativa e 21% obtiveram glomerulopatia membranosa com características atípicas incluindo glomeruloesclerose segmentar e focal colapsante, proliferação mesangial difusa, depósitos mesangiais e glomerulonefrite endocapilar exsudativa. Os pacientes tiveram um tempo médio de diálise ou morte de aproximadamente seis meses. Também foi relatado que a utilização do interferon alfa não foi benéfica em três pacientes (KAMAR et al., 2014).

2.2.3. Nefropatia do HIV associadas às demais Glomerulopatias

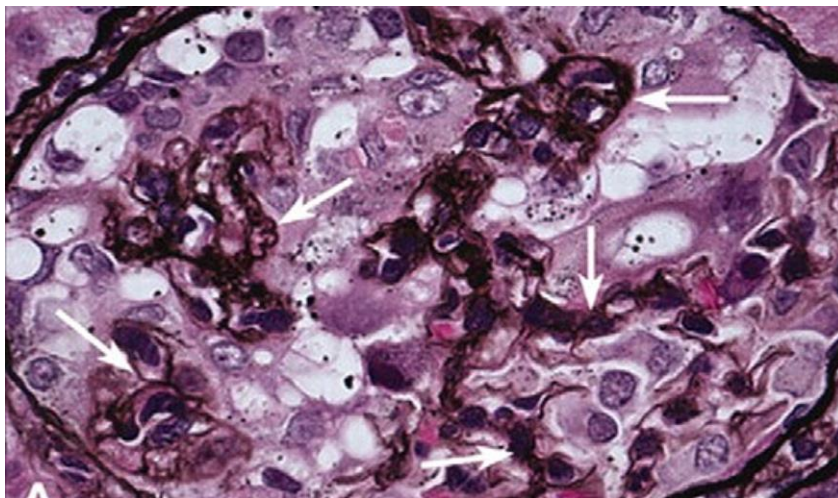
Em 1984 a nefropatia associada ao HIV foi originalmente descrita como uma GESF, tendo apresentação clínica de proteinúria nefrótica e rápido declínio da função renal. Em meados da década de 1990 houve uma progressão em sua incidência. A moderna terapia antiviral trouxe um decréscimo inicial na incidência, embora ao longo dos últimos anos tenha permanecido estável. Em um contexto mais amplo, outros autores, afirmam um crescimento na prevalência da doença renal na população infectada pelo HIV (PINTO-NETO et al., 2011).

A HIVAN é uma forma clássica de acometimento glomerular que pode ocorrer com qualquer nível de linfócitos (LT) - CD4+, sendo relatada inclusive durante a infecção primária pelo vírus. Manifesta-se por proteinúria intensa e hipoalbuminemia, habitualmente sem sinais clínicos de hipertensão arterial ou edema, levando ao diagnóstico tardio. O principal tratamento da HIVAN é o controle da infecção pelo HIV, mediante o uso efetivo da TARV. No entanto, alguns antiretrovirais podem causar alterações agudas ou crônicas da função renal, levando a uma disfunção tubular ou glomerular. Em adição a nefrotoxicidade direta causada por ARV, as

alterações metabólicas relacionadas à terapia antiretroviral podem apresentar impacto potencial sobre a função renal, como, por exemplo, o Tenofovir (TDF) (PUOTI et al., 2009; RAJ et al., 2011; BRASIL, 2013(b)). Recomenda-se avaliar fatores de risco e realizar uma triagem da doença renal com a finalidade de identificar a doença logo no início do diagnóstico para HIV. Os fatores de risco a serem avaliados incluem hipertensão arterial, diabetes, hepatite C, medicamentos potencialmente nefrotóxicos, história familiar de doença renal, raça negra, doenças avançadas por HIV, doenças cardiovasculares, tabagismo e exposição à cocaína (FINE et al., 2008).

Morfologicamente, a HIVAN é caracterizada pelo colapso dos tufo glomerulares, tendo como característica única a hipertrofia proeminente da célula epitelial glomerular, proporcionando a hiperplasia “pseudocrescente”, mostrado na figura 1. Estudos de imunohistoquímica evidenciaram expansão da expressão de marcadores de proliferação de podócitos em conjunto com a queda de regulação de diferenciação, podendo ser detectados através da microscopia eletrônica relacionando a inclusão túbulos-reticulares endoteliais com os elevados níveis plasmáticos de interferon (ATTA, 2010).

Figura 1. Uma biopsia do rim humano.



A biopsia exibiu colapso do tufo capilar, hiperplasia e hipertrofia de podócitos (pseudocrescente). O corte foi corado pela prata que preencheu o espaço e Bowman. As setas apontam os remanescentes do tufo capilar corado. **Fonte:** ATTA, 2010.

Os vírus podem atuar sobre os podócitos seja por infecção direta ou pela liberação de citocinas inflamatórias que interagem com seus receptores (D'AGATI et al., 2011). Os podócitos na HIVAN manifestam desregulação no fenótipo caracterizada pelo aumento da proliferação, apoptose e desdiferenciação (RAJ et al., 2011).

Diversas outras glomerulopatias podem ocorrer em pacientes infectados pelo vírus do HIV, tais como nefropatia por IgA, doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao

HIV, glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite similar ao lúpus, glomerulonefrite membranoproliferativa associada ao vírus da hepatite C, microangiopatia trombótica e formas tradicionais de acometimento glomerular, como as relacionadas ao diabetes e à hipertensão (BRASIL, 2013 (b)).

A nefropatia associada ao HIV também ocorre mais frequentemente em pacientes negros (BRASIL, 2013 (b)). Autores apontaram importantes fatores genéticos do hospedeiro e identificaram a existência de polimorfismos de nucleotídeo no gene APOL1 (no cromossomo 22), que estão fortemente ligados ao aumento do risco de HIVAN bem como da GESF (WYATT et al., 2012).

Segundo o relatório do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS) os negros são responsáveis por 88% dos pacientes com glomeruloesclerose segmentar e focal associada ao HIV (ABBOTT et al., 2001), além de apresentarem maior incidência no desenvolvimento da fase final da doença renal em um histórico familiar (FREEDMAN et al., 1999). Estudos revelam que os pacientes com GESF apresentaram um maior percentual de desenvolvimento da doença renal terminal em parentes de primeiro e segundo grau (24% contra 6%) (REISER et al., 2014).

2.2.4. Microangiopatia trombótica

A microangiopatia trombótica associada ao HIV mostra-se menos comum neste grupo, porém pode se apresentar com lesão renal aguda significativa, ou com DRC devido à recuperação incompleta da lesão aguda (WYATT et al., 2012). Uma grande coorte observacional demonstrou importantes resultados ao sugerir que a microangiopatia trombótica sistêmica é um agravamento raro da infecção pelo HIV na era TARV (BECKER, 2004).

2.2.5. Doença renal associada à imunocomplexos

Ao contrário dos pacientes com HIVAN, a glomerulonefrite mediada por imunocomplexo não apresenta preferência racial e desenvolve-se em quatro padrões de categorias: (i) glomerulonefrite mediada por imunocomplexo; (ii) nefrite por IgA; (iii) mixed sclerotic/ doença inflamatória; e (iv) a doença *lupus-like*. O imunocomplexo com antígenos de HIV foi identificado na circulação e no tecido renal em pacientes soropositivos com nefrite por IgA e com glomerulonefrite por imunocomplexo. Comparados com a HIVAN, foi constatado que a biópsia é necessária para o diagnóstico definitivo dos casos, com uma frequência de 7,75%, na qual o tratamento com TARV reduz o antígeno viral e a formação do imunocomplexo (CABRAL et al., 2011).

Embora a nefropatia por IgA seja rara afeta especialmente homens europeus, infreqüentemente afro-descendente e também é encontrada no contexto da infecção por HIV. Sua evolução clínica apresenta progressão lenta sendo comumente indolor caracterizada por hematúria, proteinúria e insuficiência renal leve (CABRAL et al., 2011; LEMOS, 2012). Um terço dos pacientes entra em remissão clínica após vários anos de biopsia diagnosticada com normalização dos valores de creatinina sérica. Entre os pacientes que realizaram transplantes após um período de 5 anos cerca de 60% destes desenvolvem novamente a doença (CHAUVEAU; DROZ., 1993; ODUM et al., 1994).

Um estudo retrospectivo sugeriu um direcionamento mais agressivo em pacientes com doença renal por imunocomplexo semelhante à glomerulonefrite lúpica. Neste estudo, de 14 pacientes 10 evoluíram para doença renal terminal (DRT) no período de um ano. Ao contrário de outras doenças por imunocomplexo ligadas ao HIV, à doença renal por imunocomplexo *lupus-like* associada ao HIV pode estar relacionada à raça negra (BALOW, 2005).

2.2.6. Nefrotoxicidade por Medicamentos

Os medicamentos nefrotóxicos podem ocasionar lesão renal aguda ou crônica ou distúrbios ácido-base e eletrolíticos. Muitos fármacos utilizados no tratamento de paciente infectados pelo HIV são nefrotóxicos, provocando um possível desenvolvimento de nefropatia, como: indinavir, atazanavir, tenofovir, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprima e aciclovir (FRIELD et al, 2009; WYATT et al., 2014).

Na contemporaneidade o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, a Sociedade Internacional de AIDS – Painel EUA (IAS-EUA) e o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde no Brasil instituem o uso da terapia antiretroviral precocemente em todos os pacientes infectados pelo HIV, independente de contagem de linfócitos T CD4+, aumentando as chances das pessoas vivendo com HIV/aids alcançarem níveis elevados de LT CD4+ acima de 500 cél/mm³ e carga viral indetectável. Esta estratégia reconstitui seu sistema imune, proporcionando uma expectativa de vida semelhante à da população em geral, além do impacto na saúde pública na perspectiva de reduzir a transmissão do HIV (THOMPSON et al., 2012; BARTLETT et al., 2013 (b); BRASIL, 2013 (b)).

Segundo Kirk e colaboradores, 2010, o comprometimento renal a longo prazo advém por distintos mecanismos: acumulações de cristais de drogas ou pedras nos rins por inibidores da protease e disfunção tubular e glomerular por tenofovir. Alguns fatores independentes são preditivos para o desenvolvimento de DRC, como: gênero masculino, idade avançada, carga

viral elevada, o desenvolvimento de aids durante o acompanhamento, pressão alta, diabetes, hepatite C, baixa taxa de filtração glomerular basal e neoplasias sem aids.

2.2.7. Nefropatia intersticial

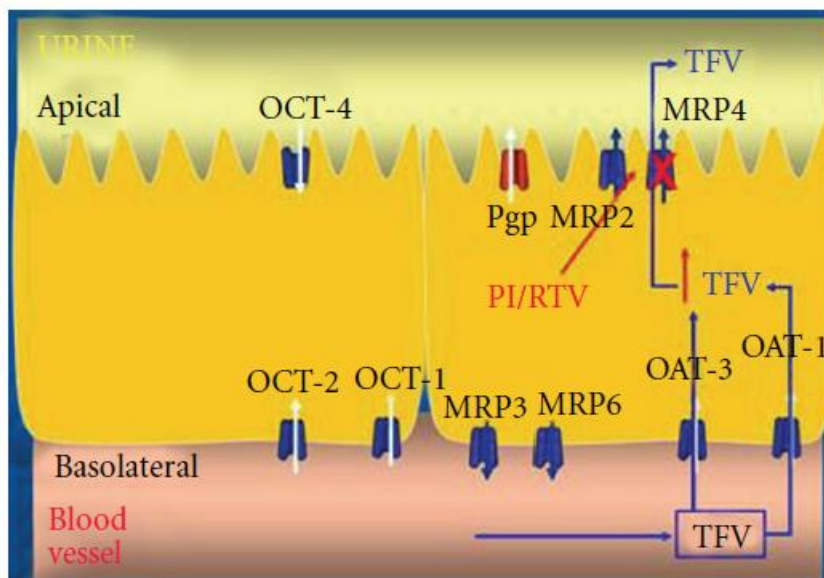
A hipersensibilidade aos fármacos ocasiona diversas nefrites intersticiais agudas (NIA). O tempo de exposição à droga é preponderante para NIA, podendo se desenvolver em alguns dias e apresentar re-exposição em semanas ou vários meses. Caso o paciente apresente uma tolerância prévia a um determinado medicamento não se descarta a possibilidade da causa de nefrite intersticial. Na ocorrência de qualquer insuficiência renal deve-se reforçar atenção e levantar preocupações, mesmo na ausência de indícios clínicos. Afinal, em muitas ocasiões, os aspectos clínicos sugestivos conduzem a diagnósticos errôneos. Infiltrados intersticiais inflamatórios com ou sem eosinófilos intersticiais podem ser visualizados em uma biópsia renal. (FINE et al, 2008). Isto pode ser ilustrado pelo estudo realizado em 32 pacientes com lesão renal aguda, revelando que 44% foram diagnosticados somente por biópsia (BUYSEN et al., 1990).

As causas mais frequentes de NIA por exposição a medicamentos incluem derivados de penicilina, sulfas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, inibidores da bomba de prótons e AINEs. Geralmente pacientes soropositivos fazem a ingestão de múltiplos fármacos aumentando o risco de desenvolver uma NIA, sendo necessário interromper qualquer medicamento causador suspeito. Caso a insuficiência renal permaneça após a descontinuação do medicamento, a biópsia renal seria a escolha de conduta concomitante a introdução de corticosteróides para o tratamento. Em uma pesquisa com pacientes infectados pelo HIV a NIA foi o quarto achado mais comum na biópsia, em primeiro HIVAN, seguido da nefropatia hipertensiva e glomeruloesclerose segmentar e focal (FINE et al., 2008).

O tenofovir é um antiviral conhecido por sua nefrotoxicidade, pertence à classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos, atualmente, compõe a primeira linha de TARV no Brasil. O TDF é eliminado por depuração renal, especialmente por filtração glomerular, de 20% a 30% sendo ativamente transportado para células tubulares proximais renais. A captação ativa de tenofovir ocorre em células epiteliais do túbulo proximal através do transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1) e, em menor grau, OAT3, localizados na porção basolateral da célula e é secretado para o lúmen tubular através da *Multidrug Resistance-Associated Proteins (Proteína de Resistência Multidrogas)* tipo 1 e 4 (MRP-1 e MRP-4) localizadas na porção apical da célula (IZZEDINE et al, 2005; PARAZELLA, 2010; KIERTIBURANAKUL et al., 2011; CANALE, 2014).

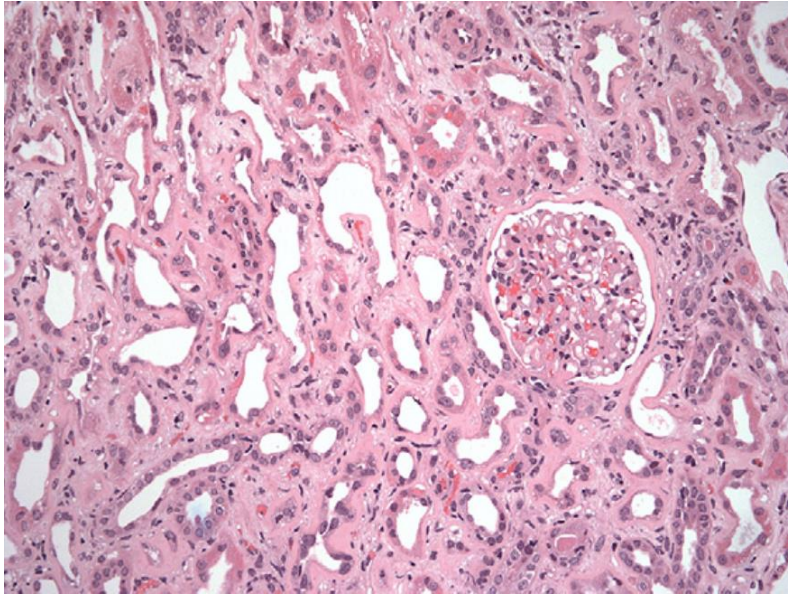
Aproximadamente 70% das publicações de casos de nefrotoxicidade induzidos pelo tenofovir foram potencializados pelo uso simultâneo do inibidor de protease ritonavir (IP/r) (KALYESUBULA; PERAZELLA, 2011). A inibição de MRP-4 pelo IP/r ocasiona um aumento dos níveis intracelulares do TDF estimulando seus efeitos de nefrotoxicidade. O detalhamento pode ser visualizado na figura 2. (RAY et al., 2006; IMAOKO et al., 2007; KALYESUBULA; PERAZELLA, 2011). Uma elevação nos níveis de fármacos intracelulares pode resultar em lesão da célula tubular proximal, visto na figura 3 (JAO; WYATT, 2010).

Figura 2. A inibição de MRP-4 pelo IP/r.



O tenofovir é preponderantemente excretado por meio de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. O fármaco transpõe a célula renal pela membrana vasolateral via transportadores de ânions orgânicos (OAT-1 e OAT-3) e sai através da glicoproteína P e MRP2, e ou MRP4. A inibição do MRP4 pelos IP/r induz o aumento dos níveis intracelulares do tenofovir, o que pode elevar seus efeitos nefrotóxicos. OAT: transportador de ânions orgânicos; MRP: proteína de resistência multidrogas; IP/r: inibidor de protease potencializados pelo ritonavir. **Fonte:** KALYESUBULA; PERAZELLA 2011.

Figura 3. Nefrotoxicidade por tenofovir.



Os túbulos estão assinalados por alterações degenerativas significativas, incluindo ectasia luminal, simplificação e perda de células epiteliais tubulares e desaparecimento da borda em escova. Espessamento das membranas basais dos túbulos: são vistos fibrose intersticial e um glomérulo isolado (HE aumento de 3100x). **Fonte:** JAO; WYATT, 2010.

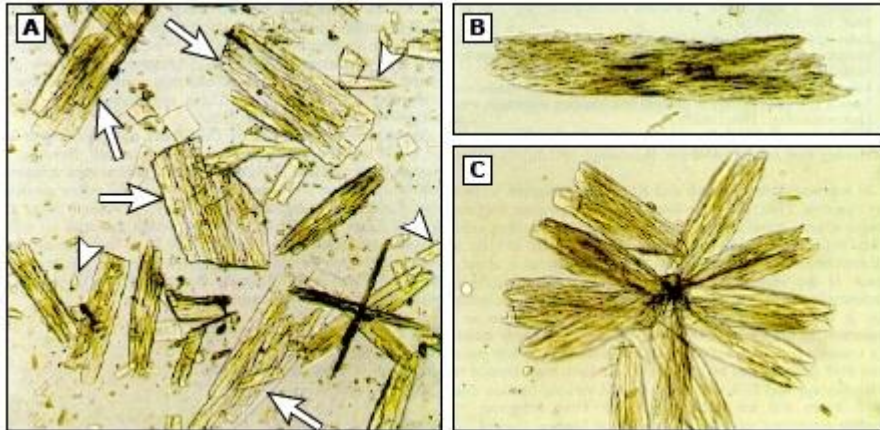
Ensaio clínicos iniciais mostraram que a nefrotoxicidade pelo uso do tenofovir ocorre em baixa frequência. Contudo foram disseminados em inúmeros relatos de casos e estudos observacionais fundamentações sobre o uso do TDF associados à nefrotoxicidade e à forma de LRA, da Síndrome de Fanconi, de osteomalácia e de diabetes insípida (GITMAN et al., 2007; CANALE, 2014). Interromper o uso do tenofovir pode levar a uma recuperação parcial ou completa da função renal, embora o tempo estimado seja entre um mês a dois anos. (JAO; WYATT, 2010). Seu uso deve ser orientado e monitorizado regularmente para avaliar a urinálise e a função renal (BARTLETT et al., 2013 (a)).

O atazanavir e o indinavir são inibidores da protease que podem causar cristalúria e LRA pelo mecanismo de precipitação de cristais. Aos pacientes que utilizam estes medicamentos é necessário incentivar a ingestão de pelo menos 1,5 litros de água por dia (WYATT et al., 2014; PERAZELLA; PALEVSKY; SHERIDAN, 2014).

O indinavir apresenta baixa solubilidade (0,03 mg/ml) a um pH de 6,0, sendo mais solúvel em valores mais baixos de pH (100 mg/mL a pH 3,5) (WYATT et al., 2014; PERAZELLA; PALEVSKY; SHERIDAN, 2014). Uma pesquisa demonstrou que dos 240 pacientes estudados 3% apresentaram nefrolitíase devido a cálculos de indinavir, 8% exibiram sintomas urológicos e 20% dos 142 pacientes que forneceram amostras de urina apontaram

cristais de indinavir (KOPP et al., 1997). Outro estudo expôs que pacientes de pH urinário superior a 6 apresentavam maior tendência a ter cristais de indinavir na urina comparados aos de menor pH (GAGNON et al., 2006). Os cristais de indinavir podem ser observados na figura 4.

Figura 4. Cristais de indinavir.



Os cristais de sulfato de indinavir foram mostrados pela técnica de fotomicrografia de uma preparação a fresco, não corada, de sedimento urinário. (A) Placas retangulares de inúmeros tamanhos contendo cristais em forma de agulha; placas te bordas irregulares ocasionalmente delgadas e com notória delimitação interna em suas maiores formas (setas); pequenos pedaços triangulares reproduzem as extremidades quebradas de agulhas (cabecas de setas). (B) Aglomerado de agulhas de sulfato de indinavir densamente reunidas. (C) Grupos variados de cristais de indinavir estão postos em roseta. **Fonte:** KOPP et al., 1997.

O atazanavir pode induzir à formação de cálculos, embora tenha uma menor frequência de LRA devido à sua relativa insolubilidade urinária (PERAZELLA; PALEVSKY; SHERIDAN, 2014). Inúmeros casos relataram o desenvolvimento de nefrolitíase em pacientes que fizeram uso de atazanavir, principalmente após a revisão da base de dados *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) (NADLER et al., 2003; CHANTACK et al., 2007; COUZIGOU et al., 2007).

Pacientes infectados pelo vírus do HIV corriqueiramente apresentam infecções pelo vírus do herpes, especialmente o herpes simples e varicela-zoster, e para tratamento o aciclovir é o antiviral utilizado. Este medicamento tem efeito colateral bem descrito na literatura, porém muitas vezes subestimado. Ocasiona lesão renal aguda, tendo como mecanismo comum a nefropatia por deposição de cristais. Após sua administração pode ocorrer uma redução da função renal depois de um período de 12-48 horas com aumento rápido de creatina sérica caracterizando uma lesão renal aguda secundária. (FLEISCHER; JOHNSON, 2010). Os pacientes apresentam diversas queixas que perpassam por náuseas a dor em flanco e abdômen, neste momento, certamente induzida pela obstrução do trato urinário (BERNS et al., 1991). A

detecção imediata de lesão renal aguda se faz necessária para prevenir a morbidade (FLEISCHER; JOHNSON, 2010).

O aciclovir apresenta solubilidade relativamente baixa e é rapidamente excretado na urina (PERAZELLA; PALEVSKY; SHERIDAN, 2014). Caso o paciente esteja com depleção de volume à terapia intravenosa (IV) pode ocorrer à deposição de cristais de aciclovir nos túbulos, resultando em focos de inflamação intersticial e obstrução intratubular (SAWYER et al., 1988; BERNS et al., 1991). Em alguns casos o declínio da função renal que é geralmente leve poderá ocasionalmente se agravar com o aumento significativo da creatinina plasmática (KRIEBLE et al., 1993; OBADA et al., 2010).

O aciclovir oral é comumente bem tolerado devido a uma taxa de excreção mais prolongada e raramente ocasiona LRA. No entanto, pode desenvolver quando utilizado em doses excessivas, ou em pacientes com alguma doença renal de base prévia, ou naqueles com grave depleção de volume (ECK et al., 1991; GIUSTINA et al., 1988). Após a descontinuação do aciclovir a recuperação completa ocorre dentro de 4-9 dias. (PERAZELLA; PALEVSKY; SHERIDAN, 2014).

As sulfas são extensivamente usadas no tratamento de infecções oportunistas em pacientes com aids, principalmente, na pneumocistose (sulfametoxazol-trimetoprima) e na toxoplasmose (sulfadiazina) (WYATT; KLOTMAN, 2013). O sulfametoxazol-trimetoprima pode gerar uma nefrite intersticial e ocasionalmente uma necrose tubular aguda (DOMINGO et al., 1995; HEMSTREET et al., 2004). Tanto o sulfametoxazol quanto a sulfadiazina são moderadamente insolúveis em urina ácida (PERAZELLA; PALEVSKY; SHERIDAN, 2014), todavia a precipitação intra-renal das sulfadiazina pode resultar em nefrolitíase (HEIN et al., 1993).

2.3. Novos Biomarcadores Renais

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. Os marcadores tradicionais envolvem uroanálise, medições do volume urinário, medidas de sódio, ureia e creatinina sérica. Já os marcadores biológicos (biomarcadores) abrangem lipídios, proteínas, sinais elétricos, padrões genômicos, determinações de imagens e células presentes na urina (MCCULLOUGH et al., 2013; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; TESCH, 2010).

A elevação dos níveis séricos de creatinina ainda é apontada como a principal estratégia de identificação de comprometimento renal nos dias atuais. Apesar de ser específica é pouco sensível, imprecisa e tardia, pois somente se altera quando já existe uma perda de aproximadamente 50% da função renal. Os indicadores dos métodos clássicos são ainda mais desfavoráveis quando a disfunção renal é concomitante a insuficiência hepática ocasionando diagnósticos e intervenções tardias (MAGRO; VATTIMO, 2007).

Diante desta lacuna pesquisadores enfrentam grandes desafios na busca de biomarcadores sensíveis capazes de detectar precocemente a disfunção renal antes do desenvolvimento de LRA (MCCULLOUGH et al., 2013). Estudos revelaram que entre indivíduos sadios cerca de 70% do proteoma urinário é proveniente do trato urinário e do rim, indicando a urina como uma preciosa fonte de marcadores biológicos para inúmeras doenças renais (KIM; TAM, 2011). Identificar a especificidade para cada porção do néfron deve ser a função de um marcador ideal para diagnosticar doenças renais, além de distinguir as causas de Lesão Renal Aguda e de Lesão Glomerular Aguda. Este deve apresentar uma capacidade para se correlacionar a achados histológicos em biópsias renais, assim como identificar precocemente as causas de lesão renal sem interferências de outras variáveis biológicas, além de prognosticar complicações e estratificação de risco por meio de métodos fáceis, rápidos, não invasivos (coleta de urina) e de baixo custo (MAGRO; VATTIMO, 2007; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; TESCH, 2010).

Os novos biomarcadores 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 (SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; TESCH, 2010).

Na contemporaneidade, novos biomarcadores apresentaram grande utilidade na detecção de doenças renais, destacaram-se: o Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), o Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Interleucina-18 (IL-18), *N*-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), Plasma Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) e Monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1) (BAGSHAW; BELLOMO, 2007; VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2008; DEVARAJAN, 2010; TESCH, 2010; KIM; TAM, 2011; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2012; MCCULLOUGH et al., 2013).

2.3.1. KIM-1 – Biomarcador de Lesão do Túbulo Proximal

A molécula de lesão renal-1 (KIM-1) é uma glicoproteína transmembrana do tipo I que apresenta domínio de mucina e imunoglobulina. É indetectável em tecidos renais saudáveis ou

em urinas sem anormalidades, porém após uma lesão isquêmica ou tóxica são expressos em níveis muito elevados em células desdiferenciadas do epitélio tubular proximal renal nos rins de humanos e de roedores. Pode ser representada como KIM-1 em seres humanos e Kim-1 nos ratos (ICHIMURA et al., 1998; HAN, et al., 2002; CHATURVEDI et al.; 2009, PERES et al., 2013). Esse novo biomarcador surge para desempenhar um papel substancial na abordagem diagnóstica de lesão renal aguda e na fibrose tubular (TIMMERN et al., 2007; CHATURVEDI et al.; 2009).

Pesquisas demonstraram que no túbulo proximal renal pós-isquêmico do rato o Kim-1 ficou marcadamente evidente após 24-48 horas (HAN et al., 2002; PERES et al., 2013). Já nos humanos em sua forma solúvel foi detectada na urina de pacientes com necrose tubular aguda, revelando utilidade na descoberta do diagnóstico precoce da lesão tubular proximal, além de exercer um papel importante na diferenciação da lesão renal (ICHIMURA et al., 1998; HAN et al., 2002; PERES et al., 2013).

Uma pesquisa avaliou a expressão do KIM-1 em seis amostras de biopsias escolhidas de forma aleatórias e colhidas por meio do diagnóstico patológico de necrose tubular aguda. O KIM-1 foi expresso na superfície apical das células do epitélio tubular proximal nas seis amostras após 12 horas, não expressou presença nos glomérulos, tampouco em tecidos renais sem anormalidade derivados de pacientes com carcinoma celular renal. Além disso, demonstrou que a concentração de proteína de KIM-1 urinária foi significativamente mais elevada nas amostras de pacientes com necrose tubular aguda isquêmica comparada as amostras de pacientes com outras formas de lesão renal aguda e crônica. Este estudo aponta o KIM-1 como um marcador bastante específico para lesão tubular proximal, podendo ser utilizado como ferramenta para o início precoce da terapia no curso da doença (HAN et al., 2002).

Em outro estudo foi avaliado a expressão do KIM-1 urinário prospectivamente em uma coorte de 201 pacientes hospitalizados com lesão renal aguda na qual foi associada com resultados clínicos adversos de diálise ou morte em pacientes com LRA, sendo expressivamente encontrado na membrana apical do túbulo proximal. O KIM-1 é um biomarcador extremamente atraente no que se refere à lesão renal, pois não apresenta expressão no rim normal, embora possua expressão aumentada na membrana apical do túbulo proximal, permanecendo na célula epitelial até que esta se recupere completamente (PERES et al., 2013).

Estudos realizaram um comparativo entre grupos de mulheres infectadas pelo HIV e mulheres não-infectadas pelo HIV utilizando marcadores de lesão tubular como o KIM-1 e a IL-18. Mostraram que os biomarcadores renais, IL-18 e KIM-1, estiveram com níveis mais elevados na urina no grupo de mulheres infectadas pelo HIV, além disso, previram uma queda

na TGF longitudinal e um aumento da mortalidade, independente dos fatores de risco da doença renal tradicional e da albuminúria. (SHLIPAK et al., 2012; JOTWANI et al., 2014; PERALTA et al., 2014). Peralta et al. (2014) aponta que níveis mais elevados de KIM-1 foram associados com a duplicação do risco de mortalidade no grupo de mulheres HIV positivas.

2.3.2. MCP-1 - Biomarcador de Lesão Glomerular e Túbulo-intersticial Renal

Estão sendo estudados e utilizados novos biomarcadores renais como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). Esta é uma citocina pertencente à família das quimiocinas inflamatórias da subfamília CC. A MCP-1 é produzida pelas células mensageiras renais e predominantemente por macrófagos e células endoteliais, sendo um potente fator quimiotático para monócitos, desempenhando um papel crítico como mediador inflamatório, podendo exacerbar a resposta inflamatória renal pela indução das citocinas. (HORA et al., 1992; GU, TSENG; ROLLINS, 1999; KIM; TAM, 2011).

Alguns estudos associaram diversas doenças à detecção de MCP-1 em tecidos renais e em amostras de urina, como: nefrite lúpica, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia diabética, nefropatia por IgA e glomerulonefrite crescêntica. Observaram que os pacientes com as referidas nefropatias apresentaram níveis mais elevados de MCP-1 urinário comparados a um grupo de indivíduos saudáveis. Os estudos evidenciaram que o marcador desempenha um importante papel na modulação do processo inflamatório dessas patologias (ROVIN; DOE; TAN, 1996; GRANDALIANO et al., 1997; ZOJA et al., 1997; VIEDT; ORTH, 2002; TESCH, 2008; STANGO et al., 2009).

Pesquisas revelaram que quando há lesão no túbulo-intersticial renal o MCP-1 recruta células de monócitos e macrófagos, estimulando a liberação da histamina pelos basófilos para atuar tanto na fase inicial quanto na progressão da lesão, induzindo a fibrose túbulo-intersticial. Nos pacientes portadores de alterações glomerulares, tais como a síndrome nefrótica córtico-resistente e nefropatia diabética, o MCP-1 mostra ação na deposição da matriz extracelular e na proteinúria destes doentes, induzida pela TGF- β (fator de crescimento transformante beta) tradicionalmente conhecido por sua cooperação na progressão de lesão renal por meio da expansão da matriz extracelular e fibrose tecidual, conduzindo a um rápido desenvolvimento da DRC (VIANNA et al., 2011).

Estudos apontam que entre os diabéticos tipo II há uma elevação dos níveis urinários de MCP-1 comparado com a população em geral, tornando-se progressivo ao estágio mais avançado da nefropatia. Durante a fase de remissão induzida por corticóides nas doenças glomerulares houve redução dos macrófagos e das taxas de MCP-1 urinário. Com relação às

doenças auto-imunes a deficiência de MCP-1 e do seu receptor suaviza a manifestação da enfermidade em modelos animais. No contexto de pacientes com lúpus, sugere-se que o MCP-1 urinário possa ser um biomarcador independente da presença do comprometimento renal ou do uso de imunossupressão (VIANNA et al., 2011).

Foi realizado um estudo prospectivo de coorte observacional em pacientes HIV positivos dependentes de álcool, outras drogas (cocaína e heroína) e co-infectados com HCV para explorar uma possível associação entre níveis inflamatórios de biomarcadores (MCP-1, IL-6 e IL-10) e mortalidade. As avaliações ocorreram a cada 6 meses durante o período máximo de 42 meses. O estudo não demonstrou associação significativa entre os níveis de MCP-1 com a mortalidade, no entanto demonstrou essa associação bastante significativa com a IL-6 (FUSTER et al., 2014). Outra pesquisa buscou determinar a correlação entre a inflamação intra-renal e sistêmica com a doença renal no HIV em quatro grupos distintos. O grupo 1 foi formado por pacientes que estavam sem previsão de iniciar TARV, pois apresentavam $CD4 \geq 350$, o grupo 2 estava prestes a iniciar a TARV, o grupo 3 foi composto por pacientes que haviam iniciado a TARV e o grupo 4 foi constituído por voluntários sadios não infectados pelo HIV. Ao combinar os quatro grupos houve uma correlação significativamente positiva para o MCP-1 urinário, além de demonstrar a existência de uma correlação estatisticamente significativamente negativa entre a TFG e o MCP-1 sérico, sugerindo contribuir em diferentes medidas nefropáticas (TAKASHI et al., 2015).

2.3.3. NGAL - Biomarcador de Lesão Glomerular e Tubular Renal

A Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos (NGAL - *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) é integrante da superfamília das lipocalinas, sendo constitutivamente expressa em mielócitos e neutrófilos (KJELDTSEN et al., 1993). Apresenta-se expressamente elevada em condições inflamatórias nas células epiteliais, células epiteliais pulmonares, colônicas e brônquicas. Da mesma forma está presente nos hepatócitos e células tubulares renais nos quais ambos também realizam a sua secreção. Vale ressaltar que algumas condições patológicas favorecem a sua expressão como neoplasias, anemias, gravidez, lúpus eritematoso sistêmico, doença renal crônica, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (BORREGAARD; COWLAND, 2006; KALOUSEK; RÖSELOVÁ; OTEVRELOVÁ, 2006; RUBINSTEIN; PITASHNY; PUTTERMAN, 2008; CRUZ et al., 2012; MAKRIS et al., 2012).

No que se refere à detecção do dano renal em humanos, os ensaios laboratoriais só iniciaram e ampliaram o seu desenvolvimento após a NGAL ser rapidamente induzida no néfron em resposta à lesão do epitélio tubular renal (SCHMIDT-OTT et al., 2006).

Segundo Helánová (2012) o NGAL é filtrado livremente nos glomérulos, sendo reabsorvido por endocitose no túbulo proximal. Logo quando é detectada na urina boa parte desta produção foi proveniente do néfron distal. Martins e colaboradores (2011) acreditam que a NGAL também pode demonstrar uma boa correlação com o dano renal agudo.

Estudos apontaram que a NGAL rapidamente surgiu de forma elevada no plasma e na urina alcançando variações de 2 a 48 horas, além de ter demonstrado uma forte correlação com a creatinina (DI GRANDE et al., 2009; MUSSAP et al., 2010). Demais pesquisas revelam que em diferentes condições mórbidas há uma baixa especificidade na expressão da NGAL, pois se apresenta de diversas formas moleculares e não existe uma padronização nos imunoenaios disponíveis para sua quantificação no plasma e na urina restringindo a interpretação dos seus resultados (MAKRIS et al., 2012; GAGNEUX-BRUNON et al., 2012). Não obstante, emerge como um biomarcador promissor da lesão renal aguda em várias etiologias e diversas situações como nefropatia por contraste, transplante renal, cirurgia cardíaca, síndrome hemolítico-urêmica e sepse (DI GRANDE et al, 2009; ABASSI et al., 2011).

Alguns autores defendem que os níveis ideais para ponto de corte de NGAL plasmático devem variar entre 150 a 229 ng/mL (HAASE et al., 2009; PRABHU et al., 2010). Quando dosada no soro, torna-se mais específica e sensível confrontada a Proteína C Reativa (PCR) em infecções bacterianas e virais. Ao ser realizado um comparativo entre os valores preditivos positivos e negativos da NGAL, 92 e 96%, respectivamente, partindo de um valor de corte de 155 ng/mL, contrapôs superioridade aos valores preditivos ótimos do PCR para o diagnóstico de infecções bacterianas (XU; PAUKSEN; VENGE, 1995; XU; VENGE, 2000).

Irwin et al. (2012) realizou um comparativo entre as concentrações plasmáticas de NGAL em crianças com infecções bacterianas graves, sem infecção bacteriana confirmada e controle de crianças saudáveis por meio de ensaio imunoenzimático, alcançando medidas de 287, 128 e 62 ng/mL respectivamente ($p < 0,05$). Conjuntamente, confrontaram-se as médias das concentrações plasmáticas em sobreviventes (211 ng/mL) e não-sobreviventes (306 ng/mL) mostrando uma significância estatística ($p = 0,02$).

Um estudo contou com a participação de 908 mulheres infectadas pelo HIV para investigar o aparecimento da doença renal por meio de biomarcadores renais, dentre eles o NGAL. Além disso, avaliou questões relacionadas à mortalidade neste contexto. A pesquisa constatou que NGAL urinário não foi um forte preditor de morte neste grupo, porém foi forte preditor de insuficiência renal aguda. Também demonstrou uma associação entre níveis mais

elevados do NGAL na urina e no soro com a progressão da doença renal crônica (PERALTA et al., 2014).

2.4. Biomarcadores Endoteliais

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, desencadeando um aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias primárias responsáveis pela expressão de moléculas de adesão leucocitária, pela molécula de adesão intercelular, ampliando os níveis dos biomarcadores de disfunção endoteliais como ICAM (CRUVINEL et al., 2010; GOMES et al., 2010).

Na infecção pelo HIV a inflamação crônica e lesão no endotélio resultam do efeito citopático direto do vírus ou do estresse oxidativo ocasionado pela TARV. A inflamação crônica, a dislipidemia e a resistência a insulina contribuem para o dano endotelial que por sua vez provocam alterações ateroscleróticas nas artérias (MILLER, 2010). Verkauskiene e colaboradores (2006) realizaram um estudo na França com 130 crianças infectadas pelo HIV. A pesquisa demonstrou uma disfunção endotelial vascular medida por biomarcadores, uma rigidez da parede arterial e uma maior espessura íntima-média da artéria carótida propondo um maior risco cardiovascular nestas crianças. Altos níveis de ICAM, um biomarcador de disfunção endotelial, foram encontrados em crianças infectadas com HIV comparadas ao grupo controle.

2.4.1. ICAM - Biomarcador de Lesão Endotelial

As Moléculas de Adesão Intercelulares (Intercellular Adhesion Molecules – ICAMs) pertencem à superfamília das imunoglobulinas e funcionam como sítios de ligação para as moléculas integrinas beta-2 de leucócitos. São glicoproteínas transmembrana estruturalmente relacionadas entre si, expressam significativa participação na migração de células inflamatórias ligadas aos leucócitos para os tecidos inflamados, recrutando e retraindo células pró-inflamatórias (ALMENAR-QUERALT et al., 1995; HUBBARD; ROTHLEIN, 2000; MURO et al. 2005 (b); ALVES et al., 2010). Além disso, exerce um importante papel na migração dos leucócitos em glomerulonefrites e na adesão de linfócitos T e macrófagos ao endotélio, através

da ligação do antígeno-1 associado a função de linfócitos (LFA-1). (MAI; HILGERS; GEIGER, 1996; LAGRANHA et al.; 2007).

Dentre as moléculas de adesão a ICAM-1 é a mais estudada, pois está extensivamente distribuída nos tecidos humanos, embora se apresente em maior magnitude nos tecidos endoteliais vasculares (ALMENAR-QUERALT et al., 1995; SCHOLZ et al., 1996; MOJCIK; SHEVACH, 1997; HUBBARD; ROTHLEIN, 2000; KONING; SCHIFFELERS; STORM, 2002; MURO et al., 2003; MURO; MUZYKANTOV, 2005). Sua liberação também pode ocorrer na forma solúvel, podendo ser mensurada no plasma para investigar a intensidade da inflamação tecidual. Em condições inflamatórias há um aumento do ICAM-1 nas primeiras 24 horas, uma vez induzida permanece exposta na superfície celular por 48 horas ou mais (KONING; SCHIFFELERS; STORM, 2002; MURO; MUZYKANTOV, 2005, ALVES et al., 2010).

Na lesão renal aguda ocorre o aumento do ICAM-1 pela indução de citocinas pós-inflamatórias como a interleucina-1- β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Sua ativação ocorre relativamente precoce na fisiopatologia da lesão, destacada pela suavização do dano renal quando é realizada uma administração precoce de anticorpos anti-ICAM-1, porém a administração tardia não tenha demonstrado efeito protetor (KELLY et al., 1994; 1996; TAKADA et al., 1997).

Vários estudos relatam notórias alterações na expressão de ICAM-1 nas doenças inflamatórias renais, como nefrites intersticiais, nefrite lúpica, glomeruloesclerose primário e rejeição de aloenxertos renais. Ademais, a introdução de anticorpos in vivo monoclonais anti-ICAM-1 ou anti-LFA-1 tem um efeito protetor na lesão renal aguda in vitro (MAI; HILGERS; GEIGER, 1996).

No campo do HIV, estudos buscaram investigar a intensidade de inflamação tecidual por meio do ICAM-1, comparando grupos de pacientes soropositivos com a população em geral e relevaram que os níveis mais elevados de ICAM-1 estiveram presentes nos pacientes soropositivos, principalmente naqueles que não haviam iniciado a TARV (PUPPO et al., 1993; SEIGNEUR et al., 1997; AUKRUST et al., 2000). Para avaliar o impacto da TARV sobre a função endotelial, Donati e colaboradores (2003) mediram as concentrações plasmáticas de ICAM-1 e P-selectina em 120 pacientes HIV-positivos (60 com TARV e 60 sem TARV). Sendo demonstrado que as concentrações de P-selectina foram significativamente mais elevadas em pacientes com TARV, ao passo que o ICAM-1 não diferiu significativamente. Além disso,

sugeriu que TARV pode induzir uma ativação da função endotelial direta e indiretamente através de alterações lipídicas.

2.4.2. SYNDECAN - Biomarcador de Lesão de Glicocálice

Existem quatro diferentes tipos de syndecan (1 a 4), cada qual é composto por dois domínios extracelular e citoplasmático com uma região transmembrana. O domínio extracelular inúmeras vezes é substituído por cadeias de sulfato de heparano que é um carboidrato vital, responsável pela interação com fatores solúveis, colaborando na habilidade de interagir com seu microambiente. Geralmente cooperam com outros receptores, funcionando como um co-receptor. Apresentam uma interação especial com as integrinas. Em tecidos humanos adultos é encontrado principalmente em células epiteliais e plasmócitos (BERNFELD; HINKES; GALLO, 1993; CAREY, 1997; ESKO; SELLECK, 2002; DEEPA et al., 2004; LAMBAERTS; WILCOX-ADELMAN; ZIMMERMANN, 2009; MULTHAUPT et al., 2009; XIAN; GOPAL; COUCHMAN, 2010).

O syndecan-1 é um dos principais componentes do glicocálice endotelial, um arcabouço de relevância hidrodinâmica evidenciada *in vivo* em capilares, arteríolas e vênulas (SAVERY et al., 2013). Sua liberação do glicocálice é estimulada *in vitro* por fatores pró-inflamatórios, porém sob condições inflamatórias é impulsionada *in vivo* (BARTLETT; HAYASHIDA; PARK, 2007).

O syndecan-1 é o mais relevante receptor na superfície dos hepatócitos para adesão do vírus da hepatite C. Seus níveis séricos podem ser usados como preditores de fibrose hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (ZVIBEL et al., 2009; SHI; JIANG; LUO, 2013).

O syndecan-1 está implicado na elevação da translocação bacteriana por meio da barreira epitelial intestinal nos pacientes infectados pelo vírus do HIV, auxiliando na ativação crônica do sistema imune. A contagem de células T CD4+ está inversamente correlacionada à expressão de syndecan-1 e à translocação microbiana (SMITH et al., 2010).

3. JUSTIFICATIVA

Frente ao exposto, justifica-se a realização desse estudo uma vez que o reconhecimento, diagnóstico precoce da infecção, formas de apresentação na nefropatia do HIV e medidas para retardar a progressão da doença renal têm impacto importante na sobrevivência desses pacientes. Com base nessa afirmativa surgiu o interesse em realizar um estudo com os pacientes portadores de HIV/Aids acompanhados em um Serviço de Assistência Especializada (SAE). Este SAE atua há quatro anos dentro de uma Unidade de Atenção Primária a Saúde na cidade de Fortaleza, Ceará, realizando um atendimento compartilhado entre atenção primária e especializada. A escolha surgiu pela possibilidade de uma amostra mais homogênea, já que o Ministério da Saúde estabelece critérios para realização do manejo e acompanhamento da infecção pelo HIV na atenção primária. De acordo com o manejo clínico os pacientes devem ser assintomáticos, estáveis e com menor grau de severidade da doença, cuja utilização de uma estratificação de risco é uma condição para sua permanência no serviço.

Segundo os fatos apresentados se faz necessário o aprofundamento sobre possíveis alterações da função renal, endotelial e do glicocálice neste grupo de soropositivo, por meio de novos biomarcadores.

4. PERGUNTA DE PARTIDA

Quais as associações envolvidas na função renal e no dano endotelial em pacientes com HIV estáveis, assintomáticos e de diagnóstico recente?

5. HIPÓTESES

1. A lesão renal é uma complicação frequente no HIV.
2. O dano endotelial renal contribui para a lesão renal no HIV.
3. O dano do glicocálice contribui para a lesão renal no HIV.
4. O dano tubular contribui para a lesão renal no HIV.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo Geral

Investigar a presença de lesão renal em um grupo de pacientes HIV assintomáticos, e estabelecer sua relação com a ocorrência de lesão endotelial e do glicocálice endotelial.

6.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a relação entre marcadores tradicionais de função renal e biomarcadores precoces em pacientes portadores de HIV assintomáticos.
- Avaliar biomarcadores precoces de função renal nos pacientes em uso de Tenofovir e Zidovudina.
- Investigar a correlação do tempo de tratamento com a função renal em pacientes sem terapia antiretroviral e com terapia antiretroviral.
- Investigar a associação entre biomarcadores endoteliais e renais nos pacientes com HIV.
- Avaliar a correlação do tempo de tratamento com biomarcadores endoteliais e de glicocálice.

METODOLOGIA

7. MATERIAIS E MÉTODOS

7.1. Tipo de estudo

Foi realizado estudo transversal com pacientes portadores de HIV para a avaliação da função renal e endotelial.

7.2. Comitê de ética

O protocolo desse 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.

7.3. Caracterização do local do estudo

Foram estudados pacientes com diagnóstico confirmado de HIV acompanhados no ambulatório do Serviço de Assistência Especializada Anastácio Magalhães (SAE-AM) do Sistema Municipal de Saúde de Fortaleza, capital do Estado do Ceará, Nordeste brasileiro, pelo período de outubro de 2014 a abril de 2015.

7.4. Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os sexos.
- Idade entre 18 e 65 anos.
- Diagnóstico confirmado de HIV, porém assintomáticos, estáveis e com menor grau de gravidade da doença.
- Pacientes sem uso de TARV, porém assintomáticos, estáveis e com menor grau de gravidade da doença.
- Paciente em uso da primeira linha de terapia (tefonofir, lamivudina, efavirenz/zidovudina, lamivudina, efavirenz)
- Assinatura do termo de consentimento informado após esclarecimento adequado em relação aos testes de função renal a serem realizados.

7.5. Critérios de exclusão

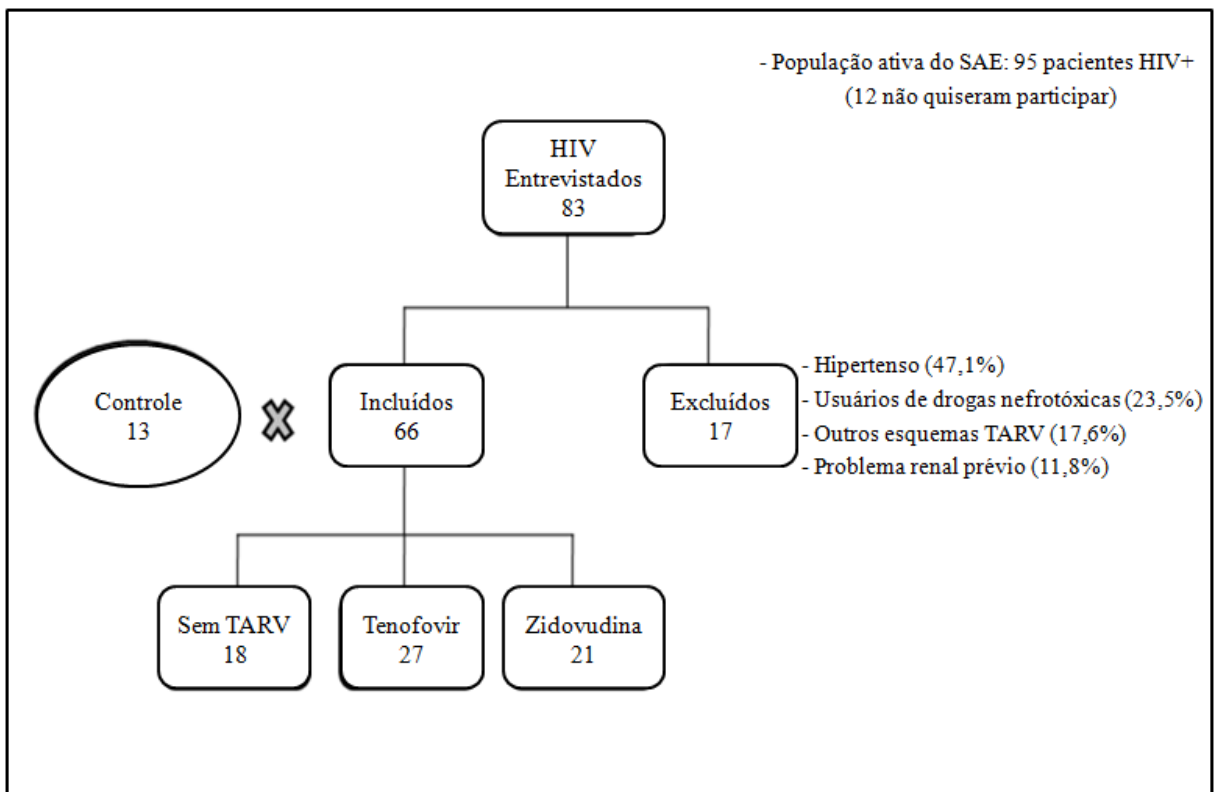
- Pacientes com diagnóstico de diabetes melito tipo 1 e tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, nefrolitíase, doença renal crônica prévia, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses.

- Pacientes HIV positivos com co-infecções.
- Pacientes em uso de outras linhas de terapia.
- Uso de drogas nefrotóxicas, exceto aquelas usadas na TARV.

7.6. População do estudo

Dos 95 pacientes ativos com diagnóstico de HIV acompanhados no referido ambulatório, 83 foram entrevistados, sendo que 17 foram excluídos de acordo com os critérios já citados. Ao todo 66 pacientes foram incluídos de acordo com os critérios da pesquisa. Após esclarecimento adequado a respeito dos objetivos do estudo, os pacientes foram submetidos a uma anamnese e exame físico completo no primeiro contato em caráter ambulatorial. Em seguida foi agendada para cada paciente outra consulta para realização das provas de função renal. Os pacientes foram orientados para um jejum absoluto de 12 horas na noite que antecedeu a realização dos exames. O grupo de estudo foi comparado com um grupo controle histórico constituído de 13 indivíduos sadios voluntários, com faixa etária semelhante à dos pacientes do estudo. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Figura 5. População de estudo.



Fonte: Elaboração própria.

7.6.1. Definição de grupos

A população estudada foi subdividida em três grupos:

Grupo 1: portadores de HIV que nunca receberam terapia antiretroviral;

Grupo 2: portadores de HIV que utilizaram como esquema de tratamento o tenofovir / lamivudina / efavirenz;

Grupo 3: portadores de HIV que utilizaram como esquema de tratamento a zidovudina / lamivudina / efavirenz.

7.7. Coleta do material biológico

Após o diagnóstico, 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°C . A urina foi coletada em frasco coletor estéril e processada conforme feito com as amostras de soro. Os pacientes estavam com pelo menos 12 horas de jejum antes da coleta do material.

7.8. Parâmetros estudados

7.8.1. Características clínicas:

- a) **Identificação:** idade, sexo, raça, escolaridade, naturalidade.
- b) **Tempo de tratamento:** período que iniciou a TARV até o momento da coleta.
- c) **Exame físico:** pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, peso, estatura, índice de massa corporal (IMC).

7.8.2. Avaliação laboratorial geral: glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio (S_{Na^+}), potássio (S_{K^+}), albumina, triglicerídeos e colesterol total.

7.9. Avaliação da função renal

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

A função tubular renal foi avaliada através da fração de excreção urinária do eletrólito: sódio (FE_{Na^+}).

Outros parâmetros avaliados da função renal foram: pH urinário (U_{pH}), osmolalidade urinária (U_{osm}), pressão osmótica plasmática ($Posm$), relação de proteína por creatinina ($U_{P/Cr}$), albumina por creatinina urinária ($U_{A/Cr}$), glicose urinária ($u_{Glicose}$) e uréia sérica ($sUreia$).

a) Taxa de filtração glomerular estimada (eTFG):

- Equação do MDRD:

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

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).

b) Fração de excreção urinária dos eletrólitos:

$$- \text{FE (\%)} = \frac{(\text{EU} \times \text{Scr}) \times 100}{(\text{Ucr} \times \text{ES})}$$

- **EU**=eletrólito urinário
- **ES**=eletrólito sérico
- **Ucr**=creatinina urinária
- **Scr**= creatinina sérica

7.9.1. Parâmetros de disfunção renal

- Taxa de filtração glomerular abaixo de 60mL/min/1.73m²;
- Fração de excreção de sódio > 1,6%;
- Fração de excreção de potássio > 15%;
- Proteinúria > 150mg/g-Creatinina;
- Microalbuminúria > 30mg/g-Creatinina;

7.10. Métodos analíticos

Medições clínicas e bioquímicas:

- **Análise bioquímica:** Foi realizada em amostras de soro e de urina utilizando um analisador automático de rotina (Cobas C111, Roche®).
- **Creatinina plasmática e urinária:** Determinada pelo método colorimétrico, ácido pícrico, de Taussky e Bonsness (Labtest®). Os resultados foram expressos em mg/dL.
- **Proteína-C reativa (PCR) e albuminúria:** Determinados pelo método de imunoturbidimetria automatizado (Cobas C 111, Roche®).
- **Sódio, Potássio cloreto (Na⁺, K⁺) plasmático e urinário:** Quantificados pela utilização do eletrodo íon seletivo (9180, Electrolyte Analyzer, Roche®). Os resultados foram expressos em mEq/L.
- **Osmolalidade urinária:** Determinada em um osmómetro de pressão de vapor (Wescor, Utah, EUA). Os resultados foram expressos em mOsm/kg.
- **Uréia plasmática:** Determinada pelo método de uricase colorimétrico (Labtest®). Os resultados foram expressos em mg/dL.
- **Albumina urinária:** Determinada pela reação do verde de bromocresol (labtest®). Os resultados foram expressos em g/dL.
- **Glicose:** Determinada pelo método colorimétrico glicose oxidase (Labtest®). Os resultados foram expressos em mg/dL.
- **Carga Viral:** Determinada pelo método PCR em tempo real (Kit Abobott®). Os resultados foram expressos em cópias/ml.
- **Contagem de CD4/CD8:** Determinada pelo método de Citometria Fluxo (Kit BD Trocount®). Os resultados foram expressos em células/mm³.

7.11. Quantificação de novos biomarcadores:

Para a quantificação dos biomarcadores renais e endoteliais 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, é adicionado na placa e se liga ao biomarcador imobilizado. Nas próximas etapas, são adicionados o substrato e a solução de parada que irão determinar a cor desenvolvida após a reação enzimática. A alteração de cor é monitorada visualmente por meio de espectrofotômetro que determina a relação entre a intensidade da cor e a quantidade do biomarcador analisado na amostra.

7.11.1. Quantificação de novos biomarcadores renais:

O NGAL urinário (uNGAL) e NGAL sérico (sNGAL) foram determinados usando o Kit ELISA (DuoSet DY1757; R & D Systems Inc) e expressos respectivamente em ng/mg-Cr e ng/mL.

O MCP-1 urinário (uMCP-1) foi determinado pela utilização do Kit ELISA (DuoSet DY279-05; R & D Systems Inc) e expresso em pg/mg-Cr.

O KIM-1 urinário (uKIM-1) foi quantificado pelo o kit de ELISA de pronto-para-uso (Enzo Life Sciences, Inc) e expresso em ng/mg-Cr.

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

7.11.2. Quantificação de novos biomarcadores endoteliais e de glicocálice:

O ICAM-1 sérico foi quantificado em alíquotas específicas pelo Kit ELISA (ab47349, Abcam Cambridge, MA, EUA) e expresso em ng/mL.

Os níveis séricos de Syndecan-1 foram medidos pelo Kit ELISA (ab47352; Abcam, Cambridge, MA, EUA) e expresso em ng/mL.

Todos os ensaios foram realizados de acordo com as instruções do fabricante. Cada uma das amostras e padrões foram testadas em duplicata.

7.12. Análise estatística

Os dados obtidos dos pacientes foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel 2007. Foram realizadas análises dos dados clínicos e laboratoriais por meio dos programas SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) para investigação dos fatores associados às alterações renais e endoteliais encontradas. Os resultados foram expressos em tabelas e médias (média \pm desvio padrão) no caso de variáveis quantitativas. Variáveis qualitativas foram expressas por contagens de frequência (percentagens). Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas na condição de normalidade dos dados foram comparadas com a análise unidirecional de variância pelo teste t-Student e pelo teste de Tukey, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Coeficientes de correlação de Pearson (r) foram utilizados para determinar correlações ajustadas entre as variáveis analisadas. Todos os testes foram bilaterais e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1. Características dos pacientes

Dos 83 pacientes, 17 foram excluídos, 8 (47,1%) apresentavam hipertensão arterial, 4 (23,5%) utilizavam drogas nefrotóxicas (coína e crack), 3 (17,6%) usavam inibidores de protease (ritonavir) e 2 (11,8%) apresentavam doença renal prévia. No total, 66 pacientes HIV positivos foram incluídos neste estudo. A média de idade foi de $33,4 \pm 8,9$ anos e 51 (77,3%) pacientes eram do sexo masculino. A variação da idade diversificou entre 20 a 60 anos.

Quanto à classificação das etnias a população estudada se constituía em sua maioria por 38 (57,58%) pacientes pardos, seguidas de 25 (37,88%) brancos e 3 (4,54%) negros. Todos os pacientes pesquisados residiam na capital, embora a procedência de suas naturalidades fosse distinta. A cidade de Fortaleza como localidade de nascimento foi proveniente de 38 (57,58%) pacientes, 26 (39,39%) de cidades do interior do estado e apenas 2 (3,03%) de outro estado (São Luis do Maranhão). Com relação à escolaridade 26 (39,39%) pessoas concluíram o ensino médio, 12 (18,18%) com superior completo, 12 (18,18%) com superior incompleto, 7 (10,61%) com ensino fundamental incompleto, 4 (6,06%) com ensino médio incompleto, 4 (6,06%) com ensino fundamental completo e 1 (1,52%) analfabeto.

Nos grupos de pacientes com HIV, 18 (27,3%) nunca receberam TARV, 27 (40,9%) receberam tenofovir e 21 (31,8%) receberam zidovudina (AZT). As características dos pacientes, de acordo com o uso da terapia antiretroviral comparado com controle, são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Características e dados laboratoriais gerais de pacientes infectados pelo HIV, sem e com o uso da terapia antiretroviral comparados ao grupo controle.

	Controle (n=13)	Sem TARV (n=18)	TARV/Tenofovir (n=27)	TARV/Zidovudina (n=21)	P valor
Idade	29±5	32±8	33±8	35±10	0,261
Gênero masculino	7(12)	11(19)	21(36,7)	19(33,3)	0,062
Tempo tratamento (meses)	-	-	14±7,5	23±7,8	<0,0001
Contagem CD4 (cells/mm ³)	-	616±339	576±265	474±218	0,243
Carga Viral					<0,0001
<100	-	1(2,3)	23(53,5)	19(44,2)	
100 a 5000	-	7(70)	3(30)	0	
5001 a 10000	-	1(100)	0	0	
>10000	-	9(75)	1(8,3)	2(16,7)	
IMC (Kg/m ²)	22,5±1,7	25,2±4,1	24,5±2,3	23,3±3,7	0,077

<i>Pressão sanguínea</i>					
PA sistólica (mm Hg)	109,2±11,1	112,2±9,4	113,7±11,5	110,9±10	0,618
PA diastólica (mm Hg)	71,5±8	77,2±10,7	78,5±7,7	74,7±6	0,070
Glicose (mg/dL)	84,2±8	80,7±8,1	75,6±10*	81±9,2	0,04
Triglicéridos (mg/dL)	89,6±28	109,5±63	118,6±57	141±72	0,109
Colesterol Total (mg/dL)	167±34	164±45	182±47	182±42	0,422

Os dados são apresentados como a média \pm desvio padrão, ou como um número absoluto de percentagem entre parênteses. IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial. * Em comparação com o grupo controle. Significativa $p < 0,05$.

Não houve diferença significativa entre a idade, sexo, índice de massa corporal e pressão arterial nos grupos. Pacientes com HIV que receberam zidovudina como terapia do HIV tinham mais tempo de tratamento ($23 \pm 7,8$ vs $14 \pm 7,5$, $p < 0,0001$) do que pacientes em uso de tenofovir. A maioria dos pacientes em TARV (87,5%) tinham carga viral indetectável (< 100) e apenas 6 doentes em TARV (9,1%) tinham carga viral elevada (> 10000). Somente três pacientes (4%) tinham níveis mais elevados de colesterol total (> 240 mg / dL) e 10 pacientes (15%) tiveram triglicéridos superiores a 200 mg / dL.

8.2. Biomarcadores tradicionais de disfunção renal

Níveis séricos de uréia, creatinina e eTFG foram semelhantes entre os grupos. A osmolaridade urinária e U/Posm foram significativamente menores nos pacientes HIV, quando comparado ao controle, sugerindo déficit de concentração urinária. Fração de excreção de sódio foi significativamente maior nos que receberam terapia antiretroviral com zidovudina, sinalizando para a disfunção tubular proximal (Tabela 1). Além disso, a proteína urinária / creatinina (uPCR) foi maior nos pacientes HIV quando comparados aos controles por meio do teste t de Student ($72,3 \pm 51,7$ vs 44 ± 22 mg / g-Cr, $p = 0,018$). Nenhum paciente HIV tinha a taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL / min / 1,73 m² e apenas dois pacientes (3%) tiveram microalbuminúria (taxa de excreção de albumina superior a 30 mg / g-Cr) (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros renais de pacientes infectados pelo HIV, de acordo com o uso da terapia antiretroviral e em comparação com o grupo controle.

	Controle (n=13)	Sem TARV (n=18)	TARV/Tenofovir (n=27)	TARV/Zidovudina (n=21)	P valor
Parâmetros Renais					
UpH	5,7±0,2	5,7±0,4	5,7±4,7	5,8±4,1	0,703
Uosm(mOsm/Kg)	962±155	720±198*	762±250	734±243*	<0,05
Uosm/Posm	3,4±0,7	2,4±0,7*	2,6±0,8*	2,5±0,9*	<0,05
S _{Na} (mEq/L)	138±3	140±2,5	139±1,8	138±1,3	0,239
S _K (mEq/L)	4,2±0,3	4,4±0,5	4,2±0,4	4,3±0,3	0,723
FE _{Na} (%)	0,46±0,25	0,58±0,27	0,55±0,28	0,74±0,35*	0,045
U _{Glicose} (mg/dL)	5,9±2,6	5,0±3,1	4,6±2,7	4,5±1,6	0,424
S _{Creatinina} (mg/dL)	0,57±0,2	0,60±0,13	0,63±0,2	0,63±0,14	0,704
S _{Ureia} (mg/dL)	24,7±5,3	25±6,2	23±7,6	24,5±6	0,741
eTFG (mL/min/1.73 ²)	166±67	140±32	140±41	138±36	0,274
U _{P/Cr} (mg/g-Cr)	51,7±22	53,5±26	77,5±46	58,4±27,5	0,085
U _{A/Cr} (mg/g-Cr)	3,5±2,6	6,9±12,2	5,2±5,7	2,3±1,8	0,506

Os dados são apresentados como a média ± desvio padrão, ou como um número absoluto de percentagem entre parênteses. TARV, terapia antiretroviral; UpH, pH urinário; Uosm, osmolaridade urinária, após 12 h de água e da privação alimentar; Posm, da pressão osmótica plasmática; U_{Glicose}, glicose urinária; S_{Creatinina}, creatinina sérica; S_{Ureia}, ureia sérica; eTFG, estimado pela Equação do MDRD; S_{Na}, S_K, sódio e potássio séricos; FE_{Na}, fração de excreção de sódio; U_{P/Cr}, relação de proteína/creatinina; U_{A/Cr}, relação de albumina/creatinina urinária. * Em comparação com o grupo controle. Significativa p <0,05.

8.3. Biomarcadores precoces de disfunção renal

O MCP-1 urinário foi significativamente maior entre os pacientes com HIV, e os maiores valores foram encontrados naqueles sem terapia antiretroviral e com uma média de carga viral elevada, sugerindo um possível benefício da terapia antiretroviral para proteger contra danos glomerulares. O NGAL urinário também foi maior entre os pacientes com HIV e sem o uso da terapia antiretroviral, porém só apresentou uma tendência à significância (p = 0,07), como mostra a Tabela 3. Em relação aos níveis de NGAL sérico (sNGAL), não foi observado diferença significativa entre os grupos (p = 0,417).

Avaliando a associação de uNGAL com outros parâmetros renais em todos os pacientes com HIV foi observado uma correlação positiva entre U_{P/CR} (r = 0,378, p = 0,003), uMCP-1 (r = 0,476, p <0,001).

Tabela 3. Novos biomarcadores de disfunção renal e dano endotelial em pacientes infectados pelo HIV, de acordo com o uso da terapia antiretroviral e comparação com o grupo controle.

	Controle (n=13)	Sem terapia (n=18)	Terapia/Tenofovir (n=27)	Terapia/Zidovudine (n=21)	P valor
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	24,7±13,8	114,8±104*	69,8±40	89,3±69	<0,05
uNGAL (ng/mg-Cr)	3,6±2,5	6,7±6,6	3,3±2,7	4,3±3,9	0,075
sNGAL (ng/mL)	102,4±28,8	103,5±24,9	117,6±32,5	114±41,2	0,417
uKIM-1 (ng/mg-Cr)	0,70±0,2	-	1,25±0,6	-	<0,001
Biomarcador Endotelial					
ICAM-1 (ng/mL)	668,7±162	806,7±447	806,5±598	716,1±334	0,757
Biomarcador Glicocálix					
Syndecan-1 (ng/mL)	36,5±14,3	61,8±19,9	74,2±27,9*	76,7±24,8*	<0,001

Os dados são apresentados como a média ± desvio padrão, ou como um número absoluto de porcentagem entre parênteses. * P <0,05 comparado com o grupo controle

8.4. Níveis de KIM-1 Urinário (uKIM-1) em doentes infectados pelo HIV usando Tenofovir.

Para avaliar o dano túbulo proximal por tenofovir, os níveis de uKIM-1 foram quantificados no grupo HIV utilizando tenofovir comparado ao grupo controle. A média de uKIM-1 em pacientes que utilizam tenofovir foi maior do que o grupo controle ($1,25 \pm 0,6$ vs $0,7 \pm 0,2$ ng / mg-Cr, $p < 0,001$). Quando analisada a associação entre uKIM-1 e o tempo de tratamento com tenofovir, nenhuma associação significativa foi observada ($r = 0,141$, $p = 0,501$).

8.5. Avaliação da disfunção endotelial

Foram estudadas moléculas de adesão para analisar a disfunção endotelial, ICAM-1, além de um marcador de dano endotelial glicocálice, Syndecan-1. Em relação ao ICAM-1, nenhuma diferença foi observada entre os grupos ($p = 0,757$). No entanto, todos os doentes com HIV apresentaram maiores níveis de syndecan-1 sistêmico comparados aos controles saudáveis, sendo utilizado o teste t de Student ($71,8 \pm 25,4$ vs $36,5 \pm 14,3$ ng / mL, $p < 0,001$). Quando foram analisados os diferentes grupos de pacientes com HIV pela análise unidirecional de variância, observou-se que níveis mais elevados de syndecan-1 permaneceu estatisticamente significativo apenas nos grupos que receberam o tratamento antiretroviral com tenofovir ($74,2 \pm 27,9$ vs $36,5 \pm 14,3$ ng / mL, $p = 0,001$) e na terapia com zidovudina ($76,7 \pm 24,8$ vs $36,5 \pm 14,3$ ng / ml, $p = 0,0006$), indicando a existência de disfunção endotelial importante, mesmo

nos pacientes sob tratamento específico para a infecção por HIV (Figura 6). Não houve correlação significativa entre syndecan-1 e ICAM-1 ($r = 0,177$, $p = 0,154$).

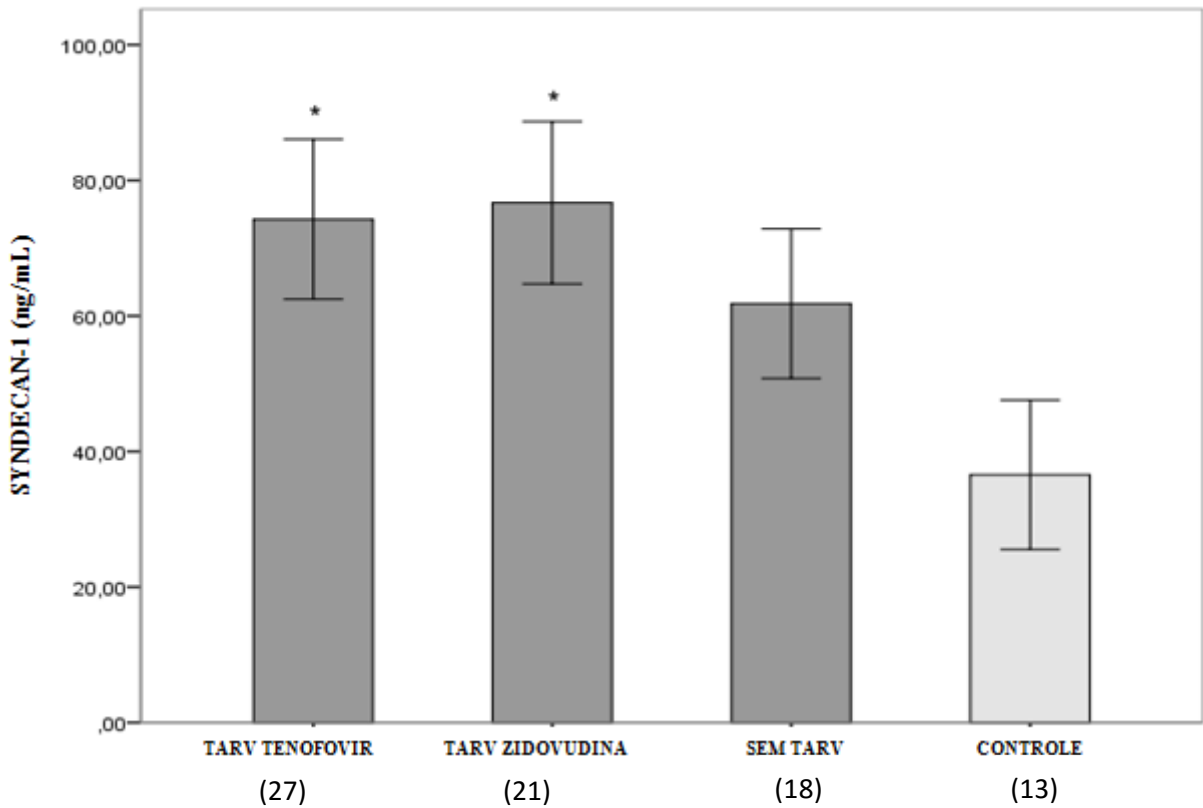


Figura 6. Valores médios de syndecan-1 em diferentes grupos. * $P < 0,01$ comparado com o grupo controle.

8.6. Lesão de glicocálice endotelial associada com disfunção renal em pacientes com HIV

A análise de correlação da expressão de ICAM-1 com outros parâmetros renais em pacientes com HIV revelaram que as concentrações sistêmicas de ICAM-1 foram positivamente significativas correlacionadas com $U_{P/Cr}$ ($r = 0,256$, $p = 0,030$) e sNGAL ($r = 0,308$, $p = 0,007$), mas não com uNGAL ($r = -0,122$, $p = 0,294$).

Syndecan-1 obteve uma correlação positiva entre a creatinina sérica ($r = 0,399$, $p = 0,003$) e níveis séricos de uréia ($r = 0,347$, $p = 0,010$), mostrando uma associação importante entre a lesão de glicocálice endotelial e disfunção renal em pacientes com HIV (Figura 7).

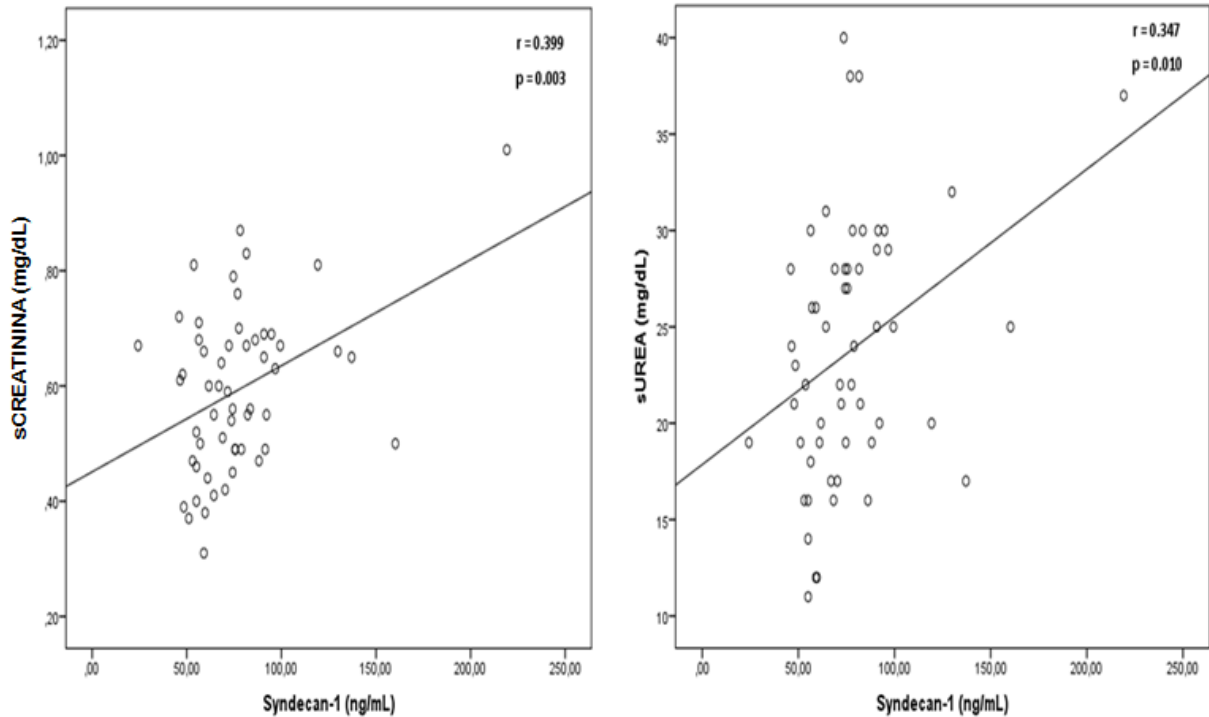


Figura 7. Correlações de Pearson entre biomarcadores de disfunção renal e Syndecan-1.

Além disso, houve uma correlação negativa com o eTFG, mas não foi estatisticamente significativa ($r = -0,232$, $p = 0,088$). Os valores de correlações entre os principais biomarcadores renais e endoteliais são mostrados na tabela 4.

Tabela 4. Correlações dos valores de Pearson entre biomarcadores renais e endoteliais

	Syndecan-1		ICAM-1	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Serum Creatinine	0.399	0.003	-0.044	0.702
Serum Urea	0.347	0.010	-0.201	0.080
Glomerular Filtration Rate	-0.232	0.088	-0.069	0.554
Serum NGAL	-0.092	0.490	0.308	0.007
Urinary NGAL	-0.104	0.386	-0.122	0.294
Urinary MCP-1	-0.078	0.564	0.043	0.743

r Coeficiente de correlação de Pearson; $p < 0,05$ é significativo

DISCUSSÃO

9. DISCUSSÃO

O presente estudo teve o objetivo de avaliar a associação entre os níveis de biomarcadores endoteliais e renais em pacientes infectados pelo HIV. Foram observados danos renais subclínicos usando uKIM-1, uMCP-1 e anormalidade na capacidade de concentração urinária e fração de excreção de sódio e (FE_{Na}) entre os pacientes com HIV. Foi demonstrado pela primeira vez, o syndecan-1 foi mais elevado em pacientes com HIV, mostrando lesão de glicocálice sistêmica no nosso grupo. Além disso, este é o primeiro estudo que encontra lesão de glicocálice e significativa associação com disfunção renal em pacientes HIV usando o syndecan-1.

A doença renal é uma complicação frequente na infecção pelo HIV, com prevalência estimada variando de 6 a 48% dos pacientes infectados (WILLIAMS et al., 1998; WYATT et al., 2006; FABIAN; NAICKER, 2009). Antes do uso generalizado da TARV, a nefropatia associada ao HIV ou "HIVAN" se manifestava pelo colapso glomerular, uma forma significativa de associar a DRC ao HIV (ROSENBERG et al., 2015). O uso prolongado da terapia antiretroviral aumentou a expectativa de vida dos doentes com HIV, estabelecendo novos padrões de DRC (ANDO; YANAGISAWA, 2015). A exposição à TARV pode levar toxicidade tubular, alterações eletrolíticas e uma insuficiência renal subclínica em pacientes com funcionamento renal normal (MALLIPATTU et al., 2012; RYOM et al., 2013).

Em nossos grupos de pacientes HIV encontramos déficit na capacidade de concentração urinária. Um estudo com pacientes HIV estáveis com idade semelhante a este estudo, mostrou uma diminuição na depuração de água livre, além de uma disfunção no ramo ascendente espesso da alça de Henle em comparação com segmento proximal (NAVARRO; PERELSZTEIN, 2013). Outro estudo mostrou que os pacientes HIV estáveis com 12h de restrição de água não foram capazes de concentrar adequadamente a urina, indicando um risco aumentado para desidratação ou hiponatremia (MUSSO; BELLIZZI; BELLOSO, 2014). Curiosamente, observamos no nosso estudo uma FE_{Na} maior em pacientes com HIV utilizando zidovudina na TARV, podendo ser um sinal de defeito tubular proximal. Acreditamos que esta alteração foi influenciada pelo tempo de tratamento, pois o grupo que utilizou a zidovudina obteve um maior tempo de tratamento comparado ao grupo em uso do tenofovir, demonstrando significância estatística. Além disso, a excreção urinária de sódio elevada está associada a um risco aumentado para progressão de DRC (HE et al., 2015).

A maioria dos estudos com toxicidade renal durante o uso de antiretroviral mostrou

tubulopatia proximal induzida pelo tenofovir (HAMZAH et al., 2015). A acumulação de tenofovir dentro das células renais proximais pode causar depleção de DNA mitocondrial e tubulopatia proximal (PERAZELLA, 2010). Assim, foram analisados os níveis urinários de KIM-1 (uKIM-1), um biomarcador específico para danos nas células do túbulo proximal, no grupo HIV usando tenofovir que apresentava uma função renal normal. Observaram-se níveis significativamente mais elevados de uKIM-1 neste grupo quando comparados ao grupo de pessoas saudáveis. A molécula de KIM-1 é regulada para cima no segmento proximal S3 durante a lesão e parece desempenhar um papel no processo de regeneração nas células do túbulo proximal (ICHIMURA et al., 1998; ICHIMURA et al., 2008; LIM et al., 2013). Um estudo com mulheres HIV positivas mostrou que uKIM-1 foram elevados mesmo antes da eTFG ser reduzida, os dados demonstraram associação com a mortalidade nestas pacientes, evidenciando que o dano tubular renal é aumentado pela gravidade da infecção do HIV (PERALTA et al., 2014).

Alguns estudos mostraram que o KIM-1 é um biomarcador eficiente para prognósticos de DRC associadas a uma variedade de causas (ZHANG et al., 2008; XU et al., 2011). Além disso, o uso do tenofovir foi um preditor independente da DRC e demonstrou associação com a perda da função renal em pacientes HIV, mesmo naqueles com função renal normal (RYOM et al., 2013). Assim, propomos que os altos níveis de KIM-1 urinário foram decorrentes do processo de regeneração de células renais sofridas pelo uso crônico de tenofovir. No entanto, não encontramos associação significativa entre os níveis uKIM-1 com tempo de tratamento de tenofovir. Ainda sim, uKIM-1 pode ser útil no monitoramento renal dos pacientes que receberam tenofovir, embora seja necessário o acompanhamento de extensos estudos para elucidar isso.

No presente estudo, também avaliamos os níveis de MCP-1 urinário (uMCP-1) e NGAL em pacientes com HIV. O NGAL é outro potencial biomarcador de lesão renal, sendo mais associado à LRA. No entanto, em nosso estudo, os níveis de NGAL sérico (sNGAL) e de NGAL urinário (uNGAL) não apresentaram significância estatística entre os diferentes grupos. (URBSCHAT et al., 2014). Uma possível explicação para a não alteração nos níveis de NGAL entre os pacientes HIV estudados foi a ausência de LRA nos grupos. Logo o NGAL não parece ser um marcador útil para diagnosticar o início de uma DRC em pacientes com HIV.

Mostramos que no grupo de pacientes HIV sem terapia antiretroviral o uMCP-1 foi significativamente mais elevado principalmente nos pacientes que apresentavam maior carga

viral. Hatsukari e colaboradores (2007) sugerem que quanto mais elevada for a carga viral, mais o vírus do HIV pode penetrar nas células do parênquima renal, sendo disseminados por células imunológicas presentes e conduzidos por estímulos pró-inflamatório. Em adicional, a replicação viral sistêmica ou as respostas imunes as proteínas virais podem ser essenciais para desencadear uma doença renal mediada por imunocomplexos relacionadas ao HIV (HIVICK), tendo como fator de risco para esta doença a alta viremia (FOY et al., 2013). Portanto, o uMCP-1 pode ser útil como biomarcador de HIVICK em pacientes com HIV. Outro estudo indica que as células renais em resposta ao depósito do complexo imune e a estímulos pró-inflamatórios podem induzir a expressão e produção local de MCP-1 (ROVIN et al., 1992). A produção local de MCP-1 pelos rins desempenha um papel importante nas patogêneses glomerulares e nas progressivas lesões tubulointersticiais pelo recrutamento e ativação de monócitos (KIM, TAM, 2011). Shinha e colaboradores (2015) realizaram um estudo em pacientes HIV não tratados, igualmente, encontraram níveis mais elevados de uMCP-1 nos pacientes com baixa contagem de células CD4+, além de apresentarem uma correlação entre as citocinas inflamatórias e a IL-8. Assim, propomos um possível benefício da TARV para a proteção contra a inflamação glomerular, principalmente em pacientes com alta viremia.

Apesar de a TARV manter a supressão viral, a terapia antiretroviral contínua não impedindo a progressão da DRC e os pacientes HIV continuam perdendo a função renal (CHOI et al., 2009). A diminuição da função renal tem sido associada com aumento do risco cardiovascular relacionados à disfunção endotelial, hipertensão, diabetes e aterosclerose (SCHIFFRIN et al., 2007). Por outro lado, a hipertensão e as doenças cardiovasculares, foram importantes fatores de risco para doença renal terminal com avaliação da eTFG e proteinúria em pacientes com HIV (JOTWANI et al., 2012).

No presente estudo investigamos e analisamos fatores de risco cardiovascular, níveis de ICAM-1 e syndecan-1 em pacientes com HIV, buscando associações com biomarcadores renais. Evidenciamos que pacientes com HIV tinham níveis semelhantes de pressão arterial, glicose, triglicérides, colesterol total, circunferência abdominal, mas não significativas, e elevados níveis de ICAM-1 em comparação com o controle saudável, igualmente sem significância. No entanto, foram observados níveis mais elevados de syndecan-1 no sangue dos nossos pacientes com HIV, principalmente nos que utilizavam a TARV, que refletem danos no glicocálice endoteliais (DGE).

A disfunção endotelial é um importante mecanismo envolvido no aumento do risco de

doença cardiovascular observado na população de pacientes HIV (HEMKENS, BUCHER, 2014). Estudos recentes evidenciam que a infecção por HIV pode causar danos endoteliais e está associada com o aumento dos níveis circulantes de potenciais marcadores séricos de disfunção endotelial (LOPEZ et al., 2012; PILLAY et al., 2015). Os DGE cobrem luminariamente o endotélio e parecem ser substituídos no início de disfunção endotelial. A perturbação DGE conduz à disseminação do syndecan-1 (REITSMA et al., 2007). Como um resultado, os níveis mais elevados de syndecan-1 no sangue podem ser associados com a disfunção endotelial e o aumento da permeabilidade vascular que favorece a inflamação e a aterosclerose (NIEUWDORP et al., 2005). Existe evidência de que o syndecan-1 é implicado na translocação microbiana do trato gastrointestinal da infecção por HIV e pode ser associado com a ativação imunológica crônica e depleção de células CD4+ (SMITH et al., 2010).

A identificação da disfunção endotelial tem uma enorme importância para qualquer grupo de pacientes. Ela permite a implementação de medidas para evitar ou pelo menos atenuar doenças cardiovasculares, que representa uma importante causa de morte em pacientes infectados pelo HIV, especialmente entre pacientes com DRC (HEMKENS; BUCHER, 2014). De acordo com este estudo DGE pode ser um fator comum entre a disfunção renal e o risco cardiovascular. Observamos em nossos pacientes com HIV que não tinham DRC, uma correlação positiva entre syndecan-1 com uréia e creatinina séricas e correlação negativa, com tendência a significância, entre syndecan-1 e TFG. Estes resultados mostraram uma associação importante entre o derramamento do glicocálice ateroprotetor e os biomarcadores de DRC. Mecanismos possíveis para DGE na DRC podem ser associados na presença de toxinas urêmicas como ureia, perda de capacidade de excretar sal e água, fatores inflamatórios e hipertensão (DANE et al., 2014; PADBERG et al., 2014). Inflamação crônica, aterosclerose e DRC foram bem reconhecidas contribuindo para morbidade cardiovascular e mortalidade em pacientes com HIV (HEMKENS et al., 2014; LUCAS et al., 2014). Além disso, a exposição crônica a alguns agentes antiretrovirais também podem contribuir para o aumento da taxa de doença cardiovascular e lesão renal em pacientes HIV (SEABERG et al., 2005; CALZA, 2012; THIENEMANN et al., 2013; HAMZAH et al., 2015). Outros estudos mostraram que os DGE estão ligados a função renal, doença renal proteinúrica e DRT com disfunção vascular sistêmica (SALMON et al., 2012; DANE et al., 2014; SALMITO et al., 2015). No entanto, não foi observado em grupos de pacientes HIV com associação significativa entre syndecan-1 e proteinúria, albuminúria e outros biomarcadores renais, que também são muito importantes para DRC.

O presente estudo tem várias limitações. Tivemos um tamanho da amostra pequeno e um desenho de estudo transversal que é difícil concluir uma associação causal entre derramamento de syndecan-1 e disfunção renal. Além disso, não analisamos outros agentes antiretrovirais neste contexto. No entanto, reconhecemos que nossas descobertas devem ser consideradas preliminares até serem validadas em estudos maiores. Ademais, não foram avaliados mediadores inflamatórios importantes que poderiam explicar, em parte, os presentes achados.

CONCLUSÃO

10. CONCLUSÃO

Nossas conclusões foram que:

- Pacientes com HIV em uso crônico de TARV apresentou lesão renal subclínica e elevado uKIM-1 em pacientes em uso de tenofovir.
- O aumento uMCP-1 parece estar relacionado com a maior carga viral e a terapia antiretroviral é o agente protetor contra este mediador da inflamação glomerular.
- Em pacientes com HIV sem doença renal e cardiovascular, aparentemente, foi observado dano endotelial de glicocálice, por elevados níveis de syndecan-1, e está associado com biomarcadores clínicos de disfunção renal.
- Pela primeira vez foi demonstrado que o syndecan-1 pode ser um útil biomarcador inicial para a disfunção renal e endotelial em pacientes com HIV.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABASSI, Z.; SAGI, O.; ARMALY, Z; BISHARA, B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a novel biomarker for acute kidney injury. **Harefuaf**, v. 150, n. 2, p. 111-116, feb. 2011.
- ABBOTT, K. C. et al. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival in the pre highly active antiretroviral therapy era. **J. Nephrol.**, v. 14, n. 5, p. 377, 2001.
- ALMENAR-QUERALT, A. et al. Apical topography and modulation of ICAM-1 expression on activated endothelium. **Am. J. Pathol.**, v. 145, p. 1278-1288, 1995.
- ALVES, C. M. P; TEIXEIRA, M. C. B.; MARTINO, M. C. Dosagem de marcadores de lesão endotelial em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 46, n. 3, p. 207-214, jun. 2010.
- ALVES, T. P. et al. Chronic kidney disease at presentation is not an independent risk factor for AIDS-defining events or death in HIV-infected persons. **Clin. Nephro.**, v. 79, n. 2, p. 93-100, feb. 2013.
- ANDO, M., YANAGISAWA, N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. **World J Nephrol.** v. 4, n. 3, p. 388–395, 2015.
- ATTA, M. G. Diagnosis and Natural History of HIV-Associated Nephropathy. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 1, p. 52-58, jan. 2010.
- AUKRUST, P.; BJORNSEN, S.; LUNDEN, B.; OTTERDAL, K. et al. Persistently elevated levels of von Willebrand factor antigen in HIV infection. **Thromb Haemost**, v. 84, p. 183–187, 2000.
- BAGSHAW, S. M.; BELLOMO, C. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. **Crit. Care**, v. 11, n. 3, 2007.
- BALOW, J. E. Nephropathy in the context of HIV infection. **Kidney Int.**, v. 67, p. 1632-1633, 2005.
- BARBOSA, D. K.; MATTEUCCI, D. R.; MESQUITA, P. G. M. Amiloidose Renal em Paciente Portadora de HIV: Relato de Caso. **Revista Ciências em Saúde**, v. 4, n. 4, out-dez. 2014.
- BARTLETT, A. H; HAYASHIDA, K.; PARK, P. W. Molecular and celular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. **Molecules and Cells**, v. 24, p. 153-166, 2007.
- BARTLETT, J. G. et al.. Counseling HIV-infected patients regarding potential side effects of antiretroviral therapy. **UpToDate**, 2013. (a)

BARTLETT, J. G. et al.. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **UpToDate**, 2013. (b)

BECKER, S.; FUSCO, G.; FUSCO, J., et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. **Clin. Infect. Dis.**, v. 39, s. 5, p. 267, 2004.

BERNFELD, M.; HINKES, M. T.; GALLO, R. L. Developmental expression of the syndecans: possible function and regulation. **Dev Suppl.**, p. 205-12, 1993.

BERNS, J. S.; COHEN, R. M. STUMACHER, R. J.; RUDNICK, M. R. Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 1, p. 1061, 1991.

BORREGAARD, N.; COWLAND, J. B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eucaryotic protein, *Biometals*, v. 19, n. 2, p. 211-215, abr. 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVO DE NOTIFICAÇÃO. **AIDS (pacientes com 13 anos ou mais). Instrumento para preenchimento. Ficha de Investigação - SINAN. 2006.** Disponível em: <http://www1.saude.ba.gov.br/dis/arquivos_pdf/instrucional%20AIDSADULTO.pdf> Acesso em: 02 de dezembro de 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 151, de 14 de outubro de 2009. Fluxograma Mínimo para o Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HIV em Indivíduos Acima de 18 Meses. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 15 out. 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 77, de 12 de janeiro de 2012. Dispõe sobre a realização de testes rápidos, na atenção básica, para a detecção de HIV e sífilis, assim como testes rápidos para outros agravos, no âmbito da atenção pré-natal para gestantes e suas parcerias sexuais. **Diário Oficial da União n.º 10**, Brasília, DF, 13 jan. 2012. Seção II, p. 42-43.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Boletim epidemiológico HIV-AIDS**, até semana epidemiológica 26^a - ano II n.º 01, Brasília, dezembro de 2013. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2013>> Acesso em: 12 out. 2015. (a)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília, DF, 2013, 220 p. (b)

BUYSEN, J. G., HOUTHOFF, H. J., KREDIET, R. T., et al. Acute interstitialnephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 5, n. 2, p. 94-99, 1990.

CABRAL, F. G. M. 2011. 47 f. **A doença renal em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Junho 2011.

CALZA, L. Renal toxicity associated with antiretroviral therapy. **HIV Clin. Trials**. v. 13, p. 189–211, 2012.

CANALE, D. **Mecanismos de lesão renal em ratos com deficiência de vitamina D submetidos ao tratamento de tenofovir**. 2014. 104 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

CAREY, D. Syndecans: Multifunctional cell-surface co-receptors. **Biochem J.**, n. 327, p. 1–16, oct. 1997.

CEARÁ. SECRETARIA DE SAÚDE. COORDENADORIA DE PROMOÇÃO E PROTEÇÃO A SAÚDE. NUCLEO DE EPIDEMIOLOGIA. **Informe epidemiológico Aids**. Fortaleza, nov. 2013. Disponível em: < <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins>> Acesso em: 03 nov. 2015.

CHAN-TACK, K. M., TRUFFA, M. M., STRUBLE, K. A., BIRNKRANT, D. B. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. **AIDS**, v. 21, p. 1215, 2007.

CHATURVEDI, S.; FARMER, T.; KAPKE, G. F. Assay Validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. **International Journal of Biological Sciences**, v. 5, n. 2, p. 128–134, 2009.

CHAUVEAU, D.; DROZ, D. Follow-up evaluation of the first patients with IgA nephropathy described at Necker Hospital. **Contributions to nephrology**, v. 104, p. 1-5, 1993.

CHENG, J.T.; ANDERSON, H. L.; MARKOWITZ, G. S.; APPEL, G. B.; POGUE, V. A.; D'AGATI, V. D. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, p. 1566, 1999.

CHOI, A. I., SHLIPAK, M. G., HUNT, P. W., MARTIN, J. N., DEEKS, S. G. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 23, p. 2143–2149, 2009.

COUZIGOU, C.; DAUDON, M.; MEYNARD, J. L. et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. **Clin. Infect. Dis.**, v. 45, p. 105-108, 2007.

CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 50, n. 4, jul-ago. 2010.

CRUZ, D. N.; GAIAO, S.; MAISEL, A.; RONCO, C.; DEVARAJAN, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v. 50, n. 9, p. 1533-1545, 2012.

DANE, M. J. C. et al. Association of kidney function with changes in the endothelial surface layer. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** v. 9, p. 698–704, 2014.

D'AGATI, V. D. et al. Focal Segmental Glomerulosclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 365, p. 2398-2411, 2011.

DEEPA, S. S.; YAMADA, S.; ZAKO, M.; GOLDBERGER, O.; SUGAHARA, K. Chondroitin sulfate chains on syndecan-1 and syndecan-4 from normal murine mammary gland epithelial cells are structurally and functionally distinct and cooperate with heparan sulfate chains to bind growth factors. A novel function to control binding of midkine, pleiotrophin, and basic fibroblast growth factor. **J. Biol. Chem.**, v. 279, p. 37368-37376, 2004.

DEVARAJAN, P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 17, n. 6, p. 469–479, nov. 2010.

DI GRANDE, A.; GIUFFRIDA, C.; CARPINTERI, G.; NARBONE, G.; PIRRONE, G.; DI MAURO, A.; CALANDRA, S.; NOTO, P.; LE MOLI, C.; ALONGI, B.; NIGRO, F. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department. **Eur. Ver. Med. Pharmacol. Sci.**, v. 13, n. 3, p. 197-200, may-jun. 2009.

DOMINGO P. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced renal tubular acidosis in patient with AIDS. **Clin. Infec. Dis.**, v. 20, p. 1435-1437, 1995.

DONATI G. K.; RABAGLIATI, R.; TUMBARELLO, M.; TACCONELLI, E.; AMORE, C.; CAUDA, R.; LACOVIELLO, L. Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 17, n. 5, p. 765-768, mar. 2003.

ECK, P.; SILVER, S. M.; CLARK, E. C. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. **N. Engl. J. Med.**, v. 325, p. 1178, 1991.

EIRA, M. **Alterações da função renal em paciente com HIV/AIDS tratados com esquema terapêutico incluindo Indinavir**. 2004. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2004.

ESKO, J. D.; SELLECK, S. B. Order Out of Chaos: Assembly of Ligand Binding Sites in Heparan Sulfate. **Annual Review of Biochemistry**, v. 71, p. 435-471, jul. 2002.

ESTRELLA, MM et al. Recent developments in HIV-related kidney disease. **HIV Ther**, v. 4, n. 5, p. 589–603, set. 2010.

FABIAN, J.; NAICKER, S. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. **Nature Reviews Nephrology**, v. 5, n. 10, p. 591-598, oct, 2009.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 8, 2010.

FINE, D. M. et al. Renal Disease in Patients with HIV Infection Epidemiology, Pathogenesis and Management. **Drugs**, v. 68, n. 7, p. 963-980, 2008.

FLEISCHER, P.; JOHNSON, M. Acyclovir Nephrotoxicity: A Case Report Highlighting the Importance of Prevention, Detection, and Treatment of Acyclovir-Induced Nephropathy. **Case Reports in Medicine**, 2010.

FOY, M. C. et al. Comparison of Risk Factors and Outcomes in HIV Immune Complex Kidney Disease and HIV-Associated Nephropathy. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** v. 8, p. 1524–1532, 2013.

FRANCESCHINI, N.; NAPRAVNIK, S.; ERON JR, J. J.; SZCZECZ, L. A.; FINN, W. F. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. **Kidney International**, v. 67, p. 1526–1531, 2005.

FREEDMAN, B. I.; SOUCIE, J. M.; STONE, S. M.; PEGRAM, S. Familial clustering of end-stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy. **Am J. Kidney Dis.**, v. 34, n. 2, p. 254-8, 1999.

FRIELD, D. B. et al. Evolução da função renal de pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Acta Paul. Enferm.**, v. 22, p. 531-344, 2009.

FUSTER, D.; CHENG, D. M.; QUINN, E. K.; ARMAH, K. A.; SAITZ, R., FREIBERG, M.S.; SAMET, J. H.; TSUI, J. I. Inflammatory cytokines and mortality in a cohort of HIV-infected adults with alcohol problems. **AIDS**, v. 28, n. 7, p. 1059–1064, apr. 2014.

GAGNEUX-BRUNON, A. et al., Cystatin C in HIV-infected patients: promising but not yet ready for prime time. **Nephrol. Dial. Transplant.**, p. 1-9, mar. 2012.

GAGNON, R. F.; ALLI, A. I.; EDWARDES, M. D.; WATTERS, A. K.; TSOUKAS, C. M. Low urine pH is associated with reduced indinavir crystalluria in indinavir-treated HIV-infected individuals. **Clin. Nephrol.**, v. 65, p. 13-21, 2006.

GITMAN, M.; HIRSCHWERK, D.; BASKIN, C. et al: Tenofovirinduced kidney injury. **Expert. Opin. Drug Saf.**, v. 6, p. 155-164, 2007.

GIUSTINA, A.; ROMANELLI, G.; CIMINO, A.; BRUNORI, G. Low-dose acyclovir and acute renal failure. **Ann Intern. Med.**, v. 108, p. 312, 1988.

GOMES, F.; TELO, D. F.; SOUZA, H. P.; NICOLAU, J.C.; HALPERN, A.; SERRANO JR, C. V. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 94, n. 2, p. 273-279, 2010.

GRANDALIANO, G. et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. **Transplantation**, v. 63, p. 414–420, 1997.

GU, L.; TSENG, S. C.; ROLLINS, B. J. Monocyte chemoattractant protein-1. **Chem. Immunol.**, v. 72, p. 7-29, 1999.

GUPTA, S. K.; EUSTACE, J. A.; WINSTON, J. A.; BOYDSTUN, I. I.; AHUJA, T. S.; RODRIGUEZ, R. A. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. **Clin. Infect. Dis.**, v. 40, p. 1559-1585, 2005.

GÜTLER, L. Difficulties and strategies of HIV diagnose. **Lancet**, v. 348, p. 176-179, 1996.

HAASE, M.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P.; SCHLATTMANN, P.; HAASE-FIELITZ, A. NGAL Meta-analysis. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Am J. Kidney Dis.**, v. 54, n. 6, p. 1012-24, dec. 2009.

HADIGAN, C et al. Microalbuminuria in HIV Disease. **Am. J. Nephrol.**, v. 37, n. 5, p. 443-451, abr. 2013.

HAMZAH, L.; POST, F. A. HIV and kidney disease. **Elsevier**, v. 37, n. 7, p. 365-367, jul. 2009.

HAMZAH, L. *et al.* Renal tubular disease in the era of combination antiretroviral. **Therapy. Aids**, v. 29, p. 1831–1836, 2015.

HAN, W. K.; BAILLY, V.; ABICHANDANI, R.; THADHANI, R.; BONVENTRE, J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. **Kidney International**, v. 62, p. 237–244, 2002.

HATSUKARI, I. et al. DEC-205-mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells. **J. Am. Soc. Nephrol.** v. 18, p. 780–787, 2007.

HE, J. et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion and CKD Progression. **J. Am. Soc. Nephrol.** 2015.

HEIN, R.; BRUNKHORST, R.; THON, W. F. et al. Symptomatic sulfadiazine crystalluria in AIDS patients: a report of two cases. **Clin. Nephrol.**, v. 39, p. 254, 1993.

HELÁNOVÁ, K.; PAŘENICA, J.; DLOUHÝ, V.; PÁVKOVÁ G. M.; CERMÁKOVÁ, Z.; GOTTWALDOVÁ, J.; SPINAR, J. The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases. **Vnitr Lek.**, v. 58, n. 4, p. 286-90, apr. 2012.

HEMKENS, L. G., BUCHER, H. C. HIV infection and cardiovascular disease. **Eur. Heart J.** v. 35, p. 1373–1381, 2014.

HEMSTREET, B. A. Antimicrobial-associated renal tubular acidosis. **Ann Pharmacother.**, v. 38, p. 1031-1038, 2004.

HORA, K.; SATTRIANO, J. A.; SANTIAGO, A.; MORI, T.; STANLEY, E. R.; SHAN, Z.; SCHLONDORFF, D. Receptors for IgG complexes activate synthesis of monocyte chemoattractant peptide 1 and colony-stimulating factor 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 5, p. 745–759, mar. 1992.

HUBBARD, A. K.; ROTHLEIN, R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 28, n. 9, p. 1379-1386, may 2000.

ICHIMURA, T.; BONVENTRE, J. V.; BAILLY, V.; WEI, H.; HESSION, C. A.; CATE, R. L.; SANICOLA, M. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain, Is Up-regulated in Renal Cells after Injury. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 7, p. 4135-4142, feb. 1998.

ICHIMURA, T. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. **J. Clin. Invest.** v. 118, p. 1657–1668, 2008.

IMAOKA, T.; KUSUHARA, H.; ADACHI, M.; SCHUETZ, J. D.; TAKEUCHI, K.; SUGIYAMA, Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. **Molecular Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 619- 627, 2007.

IRWIN, A. D.; MARRIAGE, F.; MANKHAMBO, L. A. et al. Novel biomarker combination improves the diagnosis of serious bacterial infections in Malawian children. **BMC Med Genomics**. v. 4, n. 5, p. 13, may 2012.

ISLAM, F. M. et al. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 12, p. 234, 2012.

IZZEDINE, H.; LAUNAY-VACHER, V.; DEARAY, G. Ativiral drug-induced nephrotoxicity. **Am. J. kidney Disease**, v. 45, p. 804-847, 2005.

JAO, J.; WYATT, C. M. Antiretroviral Medications: Adverse Effects on the Kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 1, p. 72-82, jan. 2010.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.** November 2013. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf>. Acesso em: 03 out. 2015.

JOTWANI, V., LI, Y., GRUNFELD, C., CHOI, A. I., SHLIPAK, M. G. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: Traditional and HIV-related factors. **Am. J. Kidney Dis.** v. 59, p. 628–635, 2012.

JOTWANI, V., et al. Does HIV infection promote early kidney injury in women? **Antivir Ther**, v. 19, p. 79–87, 2014.

KALIM, S.; SZCZECH, L. A.; WYATT, C. M. Acute Kidney Injury in HIV- Infected Patients. **Semin. Nephrol**, v. 28, n. 6, p. 556–562, nov. 2008.

KALOUSEK, I.; RÖSELOVÁ, P.; OTEVRELOVÁ, P. NGAL-neutrophil gelatinase associated lipocalin in biochemistry, physiology and clinical praxis. **Cas. Lek. Cesk**, v. 145, n. 5, p. 373-376, 2006.

KALYESUBULA, R.; PERAZELLA, M. A. Nephrotoxicity of HAART. **AIDS Research and Treatment**, jun. 2011.

KAMAR, N.; ROSTAING, L.; GLASSOCK, R. J.; HIRSCH, M. S.; JOHN, P. Forman. O Overview of renal disease associated with hepatitis C virus infection. Up to Date, 2014.

KELLY, K. J., WILLIAMS, W. W.; COLVIN, R. B., BONVENTRE, J. V. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, p. 812–816, 1994.

KIERTIBURANAKUL, S. et al. Monitoring of Renal Function among HIV-Infected Patients Receiving Tenofovir in a Resource-Limited. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, Jiapac, v. 10, p. 297, 2011.

KIM, M. J.; TAM, F. W. K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, p. 2022–2030, nov. 2011.

KIRK, O. et al. Chronic kidney disease and exposure to ART in a large cohort with long-term follow-up: the Euro SIDA study. **Seventeenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**, San Francisco, 2010.

KJELDSEN, L.; JOHNSEN, A. H.; SENDELØV, H.; BORREGAARD, N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. **J. Biol. Chem.**, v. 268, n. 14, p. 10425-10432, may 1993.

KONING, G. A.; SCHIFFELERS, R. M.; STORM, G. Endothelial cells at inflammatory sites as target for therapeutic intervention. **Endothelium**, v. 9, n. 3, p. 161-71, 2002.

KOPP, J. B.; MILLER, K. D.; MICAN, J. A.; FEUERSTEIN, I. M.; VAUGHAN, E.; BAKER, C.; PANNELL, L. K.; FALLOON, J. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. **Ann Intern. Med.**, v. 127, n. 2, p. 119-125, 1997.

KRIEBLE, B. F.; RUDY, D. W.; GLICK, M. R.; CLAYMAN, M. D. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity--the role for hemodialysis. **Am J. Med. Sci.** v. 305, p. 36, 1993.

LAGRANHA, C. J.; FIORINO, P.; CASARINI, D. E.; SCHAAN, B.A.; IRIGOYEN, M. C. Bases moleculares da glomerulopatia diabética **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 6, ago. 2007.

LAGUNA-TORRES, V. A.; REIS, M. A.; MENEGAZ, R. A.; PELÁ, G. A.; PRATA, A. Alterações anatomopatológicas renais em indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 5, p. 465-472, set-out. 1998.

LAMBAERTS, K.; WILCOX-ADELMAN, S. A.; ZIMMERMANN, P. The signaling mechanisms of syndecan heparan sulfate proteoglycans. **Curr Opin. Cell Biol**, v. 21, n. 5, p. 662-669, oct. 2009.

LEMOES, T. J. S. **A genética na imunopatogênese da nefropatia IgA**. 2012. 50 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, 2012.

LEVEY, A. S.; BOSCH, J. P.; LEWIS, J. B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinina: a new prediction equation. Modification of Diet Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med.**, v. 130, n. 6, p. 461-470, mar. 1999.

LIM, A. I.; TANG, S. C.; LAI, K.N.; LEUNG, J. C. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? **J. Cell Physiol.**, v. 228, n. 5, p. 917-924, 2013.

LOPES, J. A. Long-term risk of mortality for acute kidney injury in HIV-infected patients: a cohort analysis. **BMC Nephrol.**, v. 14, p. 32, 2013.

LOPEZ, M.; SAN, R. J; ESTRADA, V.; VISPO, E.; BLANCO, F.; SORIANO, V. Endothelial dysfunction in HIV infection--the role of circulating endothelial cells, microparticles, endothelial progenitor cells and macrophages. **AIDS Rev.**, v. 14, n. 4, p. 223-230, 2012.

LUCAS, G. 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. **Clin. Infect. Dis.** v. 59, 2014.

MAI, M.; HILGERS, K. F.; GEIGER, H. 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.

MAGRO, M. C. S.; VATTIMO, M. F. F. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 2, abr.-jun. 2007.

MAKRIS, K.; RIZOS, D.; KAFKAS, N.; HALIASSOS, A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v. 50, n. 9, p. 1519-1532, 2012.

MALLIPATTU, S. K. et al. The New Epidemiology of HIV-Related Kidney Disease. **J AIDS Clin Res.** v. 29, p. 997–1003, 2012.

MARTINS, H.; PEDRO, N.; CASTELLANO, M.; MONTEIRO, P.; MOURA, J. J.; PROVIDÊNCIA, L. A. Síndrome cardio-renal – os desafios no tratamento da insuficiência cardíaca. **Acta Med. Port.**, v. 24, n. 2, p. 285-292, 2011.

MCCULLOUGH, P. 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.

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

MOJCIK, C. F.; SHEVACH, E. M. Adhesion molecules: a rheumatologic perspective. **Arthritis Rheum.**, v. 40, n. 6, p. 991-1004, jun. 1997.

MORENO, C. N. et al. Transplante renal em pacientes infectados pelo HIV. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 57, n. 1, p. 100-106, 2011.

MULTHAUPT, H. A.; YONEDA, A.; WHITEFORD, J. R.; OH, E. S., LEE, W.; COUCHMAN, J. R. Syndecan signaling: when, where and why? **J. Physiol Pharmacol.**, v. 31, s. 4, p. 8, oct. 2009.

MURO, S.; WIEWRODT, R.; THOMAS, A.; KONIARIS, L.; ALBELDA, S. M.; MUZYKANTOV, V. R.; KOVAL, M. A novel endocytic pathway induced by clustering endothelial ICAM-1 or PECAM-1. **J. Cell. Sci.**, v. 116, s. 15, p. 1599-609, apr. 2003.

MURO, S.; MUZYKANTOV, V. R. Targeting of antioxidant and anti-thrombotic drugs to endothelial cell adhesion molecules. **Curr. Pharm. Des.**, v. 11, n. 18, p. 2383-2401, 2005.

MURO, S.; GAJEWSKI, C.; KOVAL, M.; MUZYKANTOV, V. R. ICAM-1 recycling in endothelial cells: a novel pathway for sustained intracellular delivery and prolonged effects of drugs. **BLOOD**, v. 105, n. 2, jan. 2005 (b).

MUSSAP, M.; DEGRANDI, R.; FRAVEGA, M.; FANOS, V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 3, s. 2, p. 70-72, oct. 2010.

MUSSO, C., BELLIZZI, V., BELLOSO, W. Altered water renal handling in patients with HIV infection. **J. Nephrol.** v. 27, n. 1, p. 107, 2014.

NADLER, R. B.; RUBENSTEIN, J. N.; EGGNER, S. E.; LOOR, M. M.; SMITH, N. D. The etiology of urolithiasis in HIV infected patients. **Am. Urolog Assoc.**, v. 169, n. 2, p. 475-77, 2003.

NAVARRO, M. C. M., PERELSZTEIN, A. M. D. P. S. Proximal Tubule Function and Free Water Clearance: Comparison between Healthy Elderly and Young HIV+ Patients. **J. Aging Sci.** v. 01, p. 2–4, 2013.

NIEUWDORP, M. et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. **Curr. Opin. Lipidol.** v. 16, p. 507–511, 2005.

OBADA, E. N.; LEVEL, G.; MATHIEU, P. et al. Acute renal failure following a treatment with acyclovir. **Nephrol. Ther.**, v. 6, p. 125, 2010.

ODUM, J.; PEH, C.; CLARKSON, A. et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 9, p. 309-312, 1994.

PADBERG, J. S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. **Atherosclerosis.** v.234, p. 335–343, 2014.

PARAZELLA, M. A. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. **Kidney Int.**, v. 78, p. 1060-1063, 2010.

PERALTA, C.; SCHERZER, R.; GRUNFELD, C.; ABRAHAM, A. G.; TIEN, P. C.; DEVARAJAN, P. et al. Urinary biomarkers of kidney injury are associated with all-cause mortality in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). **HIV Medicine**, v. 15, n. 5, p. 291-300, may 2014.

PERAZELLA, M. A. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. **Kidney Int.** v. 78, p. 1060–1063, 2010.

PERAZELLA, M.; PALEVSKY, P. M.; SHERIDAN, A. M. Crystal-induced acute kidney injury (acute renal failure). **UpToDate**, 2014.

PERES, L. A. B.; CUNHA JR, A. D.; SCHÄFER, A. J.; SILVA, A. L.; GASPAR, A. D.; SCARPARI, D. F.; ALVES, J. B. F.; NETO, R. G.; OLIVEIRA, T. F. T. Biomarcadores da injúria renal aguda. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 35, n. 3, jul.-set. 2013.

PERINBASEKAR, S., BROD-MILLER, C., PAL, S., MATTANA, J. Predictors of survival in HIV-infected patients in hemodialysis. **Am. J. Nephrol**, v.16, p. 280-286, 1996.

PILLAY, B.; RAMDIAL, P. K.; NAIDOO, D. 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.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP. **Brasil J. Bras. Nefrol.**, v. 37, n. 1, p. 91-97, 2015.

PINTO NETO, L. F. S.; BRAGA, A. C.; ROCHA, J. A.; VIEIRA, N. F. R.; MIRANDA, A. E. 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.

PRABHU, A.; SUJATHA, D. I.; NINAN, B.; VIJAYALAKSHMI, M. A. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. **Ann Vasc. Surg.**, v. 24, n. 4, p. 525-531, may 2010.

PUOTI, M.; NASTA, P.; GATTI, F. et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. **J. Int. Assoc. Phys. AIDS Care**, v. 8, s. 1, n. 1, p. 30-42, 2009.

PUPPO, F.; BRENCI, S.; SCUDELETTI, M.; LANZA, L.; BOSCO, O.; INDIVERI, F. Elevated serum levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in HIV infection. **AIDS**, v. 7, p. 593-594, 1993.

RAJ, K. M. et al. HIV- Associated Nephropathy: Pathogenesis. **Curr. Opin. Nephro. Hypertens.**, v. 20, n. 3, p. 306-311, may 2011.

RAO, T. K. S. Acute renal failure syndrome in human immunodeficiency virus infection. **Semin. Nephrol.**, v. 18, p. 378-395, 1998.

RAY, A. S.; CIHLAR, T.; ROBINSON K. L. et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 10, p. 3297-3304, 2006.

REISER, J.; RICHARD, J. G.; FERVENZA, F. C; FORMAN, J. P. Epidemiology, classification, and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. **UpToDate**, 2014.

REITSMA, S.; SLAAF, D. W.; VINK, H.; VAN ZANDVOORT, M. A.; OUDE EGBRINK, M. G. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. **Pflugers Arch Eur. J. Physiol.**, v. 454, p. 345-359, 2007.

RYOM, L. et al. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study. **J. Infect. Dis.** v. 207, p. 1359-1369, 2013.

ROCHA, L.A.; TABEGNA, F.G., **Nefropatias associadas à infecção pelo HIV**. 2012. Disponível em <<http://www.fleury.com.br/medicos/medicina-e-saude/artigos/Pages/nefropatias-associadas-a-infeccao-pelo-hiv.aspx>> Acesso em: 15 nov. 2015.

ROE, J.; CAMPBELL, L. J.; IBRAHIM, F.; HENDRY, B. M.; POST, F. A. HIV care and the incidence of acute renal failure. **Clin. Infect. Dis.**, v. 47, p. 242-249, 2008.

ROSENBERG, A. Z., NAICKER, S., WINKLER, C. A., KOPP, J. B. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Nephrol.* v.11, n. 3, p. 150-160, 2015.

ROVIN, B. H., YOSHIUMURA, T., TAN, L. Cytokine-induced production of monocyte chemoattractant protein-1 by cultured human mesangial cells. *J. Immunol.* v. 148, p. 2148–2153, 1992.

ROVIN, B. H.; DOE, N.; TAN, L. C. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 27, n. 5, p. 640–646, may. 1996.

RUBINSTEIN, T.; PITASHNY, M.; PUTTERMAN, C. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun Ver.*, v. 7, n. 3, p. 229-234, jan. 2008.

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

SALMITO, T. F. S., MACEDO, F., NEVES, D. O., CAVALCANTE, G. Glycocalyx injury in adults with nephrotic syndrome: Association with endothelial function. *Clin. Chim. Acta.* 2015.

SALMON, A. H. J. et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. *J. AM. SOC. NEPHROL.* v. 23, p. 1339–1350, 2012.

SAVERY, M. D.; JIANG, J. X.; PARK, P. W.; DAMIANO, E. R. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice. *Microvasc. Res.*, v. 87, p. 83-91, may 2013.

SAWYER, M. H.; WEBB, D. E.; BALOW, J. E.; STRAUS, S. E. Acyclovir-induced renal failure Clinical course and histology. *Am. J. Med.*, v. 84, p. 1067, 1988.

SCHIFFRIN, E. L., LIPMAN, M. L., MANN, J. F. E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* v. 116, p. 85–97, 2007.

SCHMIDT-OTT, K. M.; MORI, K.; KALANDADZE, A.; LI, J. Y.; PARAGAS, N.; NICHOLAS, T.; DEVARAJAN, P.; BARASCH, J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 15, n. 4, p. 442-449, jul. 2006.

SCHOLZ, D.; DEVAUX, B.; HIRCHE, A.; PÖTZSCH, B.; KROPP, B.; SCHAPER, W.; SCHAPER, J. Expression of adhesion molecules is specific and time-dependent in cytokine-stimulated endothelial cells in culture. *Cell Tissue Res.*, v. 284, n. 3, p. 415-423, jun. 1996.

SCHUSTER, A. D.; LISE, M. L. Z.; HOERLLE, J. L. Avaliação sorológica de HIV por técnicas de ELISA de quarta geração. *Epidemiol Control Infect*, v. 3, n. 4, p. 122-127, 2013.

SEABERG, E. C. et al. Association between highly active antiretroviral therapy and

hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. **AIDS**, v. 19, p. 953–960, 2005.

SEIGNEUR, M.; CONSTANS, J.; BLANN, A.; RENARD, M.; PELLEGRIN, J. L.; AMIRAL, J. et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. **Thromb Haemost**, v. 77, p. 646–649, 1997.

SENEY, F. D.; BURNS, D. K.; SILVA, F. G. Acquired Immunodeficiency Syndrome and the Kidney. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1–13, jul. 1990.

SESSO, R. C. et al. Inquerito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **J. Bras. Nefrol.**, v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016.

SHI, Q.; JIANG, J.; LUO, G. Syndecan-1 serves as the major receptor for attachment of hepatitis C virus to the surfaces of hepatocytes. **J. Virol.**, v. 87, n. 12, p. 6866–68875, jun. 2013.

SHINHA, T.; MI D.; LIU, Z.; ORSCHELL, C. M.; LEDERMAN, M. M.; GUPTA, S. K. Relationships Between Renal Parameters and Serum and Urine Markers of Inflammation in Those With and Without HIV Infection. **AIDS Research and Human Retroviruses.**, v. 31, v. 4, p. 375-383, apr. 2015.

SHLIPAK, M. G. et al. Urinary markers of kidney injury and kidney function decline in HIV-infected women. **J. Acquir Immune Defic. Syndr.**, v. 61, p. 565–573, 2012.

SILVA JÚNIOR, G. B.; LIBÓRIO, A. B.; MOTA, R. M. S.; ABREU, K. L. S.; SILVA, A. E. B.; ARAÚJO, S. M. H. A.; DAHER, E. F. Acute kidney injury in AIDS: Frequency, RIFLE classification and outcome. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 11, nov. 2010.

SMITH, A. J.; SCHACKER, T. W.; REILLY, C. S.; HAASE, A. T. A role for syndecan-1 and claudin-2 in microbial translocation during HIV-1 infection. **J. Acquir Immune Defic. Syndr.**, v. 55, n. 3, p. 306-315, nov. 2010.

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

STANGOU, M. et al. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 14, n. 6, p. 613–20, set. 2009.

TAKADA, M.; NADEAU, K. C.; SHAW, G. D.; MARQUETTE, K. A.; TILNEY, N. L. The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin ligand. **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 2682–2690, 1997.

TAKASHI, S.; DEMING, M.; ZIYUE, L.; CHRISTIE M. O.; MICHAEL M. L.; SAMIR K. G. Relationships Between Renal Parameters and Serum and Urine Markers of Inflammation in Those With and Without HIV Infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 31, n. 4, p. 375-383, apr. 2015.

TESCH, G. H. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 294, n. 4, p. 697–701, abr. 2008.

TESCH, G. H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 15, n. 6, p. 609–616, set. 2010.

THIENEMANN, F., SLIWA, K., ROCKSTROH, J. K. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. **Eur. Heart J.** v. 34, p. 3538–3546, 2013.

THOMPSON, M. A.; ABERG, J. A.; HOY, J. F. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. **JAMA**, v. 308, p. 387, 2012.

TIMMERN, M. M.; HEUVEL, M. C.; BAILLY, V.; BAKKER, S. J. L.; GOOR, H.; STEGEMAN, C. A. Tubular Kidney Injury Molecule -1 in human renal disease. **Journal of Pathology**, v. 212, n. 2, p. 209-217, 2007.

URBSCHAT, A. et al. Serum and urinary NGAL but not KIM-1 raises in human postrenal AKI. **Eur. J. Clin. Invest.** v. 44, p. 652–659, 2014.

VAIDYA, V. S.; FERGUSON, M. A; BONVENTRE, J. V. Biomarkers of acute kidney injury. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 48, p. 463–493, may-jul. 2008.

VERKAUSKIENE, R., DOLLFUS, C., LEVINE, M., et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in HIV-infected children with fat redistribution syndrome. **Pediatric Research**. v. 60, p.225-230, 2006.

VIANNA, H. R.; SOARES, C. M. B. M.; TAVARES, M. S.; TEIXEIRA, M. M.; SILVA, A. C. S. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **J. Bras. Nefrol.**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

VIEDT, C.; ORTH, S. R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 17, n. 12, p. 2043–2047, dez. 2002.

WILLIAMS, D. I.; WILLIAMS, D. J.; WILLIAMS, I. G.; UNWIN, R. J.; GRIFFITHS, M. H.; MILLER, R. F. Presentation, pathology, and outcome of HIV associated renal disease in a specialist centre for HIV/AIDS. **Sex. Transm. Infect.**, v. 74, n. 3, p. 179-184, 1998.

WINSTON, J.; DERAY, G.; HAWKINS, T.; SZCZECH, L.; WYATT, C.; YOUNG, B. Kidney Disease in Patients with HIV Infection and AIDS. **HIV/AIDS**, v. 47, dec. 2008.

WINSTON, J. A. HIV and CKD epidemiology. **Adv. Chronic Kidney Dis.**, n. 17, p. 19-25, 2010.

WYATT, C. M.; ARONS, R. R.; KLOTMAN, P. E.; KLOTMAN, M. E. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. **AIDS**, v. 20, n. 4, p. 561–565, feb. 2006.

WYATT, C. M.; MELIAMBRO, K.; KLOTMAN, P. E. Recent progress in HIV-associated nephropathy. **Annu Ver. Med.**, v. 63, p. 147–159, 2012.

WYATT, C. M.; KLOTMAN, P. E. Overview of kidney disease in HIV-infected patients. **UpToDate**, 2013.

WYATT, C. M.; KITCH, D; GUPTA, S. K. et al. Changes in Proteinuria and Albuminuria With Initiation of Antiretroviral Therapy: Data From a Randomized Trial Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Versus Abacavir/Lamivudine. **J. Acquir Immune Defic. Syndr.**, v. 67, n. 1, p. 36-44, sep. 2014.

XIAN, X.; GOPAL, S.; COUCHMAN, J. R. Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix. **Cell Tissue Res.**, v. 339, n. 1, p. 31-46, jan. 2010.

XU, S. Y.; PAUKSEN, K.; VENGE, P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 55, n. 2, p. 125-31, apr. 1995.

XU, S.; VENGE, P. Lipocalins as biochemical markers of disease. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1482, s. 18, n. 1-2, p. 298-307, oct. 2000.

XU, P. C. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. **Nephrol. Dial. Transplant.** v. 26, p. 3229–3236, 2011.

ZOJA, C. et al. Renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus autoimmune mice. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 8, n. 5, p. 720–729, may 1997.

ZHANG, P. L. et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. **Kidney Int.** v. 73, p. 608–614, 2008.

ZVIBEL, I.; HALFON, P.; FISHMAN, S.; PENARANDA, G.; LESHNO, M.; OR, A. B. HALPERN, Z.; OREN, R. Syndecan 1 (CD138) serum levels: a novel biomarker in predicting liver fibrosis stage in patients with hepatitis C. **Liver Int.**, v. 29, n. 2, p. 208-12, feb. 2009.

ANEXOS

Anexo 1

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº				
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO AÍDS (Pacientes com 13 anos ou mais)								
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2- Individual		2	Data da Notificação			
	3	Município de Notificação		Código (IBGE)				
	4	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código				
Dados do Caso	5	Agravado AÍDS		Código (CID10) B 2 4	6	Data do Diagnóstico		
	7	Nome do Paciente		8		Data de Nascimento		
	9	(ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10	SEXO M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	11	Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	12	Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado
	13	Número do Cartão SUS		14		Nome da mãe		
	15	Logradouro (rua, avenida,...)		Código	16		Número	
Dados de Residência	17	Complemento (apto., casa, ...)		18	Ponto de Referência			
	19	UF		20		Município de Residência		
	Código (IBGE)		Distrito		21		Bairro	
	Código (IBGE)		22		CEP			
	23	(DDD) Telefone		24	Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado		25	País (se residente fora do Brasil)
Dados Complementares do Caso								
Antecedentes Epidemiológicos	26	Nº do Prontuário		27		Ocupação		
	28	Relações sexuais 1 - Só com Homens 2 - Só com mulheres 3 - Com homens e mulheres 4 - Não se aplica 9 - Ignorado		29		Relações sexuais com indivíduos sabidamente HIV+/Aids 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	30	Nº aproximado de parceiros com quem teve relações sexuais nos últimos 10 anos		31		Informação sobre o parceiro(a) sexual 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	<input type="checkbox"/> Parceiro(a) que mantém relações bissexuais		<input type="checkbox"/> Parceiro(a) usuário(a) de drogas injetáveis		<input type="checkbox"/> Parceiro(a) que recebeu transfusão de sangue/derivados/hemofilia			
	32		Uso de Drogas Injetáveis 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		33		Hemofilia 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	História de transfusão de sangue/derivados:							
	34	Após investigação realizada conforme algoritmo do PN DST/AIDS, a transfusão foi considerada causa da infecção pelo HIV? 1 - Sim 2 - Não		35		Data da transfusão		
	36	UF		37		Município onde foi realizada a transfusão		
	38						Instituição onde foi realizada a transfusão.	
	39	Transmissão vertical 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 9 - Ignorado		40		Acidente com material biológico com soroconversão após 6 meses 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		

Aids em pacientes com 13 anos ou mais

OBS: Esta ficha deve ser utilizada para casos notificados a partir de 01/01/2004

SVS 13/02/04

Dados Clínicos	41 Critério Rio de Janeiro/Caracas 1 - Sim, durante o diagnóstico 2 - Não 3- Sim, após o diagnóstico 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi (10) <input type="checkbox"/> Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)* <input type="checkbox"/> Tuberculose disseminada/extra-pulmonar/não cavitária (10) <input type="checkbox"/> Astenia maior ou igual a 1 mês (2)* <input type="checkbox"/> Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5) <input type="checkbox"/> Dermatite persistente (2) <input type="checkbox"/> Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5) <input type="checkbox"/> Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia (2) <input type="checkbox"/> Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5) <input type="checkbox"/> Tosse persistente ou qualquer pneumonia (2)* <input type="checkbox"/> Disfunção do sistema nervoso central (5) <input type="checkbox"/> Linfadenopatia maior ou igual a 1cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2) <input type="checkbox"/> Diarréia igual ou maior a 1 mês (2) <input type="checkbox"/> Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)* <i>*Excluída a tuberculose como etiologia</i>		
	42 Critério CDC adaptado 1 - Sim, durante o diagnóstico 2 - Não 3- Sim, após o diagnóstico 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Câncer cervical invasivo <input type="checkbox"/> Linfoma não Hodgkin e outros linfomas <input type="checkbox"/> Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão) <input type="checkbox"/> Linfoma primário do cérebro <input type="checkbox"/> Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos) <input type="checkbox"/> Micobacteriose disseminada exceto tuberculose e hanseníase. <input type="checkbox"/> Criptococose extrapulmonar <input type="checkbox"/> Pneumonia por <i>P. carinii</i> <input type="checkbox"/> Criptosporidiose intestinal crônica <input type="checkbox"/> Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) <input type="checkbox"/> Herpes simples mucocutâneo > 1 mês ou em brônquios, pulmões ou trato gastro-intestinal. <input type="checkbox"/> Salmonelose (septicemia recorrente) <input type="checkbox"/> Histoplasmoze disseminada <input type="checkbox"/> Toxoplasmose cerebral <input type="checkbox"/> Isosporidiose intestinal crônica <input type="checkbox"/> Leucoencefalopatia multifocal progressiva		
Dados do Laboratório	43 Evidência laboratorial de infecção pelo HIV 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado <input type="checkbox"/> Teste de triagem (1º Teste) <input type="checkbox"/> Teste confirmatório <input type="checkbox"/> Teste de triagem (2º Teste)	44 Data de evidência laboratorial do HIV	45 Contagem de Linfócitos CD4+
	46 UF 47 Município onde se realiza o tratamento 48 Unidade de saúde onde se realiza o tratamento		
Evolução	49 Situação atual 1 - Vivo 2 - Morto 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	50 Data do Óbito	
	51 Critério óbito - Declaração de óbito com menção de aids, ou HIV e causa de morte associada a imunodeficiência, sem classificação por outro critério após investigação 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>		
Investigador	52 Nome 53 Função		
	54 Assinatura		
Instruções para Preenchimento da Ficha	As Caselas não deverão ficar em branco. Na ausência de informação usar categoria ignorada. As instruções sobre a codificação de cada item deverão ser rigorosamente seguidas.		
	6- Data de Diagnóstico: Registrar o dia, mês e ano do diagnóstico de aids (data em que o caso foi confirmado segundo os critérios preconizados). Preenchimento obrigatório. No caso de notificação de soropositivo usar data de evidência laboratorial do HIV. 8- Data de Nascimento: Deverá ser anotada em termos numéricos, os valores referentes ao dia, mês e ano. 9- Idade: Anotar a idade do paciente somente se a data de nascimento for desconhecida. Se o paciente não souber informar a sua idade, anotar, obrigatoriamente, a idade aparente. 12- Escolaridade: Preencher com o código correspondente ao número de anos concluídos com aprovação. 28-30- Notar que se trata de categoria de exposição e não prática sexual. Quando o contato sexual não for considerado categoria de exposição marcar "não se aplica". O caso classificado na categoria de exposição sexual, obrigatoriamente, deverá ter parceria classificada no item 31. Na ausência de informação preencher com ignorado. No campo 39 para preenchimento da categoria "não se aplica" observar intervalo de tempo entre o registro do 1º caso em mulheres e data de diagnóstico. 41-42 e 51 - Somente para casos que preencham os critérios de definição do caso de aids em pacientes com 13 anos ou mais: a) Evidência laboratorial(*) de infecção pelo HIV e 10 pontos no critério Rio de Janeiro/Caracas (campo 41), e/ou b) Evidência laboratorial(*) de infecção pelo HIV e presença de pelo menos uma doença indicativa de imunodeficiência do critério CDC adaptado (campo 42) e/ou contagem de linfócitos CD4 abaixo de 350 (campo 45), ou c) Declaração de Óbito com menção de Aids/SIDA ou infecção pelo HIV, e que após investigação epidemiológica não possa ser descartado ou enquadrado em nenhum dos critérios de definição de caso de aids. (*)evidência laboratorial do HIV em pacientes que apresentem situações clínicas laboratoriais compatíveis com imunodeficiência (campo 43): Reatividade em 2 testes de triagem ou em 1 teste confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV. Os testes mais comuns são: Triagem: ELISA, EIA, MEIA e quimioluminescência; Confirmatórios: Western Blot, imunofluorescência indireta, imunoblot e testes de amplificação de ácidos nucleicos (PCR e NASBA).		

Anexo 2

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

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

FORTALEZA, 09 de Junho de 2015

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: BIOMARCADORES DE DISFUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM HIV QUE RECEBEM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMBINADA E SUA ASSOCIAÇÃO COM LESÃO ENDOTELIAL

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Malena Gadelha Cavalcante

Prezado Colaborador

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado “**Relação entre marcadores tradicionais de função renal e a proteína quimiotática de monócitos-1 urinária em pacientes portadores de HIV/AIDS**”, que tem por objetivo avaliar como está o funcionamento do seu rim 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 15 voluntários sadios sem o vírus do HIV.

O funcionamento dos seus rins 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 e uma amostra de sangue venoso em uma seringa heparinizada para mensuração do pH e bicarbonato que do mesmo modo serão utilizados para avaliar o funcionamento renal. Em seguida será administrado o Cloreto de Cálcio (CaCl_2) na dose de 100mg/kg dissolvido em 190ml de água e conjuntamente será administrado a Desmopressina (DDAVP® - spray nasal) na dose de 20µg. Após a ingestão do sal (CaCl_2) seguida do spray nasal o voluntário permanecerá no SAE em jejum por mais 4 horas e as 11:00 horas da manhã será colhida uma nova amostra de urina, para mensurar o PH e a osmolalidade urinária, avaliando a sua capacidade de resposta renal.

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. Os medicamentos utilizados chamados de cloreto de cálcio e desmopressina têm a função de testar o funcionamento dos rins, após o seu uso poderemos avaliar se existe alguma alteração no funcionamento renal do participante. Estes medicamentos são seguros e não provocam na maioria dos casos sintomas importantes ou graves, não causam prejuízo ou risco ao funcionamento dos seus rins ou a sua saúde. Eventualmente poderá haver pequeno desconforto no estômago, náuseas e raramente vômito. Na maioria das vezes não há queixas sendo os medicamentos bem tolerados pelo participante. 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: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio (PNa+), potássio (PK+), cloro (PCI-), cálcio (PCa++), fósforo (PPO4-) e magnésio plasmáticos (PMg+), gasometria venosa, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas totais e frações, ácido úrico, proteínas totais, albumina, globulinas, fosfatase alcalina. 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 16 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, 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 que precise de tratamento, você será encaminhado ao Serviço de Nefrologia 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) 8717.1500/9757.5761

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 p/contato: (85) 3224.9725/9909.6881

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 para contato: (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.

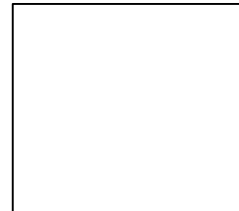
CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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