



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA E ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PAULO PACELLI BEZERRA FILIZOLA TÔRRES

**EFEITOS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM
BIOMARCADORES VASCULARES E LESÃO PODOCITÁRIA: ESTUDO
TRANSVERSAL COM PACIENTES HIV NÃO TRATADOS**

FORTALEZA

2021

PAULO PACELLI BEZERRA FILIZOLA TÔRRES

EFEITOS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM
BIOMARCADORES VASCULARES E LESÃO PODOCITÁRIA: ESTUDO
TRANSVERSAL COM PACIENTES HIV NÃO TRATADOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica.
Orientador: Prof. Dr. Geraldo Bezerra Silva Junior

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T647e Tôrres, Paulo Pacelli Bezerra Filizola.
Efeitos do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em biomarcadores vasculares e lesão podocitária
: estudo transversal com pacientes HIV não tratados / Paulo Pacelli Bezerra Filizola Tôres. – 2021.
73 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Geraldo Bezerra Silva Junior.

1. HIV . 2. Carga Viral . 3. Biomarcadores . 4. Endotélio . 5. Rim. I. Título.

CDD 615

PAULO PACELLI BEZERRA FILIZOLA TÔRRES

EFEITOS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM
BIOMARCADORES VASCULARES E LESÃO PODOCITÁRIA: ESTUDO
TRANSVERSAL COM PACIENTES HIV NÃO TRATADOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em ciências farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior

Aprovado em ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Geraldo Bezerra Silva Junior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Geraldo Bezerra Silva Junior, pela excelente orientação, paciência e colaboração. À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro ao nosso grupo de pesquisa, sem o qual a pesquisa aqui apresentada não teria sido possível.

Aos professores participantes da banca examinadora Dr. Jorge Luis, e Dra Paula Frassinetti, pela disponibilidade de tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões. Ao Dr. Gdayllon Alves, pela fundamental importância na realização dos achados laboratoriais e inúmeras contribuições na construção dessa dissertação e artigo científico.

Aos pacientes participantes do estudo, pelo tempo concedido nas entrevistas, e pelo fornecimento de material biológico.

Aos meus familiares e amigos pelos incentivos.

Ao meu pai (in memoriam) Paulo Ferreira Tôrres, minha mãe Florinda Bezerra Filizola Tôrres, pela imensa dedicação a minha educação, pelo incentivo, pelos ensinamentos e amor incondicional.

Aos meus irmãos, principalmente minha irmã Yana Paula Felizola, pelo incentivo e amor na construção desse projeto de vida, ao meu amigo e companheiro Antônio Jocélio Alves, pela paciência, incentivo, contribuições acadêmicas e companheirismo nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos Jean Hélcio e George Oliveira, pelo incentivo e contribuições.

A minha amiga e colega de mestrado Valeska Queiroz, pelo apoio, incentivo, lealdade e companheirismo em todo o processo.

A minha amiga e doutoranda Bruna Esmeraldo, pelas inúmeras contribuições, incentivo e apoio, desde ingresso no mestrado até a dissertação finalizada.

Aos colegas da turma de mestrado, pela convivência, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo HIV está relacionada a diversos tipos de doenças renais, incluindo os efeitos diretos do HIV. O diagnóstico precoce e diferencial de lesão renal pode evitar prognóstico ruim associados à doença renal. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo avaliar os impactos da carga viral elevada no sistema endotelial e nas células podocitárias de pacientes HIV não tratados. **População e Métodos:** Foi realizado estudo transversal no período de agosto de 2018 a julho de 2020, no ambulatório de infectologia de dois hospitais públicos da cidade de Fortaleza/Ce, onde foi colhido amostras de sangue e urina, bem como, aplicação de questionários específicos, em pacientes recém diagnosticados com HIV, sem doença renal prévia e que ainda não iniciaram tratamento antirretroviral. Parâmetros laboratoriais de rotina foram coletados, como carga viral, contagem de CD4 e outros dados laboratoriais. A função renal foi avaliada usando creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada. A nefrina urinária e os biomarcadores vasculares (VCAM-1, angiopoietina-2 e sindecano-1) foram quantificados por ensaios ELISA. Os pacientes HIV não tratados foram divididos em três grupos de acordo com os quartis de carga viral. **Resultados:** O grupo de pacientes HIV não tratados com quartil mais alto de carga viral apresentou presença mais frequente de nefrinúria do que outros quartis (75 vs 11%, $p < 0,001$). VCAM-1 e angiopoietina-2 foram maiores no grupo de carga viral mais alta. Na análise de correlações, o sindecano-1 e a angiopoietina-2 foram correlacionados com o aumento da carga viral. Além disso, a angiopoietina-2 foi correlacionada com a diminuição da contagem de CD4. **Conclusão:** os pacientes HIV não tratados com carga viral elevada apresentaram disfunção da barreira de filtração glomerular, mesmo em função renal clínica normal. A disfunção vascular foi associada à carga viral elevada e pode contribuir indiretamente para a progressão da disfunção glomerular. Os resultados apresentados reforçam a importância de iniciar o tratamento antirretroviral o mais rápido possível para evitar complicações clínicas, como a doença renal.

Palavras-chave: HIV. Carga Viral. Biomarcadores. Endotélio. Rim

ABSTRACT

HIV infection is related with diverse kinds of kidney disease, including HIV direct effects. Early and differential diagnosis of kidney damage may avoid poor outcomes associated with kidney disease. This study aims to evaluate impacts of elevated viral load in endothelial system and podocyte cells of untreated HIV patients. **Methods:** Untreated HIV patients without previous kidney disease were included. Routine laboratory parameters were collected, such as viral load, CD4 count and other laboratory data. Kidney function was evaluated using serum creatinine and estimated glomerular filtration rate. Urinary nephrin, and vascular biomarkers (VCAM-1, angiopoietin-2 and syndecan-1) were quantified by ELISA assays. Untreated HIV patients were divided into three groups according to quartiles of viral load. **Results:** Untreated HIV patients group with higher viral load quartile had more frequent presence of nephrinuria than other quartiles (75 vs 11%, $p < 0,001$). VCAM-1 and angiopoietin-2 were higher in higher viral load group. In correlations analysis, syndecan-1 and angiopoietin-2 were correlated with increased viral load. Also, angiopoietin-2 was correlated with decreased CD4 count. **Conclusion:** untreated HIV patients with elevated viral load had glomerular filtration barrier dysfunction even in clinical normal kidney function. Vascular dysfunction was associated with elevated viral load and may contribute indirectly for a glomerular dysfunction progression. It present results reinforces the importance to initiate antiretroviral treatment as soon as possible to avoid clinical complications such as kidney disease.

Keywords: HIV. Viral Load. Biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ciclo de vida vírus HIV	16
Figura 2	Início da terapia antirretroviral	19
Figura 3	Modelo Conceitual de Injúria Renal Aguda	25
Figura 4	Mecanismo de adesão de leucócitos mediado pelo VCAM	29
Figura 5	Estrutura da Nefrina	31
Figura 6	Capilar glomerular com podócitos	32
Figura 7	Representação esquemática da barreira capilar glomerular	33
Figura 8	Carga viral (quartis) versus biomarcadores VCAM-1 e Angiopoetina-2	45
Figura 9	Carga viral e Cd4 versus biomarcadores Syndecan-1 e Angiopoetina-2	46
Figura 10	Nefrina detectável e indetectável versus biomarcadores VCAM-1/Angiopoetina-2/Syndecan-1	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados sócio demográficos e econômicos dos participantes (n=50)	40
Tabela 2	Avaliação das características de pacientes com HIV não tratados	42
Tabela 3	Características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes, conforme carga viral dos participantes	43
Tabela 4	Características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes, conforme níveis de nefrina	45
Tabela 5	Correlação de Spearman entre biomarcadores vasculares e parâmetros de infecção por HIV e função renal em pacientes HIV não tratados	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LAV	<i>Lymphadenopathy Associated Virus</i> ou Vírus Associado à Linfadenopatia
HTLV	<i>Human T-Lymphotropic Virus</i> ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III
ARV	Antirretrovirais
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HAART	Terapia antirretroviral combinada altamente eficaz
DST	Doença sexualmente transmissível
PVHA	Pessoas vivendo com HIV e AIDS
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
LRA	Lesão renal aguda
TFG	Taxa de filtração glomerular
NAHIV	Nefropatia associada ao HIV
TDF	Tenofovir
MDRD	Dieta modificada na doença renal
DRC	Doença renal crônica
HCV	Vírus da hepatite C
DCV	Doença cardiovascular
SIV	Vírus da imunodeficiência símia
NK	Células natural killer
MCP 1	Monocyte chemoattractant protein-1 (proteína quimioatraente de monócitos-1)
LCR	líquido cefalorraquidiano
HSPGs	Proteoglicanos de sulfato de heparano
HS	Heparano
GAG	Glicosaminoglicano
VCAM 1	Molécula de adesão celular solúvel-1
ICAM 1	Molécula de adesão intercelular solúvel-1
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo
VLA-4	Antígeno 4 tardio
NOX2	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase 2
TNFα	Fator de necrose tumoral
PCR	Proteína C reativa
ROS	Espécies reativas de oxigênio
MMPs	Metaloproteínas
PKCα	Proteína quinase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 Histórico	13
2.2 Epidemiologia.....	13
2.3 Mecanismo de ação do vírus.....	15
2.4 Transmissão.....	16
2.5 Evolução natural da doença.....	17
2.6 Complicações	17
2.7 Tratamento medicamentoso: Terapia antirretroviral (TARV).....	18
2.8 Mecanismo de lesão renal TARV e grupos de risco	21
2.9 Diagnostico das complicações renais no HIV	25
2.10 Novos biomarcadores lesão renal/endotelial	25
2.10.1 Syndecan 1	28
2.10.2 VCAM 1.....	29
2.10.3 Angiopoietinas	30
2.10.4 Nefrina	31
2.10.5 Podócitos.....	32
3 JUSTIFICATIVA.....	35
4 OBJETIVOS.....	36
4.1 Geral.....	36
4.2. Específico	36
5 MATERIAS E MÉTODOS.....	37
5.1 Desenho e período do estudo	37
5.2 Local do Estudo.....	37
5.3 Critérios de inclusão	38
5.4 Critérios de exclusão.....	38
5.5 Protocolo do Estudo.....	38
5.5.1 Recrutamento dos pacientes.....	38
5.5.2 Entrevista inicial	39
5.5.3 Coleta de dados	39
5.5.4 Coleta e processamento das amostras biológicas.....	39
5.5.5 Variáveis do estudo.....	39
5.5.6 Avaliação da função glomerular e endotelial.....	40
6 RESULTADOS.....	44
6.1 Características dos participantes do estudo	44
6.2. Características bioquímicas dos participantes.....	46

7 DISCUSSÃO	53
8. CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS	58
ANEXO A - FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO INFECTOLOGIA.....	67
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HUWC.....	71
ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HSJ.....	72
ANEXO E – ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA HIV MEDICINEE.....	73

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), responsável pela Aids, já é conhecido há, aproximadamente um século, sendo o tipo 1 (HIV-1) identificado no início dos anos 1920, na África Central (BELOUKAS et al., 2016). A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de um número elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune. (BRASIL, 2003)

Apesar de atualmente, existirem programas bem estruturados para diagnóstico precoce e garantia de acesso ao tratamento medicamentoso em muitos países, estima-se que 30% dos casos permaneça sem tratamento em países mais desenvolvidos e cerca de 70% em países da África (ART-LINC et al., 2008; DICKSON et al., 2011; NADIAYE et al., 2011).

Estima-se que 38 milhões de pessoas vivam com infecção por HIV no mundo e mais de 2 milhões de casos novos surjam todos os anos (UNAIDS, 2020, das quais aproximadamente 66,8% possuem acesso ao tratamento. Contudo 12,6 milhões de pessoas infectadas pelo HIV não estão em tratamento, em torno de 63,5% se encontram na África, enquanto que apenas 3,31% estão presentes no Oeste europeu, Europa central e América do Norte (UNAIDS, 2020b)

A infecção não tratada causa uma perda progressiva de células T CD4+ e uma ampla gama de anormalidades imunológicas, levando a um risco aumentado de complicações infecciosas e oncológicas), sendo responsável por aproximadamente 40% de todas as mortes relacionadas com infecção por HIV (CHASOMBAT et al., 2009). Também contribui para doença cardiovascular, doença óssea, disfunção renal e hepática e várias outras morbidades comuns (DEEKS et al., 2015).

A infecção por HIV induz lesão renal por citotoxicidade direta ou glomerulonefrite mediada por imunocomplexos em pacientes com fatores de suscetibilidade genética, levando a doença renal crônica e nefropatias, e a carga viral superior a 10.000 cópias/ml, devido a não adesão a terapia antirretroviral, é um fator de risco importante para o desenvolvimento desse problema. (GAMEIRO et al., 2019).

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento e difusão da terapia antirretroviral combinada, que tem prolongado a sobrevida dos pacientes, houve uma mudança no espectro das doenças renais nos pacientes infectados pelo HIV, com diminuição das doenças glomerulares e aumento do papel da nefrotoxicidade e co-morbidades (GAMEIRO et al., 2019),

sendo o uso da TARV um fator de confusão em estudos que avaliem os níveis de novos biomarcadores renais. Adicionalmente, são escassos os dados em literatura a respeito da utilização clínica de novos biomarcadores urinários em pacientes que ainda não iniciaram tratamento.

Trickey et al, 2017, evidenciou em um estudo de meta-análise com 88.504 pacientes, que a mortalidade de pacientes que começaram o tratamento entre 2008 e 2010 era menor comparado com aqueles que começaram o tratamento entre 1996 e 2007 e que a expectativa de vida para um paciente de 20 anos de idade que começou a terapia antirretroviral depois de 2008, com baixa carga de vírus, é de 78 anos de idade - bem similar à do resto da população saudável (BBC BRASIL, 2017).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar efeitos da carga viral sobre novos biomarcadores vasculares e na injúria de renal em pacientes com HIV que ainda não iniciaram o tratamento.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Histórico

Em 1981, os primeiros casos de uma nova infecção foram publicados pela Universidade da Califórnia, sendo esta nova doença uma das epidemias mais importantes da história recente da humanidade (VARELLA, 2011).

Já em 1983, o HIV-1 foi isolado de pacientes com AIDS pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, recebendo os nomes de LAV (Lymphadenopathy Associated Virus ou Virus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III) respectivamente nos dois países. (BRASIL, 2003). Contudo o tipo 2 (HIV-2) com hipóteses de seu surgimento apenas em 1986 (VISSEAUX et al., 2016), ambos apresentando uma diferença genética maior que 55% (BELOUKAS et al., 2016).

No Brasil tivemos o primeiro relato de caso, em 1982, na cidade de São Paulo, que foi classificado como Aids dois anos mais tarde. Já em 1983, foi obtido oficialmente o primeiro caso de Aids no Brasil e identificação da transmissão por transfusão sanguínea (CAZARRÉ, 2017).

2.2 Epidemiologia

Segundo relatório UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids) de 2019, existem no mundo há atualmente 37,9 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, das quais 1,9 milhão residem na América Latina. Somente dois terços dos infectados têm acesso a antirretrovirais, segundo o relatório. A ONU (Organização das nações unidas) estimou que durante o ano de 2018 1,7 milhão contraíram o vírus e 770.000 pacientes morreram por doenças relacionadas à AIDS. Ainda segundo a organização, além do Leste Europeu e Ásia Central, a América Latina apareceu como uma das regiões do mundo com os piores dados na luta contra o HIV, segundo o relatório global. (UNAIDS, 2020b).

O HIV continua sendo um grande problema de saúde pública mundial, com uma carga de mais de 35 milhões de mortes até o momento. Em 2016, um milhão de pessoas morreram por causas relacionadas ao HIV em todo o mundo. Contudo 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV até o fim de 2016, com 1,8 milhões novos casos de infecção pelo vírus em todo o mundo. Já na África Subsaariana é a região mais afetada, com 25,6 (23,1-28,5) milhões

de pessoas vivendo com HIV em 2015. A região também é responsável por dois terços do total global de novas infecções pelo vírus. Entretanto 54% dos adultos e 43% das crianças que vivem com HIV recebem a terapia antirretroviral ao longo da vida (OPAS, 2017).

Dados recentes da OMS (Organização mundial da saúde) indicam que países europeus com as maiores taxas de novos diagnósticos de HIV em 2016 foram a Letônia (18,5 por 100 mil habitantes; 365 casos), resultado bem semelhante foi na Estônia (17,4 por 100 mil habitantes; 229 casos), e ainda em Malta (14,5 por 100 mil habitantes; 63 casos). As menores taxas de contaminação, do continente europeu, foram registradas na Eslováquia (1,6 por 100 mil habitantes; 87 casos) e mais ao sul, na Hungria obteve-se (2,3 por 100 mil habitantes; 228 casos) (CAZARRÉ, 2017).

Uma das regiões mais atingidas no mundo é a região da África subsaariana que continuam sendo atingidas com 60% das pessoas vivendo com HIV no mundo, onde mulheres representam 58% deste total. O Caribe, o Leste europeu e a Ásia central, com uma prevalência de 1% na população em geral são também áreas fortemente afetadas pela epidemia (MARTINS et al, 2014).

No Brasil, de 1980 até junho de 2020, foram registrados 664.721 (65,7%) casos de aids em homens e 346.791 (34,3%) em mulheres. Já no período de 2002 a 2009, a razão de sexos, expressa pela relação entre o número de casos de aids em homens e mulheres, manteve-se em 15 casos em homens para cada dez casos em mulheres, em média. No entanto, a partir de 2010, observa-se um aumento na razão de sexos, que chegou a 23 casos de aids em homens para cada dez casos em mulheres em 2017, razão que se manteve em 2018 e em 2019 (BRASIL, 2020a).

Contudo entre 2009 a 2019, verificou-se uma queda de 29,3% no coeficiente de mortalidade padronizado para o Brasil, que passou de 5,8 para 4,1 óbitos por 100 mil habitantes. No mesmo período, observou-se redução nesse coeficiente em todas as Unidades da Federação, à exceção dos estados do Acre, Pará, Amapá, Maranhão, Rio Grande do Norte e Paraíba, que apresentaram aumento em seus coeficientes. Destaca-se a elevação nos coeficientes de mortalidade observados no Amapá e no Acre, que entre 2009 e 2019 passaram de 0,6 para 5,8 e de 1,1 para 2,2 óbitos por 100 mil habitantes, respectivamente (BRASIL, 2020a).

No Brasil, a estimativa de prevalência de infecção pelo HIV em parturientes, no período entre 2004 a 2006, demonstrou um resultado de 0,4% em mulheres. Contudo entre os jovens do sexo masculino, na faixa etária variou de 17 a 20 anos, a prevalência do HIV foi estimada em 0,12% para o ano de 2007. Estudos realizados em 2008-2009 estimaram

prevalência de 4,9% entre usuários de drogas injetáveis (UDI), 12,1% entre homens que fazem sexo com homens e 5,8% entre mulheres profissionais do sexo. (PEREIRA et al., 2018)

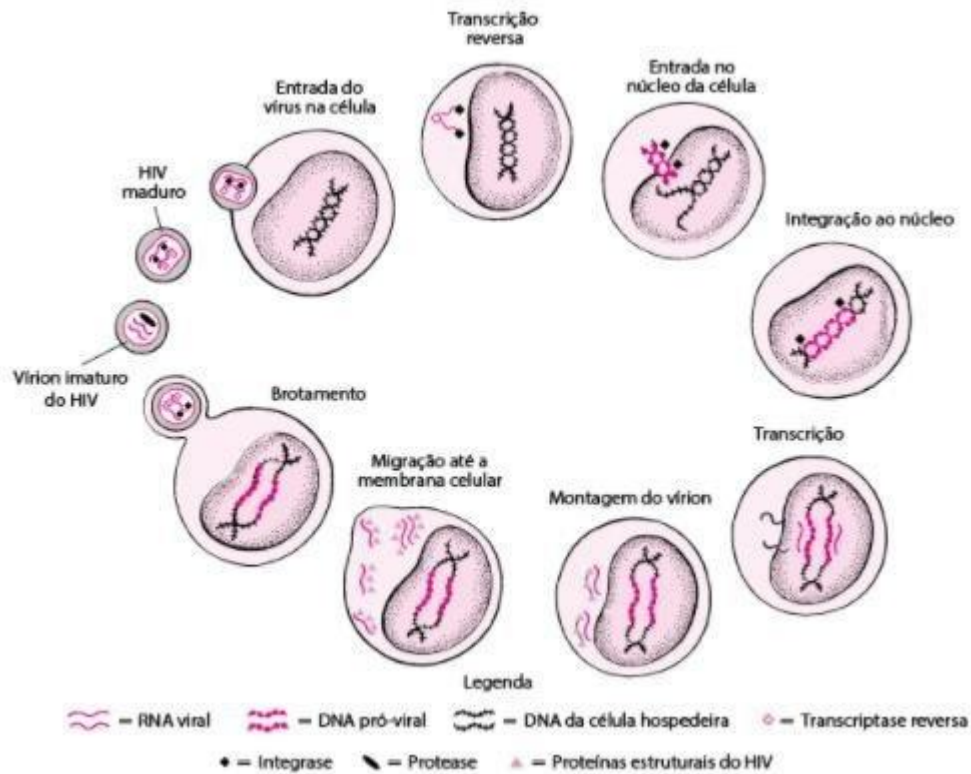
Entre 2014 a 2018 o Brasil, através de políticas públicas eficientes, conseguiu evitar 2,5 mil mortes por aids e o número de mortes pela doença caiu 22,8%, de 12,5 mil em 2014 para 10,9 mil em 2018. Os dados são animadores e positivos, porém o Ministério da Saúde acredita que aproximadamente 135 mil pessoas vivem com HIV no Brasil e não sabem sua sorologia (AQUINO, 2020). Em 2019, aproximadamente 68.693 de Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) iniciaram tratamento com antirretrovirais (ARVS) no Brasil, através de políticas públicas de dispensação e acesso aos antirretrovirais, implantadas no país. No total, já somam 633.699 de indivíduos em tratamento no país desde a sua implantação, em 2009. São ofertados gratuitamente 20 antirretrovirais com 33 apresentações farmacêuticas (BRASIL, 2020b).

2.3 Mecanismo de ação do vírus

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), pertencente à família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*, produz a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Os vírus da AIDS humana são heterogêneos, contudo a variante HIV-1 é a mais predominante. Uma segunda variante do vírus, chamado HIV-2, parece prevalecer predominantemente na África Ocidental, e é muito menos virulento. A similaridade entre as sequências genômicas do HIV-1 e do HIV-2 é de apenas 40% (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010).

Basicamente o vírus HIV acopla-se e penetra nas células T do hospedeiro, em seguida libera o RNA do HIV e enzimas para o interior da célula do hospedeiro (FIGURA 1). A enzima transcriptase reversa ou DNA polimerase do HIV é responsável pela transcrição do RNA viral em DNA pró-viral. O DNA pró-viral entra no núcleo da célula do hospedeiro e uma parte do vírus, chamado integrase facilita essa integração do DNA pró-viral para o interior do DNA do hospedeiro. Posteriormente a célula do hospedeiro produz RNA e proteínas de HIV. As proteínas do HIV são integradas aos vírions e em seguida se deslocam para a superfície da célula. A protease do vírus da imunodeficiência cliva as proteínas virais, convertendo o vírion imaturo em maduro, o vírion infeccioso (CACHAY, 2019).

Figura 1 - Ciclo de vida vírus HIV



Fonte: CACHAY, 2019.

2.4 Transmissão

A transmissão do vírus da imunodeficiência (HIV), acontece quando há contato com alguns tipos de secreções fisiológicas, principalmente sangue, sêmen, secreção vaginal, leite materno, saliva, exsudatos de lesões, ou lesões de pele e de mucosas, porém estas necessitam conter virions HIV livres ou células infectadas, em quantidades elevadas o que é uma característica predominante na infecção primária, mesmo quando essas infecções são assintomáticas. A transmissão por saliva ou gotículas produzidas por tosse ou espirros, embora possível, é extremamente improvável (CACHAY, 2019).

2.5 Evolução natural da doença

Após o indivíduo ser contaminado pelo vírus HIV, ocorrem 3 fases: aguda, assintomática, sintomática (AIDS). A síndrome retroviral aguda (produção de bilhões de novas cópias por dia) que corresponde a uma fase de replicação viral exuberante, é um processo que varia entre a população, mas em geral se inicia 10 dias após a infecção. Em algumas regiões do corpo como: o sistema linfático, sistema nervoso central, ocorre aumento significativo dessas partículas contaminantes, sendo estes dois os principais reservatórios virais. Em seguida os linfócitos T citotóxicos específicos surgem contra o vírus, a taxa de replicação viral diminui até um nível de *plateau* (o *set point* viral), contudo isso é variável para cada indivíduo, mas geralmente situa-se entre 1×10^3 e 1×10^5 cópias/mL. Ao longo do tempo, o vírus destrói linfócitos CD4+. Dependendo do tipo de vírus (VIH-1 ou VIH-2), a velocidade de decréscimo do vírus na corrente sanguínea é maior ou menos (VIH-2 com evolução mais indolente que VIH-1). Em média verifica-se um decréscimo de 50 células/uL por ano e são necessários cerca de 10 anos (1-20) para se atingir um valor de CD4+ inferior a 200 células/uL, fase em que os indivíduos têm risco acrescido de desenvolvimento de infecções/doenças oportunistas, chamando-se fase sintomática. (TRIGO; COSTA, 2016).

2.6 Complicações

Em estágios iniciais da infecção por HIV há uma perda gradual de linfócitos TCD4, que enfraquecem a resposta imune celular, e caso não haja tratamento, esse dano progressivo resulta em complicações na saúde dos pacientes, desde o aumento da ocorrência de infecções oportunistas até uma inflamação sistêmica e ativação generalizada do sistema imune (LUCAS; NELSON, 2015; TITANJI et al., 2020).

Há um aumento considerável do risco de desenvolvimento de cânceres, doenças pulmonares, neuro-cognitivas, cardiovasculares e renais, predominante glomerular, túbulo intersticial ou vascular em paciente HIV positivo, sem tratamento, que esteja com alta carga viral, e CD4 abaixo de 200 células/mm³ (menor que 15%). (AUERBACH; ABOULA, 2012; BIGNA et al., 2018; GOUGEON, 2017; LESCURE et al., 2020; PYARALI et al., 2020; ROKX et al., 2020; SWANEPOEL et al., 2018; TITANJI et al., 2020)

2.7 Tratamento medicamentoso: Terapia antirretroviral (TARV)

Somente a partir de 1980 os primeiros medicamentos antirretrovirais (ARV) surgiram com a característica de inibir a multiplicação do HIV no organismo evitando assim o enfraquecimento do sistema imunológico. A extraordinária evolução dos antirretrovirais, nas últimas décadas, para tratamento do HIV transformaram a infecção quase sempre fatal em uma condição crônica controlável, apesar de ainda não haver cura (UNAIDS, 2020c).

Ademais, ao iniciem a terapia com antirretrovirais (TARV), pode haver o agravamento de problemas cardiovasculares e renais, principalmente se associados com o envelhecimento da população, devido à toxicidade associada a esses medicamentos (RICHTERMAN; SAX, 2020), como foi observado na evolução da nefropatia, muito relacionada ao uso da TARV, que tem levado ao surgimento da doença renal crônica (DRC) com mortalidade e morbidade significativa, sendo os fatores preditores desse quadro clínico diretamente ligados à diminuição no número de células CD4 e elevada carga viral (NUNES, 2016).

A adesão e uso regular da terapia antirretroviral (TARV) é essencial para controle do vírus e prevenção da doença (AIDS) trazendo grandes benefícios individuais, como aumento da disposição, da energia e do apetite, ampliação da expectativa de vida e o não desenvolvimento de doenças oportunistas (UNAIDS, 2020c).

Desde ano de 1996, o Brasil distribui gratuitamente os antirretrovirais para todas as pessoas vivendo com HIV, que busquem tratamento nas UDMS (unidades dispensadoras de medicamentos). Atualmente, existem 22 medicamentos, em 38 apresentações farmacêuticas, dispensados e gerenciados pelo sistema SICLOM (Sistema de controle logístico de medicamentos), com dados cadastrais dos pacientes e parametrizado pelos protocolos clínicos e portarias do ministério da saúde (UNAIDS, 2020c).

A terapia inicial (FIGURA 2) deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois ITRN (Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo) /ITRNt (Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo), associados a uma outra classe de antirretrovirais (ITRNN, IP/r ou INI). No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN/ITRNt – lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) – associado são inibidores de integrase (INI) – dolutegravir (DTG). Quando paciente está coinfestado TB-HIV, MVHIV com possibilidade de engravidar e gestantes, há exceção a esse esquema conforme figura 2 (BRASIL, 2017).

Figura 2 - Início da terapia antirretroviral

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos em início de tratamento ^(a)	TDF ^(b) /3TC + DTG ^(c)	(300mg/300mg) "2 x 1"+ 50mg 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV ^(d) sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF ^(b) /3TC/EFV	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo ^(d) : LT-CD4+ <100 céls./mm ³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/doença grave Tuberculose disseminada	TDF ^(b) /3TC + RAL	(300mg/300mg) "2 x 1" 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

Fonte: BRASIL, 2017

2.7.1. Principais classes de antirretrovirais disponíveis no Brasil

2.7.1.1 Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Essa classe de medicamentos atua sobre a enzima transcriptase reversa, tornando defeituosa a cadeia de DNA que o vírus HIV cria dentro das células de defesa do organismo. Drogas: Abacavir (ABC); Didanosina (ddI); Lamivudina (3TC); Tenofovir (TDF); Zidovudina (AZT)

2.7.1.2 Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Essa classe de medicamentos também atua sobre a enzima transcriptase reversa, bloqueando diretamente sua ação e a multiplicação do vírus. Drogas: Efavirenz (EFZ); Nevirapina (NVP); Etravirina (ETR)

2.7.1.3 Inibidores de Protease

Medicamentos que atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV. Drogas: Atazanavir (ATV);

Darunavir (DRV); Fosamprenavir (FPV); Lopinavir (LPV); Nelfinavir (NFV) ;;Ritonavir (RTV) ;;Saquinavir (SQV); Tipranavir (TPV)

2.7.1.4 Inibidores de fusão

Medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução. Drogas: Enfuvirtida (T20)

2.7.1.5 Inibidores da Integrase

Medicamentos que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Drogas: Dolutegravir (DTG) - Distribuído na Rede Pública a partir de março/17; Raltegravir (RAL)

2.7.1.6 Inibidores de Entrada

Nova classe de medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução.

2.7.2 Apresentações em combinação

Drogas: Lamivudina + Zidovudina (3TC + AZT) combinados; Lamivudina + Tenofovir + Efavirenz (3TC + TDF + EFZ) combinados; Tenofovir+lamivudina (3TC); Dolutegravir+lamivudina (3TC) (em análise na ANVISA)

Em 2009, o Ministério da Saúde, sugeriu como a definição de abandono de tratamento os pacientes que não comparecessem as consultas em um intervalo de seis meses e/ou ao serviço de farmácia por três meses, observando sua última dispensa, na plataforma de dispensação e logística SICLOM (sistema de controle logístico de medicamentos). Os protocolos clínicos e diretrizes de tratamento, ressaltam que para o ótimo prognóstico, é fundamental a adesão rigorosa aos antirretrovirais, tendo em vista que a irregularidade na tomada do antirretroviral pode levar a resistência viral, aumento da probabilidade da replicação do HIV, possivelmente desenvolvimento da AIDS ou doenças oportunistas. (RODRIGUES; MAKSUD, 2017).

2.8 Mecanismo de lesão renal TARV e grupos de risco

Um dos maiores problemas e preocupações dos infectologistas e pacientes, durante tratamento antirretroviral são as doenças renais, além de outras, como doenças neoplásicas e das alterações hepáticas, metabólicas e cardiovasculares. O sistema renal é fundamental para qualidade de vida do portador do vírus HIV e a perda desse sistema, ou agravamento podem levar a necessidade de tratamento mais invasivo e desgastante, como a diálise e até a necessidade de transplante renal, em um cenário mais grave levar ao óbito. (GARDNER et al., 2003).

Algumas drogas antirretrovirais podem causar alterações agudas ou crônicas nos rins, levando a uma lesão tubular ou glomerular. Soma-se a isso própria nefrotoxicidade direta causada pelo Tenofovir (TDF), um dos medicamentos mais presentes em todos os esquemas de tratamento do vírus HIV (BRASIL, 2018; PUOTI et al., 2009).

Estudos iniciais de pacientes acometidos pelo HIV, a complicação de maior frequência ocasionada pela infecção é a nefropatia associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIVAN) (LESCURE et al., 2012). Essa nefropatia cursa com proteinúria e tem demonstrado uma grande relação com a etnia do paciente, sendo de maior relato em africanos. Isso se dá pela identificação de um possível polimorfismo genético no cromossomo 22 em tais pacientes, que traria uma maior suscetibilidade de dano renal quando acometido pela infecção viral, além das alterações características como a proliferação dos podócitos, processo de atrofia com dilatação dos túbulos renais e achatamento das células epiteliais (ANDO; YANAGISAWA, 2015).

No ambiente hospitalar há uma alta taxa de incidência de lesão renal aguda (LRA), que é definida como um rápido declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), definido pelo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) de $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ por ≥ 24 horas ou anúria por $\geq 12 \text{ h}$. A LRA é responsável por 1% de todas as internações hospitalares, complicando 7% das mesmas e sua incidência aumenta para 40-60% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (PERES et al., 2013).

Em 2002, a Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), definiu a DRC (Doença renal crônica), baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na TFG) e (3) um componente temporal. Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a $\text{TFG} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Porém deveria estar associada a pelo menos um marcador de dano renal

parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

A DRC é, então, classificada em estágio 1 quando a eTFG é maior ou igual a 90 mL/min/1,73 m², na presença de proteinúria ou hematúria glomerular ou com alteração no exame de imagem. No estágio 2, a eTFG varia entre 60 e 89 mL/min/1,73 m². No estágio 3A, a eTFG varia de 45 a 59 mL/min/1,73 m², e, no estágio 3B, a eTFG varia de 30 a 44 mL/min/1,73 m² com lesão renal leve a moderada. Os estágios 4 e 5 indicam lesão renal severa com eTFG de 15-29 e abaixo de 15, respectivamente (AGUIAR et al., 2020).

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, sepse e, inclusive, ao uso de drogas nefrotóxicas.

Algumas pesquisas estimam que a população de pacientes HIV evidenciou uma prevalência de 14% para diabetes e 12% a 21% para hipertensão arterial. Estas co-morbidades, 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 maior no possível aparecimento da doença renal crônica (PINTO NETO et al., 2011).

A nefropatia associada ao HIV (NAHIV) 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 HIV. Ocorre proteinúria intensa e hipoalbuminemia, e geralmente sem sinais clínicos de hipertensão arterial ou edema, levando ao diagnóstico tardio. O uso efetivo dos antirretrovirais é o principal tratamento da nefropatia associada ao HIV (BRASIL, 2018).

Diante dos avanços terapêuticos e drogas mais modernas, a população soropositiva está envelhecendo mais e isso contribui para o aumento da incidência de DRC, cuja TFG, normalmente já 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). Existe uma forte correlação entre mortalidade e morbidade e doença renal crônica (DRC). (WINSTON et al., 2008).

Em 2016, Nunes et al, afirmaram que os medicamentos antirretrovirais apresentam diferentes características de segurança renal, embora a maior parte deles já tenha sido associada a algum grau de nefrotoxicidade, dentre os antirretrovirais, o tenofovir (inibidor da transcriptase

reversa nucleosídeos) é o mais nefrotóxico, contudo observou-se posteriormente que a nefrotoxicidade do tenofovir é mais evidente em pacientes idosos, debilitados e de baixo peso, hipertensos ou com distúrbios metabólicos de difícil controle ou que fazem associação com outras medicações nefrotóxicas (WYATT, 2017) evidenciou que a tubulopatia proximal é caracterizada pela elevação da creatinina e pela perda urinária de glicose (glicosúria), fosfato (fosfatúria) e proteínas. O nível de fosfato no sangue é, tipicamente, baixo. O tenofovir está, também, associado à elevação progressiva do clearance de creatinina. O TAF (Tenofovir alafenamida) é uma pró-droga do tenofovir com menor potencial para lesão renal que o TDF. Contudo no Brasil só dispomos do TDF. Inibidores de protease (lopinavir e atazanavir) são pouco solúveis em urina e tendem a formar cristais. Esses cristais podem resultar em nefrolitíase e em nefrite intersticial. Atazanavir está associado à elevação progressiva do clearance de creatinina. Ritonavir e cobicistate, que são reforços farmacológicos dos inibidores de protease e do elvitegravir, podem aumentar a concentração sanguínea de tenofovir, incorrendo em maior risco de toxicidade renal (WYATT, 2017).

A nefropatia associada ao HIV é caracterizada por alterações patológicas que envolvem o glomérulo, os túbulos renais e apresenta-se de forma rápida para a progressão da insuficiência renal, e, normalmente vem acompanhado de proteinúria nefrótica e hipoalbuminemia (MENEZES, 2011).

A monitorização da função renal, dosando a uréia e creatinina, em paciente diagnosticado com HIV, deve ser uma rotina no acompanhamento destes indivíduos, pelo infectologista, monitorando ainda a TFG (taxa de filtração glomerular), que se baseia na dosagem de creatinina sérica aplicada a fórmulas como MDRD, semelhantes à população geral. Indivíduos com diabetes têm de ser testados para microalbuminúria. Pacientes com proteinúria ou TFG <60 mL/min/1,73 m² precisam ser referenciados a um nefrologista. A implementação de avaliações adicionais, como quantificação da proteinúria e ultrassonografia renal, deve ser feita caso a caso. A biópsia renal é indicada para pacientes com doença renal inexplicada, especialmente acompanhada de proteinúria e redução da TFG, para diagnóstico diferencial e melhor manejo do quadro (ROCHA; TABEGNA, 2012).

2.8.1 Tipos de lesão renal aguda

2.8.1.1 Lesão de necrose tubular aguda

A necrose tubular aguda é caracterizada por lesão renal decorrente de lesão tubular aguda e sua consequente disfunção. As causas comuns são: hipotensão ou sepse que provoca

hipoperfusão renal e drogas nefrotóxicas. A condição é assintomática, a menos que origine falência renal. Suspeita-se do diagnóstico quando ocorre uremia após um quadro de hipotensão, sepse grave, ou exposição a fármacos, diferenciando-se da uremia pré-renal por exames químicos de sangue e urina e por resposta à expansão de volume. (JAIPAUL,2019)

2.8.1.2 Glomerulonefrite aguda

A síndrome nefrítica é definida pela hematúria, graus variáveis de proteinúria, normalmente hemácias disformes e, no geral, cilindros hemáticos no exame microscópico do sedimento urinário. Em geral, ≥ 1 elementos a seguir estão presentes: edema, hipertensão, elevação da creatinina sérica e oligúria. Apresenta tanto causas primárias como secundárias. O diagnóstico baseia-se em história, exame físico e, às vezes, biópsia renal. O tratamento e o prognóstico variam conforme a causa. Histologicamente, caracterizam-se por uma reação inflamatória intraglomerular e proliferação celular, podendo levar à disfunção renal em graus variáveis. Um intenso comprometimento de função renal que evolui num período de dias a semanas caracteriza a glomerulonefrite rapidamente progressiva (BARROS; RESENDE; GINANI, 2013; JAIPAUL, 2019).

2.8.1.3 Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

Essa patologia caracteriza-se por colapso de alças capilares de forma segmentar ou global, enrugamento e retração da membrana basal glomerular e marcada hipertrofia e hiperplasia de podócitos.1 Alterações túbulo-intersticiais podem ocorrer como dilatação e degeneração tubular, necrose epitelial, além de fibrose e edema intersticial (FREITAS et al., 2015).

A descrição clássica de GC associa-se fortemente à infecção pelo HIV, conhecida como nefropatia do HIV (HIVAN). São descritas, ainda, formas idiopáticas e genéticas de GC, além de formas secundárias ao uso de elevadas doses de pamidronato, interferon-alfa e infecções por citomegalovírus e parvovírus B19. (SCHWIMMER et al., 2003)

Na glomeruloesclerose colapsante (GC), o podócito demonstra perda de expressão de sinaptopodina, podocalixina e WT-1. Com isso, adquire características ausentes em podócitos maduros como a capacidade de proliferação, resultando em hiper celularidade e hipertrofia podocitárias. Ocorre, também, perda da estrutura do citoesqueleto podocitário por redução de produção de proteínas estruturais como de actina e perda da adesão dos podócitos à membrana basal (BARISONI; SCHNAPER; KOPP, 2007).

2.9 Diagnóstico das complicações renais no HIV

A estimativa da TFG, por meio das equações que ajustam para idade, gênero, superfície corpórea e etnia, deve ser realizada de rotina e em conjunto com a medida da albuminúria. A concentração sérica da creatinina não deve ser utilizada como índice isolado de avaliação da função renal e existem as equações que utilizam na fórmula a creatinina sérica e a cistatina C (BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016).

Dentre as equações utilizadas existem a de Cockcroft-Gault (CG), a do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para adultos e a de Schwartz para crianças. As equações para determinar a TFG estão disponíveis online em <http://www.kidney.org>. ou no site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (INKER et al., 2014).

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. Não há validação dessas equações estabelecida, especialmente na população dos soropositivos. Contudo, estas fórmulas estabelecem maior sensibilidade comparada a creatinina sérica isolada. (WINSTON et al., 2008).

2.10 Novos biomarcadores lesão renal/endotelial

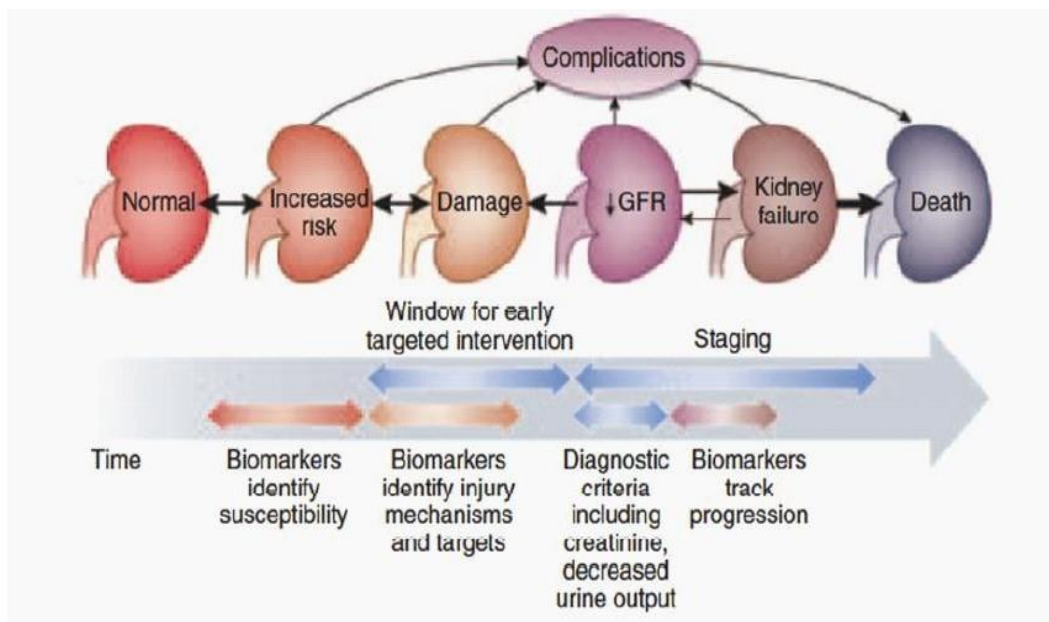
A utilização de biomarcadores como formas de diagnóstico precoce de doenças tem sido bastante pesquisada. Biomarcadores vasculares associados ao processo de inflamação podem ser uma forma de identificação precoce para futuros eventos coronarianos (JAGER; SLUIJTER, 2020) em doenças cardiovasculares, assim como, a utilização de moléculas urinárias para o diagnósticos prematuros de diminuição ou perda da função renal, visto que, para essa categoria, atualmente, seus critérios diagnósticos envolvem métodos que em alguns casos são pouco sensíveis e inespecíficos (KHWAJA, 2012; TAVARES et al., 2020), levando a diagnósticos tardios.

Para Vaidya et al.,2008 a introdução do termo “lesão renal aguda” (LRA), traduz uma mudança de paradigma na abordagem à doença renal aguda. Como os marcadores clássicos de disfunção renal dependem do decréscimo da TFG, o que permitem o diagnóstico apenas

algumas horas e/ou dias após o evento inicial, quando o compromisso da função renal já está estabelecido, é imperativo encontrar biomarcadores mais específicos e sensíveis, para uma abordagem mais eficiente a fim de evitar complicações renais.

A monitorização da função renal para indivíduos de alto risco poderia ser iniciada precocemente com base em dados clínicos e biomarcadores precoces. A avaliação sequencial de biomarcadores pode permitir a identificação do processo de injúria renal em um momento precedente a lesão estrutural. A evolução para lesão estrutural e o estadiamento da lesão renal poderia ser determinado pelo seguimento dos biomarcadores de lesão e função renal. Biomarcadores poderiam também prever a evolução da lesão renal (Figura 3).

Figura 3- Modelo Conceitual de Injúria Renal Aguda



Fonte: ABENSUR, 2011

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 (TESCH, 2008; YU, 2020).

Mais de 20 biomarcadores de LRA já foram estudados e são extremamente valiosos especialmente na lesão isquêmica, tanto experimentalmente como em cenários clínicos em que a isquemia é comum como na sepse, derivação cardiopulmonar, dentre outros. Um biomarcador de ideal seria aquele que fosse facilmente mensurável, sem interferência de outras variáveis biológicas e capaz tanto de detectar precocemente uma lesão renal, quanto de estratificar seu risco (PERES et al., 2013).

Os tradicionais episódios de comprometimento renal têm uma grande relação com o atraso no diagnóstico do HIV ou ainda a ausência de resposta às terapias utilizadas (ANDO; YANAGISAWA, 2015). Essa situação tem elevado o risco para o estabelecimento da DRC como uma doença renal terminal, o que tem sido associado a um desfecho pior de tais pacientes para o óbito (LOPEZ et al., 2019). Esse fato de torna realidade pois apesar de muito presente em pacientes HIV positivos, a disfunção renal cursa de maneira assintomática e progressiva, levando em consideração que as complicações só passam a ser sintomatologicamente evidentes quando a perda da função renal atinge 50% do órgão. Essa situação demonstra a importância de uma avaliação renal juntamente a avaliação da infecção viral, uma boa alternativa é o uso de biomarcadores urinários e séricos que permitem a identificação precoce de riscos bem como as disfunções tubulares já presentes devido a ação viral (SILVA, 2015).

Uma outra vertente muito analisada e presente nas infecções pelo HIV é a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), que é vista como um biomarcador elevado em quadros inflamação após a instalação da doença (GRAHAM et al., 2013). Ademais, a elevação de biomarcadores tem sido relatada pela literatura de modo a ser um forte fator de associação não apenas para a progressão e prognóstico ruim da doença, mas também para possibilidade de óbito nesses pacientes, quando a resposta imunológica acaba sendo de caráter prejudicial e não defensivo (GRAHAM et al., 2013; SO-ARMAH et al., 2016).

Dentre outros biomarcadores até então relacionados com a doença, as moléculas de adesão intercelular solúvel-1 (ICAM-1) e de adesão vascular celular-1 (VCAM-1) foram detectadas em níveis elevados quando comparado aos pacientes não portadores do vírus, além de serem capazes de prever complicações e a progressão da doença (GRAHAM et al., 2013; SO-ARMAH et al., 2016). Apesar de não serem por completo conclusivas as informações que correlacionam esses biomarcadores com a progressão do HIV, estes tem apresentado uma significativa associação em contextos de ativação endotelial e disfunção vascular (GRAHAM et al., 2013).

Dessa forma, no tocante ao diagnóstico e acompanhamento de paciente com HIV, estudos demonstram uma correlação de altos níveis de biomarcadores vasculares, como as interleucinas (IL) IL-4 IL-6, IL-10, o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ICAM -1, VCAM-1 e a quimiocina CXCL13, com a ausência de tratamento (AKASE et al., 2017; OSUJI et al., 2018), assim como a progressão e aparecimento de complicações da doença (GRAHAM et al., 2013; MEHRAJ et al., 2019; YU; SHANG; JIANG, 2020). Ademais, biomarcadores renais como a α 1-Microglobulina têm se mostrado em concentrações mais elevadas em pacientes com uma menor contagem de linfócitos TCD4, podendo denotar maiores riscos de danos renais e mortalidade (JOTWANI et al., 2015;

KIGGUNDU et al., 2020). Desse modo, esses e outros marcadores se mostram promissores na investigação da progressão e de complicações em pacientes HIV positivos.

2.10.1 Syndecan 1

A inflamação é uma resposta fundamental do hospedeiro a agentes endógenos ou exógenos com potencial para causar lesão tecidual. A resposta inflamatória remove ou sequestra agentes nocivos e facilita a restauração da estrutura e função normais dos tecidos danificados. Múltiplos mecanismos reguladores evoluíram para conter e resolver ativamente a resposta inflamatória em tempo hábil, a fim de evitar lesões teciduais inflamatórias excessivas. No entanto, quando um ou vários desses mecanismos falham, a resposta inflamatória pode ser exagerada ou sustentada e levar a várias doenças agudas e crônicas, como lesão pulmonar aguda, sepse, colite, artrite, asma e fibrose pulmonar, cardíaca, pele, rim e fígado. O Syndecan-1 se liga a muitos fatores que medeiam e regulam a resposta inflamatória (BARTLETT; HAYASHIDA; PARK, 2007)

Os proteoglicanos são uma família diversificada de moléculas com múltiplos papéis no desenvolvimento, saúde e doença. (C Os proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPGs) são glicoproteínas, com a característica comum de conter uma ou mais cadeias de sulfato de heparano (HS) ligadas covalentemente, um tipo de glicosaminoglicano (GAG) (ESKO; LINDAHL, 2001). (OUCHMAN, 2003).

O syndecan-1 é um biomarcador reconhecido diante danos do glicocálix, e o aumento dos níveis na circulação sanguínea está correlacionado com a espessura reduzida do glicocálix. Syndecan-1 é liberado para a corrente sanguínea em várias condições como na lesão de isquemia/reperfusão, parada cardíaca, sepse, gravidez e inflamação (LARSEN et al., 2013).

Syndecan-1 é um sulfato de heparano proteoglicano (HSPG) transmembranar tipo 1 que está localizado na superfície do lúmen de células endoteliais e que interage com diversos fatores insolúveis e solúveis, lipídios e até micro-organismos. Essas interações ativam o syndecan, permitindo-lhes vários eventos de sinalização regulamentar tanto dentro quanto fora da célula (KWON et al, 2012).

Pensa-se que o Syndecan-1, como o principal HSPG (proteoglicanos de sulfato de heparina) da superfície celular das células epiteliais, seja alvo de patógenos microbianos, especialmente durante a fase inicial da infecção. Vários estudos sugerem que o syndecan-1 é subvertido em várias etapas da infecção, incluindo a ligação inicial e a subsequente entrada de

patógenos nas células hospedeiras, e a inibição dos mecanismos de defesa do hospedeiro (TENG; AQUINO; PARK, 2012).

2.10.2 VCAM 1

A infecção crônica pelo HIV-1 tem sido associada à ativação imune e produção de citocinas inflamatórias. Biomarcadores elevados de inflamação e coagulopatia, incluindo interleucina-6 (IL-6) e dímero D, foram associados à progressão da morte ou da doença em vários estudos prospectivos de adultos em uso de terapia antirretroviral (ART). Tais biomarcadores têm sido associados à disfunção vascular [5], que frequentemente ocorre no cenário da ativação endotelial. Biomarcadores aumentados de ativação endotelial, notavelmente a molécula de adesão intercelular solúvel-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular solúvel-1 (VCAM-1), foram relatados em pessoas com infecção crônica pelo HIV em relação aos controles não infectados pelo HIV (GRAHAM et al., 2013).

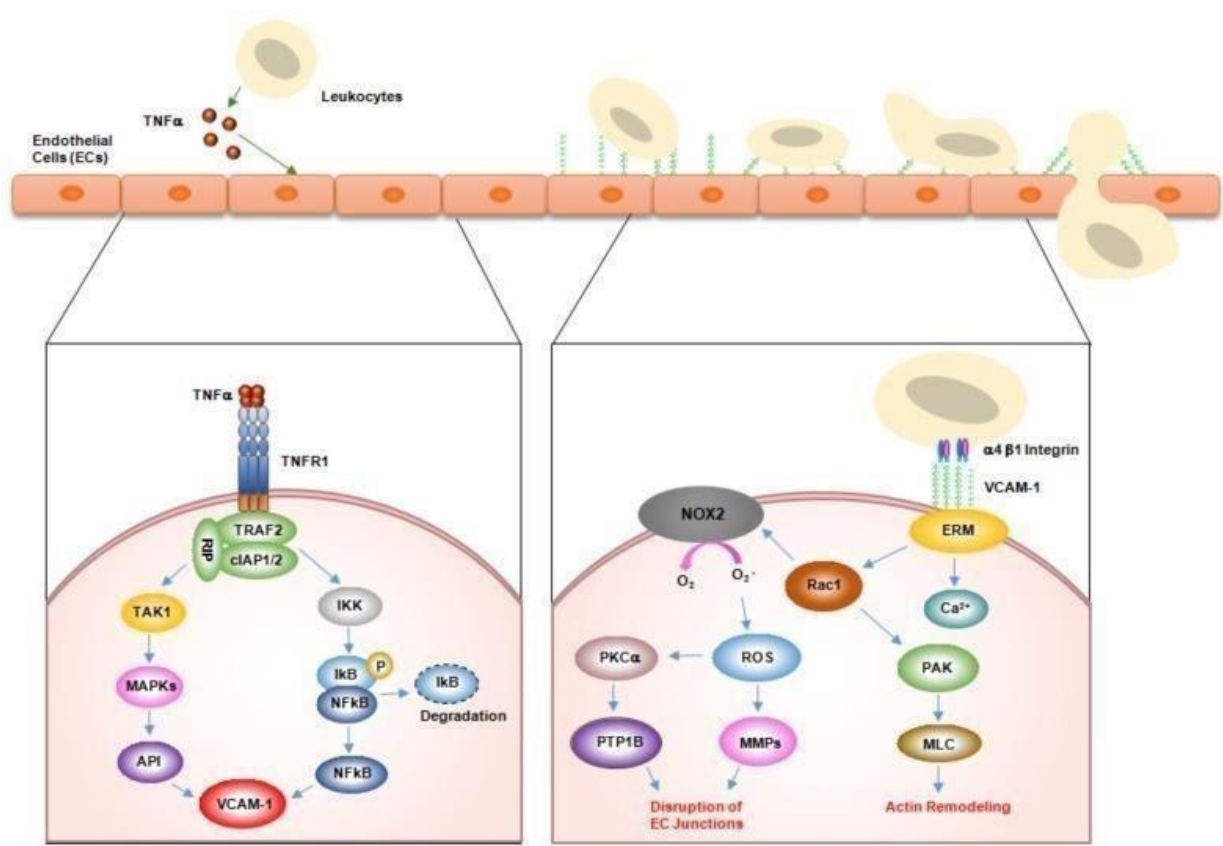
O VCAM-1 é uma glicoproteína expressa predominantemente nas células endoteliais e em 1989, o VCAM-1 foi identificado pela primeira vez como uma glicoproteína da superfície celular endotelial (KONG et al., 2018).

O VCAM-1 é uma proteína da superfamília da imunoglobulina transmembranar expressa por células endoteliais ativadas e células do músculo liso. O VCAM-1 se liga ao antígeno 4 tardio (VLA-4), um dímero da integrina expresso por monócitos, linfócitos e eosinófilos, e promove a adesão célula-célula e a transmigração de células inflamatórias. Tanto o VCAM-1 quanto o ICAM-1 são regulados positivamente por citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 β e o fator de necrose tumoral alfa, bem como a proteína C reativa (PCR) produzida pelo fígado em resposta à interleucina-6. A expressão de VCAM-1 é restrita às células endoteliais e dendríticas, enquanto a ICAM-1 é mais amplamente expressa. As formas solúveis dessas moléculas de adesão podem ser eliminadas da superfície celular e refletir o nível de ativação celular (GRAHAM et al., 2013).

Geralmente, a inflamação é iniciada pela liberação de TNF α das células imunes, como macrófagos, linfócitos T e células assassinas naturais (MEDZHITOV; JANEWAY JR., 2002).

Por sua vez, o TNF α desencadeia uma série de várias moléculas de adesão celular, como selectinas, ICAM-1 e VCAM-1, para recrutar um subconjunto de leucócitos em locais inflamados através da adesão de leucócitos (POBER, 2002).

Figura 4 - Mecanismo de adesão de leucócitos mediado pelo VCAM



Fonte: KONG et al., 2018

Legenda: Mecanismo de adesão de leucócitos mediada por molécula-1 de adesão de células vasculares (VCAM-1) e migração transendotelial através de células endoteliais.

Na inflamação, o fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), secretado principalmente pelos leucócitos, regula positivamente a expressão de VCAM-1 na superfície das células endoteliais (Figura 4). O VCAM-1 nas células endoteliais ativadas interage diretamente com a integrina $\alpha4\beta1$ nos leucócitos. Por sua vez, essa interação é ativada Moléculas de sinalização a jusante de VCAM-1, incluindo Ca^{2+} , Rac1, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase 2 (NOX2), espécies reativas de oxigênio (ROS), metaloproteinases (MMPs), metaloproteinases (MMPs), proteína quinase Ca ($PKC\alpha$) e proteína tirosina fosfatase. Eventualmente, esses sinais relaxam a afinidade das moléculas de adesão à junção das células endoteliais, permitindo que os leucócitos migram através da junção (KONG et al., 2018).

2.10.3 Angiopoietinas

O sistema Angiopoietina / Tie atua como um sistema ligante / receptor específico vascular para controlar a sobrevivência da célula endotelial e a maturação vascular. A família da angiopoietina inclui quatro ligantes (Angiopoietina-1, Angiopoietina-2 e Angiopoietina-3/4) e dois receptores correspondentes de tirosina quinase (Tie1 e Tie2). Ang-1 e Ang-2 são ligantes

específicos de Tie2 que se ligam ao receptor com afinidade semelhante. A ativação de Tie2 promove a montagem e maturação dos vasos medindo os sinais de sobrevivência para as células endoteliais e regulando o recrutamento de células.

Angiopietina (Ang) é um fator de crescimento endotelial que se liga ao receptor tirosina quinase (Tie2), presente no endotélio. Existem quatro tipos de angiopietina: Ang-1, Ang-2, Ang-3 e Ang-4. Quando ligadas ao receptor Tie2, desempenham várias funções no organismo, sendo o principal regular o desenvolvimento dos vasos, processo chamado de angiogênese e controlar a permeabilidade vascular. O equilíbrio entre esses fatores mantém a homeostase no rim saudável (ARAÚJO et al., 2019).

As angiopietinas 1 e 2 atuam como estabilizadores das paredes vasculares, e sua ausência em modelo murino leva, além de anomalias cardíacas, a defeitos da remodelagem da vasculatura durante desenvolvimento, tais como hipervascularização e aumento de calibre vascular (SOUZA, 2013).

A adição do AGPT2 a um modelo clínico resulta em melhora significativa na capacidade de prever a LRA grave (FREITAS et al., 2018).

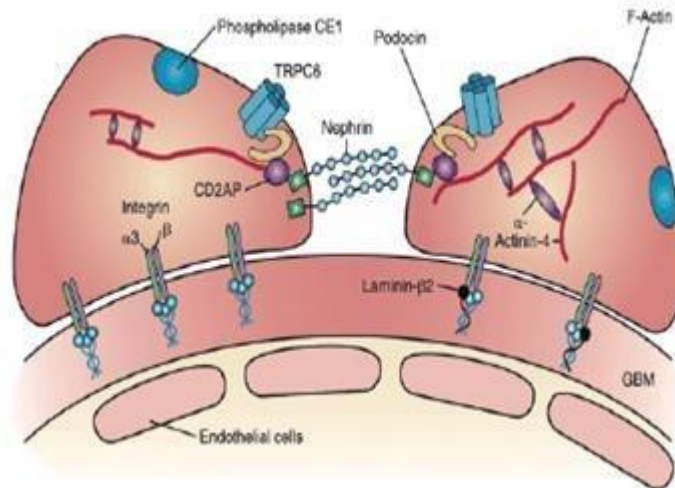
O *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A) permite interação entre podócitos e endoteliócitos e é protetor dos microvasos glomerulares na diabetes e a sua sobre-expressão glomerular inicial na doença aumenta a permeabilidade do glomérulo e leva à incapacidade de reparo capilar eficaz com a progressão da doença. A angiopietina-1 (Ang-1) ajuda a manter a integridade da barreira de filtração glomerular enquanto que a suprarregulação da angiopietina-2 (Ang-2) estimula a permeabilidade vascular na nefropatia diabética. O desequilíbrio entre Ang-1/2 pode produzir uma comunicação disfuncional entre podócitos e endoteliócitos glomerulares (RODRIGUES, 2018).

2.10.4 Nefrina

A nefrina é uma proteína de membrana integral que pertence à superfamília das imunoglobulinas 3,4, tem um domínio transmembrana com 8 porções semelhantes a Ig em direção ao extracelular, uma porção do tipo fibronectina III e um N-terminal intracelular; Possui forma de fechamento e se expressa exclusivamente em podócitos ao nível do diafragma de filtração glomerular (DFG); homodímeros e heterodímeros de nefrina (FIGURA 5), juntamente com a proteína glomerular *NEPH1*, constituem a base estrutural de DFG. O C-terminal extracelular une-se aos espaços intercelulares entre os pedicelos, formando poros de aproximadamente 40 nm. Além de seu papel como proteína estrutural, a nefrina também

participa de sinais intracelulares, mantendo a funcionalidade integral do podócito (AZÓCAR, 2011).

Figura 5 - Estrutura da Nefrina



Fonte: GRUPO PRYT, 2009

As células epiteliais viscerais do glomérulo são o embasamento glomerular ligado à membrana, formando extensões citoplasmáticas interdigitantes conhecidas como processos de podócitos. Até o momento, foram caracterizadas pelo menos 15 proteínas que fazem parte deste complexo, todas importantes na manutenção de sua estrutura e função: nefrina, podocina, NEPH1, 2 e 3, P-caderina, proteína associada à CD2 (CD2AP), cateninas, FAT 1 e 2, *zonula occludens* 1 (ZO-1), actina, alfa-actina-4, densina (GRUPO PRYT, 2009).

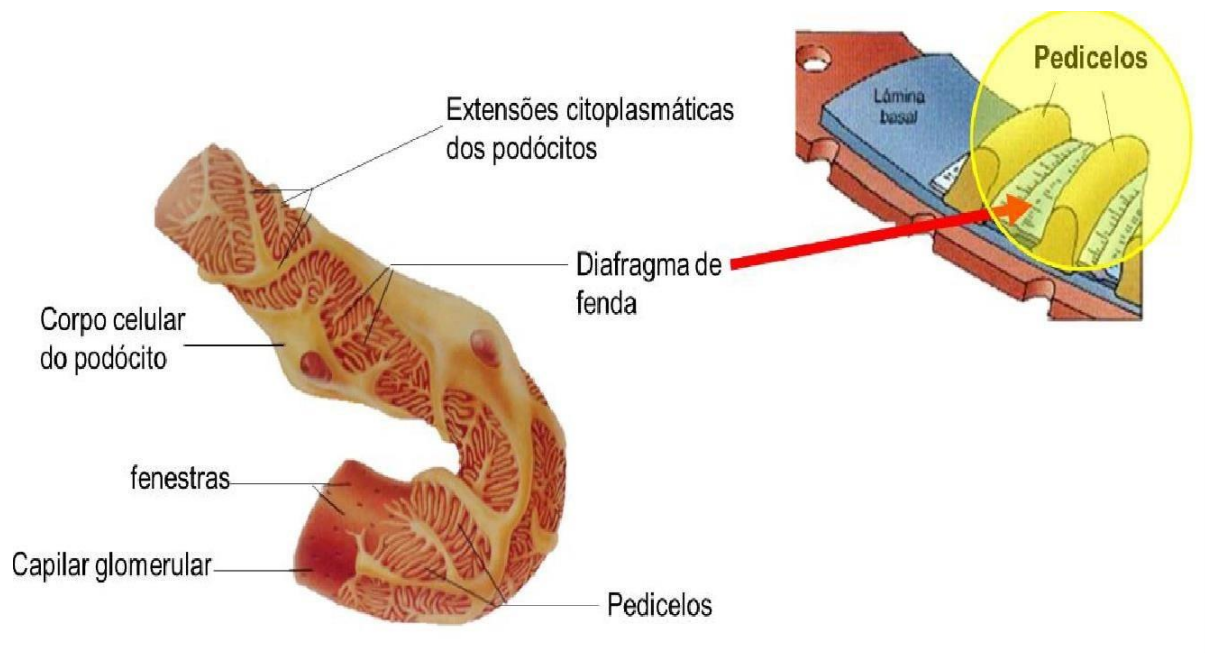
Além da função estrutural, a nefrina possui outros mecanismos de ação, tais como o reconhecimento de superfície, envolvimento na resposta imune e sinalização celular (SOUZA, 2018).

2.10.5 Podócitos

Os podócitos ou células epiteliais viscerais são células altamente especializadas, que revestem a superfície urinária do tufo capilar glomerular e que, juntamente com as células endoteliais e a membrana basal, constituem a barreira de filtração glomerular, assegurando sua permeabilidade seletiva. Os podócitos após sofrerem lesão podem-se desprender da membrana basal glomerular e serem excretados na urina; nessa situação, eles podem estar ainda viáveis, ou terem sofrido apoptose ou necrose (SABINO et al, 2013).

Os podócitos são compostos por três diferentes segmentos morfológica e funcionalmente diferentes: um corpo celular, processos principais e pedicelos, que são longas projeções citoplasmáticas (Figura 6)

Figura 6 - Capilar glomerular com podócitos

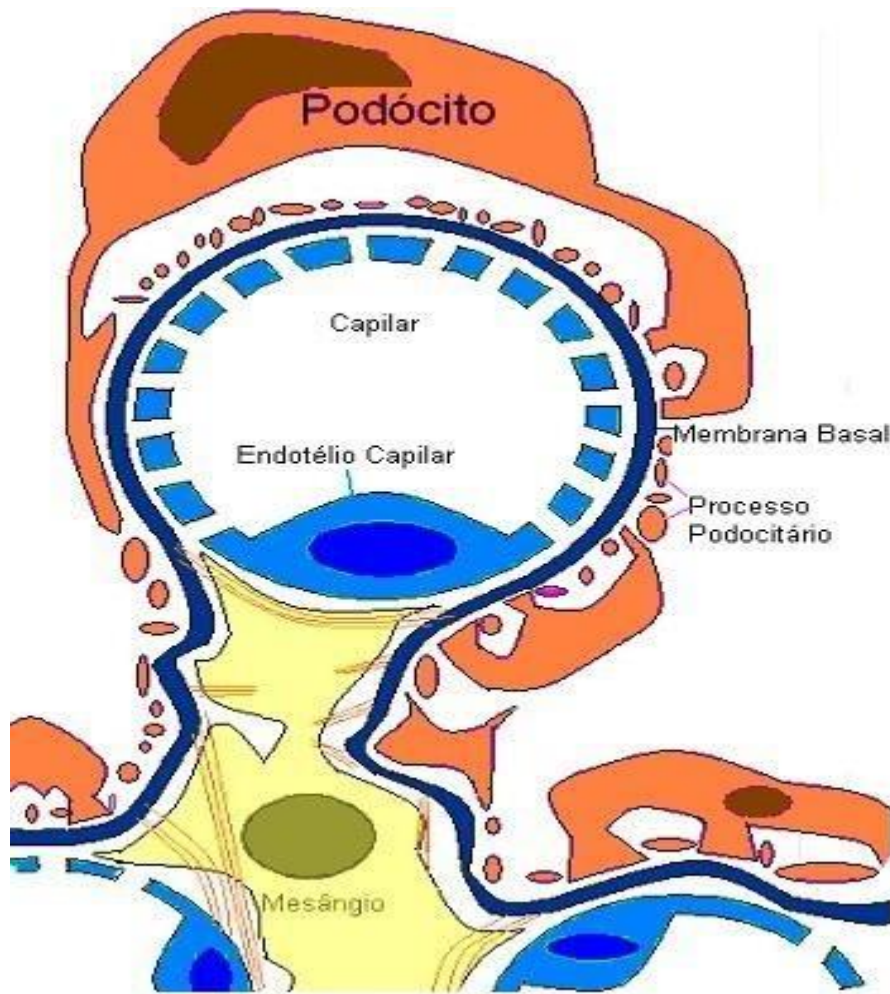


Fonte: MARIEB; HOEHN, 2010.

Legenda: À esquerda: imagem de porção de um capilar glomerular recoberto por podócitos e seus pedicelos; à direita: ilustração da barreira de filtração glomerular (BFG), evidenciando seus pedicelos ao longo do capilar, bem como o diafragma de fenda (destaque em amarelo) que se forma entre eles e o endotélio fenestrado.

Além da óbvia restrição à filtração pelo tamanho molecular, a barreira glomerular também é capaz de limitar a filtração por seletividade de cargas elétricas (a membrana basal é carregada negativamente) (Figura 7). Assim, proteínas grandes (> 150 kd) são dificilmente filtradas porque não passam pelos orifícios da barreira e proteínas negativamente carregadas (mesmo que pequenas), são filtradas em pouca quantidade porque são repelidas pela membrana basal. Graças à complexidade da barreira de filtração glomerular, o rim é capaz de filtrar mais de 170 litros de sangue por dia e perder < 300 mg de proteínas em 24 horas (esta é a quantidade máxima normal de proteinúria de um indivíduo saudável) (RODRIGUES; TITAN; WORONIK,2012).

Figura 7- Representação esquemática da barreira capilar glomerular



Fonte: RODRIGUES; TITAN; WORONIK,2012

3 JUSTIFICATIVA

A lesão renal e/ou endotelial em pacientes com infecção por HIV, principalmente com carga viral aumentada, pode ser um problema com relativo grau de incidência, como também as complicações renais decorrentes desta condição.

A identificação precoce de tais eventos, se torna de suma importância, tendo em vista estarem disponíveis no mercado biomarcadores tardios, e pouco eficientes ou mesmo com baixa especificidade os quais detectam lesões no momento da alteração bioquímica.

Algumas drogas antirretrovirais, são potencialmente nefrotóxicas, principalmente o tenofovir, medicamento usado na maioria dos esquemas terapêuticos, e biomarcadores mais sensíveis e específicos para identificar possíveis lesões renais e ou endoteliais, em pacientes iniciando a terapia antirretroviral, seriam de suma importância como preditor de complicações futuras, bem como um dado condutor para conduta médica, evitando sempre que possível drogas nefrotóxicas, mudanças na dieta, estilo de vida, bem como monitoramento mais rigoroso da bioquímica deste paciente.

Nesse contexto, o problema de pesquisa se associa a procura de biomarcadores mais sensíveis e específicos, capazes de detectar precocemente a lesão renal e/ou endotelial antes do desenvolvimento de LRA, hipertensão, diabetes, a partir da utilização de amostra de fácil coleta e processamento, a urina (MCCULLOUGH; KURZBAN; TABAK, 2013).

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar os efeitos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em biomarcadores vasculares e lesão podocitária em pacientes HIV não tratados.

4.2. Específico

- Correlacionar biomarcadores tradicionais com os biomarcadores VCAM-1, angiopoetina 2, Syndecan 1 e nefrina, na detecção de uma possível disfunção renal e/ou endotelial.
- Investigar biomarcadores de lesão renal e endotelial com o possível significado prognóstico, relacionado a desfechos clínicos e resposta terapêutica.
- Investigar os efeitos da carga viral na lesão podocitária e lesão vascular, em pacientes HIV positivo, através dos novos biomarcadores de lesão vascular e podocitária.

5 MATERIAS E MÉTODOS

5.1 Desenho e período do estudo

Foi realizado estudo transversal no período de agosto de 2018 a julho de 2020.

5.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará, hospital geral terciário e no ambulatório do Hospital São José (HSJ), especializado no atendimento de doenças infecciosas.

O ambulatório de infectologia do HUWC funciona desde 1995, com um número de 1386 pacientes HIV positivo ativos, atendendo toda região do Ceará e fornece TARV. O acompanhamento dos pacientes, é feito no ambulatório de infectologia, que conta com 9 infectologistas, 1 enfermeira, e serviço de farmácia, com 2 farmacêuticos. Ações de cuidado farmacêutico são prestadas aos pacientes, em início de tratamento, com orientações sobre as possíveis interações, dose máxima e mínima, efeitos adversos, importância da adesão ao tratamento, dúvidas e indagações do paciente quanto à TARV (tratamento antirretroviral).

. O Hospital São José de Doenças Infecciosas foi criado pela Lei N.º 9.387 de 31 de julho de 1970, tendo começado a funcionar já em 31 de março do mesmo ano. É um órgão com personalidade jurídica de Direito Público, pertencente ao Estado, vinculado à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Seu corpo funcional é composto de 700 servidores. A unidade tem área construída de mais de 5mil m² e uma capacidade de internamento em 120 leitos e 8 leitos de UTI. É hospital de referência em infectologia, no estado do Ceará e conta com uma equipe de 64 médicos, 82 enfermeiros, 20 farmacêuticos, com serviço de emergência eambulatorial e funcionamento 24 hs por dia, 7 dias por semana. Com 46 anos de história, o Hospital São José funciona como referência em doenças infecciosas no Estado do Ceará, integrante da rede SUS - Sistema Único de Saúde.

O HSJ nasceu da necessidade de construir uma unidade que agregasse as doenças transmissíveis, daí hospital de isolamento. Deste modo, assim se passaram os primeiros 10 anos de sua história, internando pacientes portadores de doenças muito comuns na época (coqueluche, sarampo, difteria, tétano neonatal, hepatites), mas que começaram a diminuir com o advento das vacinas. O HSJ conta atualmente com 10.936 pacientes ativos em tratamento pelo HIV, com média de atendimento entre 20 a 80 pacientes/dia.

5.3 Critérios de inclusão

- Maiores de 18 anos;
- Ambos os sexos;
- Autorização para participação na pesquisa através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO B);
- Diagnóstico confirmado de HIV através de 2 sorologias positivas (elisa) e 1 teste confirmatório (*imunoblot*), sem ter iniciado o tratamento
- Sem alterações de dosagem na uréia e creatinina

5.4 Critérios de exclusão

- Idosos (> 65 anos de idade);
- Pacientes com limitações para o completo entendimento dos objetivos do estudo, segundo julgamento do pesquisador;
- Pacientes que estavam em terapia dialítica ou DRC;
- Uso prévio de antirretrovirais;
- Presença de cardiopatia grave, incluindo insuficiência cardíaca descompensada e revascularização miocárdica, segundo dados de prontuário médico.

5.5 Protocolo do Estudo

5.5.1 Recrutamento dos pacientes

Os pacientes foram incluídos, através da demanda espontânea, ao adentrarem ao serviço de farmácia, para iniciar seu tratamento antirretroviral. Os mesmos eram convidados a participar da pesquisa no momento que iam ao laboratório realizar exames de rotina (basais) prévios ao início de tratamento, CD4 e carga viral, por exemplo. Neste momento, os participantes eram convidados a participar da pesquisa, consentindo em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nessa fase foram cadastrados 50 participantes. Após este procedimento, seguiam-se:

5.5.2 Entrevista inicial

Um questionário sobre dados sócio demográficos e econômicos foi aplicado aos participantes (Anexo A). Nessa fase, os 50 participantes responderam.

5.5.3 Coleta de dados

Dados clínicos dos participantes foram obtidos através de revisão de prontuário e laudos de exames de função renal dos participantes. Nessa fase da pesquisa, houve a perda de um participante, resultando em 49 dados da amostra.



5.5.4 Coleta e processamento das amostras biológicas

Foram coletadas amostras de sangue e urina dos pacientes entrevistados e que concordaram e assinaram termo de consentimento. A urina foi centrifugada a 1000 g por 15 minutos a temperatura ambiente para remover o sedimento urinário como células e outros fragmentos. O sobrenadante, foi aliquoteado em parte com inibidor de protease (análise de exossomas) e as outras alíquotas, destinadas aos demais biomarcadores urinários, e foram imediatamente armazenadas a -80°C . As amostras de sangue venoso eram coletadas e após 15 minutos centrifugadas para a obtenção do soro. O soro foi aliquoteado especificamente para cada análise e também congelado a -80°C . As amostras do soro e urina foram mantidas à -80°C , em biorrepositório.

5.5.5 Variáveis do estudo

- Sexo
- Idade
- Escolaridade

- Nível socioeconômico
- Praticante de atividade física
- Uso de outros medicamentos e/ou fitoterápicos
- Local de moradia

5.5.6 Avaliação da função glomerular e endotelial

Para avaliação clínica da função glomerular, a creatinina plasmática (P) foi quantificada e a taxa de filtração glomerular foi estimada através do clearance de creatinina (Cl_{Cr}), utilizando a equação MDRD (LEVEY et al., 1999).

As concentrações de proteínas totais urinárias e de albumina foram corrigidas pela creatinina urinária, com os valores expressos em mg/g-Creatinina.

Os biomarcadores renais (nefrina), biomarcadores endoteliais (VCAM-1, Syndecan-1, angiopoietina-2) foram quantificados de alíquotas específicas das amostras separadas no dia da coleta. Para essas quantificações foi utilizada a técnica do ELISA (tipo sanduíche), um ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade e especificidade, como segue abaixo:

- a. Adição do anticorpo primário específico ao biomarcador humano a ser quantificado na placa;
- b. Adição das amostras biológicas dos pacientes com consequente ligação do biomarcador presente na amostra ao anticorpo primário previamente fixado na placa;
- c. Adição e ligação do anticorpo secundário (conjugado a biotina) ao biomarcador fixado pelo anticorpo de captura;
- d. Adição da estreptavidina (ligada a peroxidase) que se liga à biotina conjugada ao anticorpo secundário;
- e. Quantificação do complexo imobilizado (anticorpo-biotina-estreptavidina-peroxidase) através do monitoramento da atividade da peroxidase na presença de um substrato (3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina);
- f. Por fim, a atividade enzimática foi medida usando um espectrofotômetro a 450 nm, onde o aumento da absorbância era diretamente proporcional a concentração do biomarcador quantificado.

5.5.7 Comitê de Ética

O protocolo desse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC, número do parecer:3.442.037 e CAAE: 95492718600005045 e pelo comitê de ética do Hospital São José com número de parecer:3.484.983 e CAAE: 95492718630015044

5.5.8 Análise Estatística

Os dados categóricos foram expressos como contagens absolutas e porcentagens entre parênteses. Em relação aos dados quantitativos, primeiramente foi submetido a uma normalidade de Shapiro-Wilk, para identificar se a distribuição das médias dos comprometimentos segue uma distribuição normal. Os testes podem ser aplicados para testar se a característica estudada da amostra é oriunda de uma população com distribuição normal (BUSSAB; MORETTIN, 2005). Calculado o valor p, aceita-se a hipótese de a amostra seguir uma distribuição normal se, no caso desse estudo, o valor p for maior que 0,05 (5%). Os testes têm como hipóteses:

H₀: A característica em estudo da população ou os erros (desvios) segue a distribuição Normal.

H₁: A característica em estudo da população ou os erros (desvios) não segue a distribuição Normal.

Os dados normais foram expressos como média \pm desvio padrão e os dados não normais foram expressos como mediana e intervalo interquartil (IQR). Os grupos foram construídos com base nos quartis de carga viral dos pacientes com HIV (grupos do quartil 1: carga viral média de 1441, quartil 2: carga viral média de 33.150 e quartil 3: carga viral média de 203.978). Os dados categóricos foram avaliados entre os grupos usando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para buscar suas associações com a carga viral. O teste Qui-quadrado, assim como o de Fisher, permite analisar a relação de independência/associação entre variáveis qualitativas, aplica-se tanto para a análise univariada como multivariada. As observações são subdivididas em categorias, geralmente os dados resultam da contagem de objetos em cada uma das categorias, pretendendo-se comparar as frequências observadas com as frequências esperadas (BUSSAB; MORETTIN, 2005).

O teste mede a probabilidade de as diferenças encontradas nos dois grupos da amostra serem devidas ao acaso, partindo do pressuposto que, na verdade, não há diferenças entre esses grupos na população de onde provêm. Se a probabilidade (p-valor) for alta pode-se

concluir que não há diferenças estatisticamente significativas. Se a probabilidade for baixa (particularmente menor que 0,05) pode-se concluir que um grupo é diferente do outro grupo, quanto à característica estudada, e de forma estatisticamente significativa (LEVINE ET AL, 2000).

Os dados quantitativos foram comparados usando ANOVA com teste post-hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis com teste post-hoc de Dunn conforme apropriado. Quando é preciso comparar médias de mais de duas populações, por exemplo, verificar se pessoas com diferentes níveis de renda, isso é, alto, médio e baixos têm, em média, o mesmo peso corporal, é preciso comparar médias de três populações. Nesse caso, utiliza-se a análise de variância (ANOVA), que é um método estatístico para testar a igualdade de três ou mais médias populacionais, baseado na análise das variâncias amostrais. A ANOVA testa simultaneamente mais de duas variáveis independentes, reduzindo a probabilidade de erro que se teria ao serem utilizados vários testes t comparando as médias duas a duas (VIEIRA, 1969). A ANOVA gera, entre seus resultados, os testes Post Hoc, procedimentos que medem as diferenças das médias duas a duas, mantendo um controle sobre o erro de conjunto aumentando o poder estatístico do teste (FIELD, 2009).

Desejando-se verificar se existe alguma diferença significativa entre os grupos temáticos em análise e sabendo que parte dos dados não segue uma distribuição Normal, realizou-se o teste Kruskal-Wallis, que é um equivalente não-paramétrico ao teste de Análise de Variâncias (ANOVA), utilizado em situações em que existem mais de dois conjuntos de scores, provenientes dos mesmos participantes, a serem comparados (BUSSAB; MORETTIN, 2005; FIELD, 2009). O teste tem como hipóteses:

H₀: Não existe diferença entre as médias (ou seja, todas as médias são iguais)

H₁: Pelo menos uma das médias difere das demais.

Além disso, a correlação de Spearman, utilizada para dados que não seguem distribuição Normal, bem como para dados categóricos, foi realizada para avaliar o grau de associação entre biomarcadores e outras variáveis quantitativas. O coeficiente de correlação (rho) é a medida do grau de associação entre duas características a partir de uma série de observações (BUSSAB; MORETTIN, 2005).

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. O teste de correlações tem como hipóteses:

H₀: $\rho = 0$ (Coeficiente de correlação = 0, ou seja, não existe correlação).

H₁: $\rho \neq 0$ (Coeficiente de correlação significativamente $\neq 0$, ou seja, existe correlação).

0,00 a 0,19	Correlação bem fraca
0,20 a 0,39	Correlação fraca
0,40 a 0,69	Correlação moderada
0,70 a 0,89	Correlação forte
0,90 a 1,00	Correlação muito forte

Todas as análises e gráficos foram feitos usando a estatística IBM SPSS para Macintosh (Versão 23.0. Armonk, NY, EUA: IBM Corp

6 RESULTADOS

6.1 Características dos participantes do estudo

Durante o período de realização da pesquisa, foram incluídos 50 pacientes nos serviços locais do estudo. Destes, 50 iniciaram terapia antirretroviral, sendo 49 incluídos na pesquisa. Um participante foi excluído do estudo, por perda do material coletado.

Os participantes tiveram idade média de 32 anos variando $\pm 12,28$, a maioria do sexo masculino (77,6%). Em relação a escolaridade o maior percentual dos pacientes da pesquisa tinham nível médio e fundamental de escolaridade (36%), ainda predominantemente os participantes eram não fumantes (80%) e não praticante de atividades físicas (64%), a maioria não faziam uso de outros medicamentos ou chás e a grande maioria (70%) provinda do interior do estado ou regiões metropolitanas do Ceará (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados sócio demográficos e econômicos dos participantes (n=49)

Dados demográficos dos participantes		
Idade	32,12 \pm 12,28	
Gênero	N	%
Feminino	11	22,4
Masculino	38	77,6
Escolaridade		
Analfabeto	2	4
Fundamental completo	11	22
Fundamental incompleto	5	10
Médio	18	36
Médio incompleto	4	8
Superior incompleto	5	10
Superior completo	3	6
Não informado	2	4
Uso de bebida alcoólica		
Sim	25	50
Não	24	48
Não informado	1	2

Fonte: elaborada pelo autor

Continuação da Tabela 1 – Dados sócio demográficos e econômicos dos participantes

Dados demográficos dos participantes		
	N	%
Fumante		
Sim	10	20
Não	40	80
Não informado	0	0
Atividade Física		
Sim	18	36
Não	32	64
Não informado	0	0
Uso de outros medicamentos ou fitoterápicos		
Sim	18	36
Não	29	58
Não informado	3	6
Renda salarial		
Até 1 salário mínimo	17	34
DE 1 A 2 salários	6	12
>2 salários	4	8
Não informado	22	44
Localização de residência		
Fortaleza	14	28
Interior de Fortaleza ou região metropolitana	35	70
Não informado	1	2

Fonte: elaborada pelo autor

6.2. Características bioquímicas dos participantes

Os níveis séricos de marcadores hepáticos TGO/TGP detectados nas análises, foram dentro da normalidade entre os participantes. Nenhum obteve taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/1,73m². Dosagem de glicemia e de colesterol de todos participantes ficou abaixo de 100 mg/dl e 190 mg/dl.

Tabela 2 – Avaliação das características de pacientes com HIV não tratados

	HIV pacientes (n=49)
Idade	32,12 ± 12,28
Gênero masculino	38 (77,6)
Carga Viral	63.468 (6.047 – 203.978)
CD4 (cells/mm ³)	265 (96 - 453)
Parâmetros Laboratoriais	
Uréia	26,82 ± 7,94
TGO (U/L)	26,55 (20,7 - 29,3)
TGP (U/L)	22 (15,6 - 31,9)
Creatinina (mg/dL)	0,72 ± 0,25
Estimativa TFG (mL/min)	131,87 ± 41,81
Glicose sérica	98,22 ± 11,75
Proteína Total (g/dL)	8,38 ± 0,93
Albumina (g/dL)	4,28 ± 0,33
Colesterol Total (mg/dL)	151,49 ± 38,55
Biomarcadores	
Nefrina urinária	
<i>Indetectável</i>	34 (66,7)
<i>Detectavel</i>	15 (29,4)
VCAM-1 (ng/mL)	1.515,77 ± 707,45
Syndecan-1 (ng/mL)	75,11 ± 108,34
Angiopoetina-2 (pg/mL)	1.925,26 ± 1.003,66

Fonte: elaborada pelo autor.

Legendas: TFG (Taxa de filtração glomerular)

CV (Carga Viral)

Os dados foram expressos como média ± desvio padrão e amplitude interquartil. As percentagens entre parênteses. Dados categóricos expressos como contagem absoluta.

Os participantes do estudo foram divididos em três grupos de carga viral, resultando em: quartil 1 (carga viral menor=1.441), quartil 2 (carga viral intermediária=33.150) e quartil 3 (carga viral maior=203.978), bem como taxas de Cd4 da maior para menor nível (Tabela 3).

Tabela 3 – Características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes, conforme carga viral dos participantes.

	Carga viral			p
	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	
Idade	33,11 ± 11,25	34,33 ± 13,18	31,29 ± 12,83	0,832
Gênero masculino	8 (88,9)	7 (77,8)	15 (88,2)	0,732
Uréia sérica (mg/dL)	27 ± 4,72	26,75 ± 10,59	27,39 ± 6,58	0,98
TGO (U/L)	26,4 (19,5 - 26,8)	21,95 (18,4 - 25,3)	28,05 (22,3 - 42,6)	0,109
TGP (U/L)	22,45 (14,95 - 33,15)	21,1 (16,15 - 24,55)	25,55 (17,8 - 39,55)	0,364
Creatinina sérica (mg/dL)	0,86 ± 0,29	0,67 ± 0,29	0,72 ± 0,19	0,272
CD4 (cells/mm ³)	342 (310 - 359)	228 (108 - 453)	196 (48 - 366)	0,209
TFG (mL/min)	133,22 ± 45,96	151,82 ± 60,22	135,29 ± 33,18	0,667
Glicose sérica	100,93 ± 9,97	97,62 ± 10,99	85,82 ± 5,54	0,074
Proteínas Totais (g/dL)	8,19 ± 0,53	8,5 ± 1,73	8,51 ± 0,66	0,861
Albumina (g/dL)	4,6 ± 0,28	4,17 ± 0,18	4,26 ± 0,29	0,035*
Colesterol total (mg/dL)	150,78 ± 42,59	153,47 ± 29,92	154,56 ± 42,05	0,979
Biomarcadores				
Nefrina urinária				<0,001*
<i>Indetectavel</i>	9 (100)	8 (88,9)	4 (25)	
<i>Detectavel</i>	0 (0)	1 (11,1)	12 (75)	
VCAM-1 (ng/mL)	952,85 (867 – 1.186,39)	1235,44 (1.193,85 – 1.432,73)	1.320,76 (1202,39 – 1.817,7)	0,042*
Syndecan-1 (ng/mL)	43,48 (38,11 - 59,58)	44,3 (43,07 - 48,85)	50,91 (43,89 - 64,12)	0,188
Angiopoetina-2 (pg/mL)	808,66 (733,59 - 1010,51)	1512,64 (1240,72 - 2633,67)	1.714,49 (1.292,43 – 2.780,47)	0,012*

Fonte: elaborada pelo autor.

*P-valor significativo a 0,05

Valores referência do grupo controle (Pacientes não-HIV):

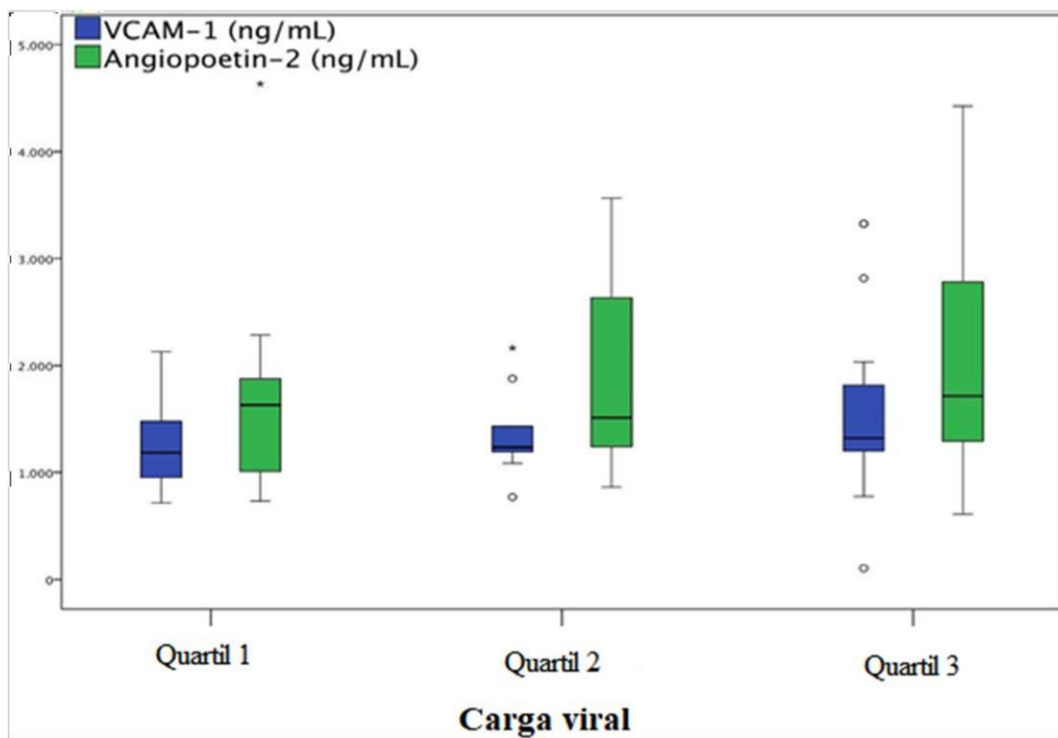
VCAM-1: 607,4 ng/ml

Syndecan-1: 32,4 ng/ml

Angiopoetina-2: 1,3 pg/ml

Na figura 9 observa-se que os três quartis apresentam valor médio diferentes, no entanto, próximos. A amplitude varia menos no 2º quartil. O 2º e o 3º quartil possuem outsiders (dados que se diferenciam drasticamente de todos os outros). Em se tratando de Angiopoetin-2, os dados do terceiro quartil apresentam maior variabilidade que nos outros dois quartis. Em nenhum deles há presença de outliers. O primeiro e o terceiro quartil apresentam médias próximas, enquanto o segundo difere mais.

Figura 9 – Carga viral (quartis) versus biomarcadores VCAM-1 e Angiopoetina-2



Fonte: elaborada pelo autor.

Observou-se quantidade maior de nefrina em pacientes com maior carga viral e menor Cd4, sendo a maioria do sexo masculino (73%), como mostra a Tabela 4.

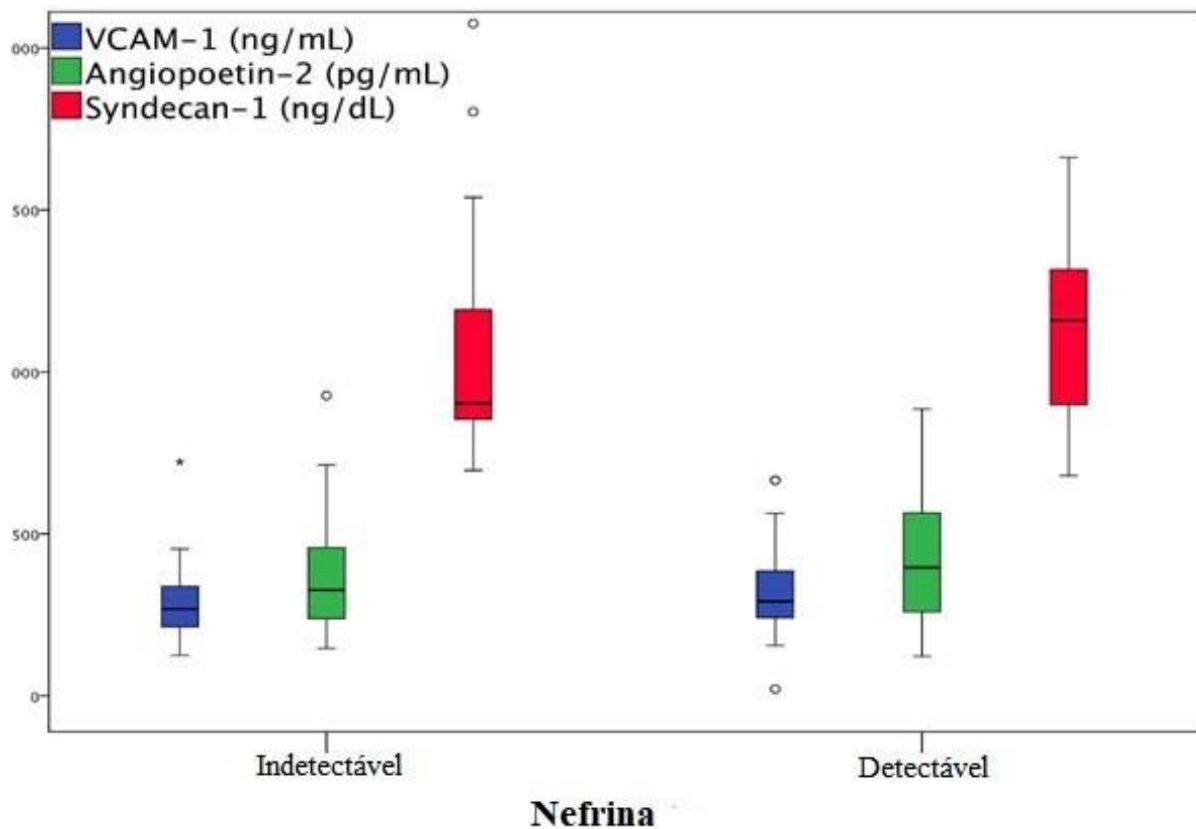
Tabela 4 – Características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes, conforme níveis de nefrina.

Variável	Indetectável	Detectável	p
Idade	31,15 ± 11,37	32,93 ± 13,75	0,645
Sexo			0,134
Masculino	25 (73,50)	14 (92,9)	
Feminino	9 (26,50)	1 (7,1)	
Ureia (mg/dL)	26,4 ± 8,47	26,88 ± 6,56	0,859
TGO	23,9 (19,50 - 28,10)	27,15 (21,90 - 38,90)	0,021 *
TGP	20,65 (14,15 - 31,6)	26,85 (21,20 - 31,90)	0,102
Creatinina (mg/dL)	0,70 ± 0,27	0,75 ± 0,22	0,555
Carga Viral (grupos)			<0,00 1*
Carga viral Quartil 1	9 (42,90)	0 (0)	
Quartil 2	8 (38,10)	1 (7,7)	
Quartil 3	4 (19)	12 (92,30)	
Carga viral	12.547 (4.071 – 39.675)	237.563 (122.585-753.266)	0,003 *
Contagem de Células CD ₄ (células/ μ L)	340 (124 - 453)	196 (68-366)	0,225
Glicemia em jejum (mg/dL)	100,41 ± 11,48	89,90 ± 9,55	0,074
Proteína sanguínea	8,45 ± 0,99	8,26 ± 0,89	0,663
Albumina (g/dL)	4,28 ± 0,35	4,34 ± 0,23	0,680
Bilirrubina total (mg/dL)	0,48 ± 0,2	0,45 ± 0,18	0,601
Colesterol Total (mg/dL)	147,06 ± 37,11	152,09 ± 33,45	0,729
VCAM-1	1.253,57 (952-1.638,54)	1.457,26 (1.193,85-2.033,11)	0,399
Syndecan-1	45,13 (42,65 - 59,58)	57,93 (43,89-67,42)	0,989
Angiopoeitina-2	1.327 (877 – 2.078,16)	1.979,73 (1.292,43-2.865,55)	0,403

Fonte: elaborada pelo autor
*P-valor significante a 0,05

Na figura 10, observa-se que as medidas do VCAM-1 variam menos que as do Angiopoetin-2 e as do Syndecan-1, tanto nos pacientes indetectáveis (sem detecção de nefrina) como nos detectáveis (detecção de nefrina). Os três apresentaram outlier entre os indetectáveis, mas apenas o VCAM-1 teve outlier entre os detectáveis. As maiores diferenças entre os pesquisados detectáveis e indetectáveis ocorre nos níveis de syndecan-1.

Figura 10 – Nefrina detectável e indetectável versus biomarcadores VCAM-1/Angiopoetina-2/Syndecan-1



Fonte: elaborada pelo autor.

A correlação de Spearman na tabela 5 foi observada significância dos resultados em pacientes com maior carga viral, que apresentaram maior quantidade dos biomarcadores Sydecan-1 e Angiopoetina-2 Além da correlação significativa com a carga viral, a Angiopoetina-2 também apresenta correlação significativa com a Creatinina sérica (fraca) e com o CD4 (moderada), ambas negativas, o que indica que conforme há maior presença da Angiopoetina-2, menor a de Creatinina sérica e a de CD4.

Tabela 5 – Correlação de Spearman entre biomarcadores vasculares e parâmetros de infecção por HIV e função renal em pacientes HIV não tratados

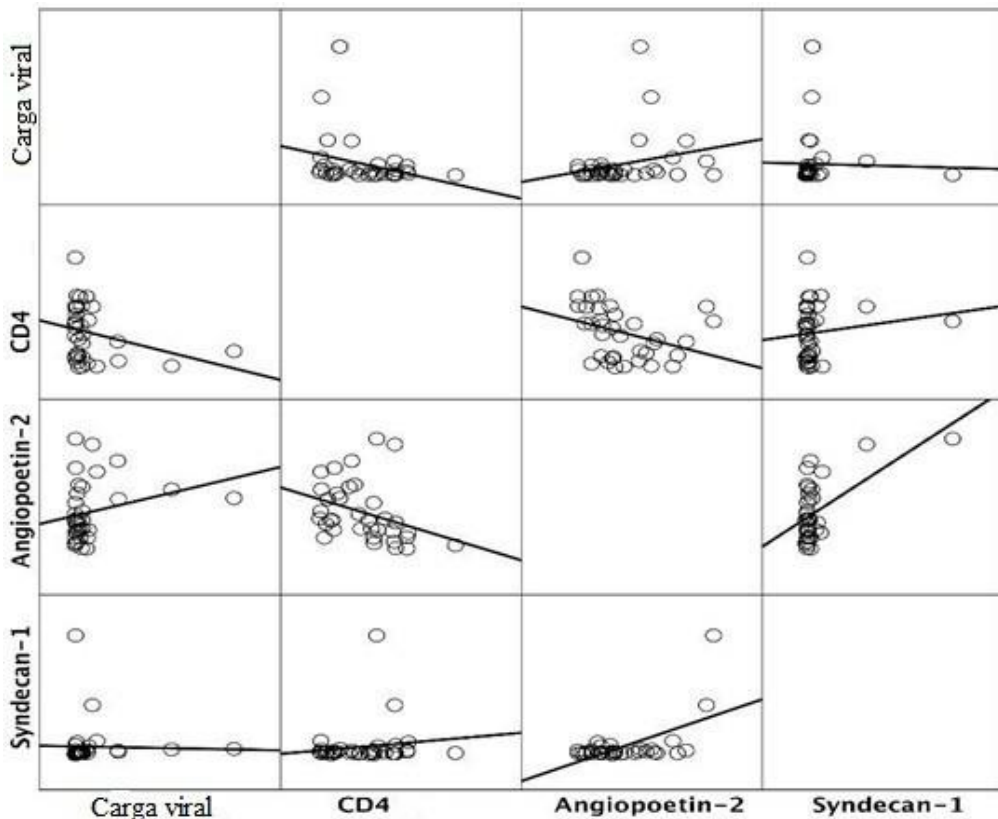
	VCAM-1 (ng/mL)		Syndecan-1 (ng/mL)		Angiopoetina-2 (pg/mL)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Uréia sérica	-0,179	0,275	0,120	0,465	-0,211	0,197
Creatinina sérica (mg/dL)	-0,113	0,494	0,041	0,806	-0,332	0,039
TFG (ml/min)	0,222	0,194	0,278	0,100	0,076	0,659
Carga Viral	0,255	0,140	0,452	0,006*	0,529	0,001*
CD4 (cells/mm3)	0,129	0,459	0,078	0,627	-0,493	0,003*

Fonte: elaborada pelo autor.

*P-valor significativa a 0,05

As correlações na figura 8, são positivas, significativas e moderadas entre a carga viral e o Syndecan-1 (0,452) e a Angiopoetina-2 (0,529). Isso significa que à medida que ocorre um aumento na carga viral também ocorre um aumento no Syndecan-1 e na Angiopoetina-2. Apesar de serem moderadas, isso não invalida a relação entre as variáveis.

Figura 8 – Carga viral e Cd4 versus biomarcadores Syndecan-1 e Angiopoetina-2



Fonte: elaborada pelo autor.

7 DISCUSSÃO

A infecção pelo HIV está relacionada a diversos tipos de doenças renais, incluindo efeitos diretos do HIV, processos inflamatórios, danos vasculares e terapias nefrotóxicas, onde todos aumentam a morbidade e a mortalidade. O diagnóstico precoce e diferencial de dano renal pode evitar resultados ruins associados à doença renal, como doença renal crônica (DRC), porém alguns antirretrovirais estão envolvidos na toxicidade renal são eles os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo, em particular o tenofovir (TDF) e os inibidores de protease (IPs). Como o tenofovir participa da maioria dos esquemas antirretrovirais, isso se torna motivo de uma atenção maior no acompanhamento clínico dos pacientes que já apresentam algum grau de lesão ao iniciar a terapia. Temos ainda alguns IPs como o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LPV) têm sido associados com maior risco de diminuição da taxa de filtração glomerular (REYNES et al., 2013).

Alguns estudos demonstraram alterações vasculares com modificações no endotélio vascular, com patogênese ainda não bem definida, provavelmente multifatorial, como alteração dos fatores pró-coagulantes, infecção e inflamação crônica e ação direta do vírus HIV com efeito citotóxico direto na função da célula endotelial, além da hipertrigliceridemia observada como fator de risco independente (ANDRADE, 2006).

HIV pode associar-se a muitas outras nefropatias, incluindo insuficiência renal aguda devida a hipotensão, sepses ou uso de medicamentos, nefrolitíase devido ao uso de indinavir, nefrite intersticial por citomegalovírus ou uso de drogas, várias glomerulopatias, dentre outras (JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA, 2005).

Com os avanços dos tratamentos modernos para tratamento do vírus e o consequente envelhecimento da população que vive com HIV também trouxe alterações no espectro da doença renal presente nesse grupo. Alguns estudos demonstram que até 40% das pessoas com idade acima de 75 anos apresentam clearance de creatinina significativamente reduzido, isto é, abaixo de 60 mL/min. Temos junto a isso as patologias classicamente associadas ao acometimento renal, como a hipertensão e o diabetes, tornam-se mais prevalentes com o aumento da faixa etária. O sexo feminino, por outro lado, também parece apresentar maior risco de lesão renal, principalmente à nefrotoxicidade associada à TARV. (NUNES, 2016).

A nefropatia associada ao HIV foi, originalmente descrita, em 1984, como uma glomeruloesclerose focal e segmentar, com apresentação clínica de proteinúria nefrótica e rápido declínio da função renal. (GARDENSWARTZ et al., 1984; RAO et al., 1984).

Estima-se que 17% dos infectados tenham doença renal crônica, que parece estar associada ao fato dos pacientes serem mais idosos, à infecção avançada pelo HIV-1, aos níveis mais elevados de carga viral e aos níveis mais baixos de linfócitos TCD4, a doenças vasculares e aos distúrbios metabólicos, à raça negra e, ainda, ao uso de alguns antivirais, como indinavir e tenofovir. (NETO et al.,2011)

Uma nefropatia clássica associada ao HIV (HIVAN) é caracterizada pela glomerulopatia colapsante induzida principalmente por proteínas virais nas células do parênquima renal (ROSENBERG et al., 2015). Os resultados dos estudos em animais evidenciam que os efeitos virais diretos do HIV nas células glomerulares como podócitos, causam a morte celular (ZHONG et al., 2005). Além disso, a expressão de transgenes do HIV em podócitos pode resultar em desdiferenciação e, em seguida, perda da expressão de proteínas funcionais, incluindo nefrina, causando aumento da permeabilidade glomerular e disfunção da barreira de filtração glomerular (DOUBLIER, et al., 2007; HUSAIN et al., 2005). Outros estudos com diferentes tipos de DRC têm demonstrado que a nefrina urinária é uma ferramenta útil para o diagnóstico de detecção de lesão glomerular específica. Em pacientes diabéticos, a nefrina urinária foi associada mais cedo à nefropatia diabética, um tipo específico de DRC, do que à albuminúria (KOSTOVSKA et al., 2020). Na nefrite lúpica, os mRNAs de podócitos na urina, que incluem a proteína nefrina, estavam presentes na nefrite moderada a grave e também se correlacionavam com a proteinúria (SANTOS et al, 2015). Outras doenças glomerulares, como nefropatia por IgA e nefropatia membranosa, também tiveram potencial diagnóstico precoce com o uso de nefrina (AKANKWASA et al., 2018). Assim, de acordo com o presente estudo, sugerimos que pacientes com HIV com carga viral elevada devem ser monitorados para dano glomerular por meio de proteinúria, albuminúria e biomarcador de nefrina, sobretudo quando iniciarem o TARV (Terapia antirretroviral).

As concentrações circulantes de moléculas de adesão intracelular tipo 1 (VCAM-1), tem sido encontrado em níveis elevados em pacientes infectados pelo vírus HIV quando comparados ao grupo controle não infectados e estão diretamente relacionados ao grau de inflamação (SILVA, 2010).

A angiopoietina-2 plasmática (AGPT2) é uma citocina pró-inflamatória que pode regular a permeabilidade endotelial demonstrando ser um promissor biomarcador endotelial em doenças críticas, de forma que os níveis de AGPT2 se correlacionam com a gravidade da doença e os desfechos de mortalidade em pacientes com sepse. (XU et al., 2018).

O glicocálice endotelial é um regulador crucial da permeabilidade vascular. Em podócitos, o dano endotelial pode ser o principal mecanismo que aumenta a permeabilidade microvascular e aumenta a albuminúria (BUTLER et al., 2020; SALMON; SATCHELL, 2012).

A angiotensina-2 atua na remodelação vascular durante a lesão, sendo fonte de informações sobre o grau das lesões (MAESTRONI; ZERBINI, 2018). O aumento da angiotensina-2 pode causar desequilíbrio entre o sistema angiotensina-1 / angiotensina-2 que foi associado a nefropatias glomerulares (ARAÚJO et al., 2019; GNUDI et al., 2015). Assim, o endotélio parece ser um potencial alvo terapêutico para doença renal proteinúrica, que é comum em pacientes HIV com carga viral elevada (JOTWANI et al., 2012).

Este estudo, os pacientes com HIV não tratados com carga viral elevada apresentaram lesões importantes no sistema endotelial e lesão de células podocitárias, sugerindo possível mecanismo de lesão renal e maiores riscos para o desenvolvimento de doença renal. A média de carga viral dos pacientes foi de 63.468 cópias/ml e CD4 de 265 células/ μ L, valor esse que corresponde a progressão da infecção com possíveis sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, ainda podem surgir a leucoplasia oral pilosa, herpes-zoster tornam-se frequente (Tabela 2). (BRASIL, 2018)

No presente estudo, também foram avaliados biomarcadores endoteliais em pacientes HIV não tratados VCAM-1 e angiotensina-2 foram maiores no grupo de pacientes com HIV com carga viral mais elevada e também apresentaram associação com a carga viral (p -valor $<0,05$). Além disso, na análise de correlações, os aumentos de angiotensina-2 e de síndecan-1 (biomarcador de glicocálice endotelial) foram correlacionados com aumento da carga viral (tabela 5), correlação moderada, mas significativa. Finalmente, a angiotensina-2 foi correlacionada com a diminuição da contagem de CD4 e com a de Creatinina sérica (tabela5). Evidências apresentaram que a disfunção vascular sistêmica pode estar relacionada à doença renal albuminúrica por meio da perda sistêmica da camada de superfície endotelial (SALMON et al., 2012).

O presente estudo mostrou ainda a associação entre a presença de nefrina urinária (nefrinúria) em pacientes HIV com carga viral sistêmica elevada, e também um possível papel do dano vascular nessa fisiopatologia, observado nos quartis, com p -valor significativo (Tabela 4). A nefrinúria tem sido pouco estudada em diferentes contextos clínicos, porém com os avanços recentes da proteômica e metabolômica a quantificação específica na urina pode ser feita com ensaios mais simples. A nefrina é uma glicoproteína transmembrana que pertence à estrutura do diafragma de filtração, entre os pés citoplasmáticos estendidos do podócito. A nefrina é essencial para manter a estabilidade na barreira física final que desempenha um papel importante na função de barreira da filtração glomerular para os componentes do sangue

Apesar de não haver associação direta observada no presente estudo entre biomarcadores vasculares e nefrinúria, formulamos a hipótese de um efeito indireto do dano vascular para lesão renal, ou simplesmente um viés estatístico para detectar qualquer efeito devido ao pequeno tamanho da amostra.

Precisamos enfatizar algumas limitações. O pequeno tamanho da amostra pode comprometer os novos achados potenciais entre biomarcadores vasculares e nefrinúria. A regressão logística não foi viável e não foi avaliada o potencial de viés de confusão entre os parâmetros de infecção pelo HIV, biomarcadores vasculares e nefrinúria.

8. CONCLUSÃO

Pacientes com HIV não tratados, a carga viral elevada pode causar disfunção da barreira de filtração glomerular, mesmo na função renal clínica normal. Danos e disfunções vasculares foram associados à carga viral elevada e podem contribuir indiretamente para a progressão da disfunção glomerular, porém mais estudos prospectivos são necessários para estabelecer associações causais para essa hipótese. Os resultados apresentados reforçam a importância de iniciar o tratamento antirretroviral o mais rápido possível para evitar complicações clínicas, como a doença renal, ou mudança da conduta terapêutica, em pacientes predispostos a lesão renal, afim de evitar drogas potencialmente nefrotóxicas.

A aplicabilidade clínica desses biomarcadores não tradicionais está diretamente relacionado ao custo elevado, sendo importante uma avaliação custo-benefício, entre as operadoras de planos de saúde, bem como pelo SUS (Sistema único de saúde), para assim ser utilizado na prática clínica, beneficiando a conduta terapêutica dos pacientes, evitando desfechos clínicos mais graves e dispendiosos para sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. **Biomarcadores na Nefrologia**. São Paulo: Roche, 2011. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf> Acesso em: 27 jan. 2021.

AGUIAR, L. K. et al. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 23, ID E200101, 2020.

AKANKWASA, G. et al. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. **Biomark. Med.**, v. 12, n. 8, p. 927-935, 2018.

AKASE, I. E. et al. Immune Dysfunction in HIV: A Possible Role for Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in HIV Staging. **J. Immunol. Res.**, v. 2017, ID 4128398, 2017.

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.

ANDRADE, A. C. **Avaliação da função endotelial em indivíduos infectados pelo HIV**. 2006. Tese (Doutorado em Medicina e Saúde Humana) – Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, Fundação para o Desenvolvimento da Ciência, Salvador, 2006.

AQUINO, V. **Dia Mundial de Luta Contra a Aids: 135 mil brasileiros vivem com HIV e não sabem**. Brasília, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/135-mil-brasileiros-vivem-com-hiv-e-nao-sabem> Acesso em: 22 jan. 2021.

ARAÚJO, C. B. et al. Angiopoietin-2 as a predictor of acute kidney injury in critically ill patients and association with ARDS. **Respirology.**, v. 24, n. 4, p. 345-351, 2019.

ART-LINC Collaboration of International Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 13, n. 7, p. 870-879, 2008.

AUERBACH, E.; ABOULA, D. M. Venous and Arterial Thromboembolic Complications Associated with HIV Infection and Highly Active Antiretroviral Therapy. **Semin. Thromb. Hemost.**, v. 38, n. 8, p. 830-838, 2012.

AZÓCAR, M. Síndrome nefrótico congénito por mutación del gen de la nefrina. Caso clínico. **Rev. chil. pediatr.**, v. 82 n. 5, p. 426-431, 2011.

BARISONI, L.; SCHNAPER, H. W.; KOPP, J. B. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 2, n. 3, p. 529-542, 2007.

BARROS, A. P.; RESENDE, A. L.; GINANI, G. F. Glomerulonefrites agudas. In: TITAN, S (org.). **Princípios Básicos de Nefrologia**. Porto Alegre: Artmed, 2013. P. 65-80.

BARTLETT, A. H; HAYASHIDA, K.; PARK, P. W. Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. **Mol. Cells.**, v. 24, n. 2, p. 153-166, 2007.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J. Bras. Nefrol.**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BBC BRASIL. **Com tratamento, expectativa de vida de infectados com HIV já está 'perto do normal', diz estudo.** São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-39853651> Acesso em: 22 jan. 2021.

BELOUKAS, A. et al. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview. **Infect. Genet. Evol.**, v. 46, p. 180–189, 2016.

BIGNA, J. J. et al. Articles Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Glob. Health**, v. 6, n. 2, p. e193-e202, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: HIV/Aids 2020.** Brasília, 2020a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020> Acesso em: 22 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento.** Brasília, 2003. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf Acesso em: 17 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 007/2017 - DDAHV-SVS-MS.** Retificação da Nota Informativa nº 096, de 2016/DDAHV/SVS/MS, que atualiza os esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e indicações de uso ampliado do dolutegravir (DTG) e Darunavir(DRV) a partir de 2017. Brasília, 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-0072017-ddahv-svs-ms> Acesso em: 27 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política de saúde:** “Temos o melhor tratamento de aids do mundo”, diz Gerson Pereira. Brasília, 2020b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/temos-o-melhor-tratamento-de-aids-do-mundo-diz-gerson-pereira> Acesso em: 25 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos** Brasília, 2018. 220 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em: 16 de março 2020.

BRITO, T. N.; OLIVEIRA, A. R.; SILVA, A. K. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. **Rev. Bras. An. Clín.**, v. 48, n. 1, p. 7-12, 2016.

BUTLER, M. J. et al. The Pathological Relevance of Increased Endothelial Glycocalyx Permeability. **Am. J. Pathol.**, v. 190, n. 4, p. 742-751, 2020.

CACHAY, E. R. **Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).** San Diego: Manual MSD, 2019. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/v%C3%ADrus-da-imunodefici%C3%AAncia-humana-hiv>

da-imunodefici%C3%A4ncia-humana hiv/infec%C3%A7%C3%A3o-pelo-v%C3%ADrus-da-imunodefici%C3%A4ncia-humana-hiv? query=Infec%C3%A7%C3%A3o%20pelo%20v%C3%ADrus%20da%20 imunodefici%C3%A4ncia%20humana%20(HIV)#. Acesso em: 16 de março 2020.

CAZARRÉ, M. **Europa registra maior número de novos casos de HIV desde 1980.**

Brasília: Agência Brasil, 2017. Disponível em:

<https://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2017-12/europa-registra-maior-numero-de-novos-casos-de-hiv-desde-1980/>. Acesso em: 13 nov. 2020.

CHASOMBAT, S. et al. National expansion of antiretroviral treatment in Thailand, 2000–2007: program scale-up and patient outcomes. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.**, v. 50, n. 5, p. 506-512, 2009.

COUCHMAN, J. R. Syndecans: proteoglycan regulators of cell-surface microdomains? **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.**, v. 4, n. 12, p. 926-937, 2003.

DEEKS, S. G. et al. HIV infection. **Nat. Rev. Dis. Primers.**, v. 1, ID 15035, 2015.

DICKSON, N. P. et al. Late presentation of HIV infection among adults in New Zealand: 2005–2010. **HIV Med.** v. 13, n. 3, p. 182-189, 2012.

DOUBLIER, S. et al. HIV-1 Tat reduces nephrin in human podocytes: a potential mechanism for enhanced glomerular permeability in HIV-associated nephropathy. **AIDS**, v. 21, n. 4, p. 423-432, 2007.

ESKO, J. D.; LINDAHL, U. Molecular diversity of heparan sulfate. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 2, p. 169-173, 2001.

FERREIRA, R. C.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Quim. Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743-1755, 2010.

FREITAS, D. F. et al. Angiopoetina-2 e Lesão Renal Aguda em doentes críticos: diferenças entre pacientes com e sem Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda. In: Simpósio de Pesquisa em Ciências Médias, 4., 2018, Fortaleza. **Anais [...]**. Fortaleza: Unifor, 2018. p. 1-6.

FREITAS, G. R. et al. Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) colapsante associada ao parvovírus B19: Relato de caso. **J. Bras. Nefrol.**, v. 37, n. 1, p. 121-126, 2015.

GARDENSWARTZ MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, et al. Renal disease in patients with AIDS: A clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21:197-204.

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

GARDNER, L. I. et al. Rates and Risk Factors for Condition-Specific Hospitalizations in HIV-Infected and Uninfected Women. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.**, v. 34, n. 3, p. 320–330, 2003.

GNUDI, L. et al. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli. **Clin. Sci. (Lond)**, v. 129, n. 12, p. 1225-1236, 2015.

GOUGEON, M.-L. Alarmins and central nervous system inflammation in HIV-associated neurological disorders. **JIM.**, v. 281, n. 5, p. 433-447, 2017.

GRAHAM, S. M. et al. Endothelial activation biomarkers increase after HIV-1 acquisition: Plasma vascular cell adhesion molecule-1 predicts disease progression. **AIDS.**, v. 27, n. 11, p. 1803–1813, 2013.

GRUPO PRYT. Expresión de nefrina, podocina y α -actinina-4 en tejido renal de pacientes con proteinuria. **Nefrología**, v. 29, n. 6, p. 569-575, 2009.

HUSAIN, M. et al. HIV-1 Nef induces dedifferentiation of podocytes in vivo: a characteristic feature of HIVAN. **AIDS**, v. 19, n. 17, p. 1975-1980, 2005.

INKER, L. A. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 63, n. 5, p. 713-735, 2014.

JAGER, S. C.; SLUIJTER, J. P. Current Perspectives on Inflammation in Cardiovascular Disease; from Biomarker to Therapy. **J. Cardiovasc. Trans. Res.**, v. 2020, p. 1-2, 2020.

JAIPAUL, N. **Necrose tubular aguda (NTA)**. Kenilworth: MSD, 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/doen%C3%A7as-tubulointersticiais/necrose-tubular-aguda-nta#> Acesso em: 17 mar. 2021.

JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA. São Paulo: Sociedade Brasileira De Nefrologia, v. 26, n. 1, 2005.

JOTWANI, V. et al. Association of Urine α 1-Microglobulin with Kidney Function Decline and Mortality in HIV-Infected Women. **CJASN**, v. 10, n. 1, p. 63-73, 2015.

JOTWANI, V. et al. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: Traditional and HIV-related factors. **Am J Kidney Dis.**, v. 59, n. 5, p. 628-635, 2012.

KHWAJA, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. **Nephron. Clin. Pract.**, v. 120, n. 4, p. 179–184, 2012.

KIGGUNDU, T. et al. Prevalence of microalbuminuria and associated factors among HIV – infected ART naïve patients at Mulago hospital: a cross-sectional study in Uganda. **BMC Nephrology.**, v. 2020, n. 21, ID 440, 2020.

KONG, D-H. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. **Int J Mol Sci.**, v. 19, n. 4, p. 1057, 2018.

KOSTOVSKA, I. et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. **J. Med. Biochem.**, v. 39, n. 1, p. 83-90, 2020.

KWON, M.-J. et al. .Syndecans play dual roles as cell adhesion receptors and docking receptors. **FEBS Lett.**, v. 586, n. 16, p. 2207–2211, 2012.

LARSEN, A. M. et al. High syndecan-1 levels in acute myeloid leukemia are associated with bleeding, thrombocytopathy, endothelial cell damage, and leukocytosis. **Leuk. Res.**, v. 37, n. 7, p. 777–783, 2013.

LESCURE, F-X. et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 27, n. 6, p. 2349-2355, 2012.

LESCURE, F-X. et al. Prevalence of tubulopathy and association with renal function loss in HIV-infected patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 35, n. 4, p. 607-615, 2020.

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

LOPEZ, E. D. et al. Fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à doença renal crônica em pacientes mexicanos infectados pelo HIV. **J. Bras. Nefrol.**, v. 41, n. 1, p. 48-54, 2019.

LUCAS, S.; NELSON, A. M. HIV and the spectrum of human disease. **J. Pathol.**, v. 235, n. 2, p. 229–241, 2015.

MAESTRONI, S.; ZERBINI, G. Glomerular endothelial cells versus podocytes as the cellular target in diabetic nephropathy. **Acta Diabetol.**, v. 55, n. 11, p. 1105-1111, 2018.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Human Anatomy & Physiology**. 8ed. Londres: Pearson, 2010.

MARTINS, T. A. et al. Cenário Epidemiológico da Infecção pelo HIV e AIDS no Mundo. **Rev. Fisioter. S. Fun.**, v. 3, n. 1, p. 4-7, 2014.

MCCULLOUGH, M. E.; KURZBAN, R.; TABAK, B. A. Cognitive systems for revenge and forgiveness. **Behav. Brain Sci.**, v. 36, n. 1, p. 1-15, 2013.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY JR, C. A. Decoding the Patterns of Self and Nonself by the Innate Immune System. **Science**, v. 296, n. 5566, p. 298-300, 2002.

MEHRAJ, V. et al. CXCL13 as a Biomarker of Immune Activation During Early and Chronic HIV Infection. **Front. Immunol.**, fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00289>. Acesso em: 20 mar. 2020.

MENEZES, A. M. **Prevalência e fatores de risco associados à alteração da função renal em indivíduos HIV - positivos em tratamento antirretroviral**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médias) - Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

NADIAYE, B. et al. Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France. **BMC Infect. Dis.**, v. 2011, ID 11, 2011.

NUNES, P. E. Terapia antirretroviral e função renal. **BJID**, v. 2, n. 3, p. 82-90, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Folha informativa - HIV/aids**. Brasília, 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5666:folha-informativa-hiv-aids&Itemid=812 Acesso em: 22 jan. 2021.

- OSUJI, F. N. et al. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro- inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. **J. Biomed. Sci.**, v. 25, n. 1, p. 88, 2018.
- PEREIRA, G. F. et al. Epidemiologia do HIV e aids no estado do Rio Grande do Sul, 1980-2015. *Epidemiol. Serv. Saúde.*, v. 27, n. 4, ID e2017374, 2018.
- PERES, L. A. et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. **J. Bras. Nefrol.**, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013.
- PINTO NETO, L. F. et al. Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, n. 1, p. 30-34, 2011.
- POBER, J. S. Endothelial activation: intracellular signaling pathways. **Arthritis. Res.**, v. 4, suppl. 3, p. S109-S116, 2002.
- PUOTI, M. et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. **J. Int. Assoc. Phys. AIDS Care**, v. 8, n. 1, p. 30-42, 2009.
- PYARALI, F. F. et al. Excess mortality risk from sepsis in patients with HIV – A meta-analysis. **J. Crit. Care.**, v. 59, p. 101–107, 2020.
- RAO, T. K. Acute renal failure syndrome in human immunodeficiency virus infection. **Semin. Nephrol.**, v. 18, n. 4, p. 378-395, 1998.
- RAO, T. K. et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, n. 11, p. 669-673, 1984.
- REYNES, J. et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. **AIDS Res. Hum. Retroviruses.**, v. 29, n. 2, p. 256-265, 2013.
- RICHTERMAN, A.; SAX, P. E. Antiretroviral therapy in older people with HIV. **Curr. Opin HIV AIDS**, v. 15, n. 2, p. 118–125, 2020.
- ROCHA, L. A.; TABEGNA, F. G. **Nefropatias associadas à infecção pelo HIV**. [s.l.]: Fleury, 2012. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/nefropatias-associadas-a-infeccao-pelo-hiv>. Acesso em: 22 de set., 2020.
- RODRIGUES, C. N. **Nefropatia diabética não-albuminúrica: uma via alternativa de lesão?** 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2018.
- RODRIGUES, C. E.; TITAN, S.; WORONIK, V. **Síndrome Nefrótica**. Porto Alegre: MedicinaNET, 2012. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2472/sindrome_nefrotica.htm Acesso em: 27 jan. 2021.
- RODRIGUES, M.; MAKSUD, I. Abandono de tratamento: itinerários terapêuticos de pacientes com HIV/Aids. **Saúde debate**, v.41, n.113, p. 526-538, 2017.

ROKX, C. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with HIV infection: A nationwide cohort study. **PLoS Med.**, v. 17, n. 5, ID e1003101, 2020.

ROSENBERG, A. Z. et al. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 11, n. 3, p. 150–160, 2015.

SABINO, A. R. et al. Detecção de podocitúria em pacientes com nefrite lúpica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 35, n. 5, p. 252-258, 2013.

SALMON, A. H. et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 23, n. 8, p. 1339-1350, 2012.

SALMON, A. H.; SATCHELL, S. C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. **J Pathol.**, v. 226, n. 4, p. 562-274, 2012.

SANTOS, M. et al. Podocyte-associated mRNA profiles in kidney tissue and in urine of patients with active lupus nephritis. **Int. J. Clin. Exp. Pathol.**, v. 8, n. 5, p. 4600-4613, 2015.

SCHWIMMER, J. A. et al. Collapsing glomerulopathy. **Semin. Nephrol.**, v. 23, n. 2, p. 209-218, 2003.

SEIDL, E. M. et al. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n. 10, p. 2305-2316, 2007.

SILVA JÚNIOR, G. B. et al. Acute kidney injury in AIDS: Frequency, RIFLE classification and outcome. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 43, n. 11, p. 1102-1108, 2010.

SILVA, D. M. et al. **Prevalência e Fatores Associados à Disfunção Renal em Pacientes com HIV/AIDS**. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Pós-Graduação em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Teresina, 2015.

SILVA, E. F. **Marcadores de doença aterosclerótica em pacientes infectados pelo HIV sem tratamento antirretroviral**. 2010. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2010.

SO-ARMAH, K. A. et al. Do biomarkers of inflammation, monocyte activation, and altered coagulation explain excess mortality between HIV infected and uninfected people?. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.**, v. 72, n. 2, p. 206-213, 2016.

SOUZA, A. F. **Expressão das angiopoietinas 1 e 2 e do receptor TIE2 em fígados de pacientes com atresia biliar**. 2013. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SOUZA, K. S. **Avaliação da nefrina e podocina como biomarcadores precoces de proteinúria associada ao uso de inibidores do mTOR em pacientes transplantados renais**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

SOUZA, M. L. **Avaliação das consequências moleculares após overload de albumina em cultura celular de podócitos com e sem dano**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências na

Área de Concentração de Genética Médica) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2018.

SWANEPOEL, C. R. et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney Int.**, v. 93, n. 3, p. 545-549, 2018.

TAVARES, M. B. et al. Biomarcadores de lesão renal aguda em pacientes com síndrome nefrótica. **J. Bras. Nefrol.**, 2020. No prelo.

TENG, Y; AQUINO, R. S. PARK, P. W. Molecular functions of syndecan-1 in disease. **Matrix Biol.**, v. 31, n. 1, p. 3-16, 2012.

TESCH, G. H. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. **Am. J. Physiol. Renal. Physiol.**, v. 294, n. 4, p. F697–F701, 2008..

TITANJI, B. et al. Targeting Inflammation to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in People With HIV Infection. **J. Am. Heart Assoc.**, v. 9, n. 3, e014873, 2020.

TRIGO, D. COSTA, J. B. Infecção VIH: Epidemiologia, História Natural e Diagnóstico. **Revista SPDV.**, v. 743, n. 4, 371-374, 2016.

TRICKEY et al, 2017. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(17\)30066-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(17)30066-8/fulltext)

UNAIDS. **AIDSinfo**. Geneva, 2020a. Disponível em: <http://aidsinfo.unaids.org/> Acesso em: 22 jan. 2021.

UNAIDS. **Estatísticas**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/> Acesso em: 22 jan. 2021.

UNAIDS. **UNAIDS DATA 2020**. Geneva, 2020c. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf Acesso em: 25 jan. 2021

VAIDYA, V. S., FERGUSON, M. A.; BONVENTRE, J. B. Biomarker of acute kidney injury. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 48, p. 463-493, 2008.

VARELLA, D. **Epidemia de aids no Brasil**. [s.l.]: UOL, 2011. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/drauzio/artigos/epidemia-de-aids-no-brasil-artigo/#:~:text=Em%201981%2C%20quando%20foram%20detectados,devastadoras%20da%20hist%C3%B3ria%20da%20humanidade.> Acesso em: 20 mar. 2020.

VISSEAU, B. et al. Hiv-2 molecular epidemiology. **Infect. Genet. Evol.**, v. 46, p. 233–240, 2016.

XU, Z. et al. Predictive Value of Combined LIPS and ANG-2 Level in Critically Ill Patients with ARDS Risk Factors. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. 1739615, 2018

WINSTON, J. Kidney Disease in Patients with HIV Infection and AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, v. 47, n. 11, p. 1449-1457, 2008.

WYATT, C. M. Kidney Disease and HIV Infection. **Top Antivir. Med.**, v. 25, n. 1, p. 13-16, 2017.

YU, A. S. et al. **Brenner and Rector's The Kidney**. 11^o ed. Filadélfia: Elsevier, 2020. p. 1016–1042.

YU, X.; SHANG, H.; JIANG, Y. ICAM-1 in HIV infection and underlying mechanisms. **Cytokine**, v. 125, ID 154830, 2020.

ZHONG, J. et al. Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. **Kidney Int.**, v. 68, n. 3, p. 1048-1060, 2005.

**ANEXO A - FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO
INFECTOLOGIA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
UNIDADE DE CUIDADOS FARMACÊUTICOS
FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO INFECTOLOGIA
RESPONSÁVEL
ENTREVISTA: _____

BLOCO A - DADOS DO PACIENTE

Data de início do AFT: ___/___/___

Médico Prescritor: _____ CRM: _____

Telefone: _____

3. Idade: _____ 4. Peso (kg): _____ 5. Altura (m): _____ 7. Sexo: () M () F

6. Telefone: _____

8. Município de residência: () Fortaleza () Interior; qual? _____

9. Grau de instrução do paciente:

() Analfabeto () Médio incompleto () Superior completo

() Fundamental incompleto () Médio completo

() Fundamental completo () Superior incompleto

10. Renda Individual:

() Até 1 Salário Mínimo () Mais de 1 a 2 Salários Mínimos () Mais de 2 Salários Mínimos

() Não Informado

11. Mora sozinho? () Sim () Não Com quem? _____

12. Possui cuidador? () Sim () Não ; Nome: _____

13. Relação com o cuidador: () Parente; Grau de parentesco _____ Telefone: _____
() Outros: _____

14. Grau de instrução do cuidador:

() Analfabeto () Médio incompleto () Superior completo

() Fundamental incompleto () Médio completo () Pós graduação

() Fundamental completo () Superior incompleto

BLOCO B - HÁBITOS DE VIDA

15. Consome bebidas alcoólicas? () Sim () Não;

Se Sim: Frequência:

() Muito frequente (Todos os dias/quase todos os dias) () Frequente (1-4 vezes/semana)

() Ocasionalmente (1-3 vezes/mês) () Raramente (menos de 1 vez/mês)

() Abstinentes: menos de uma vez/ano ou aqueles que nunca beberam.

16. O Senhor (a) fuma? () Sim () Não

17. O Senhor (a) já fumou? () Sim () Não; Se sim, por quanto tempo? _____

18. Prática de atividade física:

1) Nos últimos seis meses, você praticou alguma atividade física? () Sim () Não

2) Com que frequência você realiza este exercício mencionado previamente?

() Diariamente () Semanalmente () Mensalmente () Ocasionalmente

BLOCO C - HISTÓRIA CLÍNICA DO PACIENTE

19. Comorbidades apresentadas: () Hipertensão () Diabetes () Dislipidemias
()

Outras:

BLOCO D - INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

A) ANAMNESE FARMACÊUTICA REMOTA (Informações de Problemas de Saúde e Farmacoterapêutico anteriores que interferem ou podem interferir nos desfechos pretendidos do tratamento do HIV)

20. Faz uso de algum chá/fitoterápico? () Sim () Não; Se Sim, Qual?

21. Alergias: () Sim () Não () Desconhece

- Se Sim, qual (is): () Alimentos:

() Medicamentos: _____

() Poeira/fumaça () Animais () Outros: _____

22. Está usando algum outro medicamento, diferente dos prescritos para HIV? () Sim () Não

Se Sim, Qual (is)?

23. Tem alguma dúvida sobre medicamentos? () Sim () Não

Se Sim, Qual?

AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL

4. Descrição:

Exames Data do exame Resultado

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 – Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa intitulado: INVESTIGAÇÃO DE NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL E RENAL EM PACIENTES COM HIV EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM PROGNÓSTICO que tem por objetivo avaliar biomarcadores de lesão renal e endotelial em pacientes HIV positivos, em início de tratamento com TARV (Tratamento antirretroviral)

2 – Procedimentos que serão realizados

Serão coletadas amostras de sangue (5 ML) e urina (1 FRASCO DE COLETA), no dia da coleta estabelecida pelo hospital universitário (quinta-feira, período manhã), para seus exames de rotina;

Parâmetros a serem estudados

Características Clínicas:

- a) Identificação: Nome, idade, sexo, cor, profissão, escolaridade, naturalidade, procedência.
- b) Diagnóstico.
- c) Tempo de doença – Tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico.
- d) Medicamentos em uso: tratamento farmacológico utilizado

Avaliação laboratorial geral e da função renal (pesquisa em prontuário):

Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, glicemia de jejum, uréia, creatinina, taxa de filtração glomerular, sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio (Ca⁺⁺), fósforo (P PO₄⁻) e magnésio (Mg⁺) plasmáticos, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), ácido úrico, proteínas totais, lipidograma

Pesquisa de novos biomarcadores:

ANGIOPOETINA-2, SYNDECAN, VCAM, NEFRINA

4 – Riscos: A) Risco mínimo, como um possível acesso mal punccionado

Medidas de controle: Solicitamos que outro profissional realize o procedimento e medidas de cuidados serão administrados, como gelo)

B). Possível constrangimento ao responder questionário

Medidas de controle: Paciente será encaminhado a uma sala restrita, para seu conforto ou não prosseguir com as perguntas);

5 – Benefícios: Você terá o acompanhamento das possíveis lesões renais e endoteliais, com marcadores mais sensíveis que os usuais, podendo assim detectar problemas relacionados sua terapia e prognóstico mais rápido, e reverter suas possíveis complicações mais rapidamente;

6 – Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento no Hospital Universitário Walter Cantídio;

7 – Você tem direito de confidencialidade – “As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente”;

8 – Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

09 – Não há despesas pessoais para o você, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10 – Eu, Paulo Pacelli Bezerra Filizola Tôrres, pesquisador do referente estudo, me comprometo a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

11 - Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Paulo Pacelli Bezerra Filizola Tôrres, que pode ser encontrado no endereço rua: Senador Pompeu 2508 ap 304; telefone (s) 99675-6678

“Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo data / /

ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HUWC

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL E RENAL EM PACIENTES COM HIV EM USO DE ANTIRETROVIRAIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM PROGNÓSTICO

Pesquisador: PAULO PACHELLI BEZERRA FILIZOLA TORRES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 95492718.6.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.412.037

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda para inclusão de um centro coparticipante (hospital são José) do projeto do aluno Paulo Pacelli Bezerra Filizola Torres apresentado na seleção ao mestrado em ciências farmacêuticas da universidade federal do Ceará como parte dos requisitos para ingresso no curso de mestrado em ciências farmacêuticas, com a orientação do Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior.

Introdução: Desde meados dos anos 1980, medicamentos antirretrovirais (ARV) têm sido utilizados no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) /síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os primeiros antirretrovirais permitiam benefícios temporários, em razão da baixa eficácia na recuperação da capacidade imunológica e dos efeitos limitados sobre a redução da carga viral. A partir de 1996, com o advento de novas classes de ARV (inibidores de protease e os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídios) foi possível alcançar êxitos significativos no tratamento de pessoas infectadas pelo HIV, mediante a terapia antirretroviral combinada altamente eficaz ("Highly Active Antiretroviral Therapy" – HAART). Constatou-se a diminuição relevante nos índices de morbidade e mortalidade por AIDS (FLEURY, 2007). Ao mesmo tempo em que a epidemia continua a se disseminar mundialmente, especialmente na região da África subsaarianas, sudeste da Ásia e Europa oriental, o impacto da HAART é indiscutível em tornar mais lento o curso da

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HSJ

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL E RENAL EM PACIENTES COM HIV EM USO DE ANTIRETROVIRAIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM PROGNÓSTICO

Pesquisador: PAULO PACELLI BEZERRA FILIZOLA TORRES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 95492718.6.3001.5044

Instituição Proponente: Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.484.983

Apresentação do Projeto:

A adesão à terapia antiretroviral assume uma centralidade no cuidado prestado às pessoas vivendo com HIV/AIDS. Assim, ampliam-se as possibilidades de acometimento renal nesse grupo, seja pela constituição própria da infecção, ou ainda a oportuna nefrotoxicidade dos medicamentos administrados durante o seguimento da doença crônica. A procura de biomarcadores sensíveis presentes em materiais biológicos (como urina, sangue) e capazes de identificar precocemente a lesão renal antes do seu desenvolvimento tem sido um grande desafio para os pesquisadores. Além disso, eles precisam ser facilmente mensuráveis e sofrerem mínima interferência de outras variáveis biológicas. O estudo será do tipo prospectivo, de coorte, analítico e longitudinal. Será aplicado questionário específico e consulta em prontuários de todos os participantes em início de terapia antiretroviral com ou sem lesão renal. Serão realizados exames em amostras de sangue e urinas coletadas no início da terapia e após seis e doze meses. Vários marcadores serão dosados. Os resultados serão analisados estatisticamente, traçando um comparativo entre os grupos analisados e grupo controle e ainda entre os grupos de biomarcadores (tradicionais e sindicat, FGF23).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.456-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: melmedeiros@hotmail.com

ANEXO E – ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA HIV MEDICINE



Effects of human immunodeficiency virus (HIV) in vascular biomarkers and podocyte injury: cross-sectional study with untreated HIV patients.

Journal:	<i>HIV Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Tôrres , Paulo; Universidade Federal do Ceara, Post-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences Meneses, Gdayllon; Universidade Federal do Ceara, Medical Sciences Post-Graduate Program, Department of Internal Medicine Lima, Paula; Universidade Federal do Ceará, Ciências Médicas Lima, Lana; Clinical and Toxicological Analysis Department, School of Pharmacy Mota, Jaqueline; Hospital São José de Doenças Infecciosas Brito, Vanessa; Hospital São José de Doenças Infecciosas Lima, Denise; Hospital São José de Doenças Infecciosas Martins, Joana; Hospital São José de Doenças Infecciosas Martins, Alice; Universidade Federal do Ceara, Clinical and Toxicological Analysis Department, School of Pharmacy Daher, Elizabeth; Federal University of Ceará, Department of Internal Medicine Silva Junior, Geraldo; University of Fortaleza, School of Medicine; Federal University of Ceara, Department of Internal Medicine
Keywords:	HIV, Viral load, vascular damage, podocyte injury, biomarkers

SCHOLARONE™
Manuscripts