

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

PRISCILA SILVA PONTES

Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids

Ribeirão Preto

2019

PRISCILA SILVA PONTES

Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Linha de Pesquisa: Doenças Infecciosas: Problemática e Estratégias de Enfrentamento

Orientadora: Prof^a Dr^a Renata Karina Reis

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Pontes, Priscila Silva

Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids. Ribeirão Preto, 2019.

106f.: il.;30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Reis, Renata Karina

1. HIV.
2. Insuficiência Renal Crônica.
3. Taxa de Filtração Glomerular.
4. Fatores de risco.

PONTES, Priscila Silva

Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de
Pós-Graduação Enfermagem Fundamental.

Aprovada em: / /

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, minha fortaleza, meu caminho e minha luz, sem Ele e Nossa Senhora não conseguiria enfrentar as batalhas da vida, os entraves diários interna e externamente, com certeza sou uma pessoa cada vez melhor com a presença de dEle em minha vida e em minha história. Tudo por Ele e para Ele.

Ao meu querido e amado pai Erivaldo Pontes (in memoriam) por todo seu amor incondicional, todos seus ensinamentos, jeito de viver a vida, toda sua força e meu maior exemplo de ser humano. A ti devo-lhe toda minha determinação, encorajamento, ousadia para viver a vida com atitudes pertinentes aos valores a mim ensinados. Ao senhor, eu dedico todas as minhas vitórias pessoais e profissionais. O céu com certeza está em festa com toda sua alegria por seus filhos.

À minha doce mãe, Rosário Pontes, que com sua calma e oração me fizeram enfrentar grandes batalhas com mais serenidade e fortaleza, com certeza minha melhor amiga. É quem esteve ao meu lado em todos os momentos bons e não tão bons, minha força mesmo na distância e quem acreditou em mim mais do que eu mesma. Nos diversos momentos vividos, se alegrou com minhas conquistas e chorou comigo em minhas derrotas, não foram fáceis os momentos de distância e saudade, mas valeu a pena todo o sacrifício e dedicação, muito obrigada por existir em minha vida e fazê-la mais leve.

Aos meus irmãos Daniel, Douglas e Ricardo que sempre torceram e se alegraram com cada conquista que eu tive em minha vida. Sei que posso contar com vocês para tudo. Vocês são essenciais para que eu tenha ânimo em ser cada vez o melhor de mim.

As minhas sobrinhas Lavígnia, Natália e Gabriela e cunhadas Graziela e Sarah obrigada por cada abraço e beijo de saudades e verdade em cada encontro, vocês também fortalecem minha caminhada.

Ao meu companheiro de vida, Vítor Hugo que esteve ao meu lado segurando minha mão nos momentos difíceis, que comemorou momentos de pequenas e grandes conquistas, por enxergar em mim uma mulher forte e capaz, por incentivar sempre a dar o melhor de mim e por tornar esta minha trajetória mais leve. Obrigada por ser meu parceiro em tudo.

Aos meus tios Elane Pontes, Evandro Pontes, Geraldo Zeferino, Eri, Luiz Zeferino, Lupe, amigas Rebeca, Emilly e Veka que torceram por mim de longe e foram essenciais para que eu conseguisse chegar onde cheguei e almejar novos horizontes. Vocês lembram a cada dia que sou capaz.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Renata Karina Reis que me acolheu na USP, me proporcionou a oportunidade de vivenciar o mestrado da melhor forma e depositou sua confiança em mim, obrigada por fazer parte deste sonho e me impulsionar a enxergar novos horizontes.

Ao meu querido professor e amigo Dr. Antonio Ruffino Netto que com sua maestria, sabedoria e humildade não mediu esforços para estar ao meu lado em todo momento de aprendizado e amadurecimento na pesquisa e na vida, pois seus valores transcende a vida acadêmica, com certeza hoje eu tenho uma visão muito mais ampla devido a todo ensinamento que tive com o senhor durante todo este período do mestrado. Agradeço a oportunidade de ter conhecido e ter feito parte de minha vida.

À Prof^a. Dr^a Elucir Gir que com seu jeito humilde e sempre positivo esteve presente em minha vida, que bom que a conheci e pude estar tão pertinho da senhora, uma pessoa ímpar e que amo abraçar. Obrigada por tudo.

À Laura minha querida amiga dentro e fora da pós-graduação, obrigada por tantos conselhos, foram valiosos.

Ao George, um grande amigo, que acompanhou minha trajetória em Ribeirão Preto tão de perto, obrigada por tudo.

Aos meus queridos amigos que conquistaram meu coração e levarei comigo sempre: Flávia, Mônica, Sarah e Rafael, seguimos juntos nesta jornada.

À Christéfany, uma grande amiga, obrigada por sempre acalmar meu coração, obrigada por todo apoio, eles foram essenciais.

À Bete, que desde sempre me acolheu, me ensinou e esteve ao meu lado em todo o processo de aprendizado, estresse e alegrias. Com certeza será uma excelente docente. Obrigada por toda a disponibilidade e amizade.

Ao Laelson, Layze e Marcela que foram super companheiros nesta jornada, motivos de muitas risadas, companhia de bandeirão e de grupo de pesquisa, obrigada por todo carinho.

A todos os docentes por todos os ensinamentos compartilhados em disciplinas e fora delas, tentei aproveitar o máximo de conhecimento e experiências.

Tudo foi essencial para o meu amadurecimento na vida acadêmica e na minha formação como futura docente.

À equipe que compõe o CEP- EERP no qual fiz parte por um período e foi um momento muito rico de grandes aprendizados, e em especial ao Vinícius que além de ser secretário do CEP foi um grande amigo e psicólogo nesta jornada, agradeço por tudo mesmo.

À Mieke que com sua calma e simpatia me conquistou e me proporcionou conversas agradáveis e momentos leves. Sua amizade foi muito agradável, importante e ímpar, a levo em meu coração.

" Quero viver o momento presente,
Evitar reviver o momento passado
Ou antecipar o momento futuro.

Não pretendo roubar o momento alheio
mas quero preservar o meu momento.

E, ao viver esse momento, quero encontrar pessoas,
Sincronizadas também ao presente,
Sintonizadas na mesma aspiração,
Para juntos
Co-participarmos dessa vivência.

E, ao interagir, pensar;
e, ao sentir, viver;
e, ao conviver, lutar;
e, ao sobreviver, amar,
e poder perceber
que a soma de apenas alguns
desses momentos assim convividos
é maior que todos os
momentos que existem
no mundo."

"Momentos" de Antonio Ruffino Netto

RESUMO

PONTES, P.S. **Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids.** 2019. 106f. Dissertação (Mestrado)- Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional realizado em duas fases de investigação, do tipo descritivo e caso-controle respectivamente. O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV) em uso de Terapia Antirretroviral (TARV) e analisar os fatores de risco associados à Doença Renal Crônica (DRC). A coleta de dados foi realizada em um dos cinco Serviços de Atendimento Especializado de um município do interior paulista, através de um formulário construído e validado para este estudo, no período de fevereiro a junho de 2018. Foram incluídos: PVHIV em acompanhamento ambulatorial, de ambos os sexos, maior ou igual a 18 anos; em uso de TARV há mais de 6 meses; ter prontuário e mais de um resultado de exame de creatinina disponíveis; excluídos: indivíduos com diagnóstico de Doença Renal Aguda ou Crônica antes do diagnóstico de HIV positivo; estar em hemodiálise antes de iniciar a TARV e ter abandonado o uso de antirretrovirais. A amostragem foi aleatória e o critério de seleção por conveniência. O tamanho amostral foi de 258 prontuários, dos quais foram designados casos (n=17) às PVHIV que tiveram no mínimo duas medidas de estimativa de Taxa de Filtração Glomerular (eTFG) com intervalo de 3 meses ou mais de $eTFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ estimada pela Equação do grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) e controles (n=68); respeitando a razão de pareamento de 1:4. Todas as variáveis foram abordadas e analisadas como variáveis de exposição. A análise dos dados ocorreu por meio de estatística descritiva, teste de correlação e teste de associação adotando um nível de significância de $p < 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob protocolo nº 134154/2017. Identificou-se entre as PVHIV uma alta prevalência de homens, brancos, maiores de 40 anos, baixa escolaridade e tabagistas. Quanto a história pessoal, 7% eram diabéticos, 21,3%, hipertensos, 6,2% tinham doença cardiovascular, 79,5%, dislipidêmicos, 7,4% apresentaram litíase renal e 7%, ITU de repetição. Foram registrados uma média de tempo de diagnóstico de HIV de 10,4 anos (DP=7,2) e de uso de antirretrovirais de 8,6 anos (DP=6,1). Entre os ARV nefrotóxicos em uso anterior e atual, houve aumento do uso de Tenofovir, Atazanavir e Ritonavir e redução de Indinavir e Lopinavir. Entre os casos e controle, verificou-se que idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e antirretrovirais nefrotóxicos em esquema terapêutico anterior, foram as variáveis que tiveram associação estatisticamente significativa na população estudada, sendo a idade menor que 40 anos um fator protetor (OR=0,122, $p=0,022$) e fator de risco, quem teve HAS (OR=5,8, $p=0,001$) e uso pregresso de ARV nefrotóxicos (OR=3,3, $p=0,028$). Conclui-se que diante da alta prevalência de DRC em PVHIV (6,5%), seria crucial o conhecimento dos fatores de risco para a identificação dos pacientes, com vistas a implementação de intervenções para a prevenção, detecção e manejo adequado da DRC através de uma frequente monitorização da função renal.

Palavras-chave: HIV, Insuficiência Renal Crônica, Taxa de Filtração Glomerular, Fatores de risco.

ABSTRACT

PONTES, P.S. **Risk factors for Chronic Kidney Disease in people living with HIV/aids.** 2019. 106f. Dissertation (Master degree) - School of Nursing of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

This is a retrospective, observational study conducted in two phases of investigation, of the descriptive and case-control type, respectively. The objective of this study was to describe the profile of people living with HIV / AIDS (PLHIV) using Antiretroviral Therapy (ART) and to analyze the risk factors associated with Chronic Kidney Disease (CKD). Data collection was performed in one of the five Specialized Care Services of a city in the interior of São Paulo, using a form constructed and validated for this study, from February to June 2018. The following were included: PLHIV in outpatient follow-up, both sexes, greater than or equal to 18 years; in ART for more than 6 months; have medical records and more than one creatinine test result available; excluded: individuals diagnosed with Acute or Chronic Kidney Disease prior to HIV positive diagnosis; be on hemodialysis before starting ART and have abandoned the use of antiretrovirals. The sampling was random and the criterion of selection for convenience. The sample size was 258 records, of which cases were assigned ($n = 17$) to the PLHIV who had at least two measures of Glomerular Filtration Rate (eGFR) with an interval of 3 months or more eTFG <60 mL / min / 1.73m^2 estimated by the Equation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) group and controls ($n = 68$); respecting the ratio of 1: 4 pairing. All variables were approached and analyzed as exposure variables. Data analysis was performed using descriptive statistics, correlation test and association test, adopting a significance level of $p < 0.05$. The study was approved by the Research Ethics Committee (REC) under protocol nº 134154/2017. A high prevalence of men, whites, over 40s, low schooling and smokers was identified among the PLHIV. As for personal history, 7% were diabetic, 21.3%, hypertensive, 6.2% had cardiovascular disease, 79.5%, dyslipidemic, 7.4% presented renal lithiasis and 7%, repetitive UTI. An average HIV diagnosis time of 10.4 years (SD = 7.2) and antiretroviral use of 8.6 years (SD = 6.1) were found. Among nephrotoxic ARVs in previous and current use, there was an increase in the use of Tenofovir, Atazanavir and Ritonavir and reduction of Indinavir and Lopinavir. Among the cases and control, age, systemic arterial hypertension (SAH), and nephrotoxic antiretroviral drugs in a previous therapeutic regimen were found to be statistically significant in the studied population, and the age under 40 years was a protective factor (OR (OR = 5.8, $p = 0.001$) and prior use of nephrotoxic ARVs (OR = 3.3, $p = 0.028$). It is concluded that in view of the high prevalence of CKD in PLHIV (6.5%), it would be crucial to know the risk factors for the identification of patients in order to implement interventions for the prevention, detection and proper management of CKD through frequent monitoring of renal function.

Keywords: HIV, Chronic Kidney Disease, Glomerular Filtration Rate, Risk Factors.

RESUMEN

PONTES, P.S. **Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica en personas que viven con VIH/SIDA.** 2019. 106f. Disertación (Maestría) - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, São Paulo, 2019.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en dos fases de investigación, del tipo descriptivo y de casos y controles, respectivamente. El objetivo de este estudio fue describir el perfil de las personas que viven con HIV / SIDA (PVHIV) que utilizan la terapia antirretroviral (TAR) y analizar los factores de riesgo asociados con la enfermedad renal crónica (ERC). La recolección de datos se realizó en uno de los cinco Servicios de Atención Especializada de una ciudad en el interior de São Paulo, utilizando un formulario construido y validado para este estudio, de febrero a junio de 2018. Se incluyeron los siguientes: PVVS en el seguimiento ambulatorio, Ambos sexos, mayores o iguales a 18 años; en TAR por más de 6 meses; tener registros médicos y más de un resultado de prueba de creatinina disponible; excluidos: individuos diagnosticados con enfermedad renal aguda o crónica antes del diagnóstico de HIV positivo; Estar en hemodiálisis antes de comenzar el tratamiento antirretroviral y haber abandonado el uso de antirretrovirales. El muestreo fue aleatorio y el criterio de selección por conveniencia. El tamaño de la muestra fue de 258 registros, de los cuales los casos se asignaron (n = 17) a las PVVS que tenían al menos dos medidas de la tasa de filtración glomerular (eGFR) con un intervalo de 3 meses o más eTFG <60 ml / min / 1.73m² estimado por el grupo de la Ecuación de la Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) y los controles (n = 68); Respetando la relación de emparejamiento 1:4. Todas las variables fueron abordadas y analizadas como variables de exposición. El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva, prueba de correlación y prueba de asociación, adoptando un nivel de significación de p <0.05. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (REC) bajo el protocolo nº 134154/2017. Una alta prevalencia de hombres, blancos, mayores de 40 años, escolaridad baja y fumadores se identificó entre las personas que viven con el VIH. En cuanto a la historia personal, 7% eran diabéticos, 21,3%, hipertensos, 6,2% tenían enfermedad cardiovascular, 79,5%, dislipidemia, 7,4% presentaban litiasis renal y 7%, IU repetitiva. Se determinó un tiempo promedio de diagnóstico de VIH de 10.4 años (SD =7.2) y el uso de antirretrovirales de 8.6 años (SD =6.1). Entre los ARV nefrotóxicos en uso anterior y actual, hubo un aumento en el uso de Tenofovir, Atazanavir y Ritonavir y la reducción de Indinavir y Lopinavir. Entre los casos y controles, la edad, la hipertensión arterial sistémica (HSA) y los fármacos antirretrovirales nefrotóxicos en un régimen terapéutico previo resultaron ser estadísticamente significativos en la población estudiada, y la edad de menos de 40 años fue un factor protector (OR (OR = 5.8, p = 0.001) y el uso previo de antirretrovirales nefrotóxicos (OR = 3.3, p = 0.028). Se concluye que en vista de la alta prevalencia de ERC en personas con HIV (6.5%), sería crucial conocer los factores de riesgo para la identificación de pacientes con el fin de implementar intervenciones para la prevención, detección y manejo adecuado de la ERC a través del monitoreo frecuente de la función renal.

Palabras clave: HIV, enfermedad renal crónica, tasa de filtración glomerular, factores de riesgo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Valores de referência lipídica entre adultos maiores de 20 anos de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia.....	44
Tabela 2-	Distribuição de frequência das variáveis sociodemográficas das pessoas que vivem com HIV/aids (n=258), Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	48
Tabela 3-	Distribuição de frequência de pessoas vivendo com HIV/ aids segundo diferentes variáveis – antecedentes familiares e quadros clínicos (n=258), Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.....	49
Tabela 4-	Distribuição de frequências de pessoas vivendo com HIV/aids segundo as variáveis Carga Viral e Células CD4 nos últimos três exames laboratoriais, Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	50
Tabela 5-	Distribuição de Médias, Desvios- Padrão, mínimas e máximas do Tempo de diagnóstico de HIV e Tempo de TARV (n=258), Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	50
Tabela 6-	Caracterização do uso dos antirretrovirais atual e anterior pelas pessoas vivendo com HIV (n= 258) Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.....	51
Tabela 7-	Comparação de frequência das últimas três estimativas de Taxa de Filtração Glomerular das PVHIV cadastradas no Serviço de Atendimento Especializado (n=258). Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.....	52
Tabela 8-	Distribuição de Médias, Desvios- Padrão (DP), mínimas e máximas da idade, tempo de diagnóstico de HIV e tempo de TARV entre os casos (n=17) e controles (n=68). Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	54
Tabela 9-	Análise dos fatores de risco entre os casos (n=17) e controles (n=68) em pessoas vivendo com HIV. Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	57
Tabela 10-	Distribuição do uso dos antirretrovirais nefrotóxicos atual e anterior entre os casos (n=17) e controles (n=68). Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	59
Tabela 11-	Concordância entre o diagnóstico DRC (diagnóstico médico em prontuário x diagnóstico por critério de mais de uma medida de TFG<60 mL/min/1,73 m ²). Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Dispersão para as variáveis idade e antepenúltima Taxa de Filtração Glomerular (n=258) Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	53
Gráfico 2-	Dispersão para as variáveis idade e penúltima Taxa de Filtração Glomerular (n=258) Ribeirão Preto-SP,2017-2019.....	53
Gráfico 3-	Dispersão para as variáveis idade e penúltima Taxa de Filtração Glomerular (n=258) Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	54
Gráfico 4-	Distribuição das três últimas estimativas de Taxa de Filtração Glomerular dos casos (n=17) Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	55
Gráfico 5-	Distribuição das três últimas estimativas de Taxa de Filtração Glomerular dos controles (n=68) Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Estadiamento da Doença Renal Crônica baseado na Taxa de Filtração Glomerular e albuminúria proposto pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012).....	39
-----------	---	----

LISTA DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
AOR	Odds Ratio Ajustado
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir potenciados com ritonavir
b2MG	Beta-2 microglobulina
CKD-EPI	Equação do grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Colesterol Total
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CV	Carga Viral
DCV	Doença Cardiovascular
DDI	Interação Drogas-Drogas
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir potenciado por Ritonavir
DTG	Dolutegravir
EAS	Pesquisa de Elementos e Sedimentos Anormais
EERP-USP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo
eTFG	estimativa da Taxa de Filtração Glomerular
FTC	Entricitabina
GVE	Grupo de Vigilância Epidemiológica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Vírus de Hepatite B
HCV	Vírus de Hepatite C

HDL	High Density Lipoproteins
HDL-c	Colesterol High Density Lipoproteins
HIVAN	Nefropatia Associada ao HIV
hsCRP	proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
IC	Índice de Confiança
IDMS	Creatinina de Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica
IDV	Indinavir
IgA	Imunoglobulina A
IL-6	Interleucina- 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
INI	Inibidor de Integrase
IP	Inibidores de Protease
IPs/r	Inibidores de Protease potenciados por ritonavir
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
ITRN	Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos a Nucleosídeos
ITU	Infecção do Trato Urinário
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoproteins
LDL-c	Colesterol Low Density Lipoproteins
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir potenciado com Ritonavir
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Nef	Proteína Reguladora do HIV
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV
PEP	Profilaxia Pós-Exposição ao HIV
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição ao HIV
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
RAC	Relação Albuminúria-Creatininúria

RTV	Ritonavir
SAD	Serviço de Atenção Domiciliar
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SP	São Paulo
SPSS	Software Statistical Package for Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TG	Triglicerídeo
TI	Taxa de Incidência
UNAIDS	Joint United Nations Program on HIV/Aids
VPr	Proteína Acessória do HIV

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Frequência relativa
=	Igual a
>	Maior que
<	Menor que
\geq	Maior ou igual a
\leq	Menor ou igual a
mg	Miligrama
mg/g	Miligrama por grama
mL/min/1,73m ²	miliLitro por minuto por 1,73 metros quadrados
Z	Variável reduzida
α	Nível de significância
P	Proporção populacional
d	Nível de precisão
n	Tamanho amostral
n_c	Tamanho amostral corrigido
N	População elegível
X^2	Teste Qui Quadrado de Pearson
p	Valor de p
n	Frequência absoluta
r	Coefficiente de correlação de Pearson

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1 Aspectos epidemiológicos do HIV/aids na atualidade: Brasil e mundo.....	23
1.2 Viver com HIV/aids: uma condição crônica.....	25
1.3 Doença Renal Crônica em Pessoas vivendo com HIV/aids: aspectos fisiopatológicos.....	26
1.4 Implicações na função renal em Pessoas vivendo com HIV/aids.....	28
1.5 Nefrotoxicidade da TARV.....	29
1.6 Justificativa do estudo.....	31
2. OBJETIVOS.....	34
2.1 Geral.....	34
2.2 Específicos.....	34
3. MATERIAL E MÉTODO.....	36
3.1 Delineamento da pesquisa.....	36
3.2 Primeira fase: Estudo descritivo.....	36
3.2.1 Local de estudo.....	36
3.2.2 População de referência.....	37
3.2.3 População de estudo.....	37
3.2.4 Critérios de Inclusão.....	37
3.2.5 Critérios de exclusão.....	37
3.2.6 Participantes e Tamanho amostral.....	37
3.2.7 Coleta de dados dos participantes.....	38
3.2.8 Análise dos dados.....	38
3.3 Segunda fase: Estudo Caso Controle.....	39
3.3.1 Caso.....	39
a) Definição de caso.....	39
b) Fonte.....	41
c) Casos prevalentes.....	41
3.3.2 Controle.....	41
a) Definição de controle.....	41
b) Fonte.....	42
c) Critério de seleção.....	42

3.3.3	Pareamento.....	42
3.3.4	Razão de pareamento.....	42
3.3.5	Tamanho amostral.....	42
3.3.6	Informações sobre a exposição.....	42
a)	Fonte.....	43
b)	Variáveis a serem levantadas.....	43
c)	Avaliação bioquímica dos lipídeos	44
d)	Avaliação dos antirretrovirais.....	45
3.3.7	Comparabilidade.....	45
3.3.8	Análise dos dados.....	45
3.4	Estudo piloto.....	46
3.5	Considerações éticas.....	46
4.	RESULTADOS.....	48
4.1	Análise descritiva dos dados secundários.....	48
4.2	Análise dos fatores de risco (caso e controle).....	54
5.	DISCUSSÃO.....	61
5.1	Caracterização das pessoas vivendo com HIV/aids, segundo variáveis sociodemográficas, comportamental, clínicas e laboratoriais.....	61
5.2	Análise dos fatores de risco associados a Doença Renal Crônica entre PVHIV.....	71
6.	CONCLUSÃO.....	80
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
	REFERÊNCIAS.....	85
	APÊNDICES.....	97
	ANEXOS.....	105

1.INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os avanços no campo terapêutico definiram um novo panorama na perspectiva de vida das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV). Os desenvolvimentos científicos e tecnológicos permitiram o advento das Terapias Antirretrovirais (TARV) possibilitando melhor prognóstico e conseqüentemente redução da morbimortalidade (TANCREDI; WALDMAN, 2014).

Após o sucesso das combinações dos fármacos antirretrovirais (ARV) para o controle da replicação viral, as PVHIV têm alcançado melhor qualidade de vida e maior longevidade (WHO, 2017). Este cenário, portanto, atribui à infecção pelo HIV uma condição de doença crônica (BRASIL, 2018a).

Entretanto, como consequência da associação complexa entre imunodeficiência, inflamação crônica, envelhecimento e toxicidade dos antirretrovirais, as PVHIV passaram a apresentar riscos elevados de desenvolver comorbidades, como doenças cardiovasculares, hepáticas e renais, ampliando o foco do cuidado para um novo perfil das PVHIV (MOCROFT et al., 2015; GROSS et al., 2016).

Diante da nova conjuntura da saúde das PVHIV, estudos prévios sinalizaram uma preocupação com as doenças crônicas, dentre elas, a Doença Renal Crônica (DRC) (ANDO; YANAGISAWA, 2015; MOCROFT et al., 2015).

As diversas causas e mecanismos patogênicos das doenças renais encontradas nestas pessoas são complexas, multifatoriais e possuem como agravantes o processo inflamatório da infecção do HIV e da exposição cumulativa de drogas antirretrovirais nefrotóxicos (BORSA et al., 2015; ANDO; YANAGISAWA, 2015; JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017).

A DRC em PVHIV, portanto, se apresenta de forma crescente e superior em comparação com a população em geral (MOCROFT et al., 2015; RYOM et al., 2016; KOOP et al., 2017), o que representa desafios clínicos, gerenciais e econômicos para a assistência à saúde destes indivíduos (EKRIKPO et al., 2018a).

Devido a relevância do assunto e a escassez de pesquisas sobre esta temática em âmbito nacional, faz-se necessário aprofundar estudos sobre a mesma e ampliar a visão

do cuidado integral às pessoas que vivem com HIV/aids, com o intuito da prevenção de doenças, promoção da saúde e tratamento oportuno.

1.1 Aspectos epidemiológicos do HIV/aids na atualidade: Brasil e mundo

Nas últimas três décadas a ocorrência da aids tem sido considerada um dos maiores desafios para a saúde pública em nível mundial, configurando-se a mais importante e devastadora epidemia contemporânea (UNAIDS, 2016).

Atualmente encontra-se em vigor o estabelecimento das metas 90-90-90 do Joint United Nations Program on HIV/Aids (UNAIDS) até 2030, no qual estabelece como meta que 90% das PVHIV conheçam seu estado sorológico, 90% tenham acesso a TARV e 90% obtenham supressão viral. Contudo, de acordo com discussões realizadas na 22ª Conferência Internacional de Aids, as estimativas mundiais de novas infecções pelo HIV constata a lentidão para atingir as metas pactuadas nas iniciativas de prevenção e testagem (ECOS DE AMSTERDÃ-AIDS, 2018).

Em contrapartida, é notório o empenho de ações de prevenção combinada, inclusão do autoteste, expansão da Profilaxia Pós-exposição ao HIV (PEP) e a implementação da Profilaxia Pré-exposição ao HIV (PrEP) com o intuito de fornecer meios para a redução do número de casos novos, expansão do acesso ao diagnóstico e tratamento, e consequentemente redução de transmissão do vírus (UNAIDS, 2018a).

Entre os desafios mundiais encontrados para o progresso da prevenção do HIV, está a inconsistência dos compromissos políticos, falhas na cobertura do tratamento, insuficientes investimentos financeiros na prevenção primária e subutilização da PrEP (UNAIDS, 2018a).

Conforme o relatório mundial mais recente, até o ano de 2017, havia cerca de 36,9 milhões (IC variando de 31,1–43,9) de PVHIV, dos quais, 75% (55–92%) tinham conhecimento de seu estado sorológico. Dentre os que já foram diagnosticados, quatro a cada cinco pessoas estão em uso TARV (79%) e 81% dos que tinham acesso ao tratamento apresentaram carga viral indetectável (UNAIDS, 2018a).

Ademais, registros globais revelaram um contingente populacional de 1,8 milhão (1,4 -2,4) de novas infecções por HIV, portanto, estima-se que mais de 4.500 indivíduos foram infectados diariamente em 2017. Estes dados demonstram que houve uma redução de 18% de novas infecções em relação ao ano de 2010, além de uma diminuição de 34%

de mortes relacionadas a aids entre 2010 (1.400.000 óbitos) e 2017 (940.000 óbitos) (UNAIDS, 2018a).

Apesar de tais avanços na redução na taxa de detecção e de mortalidade, a aids ainda é a principal causa de morte no mundo entre mulheres de 15 a 49 anos, a sexta maior causa de morte entre adolescentes e uma das principais causas de óbito entre crianças (UNAIDS, 2017a).

Na América Latina 1,8 milhão de pessoas vivem com HIV, dos quais 61% (43-80%) têm acesso a terapia antirretroviral. Entre os anos de 2010 e 2017 foram registrados nos países latino-americanos uma redução de 12% das mortes relacionados a aids e uma pequena redução de 1% de taxa de detecção de aids. (UNAIDS, 2018b).

Entretanto, o Brasil é o país latino-americano que mais concentra casos novos de HIV e mortes relacionadas a aids com 48% e 37%, respectivamente (UNAIDS, 2018b). De 1980 a junho de 2018 foram notificados no Brasil, 982.129 casos de aids e apenas em 2017 houve um registro de 37.791 novos casos, sendo 26.763 (70,8%) homens e 12.336 (29,2%) mulheres (BRASIL, 2018b).

Em conformidade com a Secretaria de Vigilância de Saúde, a distribuição de novas infecções por HIV registrados nas cinco regiões brasileiras no ano de 2017, mostra que a região Sudeste é a mais afetada com 39,1%, seguido do Nordeste (23,6%), Sul (18,7%), Norte (11%) e Centro-Oeste (7,4%) (BRASIL, 2018b).

Outrossim, a taxa de detecção de aids por 100.000 habitantes notificadas, declaradas e registradas em 2017 foi de 18,3, com maior detecção na região Norte (25,3) Sul (24,1) e Centro Oeste (17,1), no qual foram identificados maior detecção entre os homens, em todas as regiões brasileiras (BRASIL, 2018b).

Apesar desse elevado número de casos novos, observa-se que ao longo dos anos houve um decréscimo progressivo de taxa de detecção de aids, apresentando uma redução de 15,7% entre os anos de 2012 e 2017, expressivamente nas regiões sudeste e sul, entretanto houve aumento nas regiões norte e nordeste (BRASIL, 2018b). Entre os indivíduos diagnosticados e em seguimento do Serviço de Atendimento Especializado (SAE), foram identificados 570.176 PVHIV em uso de TARV até o ano de 2018 (ECOS DE AMSTERDÃ-AIDS, 2018).

Além disso, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) também identificou uma queda da taxa de mortalidade associada a aids de 5,7 para 4,8 por 100 mil habitantes de 2014 para 2017, atribuindo este fato à ampliação do acesso à testagem e o estreitamento

do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com antirretrovirais (BRASIL, 2018c).

Atualmente, 30 cidades brasileiras, Rio Grande do Sul e o Distrito Federal aderiram a Declaração de Paris, que consiste no compromisso em acelerar os esforços em suas localidades, com o auxílio da UNAIDS-Brasil, para desenvolver estratégias e ações para a Aceleração da Resposta (Fast-Track) para o fim da epidemia da aids até 2030 (UNAIDS, 2017c).

Em relação ao estado de São Paulo, ainda que tenha ocorrido uma redução de 16,3% do número total dos casos notificados entre 2007 e 2016, foram identificados até junho de 2017, 260.396 casos de aids, dos quais 69,4% são homens predominando a faixa etária de 30 a 39 anos, com uma razão de sexos de 2 homens para cada mulher (SÃO PAULO, 2017).

Segundo o Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) paulista referente ao ano de 2016, houve sete cidades em que as Taxa de Incidência (TI) de aids por 100 mil habitantes/ano foram superiores à média do estado de São Paulo (15,7), são elas: São Paulo capital (20,5), Santos (20,3), Caraguatatuba (21,0) São José do Rio Preto (19,1), Barretos (18,0) e Ribeirão Preto (17,7) (SÃO PAULO, 2017).

O município de Ribeirão Preto ocupa a sexta posição em número de casos novos no Estado de São Paulo. Dos 113 casos da infecção por HIV por 100 mil habitantes notificados em Ribeirão Preto no ano de 2017, 76,1% estão entre os homens. Apresentando uma taxa de detecção de 16,8 e uma razão de sexos (masculino/feminino) de 3,1 (BRASIL, 2018c).

1.2 Viver com HIV/aids: uma condição crônica.

Em 1981 foram notificados os primeiros casos de HIV no mundo. Inicialmente os indivíduos com o vírus eram diagnosticados em estágios avançados de imunodeficiência, com poucas e complexas opções terapêuticas e alta morbimortalidade associada à infecção. Mesmo com todo o avanço científico, ainda assim encontra-se nos dias atuais diagnósticos tardios de infecção pelo HIV (BRASIL, 2015).

Somente após a introdução da Terapia Antirretroviral e a distribuição gratuita dos antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 1996, foi possível obter o manejo de pacientes estáveis em uso de esquemas simplificados de tratamento, que se assemelha ao cuidado de pacientes que vivem com outras doenças crônicas (BRASIL, 2015).

A adesão ao tratamento permite a supressão da replicação do HIV, a prevenção e o controle de novos casos e agravos da epidemia, a redução da morbimortalidade e aumento da expectativa de vida de maneira significativa (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013; WHO, 2017), determinando assim, uma mudança no perfil das comorbidades e causas de óbitos destes indivíduos (BONOTTO et al., 2016).

A progressão do conhecimento sobre a história natural da doença, o surgimento de marcadores laboratoriais com o efetivo monitoramento do avanço da infecção e o advento do tratamento antirretroviral, constituem os três fatores que são responsáveis pela redefinição da condição clínica da aids (ALENCAR; NEMES; VELLOSO, 2008).

Portanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a categorizar a infecção pelo HIV como o status de condição crônica, a partir do advento da TARV, dos benefícios que o tratamento proporciona e do aumento da sobrevida (WHO, 2017).

Diante da mudança no panorama do manejo da infecção pelo HIV com a cronificação da mesma, as possibilidades de complicação a longo prazo expandiram. A significativa interseção entre viver com HIV e doenças crônicas não transmissíveis (doenças cardiovasculares, hepáticas e renais) refletem uma associação complexa entre a etiopatogenia e a toxicidade dos antirretrovirais (MOCROFT et al., 2015; EKRIKPO et al., 2018a).

Portanto, os serviços de saúde precisam articular-se frente ao objetivo de proporcionar um cuidado integral a estes indivíduos e seus familiares, visto que os aspectos de ordem física, afetiva, emocional, sexual, social, familiar e espiritual fazem parte da vida das PVHIV que convivem com uma doença crônica incurável (REIS et al., 2011; REIS et al., 2014).

1.3 Doença Renal Crônica em Pessoas vivendo com HIV/aids: aspectos fisiopatológicos

Tanto a infecção pelo HIV, quanto a DRC estão relacionados com a inflamação sistêmica. Elevadas taxas de inflamação são representadas pelo aumento de proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP) e interleucina- 6 (IL-6) e, conseqüentemente estão interligados com o rápido aumento da creatinina e proteinúria (PALAU et al., 2018; CALZA et al., 2018), o que pode explicar, em parte, a correlação entre a progressão da disfunção renal e a infecção pelo HIV (CALZA et al., 2018).

Os mecanismos propostos na patogênese da Doença Renal Crônica associada ao HIV estão relacionadas com elevados níveis plasmáticos de marcadores de inflamação

sistêmica. No qual, incluem infecção direta de células do parênquima renal e lesão indireta por captação celular de moléculas codificadas por vírus HIV circulantes no rim ou através da liberação de citocinas (PALAU et al., 2018).

As irregularidades marcantes nos rins ocasionadas pela superexpressão da proteína reguladora do HIV (Nef) e da proteína acessória do HIV (Vpr), reproduzem a nefropatia associada ao HIV (HIVAN) e podem ser explicadas pela verificação da presença do RNA do vírus nos podócitos e células epiteliais tubulares dos rins, o que propõe que proteínas do HIV exercem funções patogênicas (KIMMEL; BARISONI; KOPP, 2003; ROSEMBERG et al., 2015; COHEN et al., 2017).

A HIVAN patologicamente lesiona os glomérulos, túbulos e interstícios renais, levando ao aumento do número de células nos podócito e, conseqüentemente, acarreta em colapsos de glomerulosclerose segmentar e focal, o que ocasiona edema renal, hipertrofia e hiperplasia de células epiteliais glomerulares subjacentes, dilatação tubular microcítica, inflamação intersticial, lesão tubular e conseqüentemente redução do volume intravascular (COHEN et al., 2017; PALAU et al., 2018)

Ademais, certos antirretrovirais estão intrinsecamente interligados à toxicidade tubular renal direta, obstrução induzida por cristais ou nefrite intersticial. Diferentes incidências, tipos e gravidades de doenças renais estão presentes em alterações na funcionalidade dos rins decorrentes dos antirretrovirais nefrotóxicos (JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017; COHEN et al., 2017).

Entre os antirretrovirais nefrotóxicos, o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) tem sua significativa nefrotoxicidade reconhecida pela OMS e MS e, portanto, é importante enfatizar a fisiopatologia de sua ação nos rins. O TDF é uma pró- droga que é filtrada pelos glomérulos e secretada pelos túbulos renais podendo causar lesão mitocondrial por inibição do DNA polimerase mitocondrial-g externando por meio de edema e depleção mitocondrial. Ensaios clínicos mostraram que este ARV de primeira linha está associado ao aumento do risco de Insuficiência Renal Aguda (IRA), proteinúria, nefrogênica diabetes insipidus e DRC (KARRAS et al., 2003; HALL et al., 2011; SCHERZER et al., 2012).

Existem também outras características histológicas renais que são detectadas por microscopia eletrônica e compreendem dilatação tubular do rim, inflamação intersticial, fibrose e corpos de inclusão tubuloreticulares.

1.4 Implicações na função renal em Pessoas vivendo com HIV/aids

O espectro das doenças renais em PVHIV é bastante complexo, variando desde quadros de perda aguda da função renal, perda crônica, distúrbios hidroeletrólíticos e disfunções tubulares (ALEXANDRE; WORONIK, 2010). Envolve possivelmente diversos segmentos renais e extra renais, devido a lesão renal viral direta, infecções oportunistas, inflamação crônica e tratamentos potencialmente nefrotóxicos (CRISTELLI et al., 2018).

Diversos estudos revelam uma maior prevalência de DRC em PVHIV em comparação com as pessoas não infectadas pelo vírus (KAMARA et al., 2014; RYOM et al., 2016; CALZA et al., 2018), com o risco de progredir para Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) de até 20 vezes maior em relação a população sem HIV (CALZA et al., 2018).

Esta ocorrência deve-se à somatização dos fatores de risco tradicionais para DRC, como o envelhecimento, diabetes mellitus, hipertensão, doença cardiovascular, IRA anterior, raça/etnia e herança genética (RYOM et al., 2013; ROSEMBERG et al., 2015; COHEN et al., 2017; CALZA et al., 2018; LOPEZ et al., 2018) e fatores relacionados especificamente com a infecção pelo HIV.

Fatores de risco para DRC específico ao HIV, como a replicação viral ativa, baixas contagens de CD4, alta carga viral, coinfeção pelo vírus da hepatite C e hepatite B e uso de alguns antirretrovirais específicos, aumentam a chance de PVHIV desenvolverem DRC (MOCROFT et al., 2010 CRISTELLI et al., 2018; LOPEZ et al., 2018; CALZA et al., 2018).

A associação entre HIV e doenças renais foi descrita em 1984, em Miami e Nova York, por pesquisadores que relataram uma série de casos de PVHIV que desenvolveram proteinúria e perda da função renal, quadro conhecido como Nefropatia Associada ao HIV (HIVAN) (ALEXANDRE; WORONIK, 2010), causada por infecção direta das células renais (BONOTTO et al., 2017). Sua incidência aumentou em meados da década de 1990 e tem permanecido estável ao longo dos últimos anos, após um declínio inicial atribuído ao sucesso da TARV (NETO et al., 2011).

A maioria dos casos de DRC relatados em PVHIV associa-se ao HIVAN. Contudo, uma grande porcentagem de outras doenças podem desenvolver nestes indivíduos, dentre elas estão as nefropatias glomerulares (nefropatia por Imunoglobulina A (IgA), glomerulonefrite lúpus, glomerulosclerose focal e segmentar, glomerulonefrite membranoproliferativa com crioglobulinemia e glomerulopatia membranosa), vascular (microangiopatia trombótica), tubulointersticial (nefropatia tubular por drogas, nefrite imunoalérgica tubulointersticial e síndrome de Fanconi) e nefropatias obstrutivas (nefropatia por deposição de cristais), nas quais estão relacionadas ao HIV, às drogas nefrotóxicas ou às coinfeções (ESTRELLA et al., 2006; LOPEZ et al., 2018).

A prevalência da DRC associada ao HIV no entanto, varia de forma geográfica, populacional e por período do ano (ROSEMBERG et al., 2015; DIANA; NAICKER, 2016; EKRIKPO et al., 2018a). Esta variação é atribuída à heterogeneidade genética, à inconsistência no acesso aos cuidados, à iniciação a TARV (EKRIKPO et al., 2018b) e aos diferentes métodos de definição para DRC em cada região, variando entre 2% e 38% (ABRAHAN et al., 2015; EKRIKPO et al., 2018a).

Portanto, este elevado número de PVHIV com DRC retrata uma enorme questão a ser enfrentada pelos sistemas de saúde dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento quem possuem alta prevalência de HIV e onde o acesso aos cuidados a DRC é insuficiente. Essa elevação no número de casos acarreta em aumento do uso dos recursos da saúde e conseqüentemente elevação dos custos assistenciais dos serviços de saúde (EKRIKPO et al., 2018a).

Pesquisas nacionais ainda são excassas nesta temática (NETO et al., 2011; FRIEDL et al., 2013; SILVA et al., 2016; COSTA et al., 2017; BONOTTO et al., 2017) e, portanto, diante da repercursão na sobrevida e qualidade de vida das PVHIV, há a necessidade de se investigar os fatores de risco para DRC e as implicações na função renal, visto que em nível mundial esta é uma preocupação relevante.

1.5 Nefrotoxicidade da TARV

Apesar do efeito benéfico da TARV na prevenção da HIVAN e na redução da mortalidade, as PVHIV continuam com o risco aumentado para outras formas de doença renal. Alguns dos antirretrovirais são potencialmente nefrotóxicos e podem induzir a IRA e/ou DRC por toxicidade mitocondrial ou cristalização intratubular e, conseqüentemente

contribuem para a mortalidade destes pacientes (ADIH; SELIK; XIAOHONG, 2011; ROSS, 2014).

Em âmbito nacional, o esquema inicial preferencial para os casos de início de tratamento deve ser uma associação entre dois Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos a Nucleosídeos (ITRN/ ITRNt), a Lamivudina (3TC) e Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), associados ao Dolutegravir (DTG), um Inibidor de Integrase (INI); com algumas exceções, em gestantes e pessoas coinfectadas com Tuberculose (BRASIL, 2018a).

Enquanto o Atazanavir (ATV) e Lopinavir (LPV) potenciados com Ritonavir (RTV) são sugeridos como um regime alternativo adequado de primeira linha para alguns pacientes e são recomendados como segunda linha de terapia em países em desenvolvimento (MOCROFT et al., 2015).

O TDF, em particular, é o agente mais utilizado para o tratamento do HIV e o mesmo está relacionado a variadas formas de distúrbios renais e a um maior risco de DRC. Sua exposição cumulativa é reconhecida como um dos fatores para lesões tubulares renais proximais com disfunção relacionada à toxicidade mitocondrial (MOCROFT et al., 2015; JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017).

Essas alterações tubulares são manifestadas por proteinúria glomerular, acidose metabólica, glicosúria e hipofosfatemia. Desta forma, polimorfismos específicos, uso conjunto com Ritonavir (RTV), envelhecimento, Índice de Massa Corpórea (IMC) baixo e DRC são fatores importantes de associação à sua nefrotoxicidade (BRASIL, 2018a).

Já os antirretrovirais Atazanavir, Indinavir (IDV), Lopinavir potenciados por Ritonavir (LPV/r) também são considerados nefrotóxicos e de acordo com a literatura estão associados à nefrite intersticial, urolitíase e cristalúria (BREWSTER; PERAZELLA, 2004; MOCROFT et al., 2015; ANDO; YANAGISAWA, 2015; JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017).

Embora o número absoluto de novos casos de DRC em PVHIV seja discreto, é significativo. Mocroft e colaboradores (2015) registraram um aumento considerável de DRC associada à exposição crescente a medicamentos antirretrovirais específicos: TDF, RTV com ATV e RTV com LPV, registrando sua incidência a partir de seis anos ou mais de exposição a estes antirretrovirais.

Portanto, vários estudos sugerem que monitorização da função renal não deve ser negligenciada no tratamento de pessoas com morbidade não-renal, isto permite a

identificação dos indivíduos com maior risco de desenvolver outras enfermidades crônicas, direcionando-os conforme o quadro clínico apresentado pelo paciente no decorrer de seu acompanhamento (MOCROFT et al., 2015; RYOM et al., 2016).

Também é possível possibilitar uma detecção precoce de um risco aumentado para a DRC, devendo assim, serem submetidos a um rastreamento regular, desde o momento do diagnóstico da infecção pelo HIV (ROSEMBERG et al., 2015), e principalmente se o paciente estiver em uso de TARV potencialmente nefrotóxicos (MOCROFT et al., 2015).

1.6 Justificativa do estudo

Estudos sobre DRC em pessoas vivendo com HIV tem sido alvo de pesquisas internacionais, o que demonstra uma relevante preocupação com a evolução clínica destes indivíduos, com a abordagem dos profissionais de saúde frente à mudança do perfil desta população e dos altos custos dos serviços de saúde ao atender pessoas com DRC (MOCROFT et al., 2015; RYOM et al., 2016; EKRIKPO et al., 2018a; CRISTELLI et al., 2018; LOPEZ et al., 2018). Poucos estudos nacionais foram encontrados nesta temática (NETO et al., 2011; FRIEDL et al., 2013; SILVA et al., 2016; COSTA et al., 2017; BONOTTO et al., 2017).

Assim, de acordo com as mudanças no cenário clínico das PVHIV, vale ressaltar a importância de novos estudos que aprofundem esta temática considerando a magnitude da importância do conhecimento dos fatores de risco para DRC que estão em maior associação com o fato de viver com HIV, para assim intervir precocemente com práticas de prevenção e promoção individualizada.

É primordial, portanto, integrar uma prática do cuidado humanizado às PVHIV de forma integral e inserir um plano de cuidado focado em suas necessidades atuais, com o propósito de acompanhar a progressão do estado clínico relacionados aos fatores de risco para as comorbidades que podem acarretar em DRC, principalmente nos indivíduos que estão em tratamento com antirretrovirais nefrotóxico ou que possuam alto risco de desenvolver perda da função renal (ROSEMBERG et al., 2015; MOCROFT et al., 2015).

O enfermeiro tem um papel fundamental no cuidado às PVHIV em diferentes cenários do cuidado (REIS et al., 2014) o que reforça a importância do compromisso com redução de danos, prevenção de doenças, promoção da saúde, cooperação para sua detecção e correção de causas reversíveis da doença renal, apoio na recuperação e reabilitação, além de contribuir para redução de custos para a saúde.

Neste sentido, a realização deste estudo pretende contribuir para o avanço do conhecimento sobre as alterações da função renal em PVHIV visando atender os profissionais de saúde, gestores e serviços de saúde sobre a importância do rastreio precoce de disfunções renais, a partir da monitorização dos fatores de risco modificáveis tradicionais e específicos aos que vivem com HIV para DRC.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Descrever o perfil das PVHIV em uso de TARV e analisar os fatores de risco associados à DRC.

2.2 Específicos

- Descrever o perfil das PVHIV em uso de TARV segundo as variáveis sociodemográficas, comportamental, clínicas e laboratoriais;
- Identificar a prevalência de PVHIV com DRC;
- Analisar quais os fatores de risco estão associados à DRC em PVHIV.

3.MATERIAL E MÉTODO

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Delineamento da pesquisa

O estudo foi efetuado em duas fases. Na primeira fase foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo no prontuário clínico de PVHIV em uso de TARV. Na segunda fase foi desenvolvido um estudo modelo caso-controle visando analisar quais os fatores de risco estão associados à DRC em PVHIV em uso de TARV.

3.2 Primeira fase: Estudo descritivo

3.2.1 Local de estudo

O estudo foi realizado em um dos cinco Serviços de Atendimento Especializado (SAE) às pessoas vivendo com o HIV/aids localizado no município de Ribeirão Preto – SP. Os SAE são instituições de referência no atendimento às PVHIV, os mesmos são vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS).

O acompanhamento clínico-ambulatorial das PVHIV no município de Ribeirão Preto-SP são realizadas nos SAE, no qual são distribuídos em cinco Distritos Sanitários: Norte, Sul, Central, Oeste e Leste, dos quais três são centros de referência em Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)/aids e dois são ambulatórios de especialidades. os ambulatórios de referência em HIV/aids distribuídos nos Distritos Sanitários contam com equipes especializadas, oferecendo serviços como Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) e Serviço de Atenção Domiciliar (SAD).

O estudo foi efetuado no distrito sanitário Central (Centro de Referência em Especialidades Central “Maria da Conceição da Silva”), por ser o ambulatório que concentra o maior número de indivíduos cadastrados com HIV/aids dentre os cinco distritos sanitários.

3.2.2 População de referência

Pessoas que vivem com HIV/aids.

3.2.3 População de estudo

Pessoas que vivem com HIV/aids em uso da TARV no município de Ribeirão Preto - SP.

3.2.4 Critérios de Inclusão

- a) Pessoas que vivem com HIV/aids cadastradas e em acompanhamento clínico-ambulatorial no Distrito Sanitário Central;
- b) Ter idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos;
- c) Estar em tratamento com o TARV há mais de 6 meses;
- d) Possuir prontuários disponíveis;
- e) Ter mais de um resultado de creatinina sérica disponível no prontuário;

3.2.5 Critérios de exclusão

- a) Ter diagnóstico médico de Doença Renal Aguda ou Crônica previamente ao diagnóstico de HIV positivo;
- b) Estar em hemodiálise antes de iniciar o tratamento com TARV;
- c) Ter abandonado o tratamento com ARV (dados em prontuário).

3.2.6 Participantes e Tamanho amostral

A população elegível identificada no serviço escolhido era composta por 776 PVHIV em acompanhamento clínico-ambulatorial no ano de 2017. Para o cálculo do

tamanho amostral foi utilizado a seguinte fórmula: $n = \frac{Z\alpha^2 \cdot (P \cdot Q)}{d^2}$, onde n é o tamanho amostral, Z é a variável reduzida para um $\alpha = 5\%$, $P = 50\%$ e um nível de precisão $d = 5\%$. O que resultou em n de 384.

Como se trata de uma população finita isto é, $\frac{n}{N} = \frac{384}{776} = 0,49$, é maior que 0,05. Portanto foi feita uma correção do tamanho amostral utilizando a seguinte fórmula: $n_c = \frac{n}{1 + \frac{n-1}{N}}$, sendo n_c o tamanho amostral corrigido, o que resultou em um tamanho amostral de 258.

3.2.7 Coleta de dados dos participantes

Os dados referentes às variáveis sociodemográficas, comportamentais, clínicas e laboratoriais foram coletados utilizando os registros dos prontuários dos pacientes por meio de um instrumento construído para este estudo (APÊNDICE A).

Tratou-se de amostragem aleatória e o critério de seleção por conveniência, isto é, foi selecionado o primeiro prontuário que satisfizesse os critérios de inclusão.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) para juízes (APÊNDICE B), o instrumento foi submetido à validação teórica com respeito a apresentação e conteúdo por 3 profissionais especializados (sendo dois médicos infectologistas e um médico nefrologista), os quais avaliaram o instrumento quanto a pertinência das questões quanto ao objetivo do estudo, relevância dos itens, clareza da redação e presença de ambiguidades através de um questionário de avaliação do instrumento de coleta de dados (APÊNDICE C)

3.2.8 Análise dos dados

Para análise dos dados foi construído um banco de dados em planilha do Excel for Windows, realizou dupla digitação pela própria pesquisadora e validação com o objetivo de conferir erros de digitação e obter dados fidedignos minimizando os erros. Após a validação da planilha corrigida, os dados foram transportados para o banco de dados definitivo, utilizando o programa de *software Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 25.0.

Para esta primeira fase do estudo foi efetuada análise descritiva das variáveis através frequência absoluta (n) e relativa (%), medidas de posição (média e mediana), medidas de variabilidade (amplitude de variação e Desvio Padrão) e teste de correlação linear.

3.3 Segunda fase: Estudo Caso Controle

Para se estudar os fatores associados, foi efetuado um modelo caso-controle. Para tanto, utilizou os seguintes critérios:

3.3.1 Caso:

a) Definição de caso:

Foram chamados de casos as pessoas vivendo com HIV/aids que tivesse no mínimo duas medidas de estimativa de Taxa de Filtração Glomerular (eTFG) com intervalo de 3 meses ou mais de uma eTFG < 60 mL/min/1,73m² estimada pela Equação do grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). O estadiamento da DRC está descrito na figura 1.

Figura 1: Estadiamento da Doença Renal Crônica baseado na Taxa de Filtração Glomerular e albuminúria proposto pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012).

				Categorias de albuminúria persistente. Descrição e alcance		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeiramente aumentado	Moderadamente aumentado	Gravemente aumentado
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g 30 mg/mmol
Categorias TFG (mL/min/1,73 m ²). Descrição e alcance	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Levemente diminuída	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente a gravemente diminuída	30-44			
	G4	Gravemente diminuída	15-29			
	G5	Insuficiência renal	<15			

Verde: baixo risco (se não houver outros marcadores de doença renal, sem DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho: risco muito alto.

Fonte: KDIGO (2012).

Portanto foram considerados como casos do estudo os que se classificariam nos estágios de DRC: 3A (eTFG: 45-59 mL/min/1,73 m²); 3B (eTFG: 30-44 mL/min/1,73 m²); 4 (eTFG:15-29 mL/min/1,73 m²) e 5 (eTFG < 15 mL/ min/1,73 m²) de acordo com o Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012).

Pois para considerar os estágios 1 e 2 de DRC, seria preciso analisar não somente as eTFG ≥ 90 mL/min/1,73 m² e eTFG: 89-60 mL/min/1,73 m², mas também a albuminúria persistente > 30 mg/g em um intervalo de 3 meses ou mais.

Esta definição está atendendo o preconizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), ou seja:

“De acordo com a SBN (2014), é portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente por pelo menos três meses consecutivos ou mais, de uma TFG < 60 ml/min/1,73m². Nos casos de pacientes com TFG ≥ 60 ml/min/1,73m², considerar DRC se associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem” (BRASIL, 2014).

Os marcadores de dano renal parenquimatoso considerados pela SBN são: Albuminúria > 30 mg por 24 horas ou possuir uma Relação Albuminúria Creatininúria (RAC) > 30 mg/g, hematúria de origem glomerular ou por alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares (BRASIL, 2014).

A avaliação de imagem por meio de ultrassonografia dos rins e vias urinárias, segundo o Ministério da Saúde, deve ser realizada em indivíduos com história de DRC familiar, doenças de origem urológica e infecções do trato urinário de repetição (BRASIL, 2014).

Em comparação com a equação do Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), a equação CKD- EPI apresenta menor viés e maior acurácia, particularmente nas faixas de TFG > 60 mL/min/1,73m² (MAGACHO, et al., 2012), por isso a mesma é considerada a melhor forma de avaliar a função renal em pessoas que vivem com HIV/aids assim como a população geral, nos dias atuais.

Para calcular a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (eTFG) segundo CKD-EPI, considera a concentração de creatinina sérica, idade, sexo e cor da pele (negra e não negra) (LEVEY et al., 2009). O seu cálculo consiste em:

$$\text{TFG} = 141 \times \min\left(\frac{S_{crea}}{K}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{S_{crea}}{K}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 [\text{se mulher}] \times 1,159 [\text{se negro}].$$

Sendo $k= 0,7$ para mulher, $k= 0,9$ para homem; $\alpha=0,329$ para mulher, $\alpha= 0,411$ para homem.

Para se obter a eTFG, as variáveis: concentração de creatinina sérica, idade, sexo e raça foram inseridas na calculadora Nefrocalc 2.0, disponível pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2016). Primeiramente foi preciso converter a creatinina convencional em Creatinina de Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica (IDMS), creatinina padrão ouro, visando minimizar sua variabilidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2015).

Não foi considerado como caso as PVHIV que possuíam $TFG \geq 60$ mL/min/1,73m², pois a albuminúria (proteinúria) de 24 horas não estava disponível em todos os prontuários e quando por ventura tinha resultados deste exame, não conseguia verificar a persistência de albuminúria pela distância da entre os resultados dos exames, não sendo possível realizar uma análise da progressão da doença por estes dados.

b) Fonte:

Caso identificado no distrito sanitário Central em Ribeirão Preto- SP, nos prontuários clínicos das PVHIV, descrito na primeira fase (estudo descritivo).

c) Casos prevalentes:

Foram incluídos todos os pacientes que satisfizeram os critérios de definição de caso.

3.3.2 Controle:

a) Definição de controle:

As PVHIV que não satisfizeram os critérios de inclusão para serem classificados como caso.

b) Fonte:

Foi adotada a mesma dos casos.

c) Critério de seleção:

Foram selecionados como controles, os quatro primeiros prontuários de PVHIV incluídos no estudo imediatamente após o registro dos casos.

3.3.3 Pareamento

No presente estudo jugou-se conveniente não se utilizar variável alguma a ser pareada. Todas as variáveis foram levantadas e analisadas como variáveis de exposição.

3.3.4 Razão de pareamento

Neste estudo foi realizado o pareamento de (1:4), isto é, para cada caso foi escolhido quatro controles (MIETTNER, 1976).

3.3.5 Tamanho amostral

Foram incluídos neste estudo 17 casos e 68 controles, considerando a razão de pareamento igual a quatro.

3.3.6 Informações sobre a exposição

a) Fonte:

Prontuários dos casos e controles.

b) Variáveis de interesse:

-variáveis sociodemográficas: sexo (masculino, feminino), idade (≥ 18 anos), cor da pele (branco, pardo, amarelo, preto), escolaridade (< 8 anos de estudo, ≥ 8 anos de estudo);

-variável comportamental: tabagismo (sim, não);

-variáveis clínicas relacionadas ao HIV: tempo de diagnóstico (em anos), contagem de células TCD4, Carga Viral (CV), tempo total de uso da TARV (anos), tempo de uso da última TARV (anos), tempo de uso as TARV anterior (anos), antirretrovirais utilizados (atual e anterior), Vírus da Hepatite B (HBV) e C (HCV);

-variáveis clínicas gerais relacionadas ao risco de Doença Renal Crônica: antecedentes familiares para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (sim, não), Diabetes Mellitus (DM) (sim, não), Doença Cardiovascular (DCV) (sim, não), e Doença Renal Crônica (DRC) (sim, não). História pessoal para HAS (sim, não), DM (sim, não), DCV (sim, não); litíase renal (sim, não) / infecção do trato urinário de repetição (ITU) (sim, não), glomerulonefrite (sim, não), mal formação do trato urinário (sim, não);

-variáveis laboratoriais: dislipidemia (DLP) (sim, não, sem resposta), colesterol total (normal, alto), *High Density Lipoproteins* (HDL) (desejável, baixo), *Low Density Lipoproteins* (LDL) (desejável, alto), triglicerídeos (desejável, alto), creatinina sérica, Taxa de Filtração Glomerular, ureia, albumina, pH urinário, cetona, glicose, sódio e potássio, cálcio, fósforo, Pesquisa de Elementos e Sedimentos Anormais (EAS) da urina como: (eritrócitos, leucócitos, cilindros, bactérias, proteínas, células epiteliais e cristais), medicamentos utilizado no momento.

Foram coletados os três últimos resultados de exames disponíveis nos prontuários das PVHIV que eram acompanhada no SAE central referente às variáveis clínicas: contagem de células TCD4, carga viral; e às variáveis laboratoriais: colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, creatinina sérica, ureia e EAS.

c) Avaliação bioquímica dos lipídeos:

Para a avaliação da dislipidemia foram considerados os últimos três exames laboratoriais registrados dos níveis sanguíneos de HDL-c, LDL-c, colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG), foi considerado também o registro de drogas dislipimiantes.

Nos SAE, as PVHIV em acompanhamento recebem orientação de jejum de 12 horas para realizar os exames laboratoriais.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV (PCDT), a frequência de solicitação do lipidograma é anual, salvo exceção quando há alterações em sua dosagem, sendo reduzido o intervalo para seis meses (BRASIL, 2018a).

Foi utilizado os valores de referência da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Tabela 1) (FALUDI et al., 2017), para avaliar os exames de HDL-c, LDL-c, CT e TG.

Tabela 1- Valores de referência lipídica entre adultos maiores de 20 anos de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Lípides	Valores (mg/dl)	Categorias
Colesterol Total	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-c	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
HDL-c	≥ 190	Muito alto
	>40	Desejável
	≤40	Baixo
Triglicerídeos	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

Fonte: Adaptado de FALUDI et al., 2017.

As informações quanto a presença ou ausência de dislipidemia foram coletadas a partir de diagnósticos médicos pré-estabelecidos, informações de medicamentos utilizados e os últimos três exames laboratoriais para CT, HDL, LDL e TG.

d) Avaliação dos antirretrovirais:

Diversos estudos comprovam a potencial nefrotoxicidade de alguns antirretrovirais de primeira linha como o TDF (LAPADULA et al., 2016; WOOLNOUGH et al., 2018; MIZUSHIMA et al., 2018) e os de segunda linha como Atazanavir (ATV) e Lopinavir potenciados com Ritonavir (LPV/r) e Indinavir (IDV) (MOCROFT et al., 2015; ACHHRA et al., 2016, MIZUSHIMA et al., 2018).

Neste estudo foram identificados os esquemas terapêuticos utilizados no momento da coleta de dados e o penúltimo esquema utilizado, assim como o tempo de uso de cada um desses esquemas terapêuticos. Os dados foram apresentados de maneira descritiva.

3.3.7 Comparabilidade

A comparabilidade no processo de obtenção dos dados entre casos e controles foi garantida, visto que foi o mesmo investigador que levantou essas informações nas duas fases de investigação.

3.3.8 Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva através frequência absoluta (n) e relativa (%), medidas de posição (média), medidas de variabilidade (Desvio Padrão, mínima e máxima) e teste de associação pelo teste Qui- quadrado de Pearson (X^2) e Teste exato de Fisher.

Para a análise de regressão logística foi realizada a seleção das variáveis independentes (idade, sexo, cor, escolaridade, tempo de diagnóstico, tempo de uso do TARV, Carga Viral, DM, DCV, DLP, tabagismo, História atual ou prévia de Litíase renal e de ITU) de forma manual através do teste da Razão de Verossimilhança. A variável com o maior p-valor era retirada do modelo e um novo ajuste foi realizado com as demais. Adotou-se valor de $p < 0,05$. O procedimento foi repetido até que restassem apenas variáveis significantes no modelo. A partir do modelo escolhido foram calculadas as

respectivas razões de chances (OR) dos parâmetros do modelo com o respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95%. Em todas as análises o nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha = 0,05$). O programa utilizado foi o R (R Core Team, 2018) versão 3.5.1.

3.4 Estudo piloto

O formulário do apêndice A foi submetido a um estudo piloto com dez prontuários de pacientes não incluídos no estudo, no próprio serviço assinalado. O estudo piloto serviu para adequar melhor o instrumento e incluir algumas variáveis que foi importante para o estudo.

3.5 Considerações éticas

Após a autorização da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do município de Ribeirão Preto (ANEXO A), o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade São Paulo de Ribeirão Preto- São Paulo (EERP- USP). O mesmo foi aprovado sob o protocolo nº 134154/2017 (ANEXO B).

Por se tratar de estudo retrospectivo foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em consenso com as normas legais e éticas da Resolução 466/2012, a confidencialidade dos dados coletados nos prontuários bem como a privacidade de seus conteúdos será resguardada pelo pesquisador. O mesmo se responsabiliza em zelar pela integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Os dados obtidos na pesquisa serão divulgados para gestores e eventos científicos.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Análise descritiva dos dados secundários

Foram elegíveis para participar do estudo, 258 PVHIV em uso de TARV em seguimento ambulatorial em um Serviço de Atendimento Especializado.

Na tabela 2, tem-se a distribuição de frequência das variáveis sociodemográficas das pessoas vivendo com HIV elegíveis para o estudo.

Verificou-se, que a maioria 64,7% (n=167) dos pacientes era do sexo masculino, com predomínio da faixa etária de 40 a 49 anos 27,1% (n=70). Na totalidade da população estudada, chama a atenção o maior número de pessoas acima de 40 anos 64,3% (n=166). Com relação à cor da pele, a maioria era branca 43% (n=111) e apresentavam uma baixa escolaridade (≤ 8 anos de estudo) 34,9% (n=90). Abre-se uma ressalva que nos prontuários selecionados, 49,2% não havia o registro sobre os níveis de escolaridade dos pacientes.

Quanto a variável comportamental, apenas o tabagismo foi registrado nos prontuários, com uma frequência de 32,6% (n=84) de tabagistas. Não se observou variáveis relacionadas ao consumo de álcool e outras drogas.

Tabela 2- Distribuição de frequência das variáveis sociodemográficas das pessoas que vivem com HIV/aids (n=258), Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.

Variáveis	Frequência (n)	%
Sexo		
Masculino	167	64,7
Feminino	91	35,3
Idade		
18-29	30	11,6
30-39	62	24
40-49	70	27,1
50-59	59	22,9
≥ 60	37	14,3
Cor		
Branco	111	43
Pardo	72	27,9
Preto	17	6,6
Não declara	58	22,5
Escolaridade		
≤ 8 anos	90	34,9
> 8 anos	41	15,9
Não declara	127	49,2
Total	258	100

Quanto aos antecedentes familiares e história pessoal (Tabela 3) observou-se que, 6,2% (n=16) das PVHIV apresentam histórico familiar para Diabetes Mellitus (DM), 8,5% (n=22) para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), 3,5% (n=9) para Doença Cardiovascular (DCV) e 0,8% (n=2) para Doença Renal Crônica (DRC).

Em relação à história pessoal, observou-se que 7,0% (n=18) eram diabéticos, 21,3% (n=55) eram hipertensos, 6,2% (n=16) tinham alguma doença cardiovascular e 79,5% (n=205) possuem dislipidemia (Tabela 3).

As histórias de litíase renal e Infecção do Trato Urinário de repetição (prévias ou atuais) foram registradas respectivamente em 7,4% (n=19) e 7,0% (n=18). Foram analisadas também a presença de glomerulonefrite e malformação do trato urinário, contudo estes diagnósticos médicos não foram encontrados em prontuário.

Tabela 3- Distribuição de frequência de pessoas vivendo com HIV/ aids segundo diferentes variáveis – antecedentes familiares e quadros clínicos (n=258), Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.

Variáveis	Frequência (n)	%
Antecedentes familiares		
Diabetes Mellitus	16	6,2
Hipertensão Arterial Sistêmica	22	8,5
Doença Cardiovascular	09	3,5
Doença Renal Crônica	02	0,8
Outros	18	07
Sem antecedentes	121	46,9
Não informado	01	0,4
História Pessoal		
Diabetes Mellitus		
Sim	18	07
Não	240	93
Hipertensão Arterial Sistêmica		
Sim	55	21,3
Não	203	78,7
Doença cardiovascular		
Sim	16	6,2
Não	231	89,5
Dislipidemia		
Sim	205	79,5
Não	52	20,2
História prévia/atuai de litíase renal		
Sim	19	7,4
Não	239	92,6
História prévia/atuai de infecção do trato urinário de repetição		
Sim	18	07
Não	240	93
Total	258	100

As variáveis clínicas relacionadas ao HIV (Tabela 4) mostraram que nos três últimos exames laboratoriais houve uma evolução crescente entre os números de PVHIV com carga viral indetectáveis, aumentando de 77,9% (n=201) no antepenúltimo exame laboratorial para 93% (n=240) no último resultado de exame de CV. Observou-se também um aumento na contagem de Linfócitos TCD4+ \geq 200 células/mm³ nos últimos três exames laboratoriais, perpassando de 87,6% para 95,3%.

Tabela 4- Distribuição de frequências de pessoas vivendo com HIV/aids segundo as variáveis Carga Viral e Células CD4 nos últimos três exames laboratoriais, Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.

Carga Viral (CV)	CV ₁	CV ₂	CV ₃
	n(%)	n(%)	n(%)
Indetectável	201 (77,9)	222(86)	240(93)
Detectável	47(18,2)	33(12,8)	15(5,8)
Células TCD4+ (células/mm ³)	CD4 ₊₁	CD4 ₊₂	CD4 ₊₃
	n(%)	n(%)	n(%)
<200	14(5,4)	8(3,1)	6(2,3)
\geq 200	226(87,6)	242(93,8)	246(95,3)
Não informado	18(7)	8(3,1)	6(2,3)
Total	258(100)	258(100)	258(100)

Nota: CV₁: antepenúltimo exame de carga viral, CV₂: penúltimo exame de carga viral, CV₃: último exame de carga viral. CD4₁: Antepenúltimo exame de contagem de células TCD4+, CD4₂: Antepenúltimo exame de contagem de células TCD4+, CD4₃: último exame de contagem de células TCD4+.

Quanto às variáveis clínica (Tabela 5), o tempo médio de diagnóstico de HIV em anos foi de 10,4 \pm 7,2. Em relação ao uso de antirretrovirais, a média do tempo de terapia antirretroviral total em anos foi de 8,6 \pm 6,1.

Tabela 5- Distribuição de Médias, Desvios- Padrão, mínimas e máximas do Tempo de diagnóstico de HIV e Tempo de TARV (n=258), Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.

VARIÁVEL	MÉDIA \pm DP	Min-Max
Tempo de diagnóstico de HIV*	10,4 \pm 7,2	0,8-29,3
Tempo de TARV total*	8,6 \pm 6,1	0,5-27,0
Tempo de TARV atual*	3,05 \pm 3,3	0-17,7
Tempo de TARV anterior*	7,2 \pm 6,4	0-27,1

*: em anos.

Em relação aos dois últimos esquemas de antirretrovirais utilizados, observou-se entre os antirretrovirais potencialmente nefrotóxicos um aumento do uso de Tenofovir de 26,7% (n=69) para 83,7% (n=216), assim como o Atazanavir que elevou sua porcentagem

de 12,4% (n=32) para 34,5% (n=89) e o Ritonavir de 31% (n=80) para 49,6% (n=128). Já com os antirretrovirais Indinavir e Lopinavir houve redução em seu uso em comparação com a TARV anterior de 0,8% (n=2) para 0 e 17,8% (n=46) para 2,3% (n=6), respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6- Caracterização do uso dos antirretrovirais atual e anterior pelas pessoas vivendo com HIV (n= 258) Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.

ANTIRRE- TROVIRAIS	TARV ANTERIOR		TARV ATUAL	
	SIM n(%)	NÃO n(%)	SIM n(%)	NÃO n(%)
Abacavir	2 (0,8)	256 (99,2)	0 (0)	258 (100)
Didanosina	7 (2,7)	251(97,3)	0 (0)	258 (100)
Estavudina	2 (0,8)	256 (99,2)	0 (0)	258 (100)
Lamivudina	146 (56,6)	112 (43,4)	252 (97,7)	6 (2,3)
Tenofovir*	69 (26,7)	189 (73,3)	216 (83,7)	42 (16,3)
Dolutegravir	1 (0,4)	257 (99,6)	34 (13,2)	224 (86,8)
Zidovudina	70 (27,1)	188 (72,9)	23 (8,9)	235 (91,1)
Efavirenz	58 (22,5)	200 (77,5)	106 (41,1)	152 (58,9)
Neviparina	9 (3,5)	249 (96,5)	5 (1,9)	253 (98,1)
Fusamperenavir	6 (2,3)	252 (97,7)	0 (0)	258 (100)
Atazanavir*	32 (12,4)	226 (87,6)	89 (34,5)	109 (65,5)
Darunavir	8 (3,1)	250 (96,9)	42 (16,3)	216 (83,7)
Indinavir*	2 (0,8)	256 (99,2)	0 (0)	258 (100)
Lopinavir*	46 (17,8)	212 (82,2)	6 (2,3)	252 (97,7)
Ritonavir*	80 (31)	178 (69)	128 (49,6)	130 (50,4)
Raltegravir	10 (3,9)	248 (96,1)	2 (0,8)	256 (99,2)

*antirretrovirais potencialmente nefrotóxicos considerados pela literatura.

Como descrito anteriormente, as estimativas de Taxas de Filtração Glomerular dos 258 participantes do estudo foram calculadas a partir dos últimos três exames de creatinina disponíveis em prontuário.

Desta forma, pode-se observar que em sua maioria houve uma faixa regular e majoritária de TFG \geq 90 ml/min/1,73m², variando de 56,6% (n=146) a 61,2% (n=158). Contudo, é nítido uma permuta de frequências entre redução leva a grave de eTFG nas últimas três medidas, identificando um leve aumento de casos em estágio 4, ou seja, redução grave de TFG (Tabela 7).

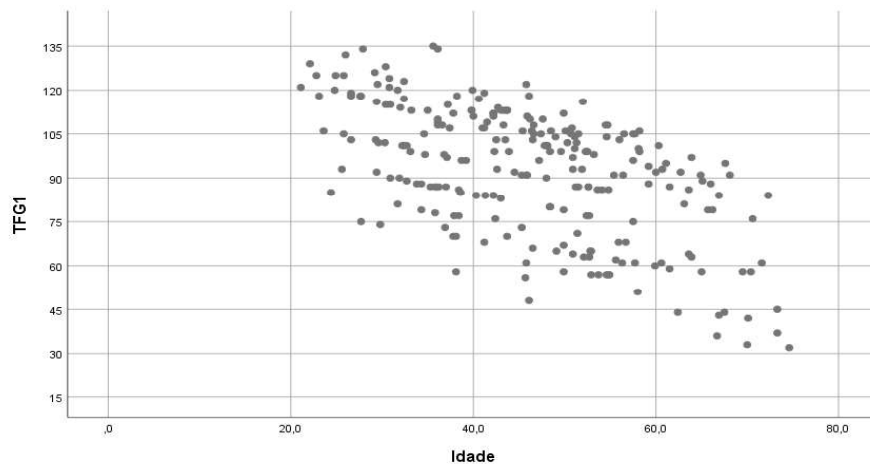
Tabela 7- Comparação de frequência das últimas três estimativas de Taxa de Filtração Glomerular das PVHIV cadastradas no Serviço de Atendimento Especializado (n=258). Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.

Estágios de DRC	TFG (ml/min/1,73m²)	n₁(%)	n₂(%)	n₃(%)
1: Normal ou alta	≥90	146 (56,6)	169 (63,6)	158 (61,2)
2: Redução leve	60-89	74 (28,7)	63 (24,4)	61 (23,6)
3A: Redução moderada	45-59	15 (5,8)	14 (5,4)	12 (4,7)
3B: Redução moderada a severa	30-44	8 (3,1)	4 (1,6)	4 (1,6)
4 : Redução grave	15-29	0 (0)	1 (0,4)	4 (1,6)
5: Insuficiência Renal	-	-	-	-
	Omissos	15 (5,8)	0 (0)	19 (7,4)
	Total	258 (100)	258 (100)	258 (100)

Nota: n₁, n₂ e n₃ correspondem respectivamente o antepenúltimo, penúltimo e último número de pessoas distribuídas em cada medida de estimativa de TFG.

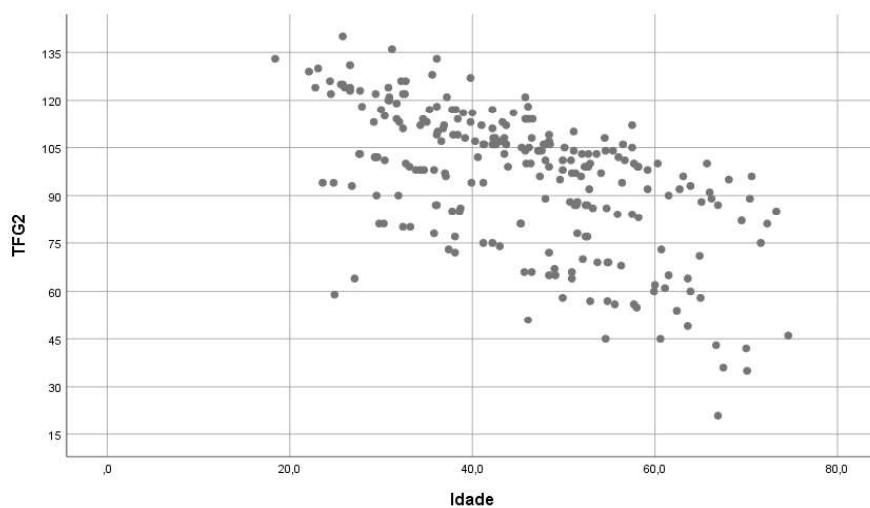
Nos gráficos de dispersão entre as variáveis Taxa de Filtração Glomerular e idade (Gráfico 1, 2 e 3), nas quais foram verificadas as três últimas estimativas de TFG dos 258 participantes, observou-se que existe uma correlação moderada negativa entre TFG e idade, isto é, à medida que a idade aumenta, há uma redução da estimativa da TFG representadas respectivamente por $r_1 = -0,549$, $r_2 = -0,590$ e $r_3 = -0,574$.

Gráfico 1- Dispersão para as variáveis idade e antepenúltima Taxa de Filtração Glomerular (n=258) Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.



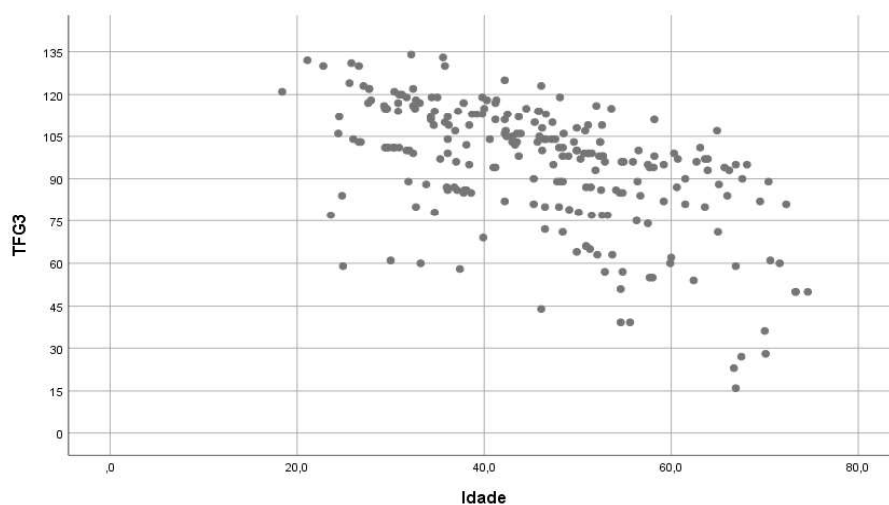
Fonte: produzido pelo próprio autor

Gráfico 2- Dispersão para as variáveis idade e penúltima Taxa de Filtração Glomerular (n=258) Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.



Fonte: produzido pelo próprio autor

Gráfico 3- Dispersão para as variáveis idade e última Taxa de Filtração Glomerular (n=258) Ribeirão Preto- SP, 2017-2019.



Fonte: produzido pelo próprio autor

4.2 Análise dos fatores de risco (caso e controle)

Dos 258 participantes do estudo, 17 foram identificados como caso pelo Diagnóstico de DRC baseado em no mínimo duas TFG < 60 ml/min/1,73m² nos últimos três meses ou mais, segundo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012). E como controle, foram selecionados 68 participantes.

Em relação à distribuição de todos os casos e controles (Tabela 8), observou-se uma média de idade maior entre os casos 61,4±9,3 do que nos controles 49,9±10,8, ocorrendo o inverso com o Tempo de diagnóstico de HIV, de uso de TARV total, atual e anterior em que foram menores entre os casos do que nos controles.

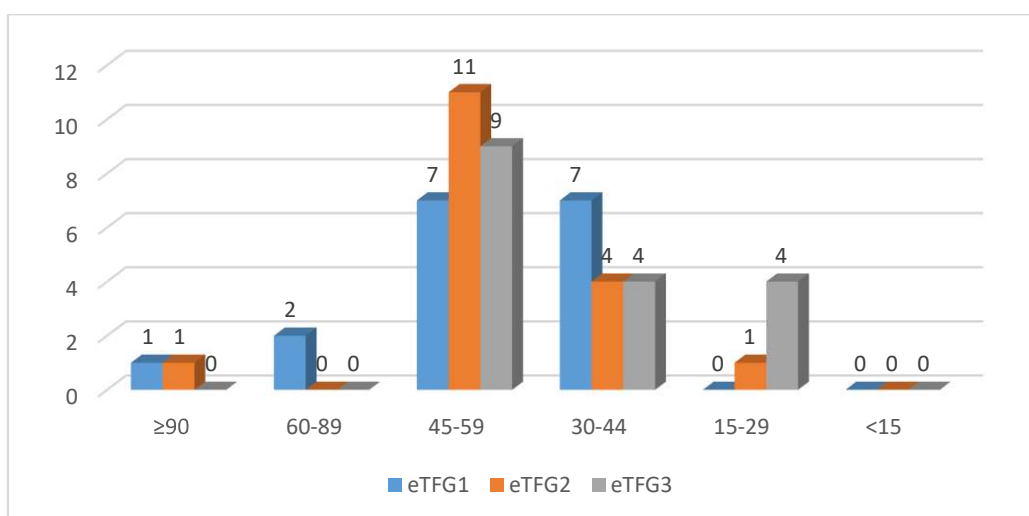
Tabela 8- Distribuição de Médias, Desvios- Padrão (DP), mínimas e máximas da idade, tempo de diagnóstico de HIV e tempo de TARV entre os casos (n=17) e controles (n=68). Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.

Variáveis	Casos		Controles	
	Média±DP	Min-máx	Média±DP	Min-máx
Idade	61,4±9,3	46-74,6	49,9±10,8	21,1-72,3
Tempo de diagnóstico de HIV*	13,2±6,5	3,9-22,5	16,8±6,7	2,3-27,6
Tempo de uso de TARV (total)*	11,9±7,4	3,5-21,2	14,8±6,3	1,6-27,0
Tempo de uso de TARV (atual)*	3,6±2,9	0,1-11,7	4,1±3,0	0,5-12,3
Tempo de uso de TARV (anterior)*	8,3±5,3	0,8-17,0	9,8±7,4	0-22,4

*: em anos

O gráfico 4 demonstra a progressão da redução da TFG entre as três últimas estimativas de TFG por meio da equação CKD-EPI. A partir dos critérios pré-estabelecidos para a definição de DRC descrito neste estudo, verificamos uma prevalência de 6,5% (n=17) de PVHIV com DRC, definidos como casos, dos quais 3,5% (n=9), 1,5% (n=4) e 1,5% (n=4) correspondem aos estágios 3A, 3B e 4 respectivamente, não sendo registrados PVHIV em estágio 5- Doença Renal Crônica Terminal.

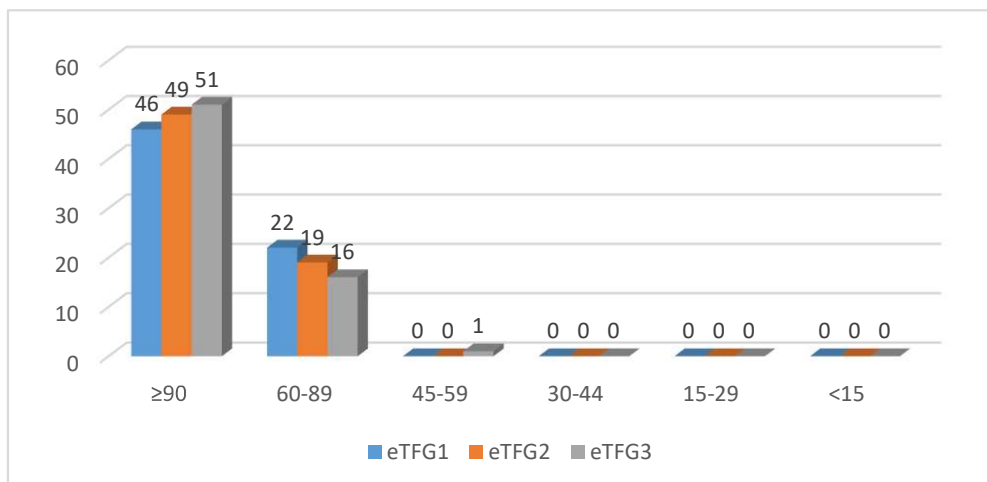
Gráfico 4 – Distribuição das três últimas estimativas de Taxa de Filtração Glomerular dos casos (n=17) Ribeirão Preto, SP, 2017-2019.



Fonte: produzido pelo próprio autor. Nota: eTFG1 corresponde a antepenúltima eTFG, eTFG2 corresponde a penúltima eTFG, eTFG3 corresponde a última eTFG.

O gráfico 5 mostra a distribuição das três últimas estimativas de Taxa de Filtração Glomerular dos controles (n=68) apresentando sua maioria com eTFG \geq 90 ml/min/1,73m² perfazendo da antepenúltima para a última eTFG de 67,6% (n=46) para 75% (n=51) e eTFG 89-60 ml/min/1,73m² decrescendo entre as últimas medidas de 32,3% (n=22) para 23,5% (n=16).

Gráfico 5- Distribuição das três últimas estimativas de Taxa de Filtração Glomerular dos controles (n=68) Ribeirão Preto, SP, 2017-2019.



Fonte: produzido pelo próprio autor. Nota: eTFG1 corresponde a antepenúltima eTFG, eTFG2 corresponde a penúltima eTFG, eTFG3 corresponde a última eTFG.

Em relação à distribuição de todos os casos e controles (Tabela 9), as variáveis escolhidas como fatores de risco foram: sexo, idade, HAS, DM, DCV, dislipidemia, tabagismo, história pessoal de litíase renal, história pessoal de ITU, tempo de diagnóstico de HIV, tempo de uso de TARV, último exame laboratorial de carga viral, uso anterior e atual de antirretrovirais nefrotóxicos. Para se analisar a possível associação entre estas variáveis e os casos, foram utilizadas as estatísticas: Qui- quadrado (X^2), valor de p, Odds Ration (OR) e seus respectivos Intervalos de Confiança (IC).

Dentre estas variáveis estudadas encontrou-se que idade, Hipertensão Arterial Sistêmica e uso pregresso de antirretrovirais nefrotóxicos foram os que apresentaram uma associação estatisticamente significativa para os testes assinalados.

A categoria idade abaixo de 40 anos, mostrou ser um fator protetor (OR: 0,122, IC 95%: 0,015-0,981, $p=0,022$), ou seja, pessoas vivendo com HIV com idade menor que 40 anos tem menor propensão de desenvolver Doença Renal Crônica em relação as PVHIV maiores que 40 anos.

Entre as histórias pessoais de doenças crônicas, as PVHIV que possui diagnóstico de HAS têm 5,8 vezes mais chance de desenvolver DRC (OR=5,8, IC 95%=1,84-18,42, $p=0,001$) do que as PVHIV que não são hipertensas.

Em relação à terapia antirretroviral, o uso de antirretrovirais nefrotóxicos em esquema terapêutico anterior apresentou uma associação positiva, ou seja, as PVHIV que fizeram uso de antirretrovirais nefrotóxicos no esquema terapêutico anterior tem 3,3 vezes mais chance de desenvolver DRC do que os que apenas tiveram um único esquema terapêutico (o atual) (OR=3,3, IC 95%=1,105-10,221, p=0,028).

As variáveis escolhidas como fatores de risco: uso atual de antirretrovirais nefrotóxicos e coinfeção para hepatite B e C também foram analisados estatisticamente através do teste exato de Fisher. Observou-se que todos os 17 casos faziam uso de um ou mais antirretrovirais nefrotóxicos (p=0,579), já em relação a coinfeção para hepatite B (p=1,0), e C (p=0,342), nenhum dos 17 casos possuíam alguma destas coinfeções.

Tabela 9- Análise dos fatores de risco entre os casos (n=17) e controles (n=68) em pessoas vivendo com HIV. Ribeirão Preto-SP, 2017-2019

FATOR DE RISCO		CASO	CON-TROLE	X ²	p	OR	IC (95%)
Sexo	Masculino	9	47	1,58	0,20	0,563	0,17-18,5
	Feminino	8	21				
Idade	<40 anos	1	23	5,240	0,022	0,122	0,015-0,981
	≥40 anos	16	45				
Tabagismo	Sim	4	19	0,187	0,666	0,761	0,22-2,632
	Não	13	47				
HEPATITE B	Sim	0	3	0,777	1,0†	0,793	0,71-0,885
	Não	17	65				
HEPATITE C	Sim	0	62	1,614	0,342†	0,785	0,699-0,881
	Não	17	6				
HP.Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	9	11	10,21	0,001	5,83	1,84-18,42
	Não	8	57				
HP. Diabetes Mellitus	Sim	3	4	2,49	0,115	3,429	0,68-17,06
	Não	14	64				
HP. Doença Cardiovascular	Sim	3	3	3,375	0,066	4,429	0,807-24,29
	Não	14	62				

“continua”

FATOR DE RISCO		CASO	CON-TROLE	χ^2	P	“conclusão”	
						OR	IC (95%)
Dislipidemia	Sim	15	54	0,53	0,463	0,613	0,157-2,403
	Não	2	13				
HP. Litíase renal	Sim	2	4	0,717	0,397	2,133	0,357-12,75
	Não	15	64				
HP. Infecção do Trato Urinário de Repetição	Sim	1	5	0,045	0,832	0,788	0,086-7,22
	Não	16	63				
Tempo de diagnóstico de HIV	<5 anos	5	19	0,015	0,904	1,075	0,333-3,462
	≥5 anos	12	49				
Tempo de uso de TARV	<5 anos	8	28	0,087	0,768	1,175	0,402-3,429
	≥5 anos	9	37				
Carga Viral¶	Indetectável	15	62	0,329	0,567	0,605	0,107-3,426
	Detectável	2	5				
Antirretovirais nefrotóxicos (atual)*	Sim	17	64	1,049	0,306†	0,790	0,706-0,884
	Não	0	4				
Antirretovirais nefrotóxicos (anterior)**	Sim	11	24	4,857	0,028	3,361	1,105-10,221
	Não	6	44				

Nota: HP (História Prévia). *uso de antirretrovirais em esquema terapêutico atual. **uso de antirretrovirais em esquema terapêutico anterior. ¶: último exame de Carga Viral. †: Teste Exato de Fisher.

Observou-se entre os casos que mesmo tendo ocorrido aumento do uso de antirretrovirais nefrotóxicos do esquema terapêutico anterior para o atual (64,7% para 100%), houve o aumento do uso de apenas um ARV nefrotóxico (11,7% para 82,3%) e redução do uso de dois ou mais (52,9% para 17,6%). Observou-se também uma maior frequência de ARV nefrotóxicos em ambos os esquemas terapêuticos entre os casos

(64,7%), enquanto nos controles houve uma maior frequência em esquema terapêutico atual (58,8%) (Tabela 10).

Tabela 10- Distribuição do uso dos antirretrovirais nefrotóxicos atual e anterior entre os casos (n=17) e controles (n=68). Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.

Antirretrovirais nefrotóxicos	Caso (n=17)		Controle (n=68)	
	n	%	n	%
Uso atual				
Nenhum	0	0	4	5,8
Um	14	82,3	36	52,9
Dois ou mais	03	17,6	28	41,1
Uso anterior				
Nenhum	6	35,2	44	64,7
Um	2	11,7	6	8,8
Dois ou mais	9	52,9	18	26,4
Uso anterior e atual				
Nenhum	0	0	1	1,4
Em ambos	11	64,7	24	35,2

*: uso atual de um ou mais de um antirretroviral nefrotóxico; **: uso anterior de um ou mais de um antirretroviral nefrotóxico.

Na tabela 11 pode-se analisar o nível de concordância entre os critérios de diagnósticos de DRC (diagnóstico médico em prontuário X diagnóstico por critério de no mínimo duas medidas de eTFG com intervalo de 3 meses ou mais de uma eTFG < 60 mL/min/1,73m², apresentando um coeficiente Kappa de 0,36.

Tabela 11- Concordância entre o diagnóstico DRC (diagnóstico médico em prontuário x diagnóstico por critério de mais de uma medida de TFG < 60 mL/min/1,73 m²). Ribeirão Preto-SP, 2017-2019.

Diagnóstico de DRC por critério de mais de uma medida de eTFG < 60 mL/min/1,73 m²				
		Com DRC	Sem DRC	TOTAL
Diagnóstico médico	Com DRC	6	5	11
	Sem DRC	11	236	247
TOTAL		17	241	258

Coeficiente Kappa=0,36. Nota: O tema abordado nesta tabela suscita uma série de reflexões sobre: formação de recursos humanos na área da saúde bem como capacidade de desempenho dos serviços de saúde (tais como variedade de serviços, continuidade, reconhecimento do problema, longitudinalidade, integralidade, etc). Mesmo fugindo dos objetivos deste trabalho, este ponto foi uma observação relevante a partir do encontrado no decorrer do estudo.

5.DISSCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A Doença Renal Crônica é considerada mundialmente um importante problema de saúde pública. Sua sintomatologia é, na maior parte dos casos, discreta, tardia e até inexistente. Isto é preocupante pelo fato de que o número de pessoas vivendo com HIV sem o possível diagnóstico de DRC é superior ao atualmente encontrado. Este fato acarreta um aumento da morbimortalidade nesta população em todo o mundo.

A discussão foi dividida em dois tópicos: o primeiro refere-se à caracterização da população do estudo e o segundo, à análise dos fatores de risco que estão associados a Doença Renal Crônica entre as PVHIV.

5.1 Caracterização das pessoas vivendo com HIV/aids, segundo variáveis sociodemográficas, comportamental, clínicas e laboratoriais.

A caracterização das PVHIV é de extrema relevância, ou seja, grande importância para que as condutas terapêuticas sejam direcionadas para as necessidades atuais que as mesmas estão enfrentando.

A partir da avaliação do perfil dessa amostra foi possível identificar uma maior prevalência no sexo masculino (64,7%) e idade acima de 40 anos (64,3%), sendo a faixa etária mais frequente a de 40-49 anos (27,1%). Perfis estes que foram encontrados em recentes estudos internacionais que avaliaram o risco de desenvolver doenças crônicas em pessoas vivendo com HIV (LAPADULA et al., 2016; KOOIJ et al., 2017; KOOP, 2017; LOPEZ et al., 2018; KELLY et al., 2018).

Outros pesquisadores validam esta caracterização da população encontrada, salientando as mudanças do perfil epidemiológico nos últimos anos com uma maior prevalência da faixa etária de 40-49 (KELLY et al., 2018; CRISTELLI et al., 2018; LOPEZ et al., 2018; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018; WOOLNOUGH et al., 2018).

A prematuridade da senescência nestes indivíduos deve-se ao elevado nível de inflamação crônica persistente com consequente dano celular e molecular, característico da presença do HIV no organismo (ROSSI et al., 2012). O que justifica o possível

aparecimento precoce de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento (KOPP, 2017).

Portanto, é relevante atentar quanto a antecipação do processo de envelhecimento desta população e a necessidade de ampliar o espectro das especialidades que são envolvidas no cuidado às PVHIV em uso de TARV, visto que doenças crônicas relacionadas ao avançar da idade estão cada vez mais frequentes entre estas pessoas mesmo com a supressão viral (ROSSI et al., 2012; DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013; KELLY et al., 2018).

Quanto a variável sexo, a maioria dos estudos levantados referentes aos indivíduos com HIV relataram uma alta prevalência entre os homens, corroborando com nossos achados (LAPADULA et al., 2016; KOOIJ et al., 2017 KOOP, 2017; LOPEZ et al., 2018; KELLY et al., 2018), contudo, recentemente, Ekrikpo et al. (2018b) e Cristelli et al. (2018) mostraram um predomínio de mulheres em seguimento nos serviços de atendimento especializado e que fazem uso de terapia antirretroviral.

O predomínio do sexo masculino entre as PVHIV é conhecido, entretanto há relatos das dificuldades no acesso aos serviços de HIV, principalmente entre homens que fazem sexo com homens (HSH) e homens acima de 40 anos. Isto evidencia que eles são mais tendenciosos a não adesão aos serviços de prevenção e testagem para o HIV além de, proporcionalmente, serem menos adeptos a busca de tratamento quando comparado às mulheres (UNAIDS, 2017c).

Em vista disso, essa variação de sexo dos que possuem diagnóstico e fazem uso de terapias antirretrovirais relatada em diversas localidades (LOPEZ et al., 2018; KELLY et al., 2018; EKRIKPO et al., 2018b; CRISTELLI et al., 2018), auxilia no entendimento da diminuição progressiva da razão entre os sexos masculino e feminino, mundialmente.

Com relação a cor de pele, houve predominância da cor branca (43%) seguido da parda (27,9%) e preta (6,6%), o que corrobora respectivamente com os dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde entre o período de 2007 a 2018 (BRASIL, 2018).

Ressalta-se também um alto percentual de informação ignorada quanto a cor de pele (22,5%). Esta caracterização, no Brasil, é fragilizada tanto pela ampla miscigenação de etnias quanto a falhas em registros, o que prejudica na fidelidade dos dados obtidos quanto a real configuração da população com HIV (BRASIL, 2018).

Quanto a escolaridade, um pouco mais da metade da população estudada teve seu registro (50,8%), dos quais, 34,9% constavam em até 8 anos de estudo, enquanto 49,2% dessa informação foi ignorada em prontuários.

A predominância da baixa escolaridade também é identificada pela Secretaria de Vigilância em Saúde em âmbito nacional. Além disso, é importante destacar o elevado índice destas informações ignoradas (25,6%), o que dificulta uma melhor avaliação relativa a esse item e, considerando a heterogeneidade cultural e socioeconômica do Brasil, pode haver generalização dos dados (BRASIL, 2018).

No que se refere à variável comportamental, a prevalência de tabagismo entre as PVHIV foi de 32,1%, o que caracteriza um elevado número de fumantes. Esta alta prevalência é também referida em estudos anteriores (WONG et al., 2017; PARK; ZUÑINGA, 2018; WEINBERG et al., 2017; LOPEZ et al., 2018) comprovando que mesmo com a redução do tabagismo no mundo, este hábito ainda é muito comum e prevalente entre as PVHIV.

Segundo Harrison et al. (2011), Salmen e Berrueta (2012) e Calvo et al. (2015) o uso do tabaco neste público contribui para a intensificação da toxicidade mitocondrial através de injúria oxidativa. Este elevado processo inflamatório tem um impacto negativo significativo nos sistemas cardiovascular (HARRISON et al., 2011) respiratório (KOSMIDER et al., 2011), cerebral, nervoso (MAZZONE et al., 2010) e renal (BRASIL, 2014). Portanto, este comportamento é considerado um fator de risco para doenças relacionadas a estes sistemas.

Logo, é de extrema relevância ter um cuidado especial para este fator de risco modificável e dessa forma direcionar esforços interprofissionais para a redução das consequências do uso do tabaco, bem como contribuir com ações para controle do tabagismo nesta população, principalmente entre mulheres que vivem com HIV, visto que, de acordo com Weinberger et al. (2017) e Park e Juñiga (2018), existe um alto índice de mulheres com HIV fumantes e que as mesmas dispõem de uma maior dificuldade de manter a abstinência ao fumo.

Neste estudo, identificou que os indivíduos apresentavam uma média de $10,4 \pm 7,2$ de tempo de diagnóstico em anos e $8,6 \pm 6,1$ de uso de TARV em anos. Considerando a ampla abordagem às PVHIV e aos avanços terapêuticos exponenciais, evidenciando uma maior sobrevida nestes indivíduos, similares achados são relatados em outros estudos, no qual retrataram uma média de tempo de diagnóstico de HIV acima de 10 anos (FORESTO

et al., 2017; UNSAL et al., 2017; CRISTELLI et al., 2018) e tempo de uso de antirretrovirais acima de 9 anos (ABRAHAM et al., 2015; GIANOTTI et al., 2016).

Portanto, o uso da terapia antirretroviral oportunamente favorece o fortalecimento do sistema imune e a redução da carga viral para níveis indetectáveis (NETO et al., 2011; MAY; INGLE, 2013; DECKERT et al., 2017; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018).

O efeito positivo da TARV é observado em uma coorte prospectiva realizada em 35 países europeus entre 2006 e 2014, no qual detectou um aumento de 43% para 59% de contagens de células TCD4⁺≥500 e 70% para 86% de carga viral indetectável (PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018). Essa representatividade da adesão a TARV é ainda maior em nosso estudo, com 93,8% de contagem de células TCD4⁺≥200 células/mL e 93% de pessoas com supressão viral.

Apesar dos benefícios causados pela sua adesão, é importante atentar que quanto maior o tempo de uso dos ARV, maior o risco de apresentar efeitos adversos, como alterações metabólicas de glicose e lipídios (JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017; KOOIJ et al., 2017), toxicidade hepática (ROSSI et al., 2017), cardíaca (NG et al., 2014) e renal (UNSAL et al., 2017; CUZIN et al., 2017; MILBURN; JONES; LEVY, 2017) e possuir Interação Drogas- Drogas (DDI) (SANTOS; SERCOLI; PADOIN, 2016). Ainda que exista efeitos adversos com grande frequência, o uso de esquemas terapêuticos não deve ser suspenso, visto que sua eficácia na vida destes indivíduos deve ser levada em consideração.

A exposição ao HIV e o uso cumulativo de antirretrovirais à longo prazo apresenta ativação e inflamação imunológica crônica persistentes causando exaustão imune crônica (ZICARI et al., 2019) e intensas alterações mitocondriais (FORTUNY et al., 2015) o que implica em uma maior susceptibilidade em desenvolver comorbidades não associadas à aids como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares (ZICARI et al., 2019) e doenças renais (UNSAL et al., 2017).

Os antecedentes familiares de DM, HAS, DRC e DCV são fatores relevantes considerada pela literatura para o reconhecimento do risco em que os sujeitos estão expostos (DADA et al., 2015; BOYD et al., 2017; COSTA et al., 2017). Visto que, o somatório da herança genética com a história pessoal intensifica e acelera o aparecimento de doenças crônicas (BOYD et al., 2017).

No presente estudo foi identificado uma prevalência dos antecedentes familiares de DM (6,2%), HAS (8,5%), DCV (3,5%) e DRC (0,8%). Equivalente aos nossos

achados, um estudo transversal realizado no Centro-Norte da Nigéria registrou uma prevalência de história familiar de 0,9%, 5,6% e 10,2% para DRC, DM e HAS, respectivamente (DADA et al., 2015). Já nos estudos de Boyd et al. (2017) e Costa et al. (2017) a prevalência de história familiar de DRC encontrada foi muito maior, 8,3% e 13%, respectivamente.

Vale ressaltar que existem poucos registros de antecedentes familiares nos estudos encontrados nesta temática. A negligência desse aspecto pode acarretar uma má avaliação dos reais riscos que as PVHIV possam estar enfrentando, visto que há evidências da importância de se avaliar a hereditariedade de comorbidades relacionados a doenças decorrente ao envelhecimento destas pessoas e, portanto, é considerado um ponto chave na condução de intervenções preventivas entre os usuários. (DADA et al., 2015; BOYD et al., 2017; COSTA et al., 2017).

O conjunto de fatores como carga hereditária, envelhecimento precoce, mal estilo de vida, infecção pelo HIV e uso prolongado de TARV interferem negativamente na saúde atual das PVHIV (HASSE et al., 2011). Estas circunstâncias conferem, a este público, uma maior predominância de DCV, HAS, DM e DLP, fatores de risco clássicos para DRC (ABRAHAM et al., 2015; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018; EKRIKPO et al., 2018b). Observamos em nossos resultados uma prevalência de história pessoal de HAS (21,3%), DM (7%), DLP (79,5%), DCV (6,2%), litíase renal (7,4%) e ITU de repetição (7%).

Com relação as comorbidades, a hipertensão é uma condição clínica multifatorial e frequentemente é um fator chave para desencadear distúrbios metabólicos, alterações estruturais e/ou funcionais de órgãos-alvo, como os rins (MARTIN-IGUACEL et al., 2016) além de ser um importante fator de risco para DRC (PECK et al., 2014).

A alta prevalência de PVHIV com HAS é exposta em diversos estudos apresentando uma variação de 45,7-60% (EKRIKPO et al., 2018a; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018; MIZUSHIMA et al., 2018; MUIRU et al., 2019). Prevalências menores também foram encontradas em outros estudos, 7,7% (LOPEZ et al., 2018), 12,2% (CRISTELLI et al., 2018) e 31% (ALVES et al., 2013), podendo estar associada a idade inferior a 50 anos.

Acredita-se que além dos fatores que predisõem a HAS (semelhante a população em geral), incluindo idade avançada, sexo masculino, cor negra, IMC mais alto, obesidade central, eventos cardiovasculares prévios, doença renal crônica, história

familiar de HAS, DCV, diabetes e dislipidemia (DE SOCIO et al., 2013), as PVHIV têm um papel adicional ao considerar o tempo de exposição ao HIV e ao uso cumulativo de ARV, o que predispõe a maiores distúrbios metabólicos e danos endoteliais (MARTIN-IGUACEL et al., 2016).

Quanto a prevalência de Diabetes Mellitus encontrada neste estudo, resultados semelhantes foram descritos por Lopez et al. (2018), Cristelli et al. (2018) e Pelchen-Matthews et al. (2018), no qual identificaram uma variação de 4,6-8,8%. Enquanto em um estudo observacional prospectivo, entre 11 coortes realizado na Europa, Argentina e Austrália, detectou uma prevalência de 23% de diabéticos entre PVHIV (BOYD et al., 2017).

Alguns pesquisadores apontam que PVHIV têm uma maior prevalência de DM quando comparado as que não são infectados pelo vírus ($p < 0,001$) (GARALDI et al., 2011; ZUNIGA et al., 2017). Este alto risco provavelmente se deve não só aos maus hábitos de vida, hábitos alimentares e hereditariedade, mas também aos danos mitocondriais ocasionados pela toxicidade de antirretrovirais, visto que os mesmos interferem na captação de glicose nas células e, conseqüentemente, aumento da resistência insulínica (ZUNIGA et al., 2017).

Em um estudo retrospectivo realizado ao longo de 15 anos, no qual avaliou a prevalência de várias comorbidades em PVHIV com e sem diabetes e sua associação entre a exposição a diferentes classes de antirretrovirais e o risco de diabetes, identificou que as PVHIV diabéticas foram mais prováveis a ter neuropatia, hipertensão, DRC, doença cardíaca isquêmica, hipercolesterolemia, doença cerebrovascular, entre outros. E entre as diferentes classes de antirretrovirais, os que foram expostos aos inibidores de protease tiveram um risco 2,9 vezes maior de desenvolver diabetes quando comparado com os que tiveram exposição a outras classes de drogas e um risco 2,5 vezes maior em comparação com pacientes sem tratamento prévio (MITRA et al., 2016).

Além disso, o elevado nível de inflamação sistêmica, decorrente da presença do HIV, interfere negativamente na resistência à insulina e influenciam diretamente na sensibilidade à insulina periférica, estimulando a produção de triglicerídeos e ácidos graxos livres no fígado (DADA et al., 2017).

A própria infecção pelo HIV e o uso de certos antirretrovirais exercem significantes alterações no metabolismo lipídico. Entre os esquemas terapêuticos, os que fazem uso da classe dos IP's geralmente induz anormalidades lipídicas e, portanto, está relacionada ao aumento do LDL-c, diminuição do HDL-c e/ou aumento do triglicerídeos,

logo, aumento do número de casos de dislipidemia (SOUZA et al., 2013; BERALDO et al., 2017).

As alterações lipídicas que configuram um quadro patogênico de dislipidemia é encontrada em 79,5% da população estudada. Esse elevado índice também foi relatado por vários pesquisadores (ABRAHAM et al., 2015; LEVY et al., 2017; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018; EKRIKPO et al., 2018b), os mesmos consideram a DLP um importante fator de risco modificável para o desencadeamento de DCV e consequentemente para DRC.

É importante notar que os fatores de risco convencionais para desenvolver DCV tem sido encontrado frequentemente em PVHIV, e dentre os que apresentavam este desfecho, detectou-se ser homens, dislipidêmicos, tabagistas, hipertensos e diabéticos. Apesar da relevância de analisar os eventos tradicionais para eventos cardiovasculares entre os indivíduos com HIV, avalia-se também os fatores relacionados ao HIV como inflamação crônica, disfunção imunológica, distúrbios de coagulação, doença renal, tratamento antirretroviral e uso indevido de drogas (NG et al., 2014).

Muitas dessas condições são inter-relacionadas e a presença de um desses fatores pode contribuir para o surgimento de outro. A HAS é um fator de risco para o desenvolvimento de DM, DCV e DRC (BALLOCCA et al., 2017), assim como a DM propicia um maior risco de surgimento de DRC e DCV (BOYD et al., 2017), além de que eventos cardiovasculares estão diretamente associados a doenças renais e vice-versa (JUEGA-MARIÑO et al., 2017). Frente ao exposto, a coexistência de comorbidades pode acarretar a uma maior gravidade da doença, piora do prognóstico e prematuridade da mortalidade (BOYD et al., 2017).

Considera-se pela Sociedade Brasileira de Infectologia que a maior susceptibilidade à infecção do trato urinário está no sexo feminino e em idosos. Em relação a condição de viver com HIV, por si só já é considerada um fator de risco para a ITU, principalmente quando há uma queda dos níveis dos linfócitos TCD4⁺, o que pressupõe deficiência na capacidade de resposta imune as bactérias (LOPES; TAVARES, 2005).

Quando há repetição do quadro, a ITU baixo (cistite) pode atingir partes mais altas do trato urinário e consequentemente as estruturas renais, ocasionando a pielonefrite. A lesão do tecido renal provocada pela infecção do trato urinário de repetição provoca destruição dos néfrons e por isso há uma reposição por matriz extracelular, ou seja, há formação de cicatriz renal (MURUGAPOOPATIA; MCCUSKER; GUPTA, 2019).

Em relação a presença de nefrolitíase descrita nesta pesquisa, o estudo realizado por Kuan- Yin e colaboradores (2015) encontrou uma prevalência de 8,2%. Os mesmos associaram o seu aparecimento a hiperlipidemia (AOR=3,97; IC95%=1,32-11,93) e exposição ao abacavir (ABC) (AOR=12,01; IC 95%=1,54-93,54). Outros pesquisadores encontraram uma associação entre litíase renal e o uso dos antirretrovirais ATV, RTV, ABC e lamivudina (3TC) além de ter mostrado ser um significativo fator de associação a DRC ($p=0,02$) (VAVASSORI et al., 2017).

Os ARV potencialmente nefrotóxicos e sua associação com a piora da função renal, por toxicidade tubular renal, obstrução por cristais ou nefrite intersticial, tem sido bastante analisado em vários estudos (MOCROFT et al., 2015; ACHHRA et al., 2016; KOOIJ et al., 2017; JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017; CUZIN et al., 2017; CRISTELLI et al., 2018).

Assim, complicações renais induzidas por TDF variam de disfunção renal tubular proximal a um fulminante Síndrome de Fanconi, no qual é caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular, fosfatúria, uricosúria, glicosúria normoglicêmica e acidose metabólica (WOODWARD et al., 2009; HALL et al., 2011).

Fatores associados a nefrotoxicidade também foram encontrados entre os inibidores de protease potenciados por ritonavir (IPs/r) como: (atazanavir, indinavir e lopinavir). Estudos mostram que o uso de LPV/r e ATV/r têm relação com o surgimento de litíase renal, nefrite intersticial, urolitíase, albuminúria e DRC, e IDV, cristalúria (ACHHRA et al., 2016; JOTWANI; ATTA; ESTRELLA, 2017; BRASIL, 2018c).

Além disso, diversos estudos relataram uma associação entre a exposição cumulativa TDF acrescido de IPs/r e o aumento do risco de DRC (MOCROFT et al., 2015; MILBURN; JONES; LEVY, 2017; KOOIJ et al., 2017; CUZIN et al., 2017).

Em uma coorte prospectiva realizado nos Estados Unidos com 10.841 PVHIV relatou uma associação entre cada ano de exposição de TDF e o aumento do risco de proteinúria (34%), rápido declínio da função renal (11%) e desenvolver DRC (33%) quando comparado aos não expostos (SCHERZER et al., 2012), concordando com Mocroft et al. (2015) que detectou um aumento na incidência de DRC em 5 anos de exposição ao TDF.

Conclusões provenientes do estudo de Mizushima et al. (2018) assumem a hipótese de que o TDF e LPV/r provocam primeiramente uma disfunção tubular e, posterior a deterioração, ocasiona uma disfunção renal. Portanto, DRC sem dano tubular é principalmente induzido por outros fatores de risco. Lapadula et al. (2016) afirma que

os danos tubulares renais são reversíveis, se houver retirada oportuna do TDF (nos primeiros 6 meses de uso).

Com isso, vale ressaltar que a prevalência de níveis de Beta-2 microglobulina (b2MG)- marcador inicial para disfunção renal, dano renal e DRC permaneceram mesmo depois da descontinuidade de TDF após 30 meses (LAPADULA et al., 2016). O que condiz com a explanação de Jose et al. (2014), no qual mostraram que os tratamentos com TDF mais duradouros tiveram maior associação com pequenas chances de recuperação da função renal.

Kooij et al. (2017) encontraram em seu estudo uma equivalente prevalência de disfunção renal e tubular em pacientes expostos ao TDF em terapia atual e prévia, o que justifica que uma interrupção tardia da droga nefrotóxica está associada a irreversibilidade da alteração na função renal.

Em nosso estudo foi possível observar que entre os antirretrovirais nefrotóxicos expostos em tratamento anterior e atual, houve um aumento de exposição do TDF, ATV e RTV, e uma descontinuação de IDV e LPV. Além de encontrar uma média de tempo de uso de TARV anterior de $7,2 \pm 6,4$ anos e atual de $3,05 \pm 3,3$ anos. O aumento do uso de antirretrovirais nefrotóxicos no esquema terapêutico atual sugere que as PVHIV estão constantemente expostos a drogas que interferem diretamente a função renal e que possivelmente seus danos serão irreversíveis, devido à perda oportuna da sua descontinuação.

A partir das últimas três medidas de creatinina séria dos sujeitos deste estudo, a eTFG foi estimada através da equação CKD-EPI. Os que estavam entre faixa de normalidade ($eTFG \geq 90$ ml/min/ $1,73m^2$) apresentaram uma prevalência de 61,2%. Notou-se também uma significativa prevalência de redução leve de eTFG ($89-60$ ml/min/ $1,73m^2$), no qual variou de 28,7% para 23,6% entre a antepenúltima e a última medida, apresentando uma diminuição de 5,1%.

Entre as $eTFG < 60$ ml/min/ $1,73m^2$ pudemos detectar uma variação (entre os três últimos resultados) de 8,9% para 7,9%. Esta variação pode ser entendida pela mudança de estágios na DRC, tanto para a progressão da doença quanto para a sua regressão, visto que houve redução do número de pessoas em estágio 3A e 3B, e aumento de número de casos em estágio 4.

É importante destacar que os estágios 1 e 2 de DRC não foram considerados, visto que seria preciso analisar a quantificação de proteinúria através da dosagem de albuminúria > 30 mg/24 horas ou RAC > 30 mg/g além de avaliar as estimativas das Taxas

de Filtração Glomerular (KDIGO, 2012). A ausência desta, inviabilizou considerar os estágios 1 e 2 de DRC.

Dados convergentes foram encontrados em um estudo realizado na Espanha com 4.337 PVHIV, no qual apresentaram uma prevalência de 25% de pessoas com função levemente reduzida (eTFG entre 60 e 89 mL/min/1,73 m²), esse desfecho foi relacionado a idade acima de 50 anos, sexo feminino, hipertensão basal, dislipidemia, supressão viral e exposição ao TDF ou RTV (CRISTELLI et al., 2018). Resultados semelhantes foram descritos por Calza et al. (2013), Deckert et al. (2017) e Kooij et al. (2017), que identificaram 22,5%, 22,7% e 37,1%, respectivamente. Sendo, portanto, encontrada a maioria em eTFG>90 mL/min/1,73 m².

Kooij et al. (2017) investigaram a diferença da progressão rápida da DRC em PVHIV e pessoas não infectadas pelo HIV e concluíram que as PVHIV em TARV tiveram maior declínio de TFG (5,8% versus 2,3%; p=0,008) e foram mais propensos a ao agravamento da albuminúria(11,6% versus 5,0%; p=0,001). Essa prevalência é também encontrada em outros estudos (PONGPIRUL et al., 2017; LOPEZ et al., 2018).

É importante destacar que foi identificada em todos os participantes do estudo uma correlação negativa moderada entre a idade e as três estimativas de TFG de todos os participantes ($r_1 = -0,549$, $r_2 = -0,590$ e $r_3 = -0,574$), o que corrobora com outro estudo brasileiro que encontrou também uma correlação negativa $r = -0,48$ além de apresentar uma associação significativa entre a avançar da idade e ter DRC ($p < 0,0001$) (BONOTTO et al., 2017).

Portanto, reconhecer a extensão e a natureza dos múltiplos fatores de risco modificáveis e/ou não modificáveis para a lesão renal, bem como estar atento aos biomarcadores de dano renal são capazes de influenciar na melhor tomada de decisão do profissional da saúde, intensificando em ações de terapias protetivas da função renal, identificação e interrupção de potenciais drogas nefrotóxicas, e por fim, permitir, precocemente, intervenções nos fatores de riscos modificáveis.

5.2 Análise dos fatores de risco associados a Doença Renal Crônica entre PVHIV.

A Doença Renal Crônica é mais prevalente entre as PVHIV do que na população geral (ANYABOLU et al., 2016; KOOIJ et al., 2017). A mesma possui uma baixa incidência, fato que, junto a necessidade de se investigar os potenciais fatores de risco, tornou-se um indicativo para a condução deste estudo utilizando metodologia caso-controle para detectar os principais preditores para a DRC em PVHIV.

Os achados deste estudo reforçam a importância de investigar os fatores de risco tradicionais para DRC, e os que estão intrinsecamente relacionados ao fato de viver com HIV e estar em tratamento com antirretrovirais potencialmente nefrotóxicos. Assim como outros que objetivaram identificar os fatores de risco para DRC em PVHIV em diferentes regiões, culturas e estruturas de acesso a serviços de saúde (JUEGA-MARIÑO et al., 2017; EKRIKPO et al., 2018a; MIZUSHIMA et al., 2018; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018).

A partir dos critérios pré- estabelecidos para a definição de DRC descrito neste estudo, verificamos uma prevalência de 6,5% (n=17), dos quais 3,5%, 1,5% e 1,5% correspondem aos estágios 3A, 3B e 4 respectivamente, não sendo registrados PVHIV em estágio 5- Doença Renal Crônica Terminal. Estes, portanto, caracterizaram os casos deste estudo. Prevalência semelhante é encontrada em uma coorte prospectiva que no decorrer do acompanhamento de 9 anos observou um aumento de 4,1 para 6,9% de DRC entre os indivíduos com HIV (PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018).

Uma grande variação de prevalências de DRC é encontrada em diferentes localidades, o que é justificável pela heterogeneidade populacional, regional e diferenças em critérios de diagnósticos. Entre os estudos que não avaliaram a presença de proteinúria, a variação compreendeu entre 3% (Texas), 3,3% (Brasil), 5% (Austrália), 5,4% (Londres) e 13,4% (África) (ALVES et al., 2013; COSTA et al., 2017; WOOLNOUGH et al., 2018; JOSE et al., 2018; EKRIKPO et al., 2018b).

Enquanto os que analisaram $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e presença de proteinúria em mais de uma medida, Lopez et al. (2018) evidenciaram uma presença global de 11,7% de DRC, sendo 7,6% diagnosticados apenas pelo critério de proteinúria. Assim como o representado nas coortes holandesa (18,3%) e vietnamita (8,3%) (KOOIJ et al., 2017;

MIZUSHIMA et al., 2018). Estes dados nos mostra uma alta prevalência da doença quando utilizado os dois critérios de diagnóstico.

Assim, ter idade menor que 40 anos mostrou ser um fator protetor para DRC (OR=0,122; IC95%=0,015-0,981; p=0,022), isto é, PVHIV jovens com idade menor que 40 anos tem menor propensão de desenvolver DRC em relação aos que têm idade >40 anos. Corroborando com outros pesquisadores ao apontar que com o aumento da idade, há uma maior predisposição a menores eTFG, a maior regressão da função renal e consequentemente desenvolver DRC (SANTIAGO et al., 2014; JUEGA-MARIÑO et al., 2017; KOOMAN, VAN DER SANDE e LEUNISSEN., 2017; KOPP et al., 2017; MOSO et al., 2017).

Dentre os fatores de risco não modificáveis para desenvolver DRC, a idade avançada é considerada um marcador independente de declínio da função renal por vários pesquisadores (JUEGA-MARIÑO et al., 2017; CRISTELLI et al., 2018; LOPEZ et al., 2018; EKRIKPO et al., 2018b; WOOLNOUGH et al., 2018). Assim, pôde-se observar neste estudo, uma média de idade de 61,4±9,3 anos dos que apresentaram mais de uma eTFG < 60 mL/min/1,73 m² (casos) e 49,9±10,8 anos, nos controles.

Entretanto, a característica de envelhecimento precoce entre as PVHIV faz com que adultos com meia idade em uso de TARV apresentem uma alta exposição inflamatória e, portanto, pode ocorrer o aparecimento prematuro de comorbidades crônicas, como a DRC (SANTIAGO et al., 2014; KOOMAN; VAN DER SANDE; LEUNISSEN, 2017). Esta afirmação está de acordo com os resultados encontrados em um estudo observacional, no período de 6 anos, onde revelou uma redução nas médias de idade de 49,4±12 anos para 46,4±11 anos, (p<0,0001) entre os que apresentaram DRC (MOSO et al., 2017).

Cristelli et al. (2018), descreveram um risco três vezes maior de redução da TFG (eTFG entre 60 e 89 mL/min/1,73 m²) entre as pessoas acima de 50 anos e, portanto, 1/4 da população foi identificada com comprometimento renal leve. O que predispõe da importância de analisar a presença de proteinúria para a possível detecção de DRC em estágio 2 entre as PVHIV que apresentam uma redução leve da função renal.

O envelhecimento é um fator de risco não modificável que precisa de uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde que fazem o acompanhamento das

PVHIV. É preciso considerar o fato de que existe um declínio fisiológico da TFG com o aumento da idade, como consequências de mudanças estruturais e funcionais dos rins que são aceleradas com a presença de comorbidades como hipertensão e diabetes (HOANG et al., 2003), e entre as PVHIV, a presença do HIV e da exposição cumulativa de antirretrovirais nefrotóxicos.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (2015), corrobora com este dado e acrescenta o fato de que nem sempre $eTFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ entre indivíduos com mais de 70 anos é indicativo de DRC. Vale frisar que, mesmo que a redução da eTFG seja parte do processo de envelhecimento fisiológico do ser humano, a idade constitui um preditor independente para a evolução de DRC (KIRSTAJN et al., 2011).

O estudo desenvolvido por Muiru et al. (2019) traz uma justificativa plausível e coerente para a intervenção da idade na função renal ao referir que o aumento da idade, possui uma associação com as alterações dos biomarcadores urinários, o que indica lesão nos néfrons, disfunção do túbulo proximal, lesão tubular, lesão da alça de Henler, lesão do tubulointerstitial, fibrose e aumento da albuminúria. Além de estar relacionado a falhas na regeneração da lesão do tecido renal e consequentemente levar a lenta progressão da DRC (JU et al., 2015).

Em relação as comorbidades identificadas no presente estudo, a HAS foi a única que apresentou uma forte associação com a DRC (OR=5,83; IC95%=1,84-18,42; $p=0,001$). Infere-se que PVHIV com diagnóstico de HAS têm 5,8 vezes mais chances de desenvolver DRC do que os que não têm.

Tanto a HAS quanto a função renal estão intrinsicamente relacionados, podendo a HAS ser a causa ou a consequência da DRC. A lesão renal ocasionada pela hipertensão maligna ou não maligna são de natureza microvascular, sendo a primeira caracterizada por proliferação miointimal ou nefrosclerose maligna e a segunda, nefrosclerose benigna (BORTOLLOTO, 2008). Tendo como mecanismo a sobrecarga salina e de volume, produção de vasoconstrictores (angiotensina II), diminuição de vasodilatadores (prostaglandinas) e alteração na função endotelial (ADAMCZAK et al., 2002).

Diversos estudos investigaram a prevalência de fatores de risco para DRC em PVHIV, sendo a HAS significativa e independentemente associada ao declínio da TFG (SANTIAGO et al., 2014; WONG et al., 2017; MOSO et al., 2017; CRISTELLI et al.,

2018). Juega Mariño et al. (2017) corroboraram com esta informação ao considerar que a ausência de hipertensão é um marcador independente de melhora da função renal ao longo do tempo (OR= 0,212; IC 95%= 0,061-0,733; $p<0,014$).

Além disso, segundo um estudo comparativo de duas coortes realizada em 2006 e 2014, indivíduos com HIV que apresentaram concomitantemente as comorbidades HAS, DM, DLP e DCV, detectou ter um risco duas vezes maior de desenvolver DRC (PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018). Outros estudos evidenciaram uma carga maior de hipertensão entre PVHIV quando comparados com a população geral (HASSE et al., 2011; VAN ZOEST et al., 2016; LEVY et al., 2017).

Segundo Cohen, Koop e Kimmel (2017), alterações glomerulares e vasculares ocasionadas pelo envelhecimento precoce das PVHIV, contribui para o surgimento de diabetes e hipertensão e conseqüentemente pode desencadear DRC proteinúrica (nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva e glomeruloesclerose segmentar e focal não colapsada).

Cabe salientar também que a associação entre hipertensão e maiores níveis de albuminúria (RAC>30mg/g) encontrada por Muiru et al. (2019), sugere ser a causa dos danos glomerulares endoteliais encontrados em sua população.

Outros estudos retrataram que as PVHIV diagnosticadas com DRCT estavam mais propensas a ter diabetes e hipertensão, assim como, os indivíduos não infectados com HIV (NADKARNI; KONSTANTINIDIS; WYATT, 2014; ABRAHAM et al., 2015), entretanto, uma coorte alemã detectou que DRCT é mais prevalente entre as PVHIV (BICKEL et al., 2013).

Apesar de, no presente estudo, o fato de ter DM, DCV e DLP não serem associados ao desfecho, outros estudos apontam que ter estas comorbidades é considerado um significativo fator de risco para o declínio da função renal e conseqüentemente DRC (SANTIAGO et al., 2014; PONGPIRUL et al., 2017; JUEGA-MARIÑO et al., 2017; PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018).

Outra variável que mostrou uma associação significativa foi o uso pregresso de antirretrovirais nefrotóxicos, no qual, os que fizeram uso dos mesmos têm 3,3 vezes mais chances de desenvolver DRC do que os que não fizeram uso (OR= 3,361; IC95%=1,105-10,221; $p=0,028$). Este fato pode ser explicado pelo maior tempo de exposição a esses

ARV específicos em TARV anterior comparado com o atual, visto que o tempo médio do uso de esquema terapêutico pregresso encontrado entre os participantes do estudo foi de $8,3 \pm 5,3$ anos para os casos e $9,8 \pm 7,4$ anos para os controles enquanto que no TARV atual foram de $3,6 \pm 2,9$ anos para os casos e $4,1 \pm 3,0$ anos para os controles.

Em virtude da nefrotoxicidade do TDF reconhecida pela literatura, o Ministério da Saúde recomenda a descontinuação desta droga e substituição por outro ARV, se ao utilizar esta droga houver declínio de 1/4 da TFG basal ou ter mais de uma estimativa de $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (BRASIL, 2018a). Por isso, a falta da descontinuação de ARVs nefrotóxicos em tempo oportuno (6 meses de exposição com comprometimento da função renal), pode ser a justificativa da associação com o uso de antirretrovirais nefrotóxicos em esquema terapêutico anterior encontrada em nosso estudo.

Segundo o estudo de Lapadula et al. (2016), a descontinuação do TDF no esquema terapêutico em tempo oportuno, é uma maneira conveniente de prevenção de danos provocados pela droga. Uma vez que, se a descontinuação do medicamento for retardada, danos transitórios em estruturas renais podem se tornar permanente. Este achado corrobora com outros estudos (JOSE et al., 2014; MIZUSHIMA et al., 2018).

A propósito, resultados encontrados em um estudo observacional com vietnamitas mostraram que o LPV/r, assim como o TDF estão fortemente associadas a dano tubular (DT) e DRC. A toxicidade renal do LPV/r é intensificada quando coadministrado com TDF (MIZUSHIMA et al., 2018). Este dado é importante, visto que, recomenda-se pelas diretrizes da OMS, a combinação de LPV/r e TDF/ Entricitabina (FTC) como regime de segunda linha, o uso de LPV/r como regime de resgate e como alternativa de substituição do Darunavir potenciado por Ritonavir (DRV/r), quando há efeito adverso de nefrolitíase (BRASIL, 2018a).

Mocroft et al. (2015) em sua coorte, revelou pela primeira vez que, as PVHIV que possuíam $TFG > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e iniciaram a terapia antirretroviral com TDF, ATV/r e LPV/r e DRV apresentaram uma associação a uma baixa incidência, porém significativa e crescente de DRC. A exposição cumulativa desses antirretrovirais mostraram uma progressão nos índices de comprometimento renal durante os primeiros 5 anos de seguimento.

Entre os participantes incluídos na pesquisa, 17 indivíduos foram identificados com mais de uma medida de TFG < 60 mL/min/1,73 m², e portanto foram categorizados em estágios de DRC. Todavia, apesar de não ter sido objetivo inicial da pesquisa, identificou-se nos prontuários, 11 pessoas com diagnóstico médico de DRC. Destes, dois estavam associados ao HIV, quatro à HAS, dois à DM, um ao TDF e dois não revelaram qual fator de risco estava relacionado. Portanto, apenas 35,3% (n=6) dos 17 casos coincidiram com o diagnóstico médico. Apresentando uma concordância categorizada como “razoável” entre os diagnósticos, coeficiente Kappa de 0,36 (LANDIS; KOCH, 1977).

Para esta concordância encontrada é válido pelo menos uma breve reflexão sobre: Quais critérios foram utilizados para o diagnóstico de DRC? Será que as documentações dos exames de proteinúria e creatinina foram devidamente valorizadas? Quantos possíveis casos não foram diagnosticados oportunamente, logo, impossibilitaram uma detecção precoce com o intuito de redução de danos?

Esta discrepância entre os diagnósticos poderia ser ainda maior se a dosagem de albuminúria fosse considerada. Vale ressaltar que a falta desta informação em prontuários em datas concomitantes com os outros exames laboratoriais, impossibilitou uma análise mais detalhada deste marcador sensível de lesão renal. Portanto, deduz-se que o número de PVHIV com DRC possivelmente seja superior ao atualmente detectado, e conseqüentemente, muitos estão, ainda, sem o diagnóstico e, portanto, sem tratamento adequado.

A DRC é uma condição muitas vezes assintomática e por isso seu prognóstico permanece ruim. O diagnóstico precoce é a melhor intervenção para a redução de danos, sendo o acompanhamento de pesquisa de proteinúria uma importante medida de prevenção secundária e sua negatificação, uma meta de tratamento (KIRSTAJN, 2010)

Atentar a existência de doenças sistêmicas e/ou os fatores de risco modificáveis que tem uma relação estreita com acometimento renal, permite um intenso e focado cuidado no controle de progressão da doença e acompanhamento de sua possível evolução, além do oportuno encaminhamento para serviços de referência. Portanto é necessário ter conhecimento dos estágios de DRC e intervir assertivamente quanto aos tratamentos específicos.

Deste modo, seria aconselhável ter atualizações frequentes sobre as mudanças de perfil dos PVHIV, principalmente os de suas regiões, capacitações de abordagens coerentes e uma sensibilização dos profissionais de saúde, incentivando uma atenção interdisciplinar e um atendimento integral que influencia nas tomadas de decisões.

O Ministério da Saúde preconiza que os recursos diagnósticos para identificar DRC são TFG, EAS e exame de imagem, sendo o EAS feito em todas as pessoas sob o risco de DRC. Nos pacientes com HAS e DM com ausência de proteinúria em EAS, realizar a pesquisa de proteinúria por RAC (BRASIL, 2018a).

É importante destacar que apenas a proteinúria em EAS não assegura o poder do diagnóstico de DRC, contudo é um indicativo qualitativo de sua presença e necessita uma investigação com avaliação quantitativa de proteinúria de 24 horas ou RAC > 30 mg/g persistente por mais de 3 meses para confirmar lesão renal, este sim é o exame de proteinúria mais sensível e aplicável, considerada padrão ouro para a detecção precoce de DRC (KIRSZTAJN, 2010; KIRSZTAJN et al., 2011).

Apesar de haver rigor metodológico desde a elaboração do modelo do estudo até à análise dos dados, algumas limitações devem ser assinaladas em decorrência da natureza retrospectivo do estudo. Os dados da pesquisa foram coletados nos prontuários, e por isso não se encontrou o registro de algumas variáveis, o que prejudicou traçar mais fidedignamente o perfil das PVHIV em acompanhamento no SAE de Ribeirão Preto.

Portanto, a acuidade dos dados referidos é passível de crítica, no entanto possibilitam mostrar as evidências procuradas. Deve-se assinalar, contudo que a comparabilidade na obtenção dos dados foi adequada, pois as fontes de informações para os casos e controles foram as mesmas bem como, uma única pessoa teve a incumbência de colher tais dados.

Outra limitação do estudo diz respeito a indisponibilidade de mais de um resultado de exames de proteinúria de 24 horas ou Relação Albuminúria/Creatininúria (RAC). Em vista disso, a definição para DRC dependeu apenas da eTFG e, portanto, considerou-se os estágios de DRC, 3A, 3B, 4 e 5, e possivelmente subestimando a taxa de prevalência encontrada. Logo, a identificação de estágios 1 e 2 de DRC ficaram prejudicados ao passo que apenas a presença de albuminúria ≥ 30 mg por 24 horas ou RAC > 30 mg/g em mais de uma medida a mais de 3 meses caracteriza tais classificações.

Tais limitações não impossibilitaram, contudo que a pesquisa fosse realizada, visto que outros estudos internacionais também apontaram esta dificuldade com acesso aos exames de proteinúria e, portanto, utilizaram a mesma definição adotada neste estudo (ALVES et al., 2013; WOOLNOGH et al., 2018; EKRIKPO et al., 2018b).

Não foi encontrada na literatura nacional uma metodologia caso-controle nesta temática, logo nosso estudo é o primeiro que abordou este delineamento. Já na literatura internacional observou uma alta concentração de estudos de coortes prospectivos, retrospectivos e observacionais transversais, e foi encontrado apenas um estudo caso-controle europeu (DI BIAGIO et al., 2011), o que mostra a relevância deste estudo.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Através do presente estudo, foi possível traçar o perfil das PVHIV, identificar fatores relacionados a desenvolver DRC, além de identificar os fatores risco que tiveram associação estatisticamente significativa para DRC nesta população.

Identificou-se um predomínio do sexo masculino, com o maior número de pessoas acima de 40 anos, de cor branca, baixa escolaridade, sendo 32,6% tabagistas. Entre os antecedentes familiares identificados, hipertensão e diabetes foram mais prevalentes, enquanto que DCV e DRC, menos prevalentes. Já as doenças crônicas presentes nas PVHIV incluídas no estudo, foram observadas prevalência de dislipidêmicos (79,5%), hipertensos (21,3%), diabéticos (7%) e DCV (6,2%).

O tempo médio de diagnóstico de HIV e de uso de TARV compreendeu um total em anos de $10,4 \pm 7,2$ e $8,6 \pm 6,1$, respectivamente. Em relação ao uso pregresso e atual de antirretrovirais nefrotóxicos em esquema terapêutico, observou um aumento do uso de TDF, ATV e RTV enquanto houve redução do uso de IDV e LPV.

Foram identificados 17 casos (6,5%) que se enquadraram no conceito utilizado para DRC. As seguintes variáveis: idade, HAS e antirretrovirais nefrotóxicos em esquema terapêutico anterior apresentaram uma associação estatisticamente significativa com DRC neste estudo.

Neste estudo pôde-se vivenciar obstáculos quanto a obtenção do exames de proteinúria de 24 horas ou RAC, pois nem sempre os exames estavam disponíveis nos prontuários ou quando disponível não tinha um sequenciamento periódico adequado para a análise de disfunção renal como regido pelos critérios pré-estabelecidos pelos KDIGO e SBN. O que implicou que estágios iniciais da doença (estágio 1 e 2) não tenham sido contemplados. Para tanto é crucial atentar tanto a importância desses exames quanto uma maior frequência da realização destes entre as PVHIV, visto o alto risco de alteração na função renal entre estes pacientes e do caráter silencioso da doença. Dessa forma, a detecção precoce evita que danos irreversíveis sejam acontecidos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo contribuiu para investigar os fatores de risco para DRC, ligado as características individuais, comportamentais, hereditários, viver com HIV e uso cumulativo de antirretrovirais nefrotóxicos. Portanto, são válidas algumas reflexões sobre o desenvolvimento da doença e como esta condição reflete na qualidade de vida destas pessoas.

A partir do reconhecimento de que há um maior risco de DRC entre as PVHIV, é importante que políticas públicas estejam focadas no desenvolvimento de propostas de intervenções e estratégias de abordagens às PVHIV que apresentem um ou mais fatores de risco modificáveis e/ou não modificáveis para DRC, com o objetivo de monitorar e avaliar a função renal, de maneira que possa agir precocemente nestas situações, ressaltando a importância da participação ativa dos profissionais de saúde frente as dificuldades encontradas.

Ter um trabalho articulado entre instituição e equipe multiprofissional da saúde seria fundamental para que houvesse o entendimento dos desafios enfrentados em cada SAE. Portanto, seria necessário investir em capacitações, atualizações e educação permanente em saúde entre os profissionais dos serviços tendo como objetivo obter sujeitos críticos e dispostos a transformar as realidades através de tomadas de decisões baseados em evidências científicas e não “empíricas” possibilitando mudanças em práticas profissionais.

O foco em cuidado humanizado, individual e integral por toda a equipe de saúde que assiste a estes indivíduos seria essencial para um raciocínio clínico mais seguro e ter um acesso oportuno a serviços de referência. Por isso, ações compartilhadas por uma equipe interdisciplinar e uma efetiva comunicação entre os envolvidos seria essencial para aumentar a resolubilidade do cuidado.

Diante dos altos custos de serviços de saúde na assistência a pessoas com doenças renais e da significativa prevalência de DRC em PVHIV, seria crucial que existisse uma gestão comprometida com a prevenção precoce, controle oportuno e tratamento adequado da doença, visto que a DRC é uma condição silenciosa e precisa atentar aos sinais de danos renais precocemente, através de uma frequente monitorização da função renal.

O enfermeiro, como integrante de uma equipe de saúde, é um profissional que articula, coordena e conduz intervenções de cuidado, através de metas e consequentemente obtenção de resultados satisfatórios. Seu papel é fundamental para a identificação dos fatores de risco e resolução de problemas.

Além disso a equipe de enfermagem deve desempenhar ações de educação em saúde de prevenção, detecção precoce e manejo da DRC com o objetivo de mudança de comportamentos e hábitos de vida e com isso proporcionar o protagonismo do cuidado às PVHIV a partir do conhecimento dos riscos às doenças crônicas que os mesmos estão expostos, sendo a DRC uma importante comorbidade que pode acometer estes indivíduos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABRAHAN, A.G. et al. Kidney Dysfunction and Markers of Inflammation in the Multicenter AIDS Cohort Study. **JID**, Washington, v.212, s/n, p.1100-10, 2015.
- ACHHRA, A.C. et al. Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. **Curr HIV/AIDS Rep.**, Austrália, v.13, n.3, p.149-57, 2016.
- ADAMCZAK, M.; ZEIER, M.; DIKOW, R.; RITZ, E. Kidney and hypertension. **Kidney Int Suppl.**, Alemanha, v.80, s/n, p.62-7, 2002.
- ADIH, W.K.; SELIK, R.M.; XIAOHONG, H. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1996–2006. **J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)**., Atlanta, v.10, n.1, p.5-11, 2011.
- AIDS. **ECOS DE AMSTERDÃ**, 2018. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/ecos-de-amsterda-aids-2018>> Acesso em: 05 de dezembro de 2018.
- ALENCAR, T. M. D.; NEMES, M. I. D.; VELLOSO, M. A. Transformações da “aids aguda” para “aids crônica”: percepção corporal e intervenções cirúrgicas entre pessoas vivendo com HIV e aids. **Cienc. Saúde colet.**, São Paulo, v.13, n.6, p.1841-9, 2008.
- ALEXANDRE, C.S.; WORONIK, V. Doenças renais associadas ao HIV. **Artmed Editora Ltda**, São Paulo, v.16, s/n, p.243-48, 2013.
- ALVES, T.P. et al. Chronic kidney disease at presentation is not an independent risk factor for AIDS-defining events or death in HIV-infected persons. **Clinical Nephrology**, USA, v.79, n.2, p.93-100, 2013.
- ANDO, M.; YANAGISAWA, N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. **World J Nephrol.**, Japão, v.4, n.3, p.388-95, 2015.
- ANYABOLU, E.N. et al. Prevalence and predictors of chronic kidney disease in newly diagnosed human immunodeficiency virus patients in Owerri, Nigeria. **Indian Journal of Nephrology**, Nigéria, v.26, n.1, p.10-5, 2016.
- BALLOCCA, F. et al. Cardiovascular disease in patients with HIVcardiovascular disease in HIV. **Trends in Cardiovascular Medicine**, Turin, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.005>>. Acesso em: 28 dez. 2018.
- BERALDO, R.A. et al. Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v.20, n.3, p.526-536, 2017.

BICKEL, M. et al. End-stage renal disease and dialysis in HIV-positive patients: observations from a long-term cohort study with a follow-up of 22 years. **HIV Med**, Frankfurt, v.14, s/n, p.127-35, 2013.

BONOTTO, E. H. et al. Prevalência de Doença Renal Crônica em pacientes HIV- positivo acompanhados no HC- UFPR. **Revista Médica de UFPR**, Paraná, v.4, n.4, p.167-72, 2016.

BORSA, M. et al. HIV infection and antiretroviral therapy lead to unfolded protein response activation. **Virology Journal**, London, v.12, s/n, p.77-87, 2015.

BORTOLLOTO, L.A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Rev Bras Hipertens.**, São Paulo, v.15, n.3, p.152-5, 2008.

BOYD, M.A. et al. Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIVpositive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study. **PLoS Med**, USA, v.14, n.11, p.e1002424, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. BRASIL. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica- DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf>. Acesso em: 20 de junho de 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. **O manejo da infecção pelo HIV na atenção básica: manual para profissionais médicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/58663/manejo_da_infeccao_manual_para_medicos_pdf_17112.pdf>. Acesso em: 25 de junho de 2017.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. 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: 28 de fevereiro de 2019.

_____. Ministério da Saúde- Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Painel de indicadores epidemiológicos**. 2018b. Disponível em:< <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/painel-de-indicadores-epidemiologicos>> Acesso em: 27 de fevereiro de 2019.

_____. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico HIV AIDS 2018**. Brasília: Ministério da Saúde, v.49, n.53, 2018c. Disponível em: file:///C:/Users/enfpr/Downloads/boletim_hiv_aids2018.pdf. Acesso em: 14 de janeiro de 2019.

- BREWSTER, U.C.; PERAZELLA, M.A. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. **Am J Kidney Dis**, New Haven, v.44, s/n, p.81-4, 2004.
- CALVO, M.; LAGUNO, M.; MARTÍNEZ, M.; MARTÍNEZ, E. Effects of tobacco smoking on HIV- infected individuals. **AIDS Rev**, Barcelona, v.17, s/n, p.47-55, 2015.
- CALZA, L. Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. **Clinical and Experimental Nephrology**, Itália, v.18, n.1, p. 104-12, 2013.
- CALZA, L. et al. Rosuvastatin and atorvastatin preserve renal function in HIV-1-infected patients with chronic kidney disease and hyperlipidaemia. **HIV Clinical Trials**, Itália, v.19, n.3, p.120-8, 2018.
- COHEN, S.D.; KOPP, J.B.; KIMMEL, P.L. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. **N Engl J Med**, Inglaterra, v.377, s/n, p.2363-74, 2017.
- COSTA, E.S. et al. Avaliação da função renal de pacientes com vírus da imunodeficiência humana. **RENE**, Ceará, v.18, n.2, p.220-6, 2017.
- CRISTELLI, M.P. et al. Prevalence and risk factors of mild chronic renal failure in HIV-infected patients: influence of female gender and antiretroviral therapy. **Braz J Infect Dis**, Espanha, v.22, n.3, p.193-201, 2018.
- CUZIN, L. et al. Antiretroviral therapy as a risk factor for chronic kidney disease: Results from traditional regression modeling and causal approach in a large observational study. **PLoS ONE**, Itália, v.12, n.12, p.e0187517, 2017.
- DADA, S.A. et al. A prevalência de doença renal crônica em pacientes recentemente diagnosticados com o vírus da imunodeficiência humana em Ilorin, Nigéria. **J Bras Nefrol**, Nigéria, v.37, n.2, p.177-84, 2015.
- DADA, A. O. et al. Prevalence of insulin resistance among patients attending the HIV clinic in a Nigerian tertiary hospital. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.012>. Acesso em: 12 de março de 2019.
- DE SOCIO, G.V. et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension in HIV-Infected Patients: The HIV-HY Study. **American Journal of Hypertension**. v.27, s/n, p.222-8, 2013.
- DECKERT, A. et al. Assessment of renal function in routine care of people living with HIV on ART in a resource-limited setting in urban Zambia. **PLoS ONE**, Zambia, v.12, n.9, p.e0184766, 2017.
- DEEKS, S.G.; LEWIN, S.R.; HAVLIR, D. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. **Lancet**, São Francisco, v.382, n. 9903, p.1525–33, 2013.

DIANA, N.E.; NAICKER, S. Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. **Int J Nephrol Renovasc Dis**, África do Sul, v.16, n.9, p.223-34, 2016.

DI BIAGIO, A. et al. Fatores de risco para doença renal crônica em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana: estudo de caso-controle europeu. **Clin Nephrol**, Itália, v.75, n.6, p.518-23, 2011.

EKRIKPO, U.E. et al. Chronic kidney disease in the global adult HIVinfected population: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, Nigéria, v.13, n.4, e0195443, 2018a.

EKRIKPO, U.E. et al. Prevalence and correlates of chronic kidney disease (CKD) among ART-naive HIV patients in the Niger-Delta region of Nigeria. **Medicine**, Nigéria, v.97, n.16, p.e0380, 2018b.

ESTRELLA, M. et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. **Clin Infect Dis**, Baltimore, v.43, s/n, p.377-80, 2006.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.109, n.2, p.1-76, 2017.

FORESTO, J.S. et al. Adesão à terapêutica antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/aids em um município do interior paulista. **Rev Gaúcha Enferm**, São Paulo, v.38, n.1, p.e63158, 2017.

FORTUNY, C. et al. Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-infected Children and Adolescents. **Pediatr Infect Dis J**, Barcelona, v.34, s/n, p.36–43, 2015.

FRIEDL, D.B. et al. Evolução da função renal de pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v.22, n.spe1, p.531-534, 2009.

GARALDI, G. et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **Clin Infect Dis.**, Itália, v.53, n.11, p.1120-6, 2011.

GIANOTTI, N. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Trajectories in HIV-Infected Subjects Treated With Different Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors and Tenofovir Disoproxil Fumarate or Abacavir. **Medicine**, Baltimore, v.95, n.22. p.e3780, 2016.

GROSS, A.M. et al. Methylome- wide analysis of chronic HIVinfection reveals five-year increase in biological age and epigenetic targeting of HLA. **J. Molecular Cell**, Cambridge, v.62, s/n, p.157- 68, 2016.

HALL, A.M. et al. Tenofovir associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. **Am J Kidney Dis**, Londres, v.57, n.5, p.773-80, 2011.

HARRISON, C.M.; POMPILIUS, M.; PINKERTON, K.E.; BALLINGER, S.W. Mitochondrial oxidative stress significantly influences atherogenic risk and cytokine-induced oxidant production. **Environ Health Perspect.**, USA, v.119, n.5, p.676-81, 2011.

HASSE, B. et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. **Clin Infect Dis.**, Zurich, v.53, n.11, p.1130-9, 2011.

HOANG K. et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. **Kidney Int**, California, v.64, n.4, p.1417-24, 2003.

JOSE, S. et al. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. **J Infect Dis**, Londres, v.210, n.3, p.363-73, 2014.

JOSE, S et al. Chronic Kidney Disease Risk in African and Caribbean Populations With HIV. **J Infect Dis**, África. v.218, n.11, p.1767-72, 2018.

JOTWANI, V.; ATTA, M.G.; ESTRELLA, M.M. Kidney disease in HIV: Moving beyond HIV-associated nephropathy. **J Am Soc Nephrol.**, São Francisco, v.28, n.11, p.3142-54, 2017.

JU, W. et al. Tissue transcriptome driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. **Sci Transl Med.**, Michigan, v.7, n.316, p.193, 2015.

JUEGA-MARIÑO, J. et al. Prevalence, evolution, and related risk factors of kidney disease among Spanish HIV-infected individuals. **Medicine**, Barcelona, v.96, n.37, 2017.

KAMARA, D. et al. Development of a definition for Rapid Progression (RP) of renal function in HIV- positive persons: the D.A.D study. **BMC Nephrology**, Londres, v.15, s/n, p.51, 2014.

KARRAS A. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. **Clin Infect Dis**, França, v.36, n.8, p.1070-3, 2003.

KELLY, S.G. et al. Frailty is an independent risk factor for mortality, cardiovascular disease, bone disease and diabetes among aging adults with HIV. **Clin Infect Dis**, USA, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciy1101>>. Acesso em 03 jan. 2019.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO-Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int.**, v.3, s/n, p.1-150, 2013

KIMMEL, P.L.; BARISONI, L.; KOPP, J.B. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. **Ann Intern Med**, Washington, v.139, n.3, p.214-26, 2003.

KIRSZTAJN, G.M. Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem. **J. Bras. Patol. Med Lab**, São Paulo, v.46, n.3, 2010.

KIRSZTAJN, G.M. et al. **Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico**. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2011. Disponível em: <http://www.sausedireta.com.br/docsupload/1331156560doenca_renal_cronica_pre_terapia_renal_substitutiva_diagnostico.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2018.

KOOIJ, K.W. et al. Higher Prevalence and Faster Progression of Chronic Kidney Disease in Human Immunodeficiency Virus– Infected Middle-Aged Individuals Compared With Human Immunodeficiency Virus–Uninfected Controls. **JID**, Amsterdã, v.216, n.6, p.622-3, 2017.

KOOMAN, J.P.; VAN DER SANDE, F.M.; LEUNISSEN, K.M. Kidney disease and aging: A reciprocal relation. **Exp. Gerontol**, Netherlands, v.87, s/n, p.156-9, 2017.

KOPP, J.B. Chronic Kidney Disease in the Aging Human Immunodeficiency Virus–Infected Population. **The Journal of Infectious Diseases**, Bethesda, v.216, s/n, p.619-21, 2017.

KOSMIDER, B.; MESSIER, E.M.; CHU, H.W.; MASON, R.J. Human alveolar epithelial cell injury induced by cigarette smoke. **PLoS One**, USA, v.6, n.12, p.e26059, 2011.

KUAN-YIN, L. et al. Colelitíase e Nefrolitíase em Pacientes HIV-positivos na Era da Terapia Combinada Antirretroviral. **PLoS One**, v.10, n.9, p.e0137660, 2015.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **International Biometric Society**, v. 33, n.1, p.159-74, 1977.

LAPADULA, G. et al. Risk of Chronic Kidney Disease among Patients Developing Mild Renal Impairment during Tenofovir-Containing Antiretroviral Treatment. **PLoS ONE**, Itália, v.11, n.9, p.e0162320, 2016.

LEVEY, A.S. et al. A new Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med.**, USA, v.150, s/n, p.604-12, 2009.

LEVY, M.E. et al. High Burden of Metabolic Comorbidities in a Citywide Cohort of HIV Outpatients: Evolving Health Care Needs of People Aging with HIV in Washington, DC. **HIV Med**, USA, v.18, n.10, p.724-35, 2017.

LOPES, H. V.; TAVARES, W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.51, n.6, p.306-308, 2005.

LOPEZ, E.D. et al. Fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à doença renal crônica em pacientes mexicanos infectados pelo HIV. **Braz. J. Nephrol**, São Paulo, 2018. Disponível em: <<http://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0024>>. Acesso em: 05 jan. 2019.

MAGACHO, E.J.C. et al. Nomograma para a Estimação da Taxa de Filtração Glomerular baseado na Fórmula CKD-EPI. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v.34, s/n, p.313-5, 2012.

MAY, M. T; INGLE, S. M. Life expectancy of HIV-positive adults: a review. **Sex Health**, Bristol, v.8, n.4, p.526-33, 2013.

MARTIN-IGUACEL, R.; NEGREDO, E.; PECK, R.; FRIIS-MØLLER, N. Hypertension is a key feature of the metabolic syndrome in subjects aging with HIV. **Curr Hypertens Rep.**, Odense, v.18, n.6, p.46, 2016.

MAZZONE, P. et al. Pathophysiological Impact of Cigarette Smoke Exposure on the Cerebrovascular System with a Focus on the Blood-brain Barrier: Expanding the Awareness of Smoking Toxicity in an Underappreciated Area. **Int J Environ Res Public Health**, USA, v.7, n.12, p.4111-26, 2010.

MIETTINEN, O. S. Estimability and estimation in case-referent studies. **American Journal of Epidemiology**, USA, v.103, s/n, p.225-35, 1976.

MILBURN, J., JONES, R., LEVY, J.B.L. Renal effects of novel antiretroviral drugs. **Nephrol Dial Transplant**, Londres, v.32, n.3, p.434-9, 2017.

MITRA, S. et al. Diabetes, mortality, and the burden of comorbidities in people living with HIV (PLHIV), and the effect of exposure to protease inhibitors: a single-center study in the Midwestern united states. **Open Forum Infect Dis**, EUA, v.3, n.1, 2016.

MIZUSHIMA, D. et al. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. **J Infect Chemothe**, Japão, v.24, n.7, p.549-54, 2018.

MOCROFT, A. et al.; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. **AIDS**, Londres, v.24, n.11, p.1667-78, 2010.

MOCROFT, A. et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV- positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective internacional cohort study. **Lancet HIV**, v. 3, n. 1, p. 23-32, 2015.

MOSO, M.A. et al. Increasing prevalence and risk of chronic kidney disease in HIV-positive individuals: changing demographics over a six-year period. **J Infect Dis.**, Austrália, v.217, n.6, p.1013-5, 2018.

MUIRU, A.N. et al. Kidney disease risk factors associate with urine biomarkers concentrations in HIVpositive persons; a cross-sectional study. **BMC Nephrology.**, USA, v.20, n.1, p.4, 2019.

MURUGAPOOPATIA, V.; MCCUSKER, C.; GUPTA, I.R. Patogênese e manejo da cicatriz renal em crianças com refluxo vesicoureterico e pielonefrite. **Pediatr Nephrol.**, Canadá, 2019. Disponível em: <[http://doi: 10.1007 / s00467-018-4187-9](http://doi:10.1007/s00467-018-4187-9)> Acesso em: 11 de março de 2019.

NADKARNI, G.N.; KONSTANTINIDIS, L.; WYATT, C.M. HIV and the aging kidney. **Curr Opin HIV AIDS**, New York, v.9, n.4, p.340-5, 2014.

NETO, L.F.S.P. et al. Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.1, p.30-4, 2011.

NG, B.; MACPHERSON, P.; HADDAD, T.; DWIVEDI, L. Insuficiência cardíaca na infecção pelo HIV: foco no papel da aterosclerose. **Curr Opin Cardiol.**, Canadá, v.29, n.2, p.174-9, 2014.

PALAU, L. et al. HIV-associated nephropathy: links, risks and management. **HIV AIDS**, Baltimore, v.10, s/n, p.73-81, 2018.

PONGPIRUL, W. et al. CKD Incidence and Survival of Thai HIV-Infected Patients. **AIDS**. Tailândia, v.32, n.3, p.393-8, 2018.

PARK, J.; ZUÑIGA, J.A. Chronic Kidney Disease in Persons Living with HIV: A Systematic Review. **J Assoc Nurses AIDS Care**, v.29, n.5, p.655-66, 2018.

PECK, R.N. et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. **BMC Medicine**, Tanzânia, v.12, s/n, p.125, 2014.

PELCHEN-MATTHEWS, A. et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. **AIDS Rev**, Londres, v.32, n.16, p.2405-16, 2018.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2018. Disponível em: <http://www.R-project.org/>. Acesso em: 23 de março de 2019.

REIS, R.K. et al. A qualidade de vida, aspectos sociodemográficos e de sexualidade de pessoas vivendo com HIV/aids. **Texto Contexto Enferm.**, Santa Catarina, v.20, n.3, p.565-75, 2011.

REIS, R.K. et al. Educação em saúde junto às pessoas com HIV/Aids: proposta de intervenção interdisciplinar. **Cienc cuid & saude**, Maringá, v.13, n.3, p.402-10, 2014.

ROSEMBERG, A.Z. et al. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. **Nat Rev Nephrol**, EUA, v.11, n.3, p.150-60, 2015.

ROSS, J.M. Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. **Kidney Int.**, Nova Iorque, v.86, n.2, p.266-74, 2014.

ROSSI, S.M.G. et al. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, Brasil, v.32, n.2, p.117-23, 2012.

ROSSI, C. et al. Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. **BMC Infectious Diseases**, Canadá, v.17, n.1, p.246, 2017.

RYOM, L. et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV- positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. **J Infect Dis**, Oxford, v.207, n.9, p.1359-69, 2013.

RYOM, L. et al. Renal impairment and cardiovascular disease in HIV-positive individuals: The D:A:D study. **J Infect Dis**, Oxford, v.214, n.8, p.1212-20, 2016.

SALMEN, S.; BERRUETA, L. Immune Modulators of HIV Infection: The Role of Reactive Oxygen Species. **J Clin Cell Immunol**, Venezuela, v.3, n.2, p.e1000121, 2012.

SANTIAGO, P. et al. Screening for Decreased Glomerular Filtration Rate and Associated Risk Factors in a Cohort of HIV-Infected Patients in a Middle-Income Country. **Plos One**, v.9, n.4, p.93748, 2014.

SANTOS, W.M.; SECOLI, S.R.; PADOIN, S.M.M. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.24, s/n, p.e2832, 2016.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids - CRT-DST/Aids-SP. Programa Estadual DST/Aids de São Paulo. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO CRT-PE-DST/AIDS/CVE**. São Paulo, ano XXXIII, n.1, 2017. Disponível em: <http://portal.saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim_epidemiologico_2017.pdf>. Acesso em: 27 de fevereiro de 2019.

SCHERZER, R. et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. **AIDS**, USA, v.26, n.7, p.867-75, 2012.

SILVA, D.R. et al. Multiple facets of HIV-associated renal disease. **Braz J Med Biol Res.**, Porto Alegre, v.49, n.4, p.e5176, 2016.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica – Medicina Laboratorial. Passo a passo para a implantação da estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG). Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2ª edição. 2015. Disponível em: www.sbpc.org.br/upload/conteudo/padronizacao_eTFG_4nov2015.pdf

Sociedade Brasileira de Nefrologia- Nefrocalc 2.0. Calculadora de filtração glomerular e ajuste de fármacos em insuficiência renal. [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.nefrocalc.net/>. Acesso em: 13 de junho de 2018.

SOUZA S.J. et al. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. **Rev Assoc Med. Bras.**, Brasil, v.59, n.2, p.186-98, 2013.

TANCREDI, M. V.; WALDMAN, E. A. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: a cohort study. **BMC Infectious Diseases**, São Paulo, v.14, n.599, p.1-8, 2014.

UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Geneva, 2016. Disponível em: <http://www.unaids.org>> Acesso em: 01 jul. 2018.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Organização das Nações Unidas. Brasília, 2017a. Disponível em: <<http://unaids.org.br/tag/metas-90-90-90/>> Acesso em: 01 de julho de 2017.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Organização das Nações Unidas. Brasília, 2017b. Disponível em: < <https://unaids.org.br/2018/06/retrospectiva-2017-do-unaids-no-brasil/>>. Acesso em: 04 de novembro de 2018.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Geneva, 2017c. Disponível em: <<https://unaids.org.br/2017/11/cerca-de-21-milhoes-de-pessoas-vivendo-com-hiv-estao-em-tratamento-diz-novo-relatorio-global-do-unaids>> Acesso em: 12 de outubro de 2018.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Geneva, 2018a. Disponível em: < http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf> Acesso em: 27 de fevereiro de 2019.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Geneva, 2018b. Relatório informativo – Estatísticas globais sobre HIV 2017. Disponível em: < <https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2018/11/Fact-sheet-UNAIDS-novembro-2018-1.pdf>> Acesso em: 27 de fevereiro de 2019.

UNSAI, A.B. et al. Effect of Antiretroviral Therapy on Bone and Renal Health in Young Adults Infected with HIV in Early Life. **J Clin Endocrinol Metab.** v.102, n.8, p.2896-904, 2017.

VAN ZOEST, R.A. et al. Higher Prevalence of Hypertension in HIV-1-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Changes in Body Composition and Prior Stavudine Exposure. **Clin Infect Dis**, v.63, n.2, p.205-13, 2016.

VAVASSORI, A. et al. Biliar e renal litíase em pacientes co-infectados com HIV e HCV genótipo 4, no decurso de terapia Daclatasvir / sofosbuvir + ribavirina e atazanavir / ritonavir + abacavir / lamivudina: relato de um caso. **Recente Prog Med.**, v.108, n.2, p.98-100, 2017.

WEINBERG et al. Sex Differences in Tobacco Use Among Persons Living With HIV/AIDS: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, Nova Iorque, v.74, n.4, p.439-53, 2017.

WONG, C. et al. First Occurrence of Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Hypertension Among North American HIV-Infected Adults, 2000–2013. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v.64, n.4, p.459-67, 2017.

WOODWARD, C.L. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. **HIV Med**, Londres, v.10, n.8, p. 482–7, 2009.

WOOLNOUGH, E.L. et al. Predictors of chronic kidney disease and utility of risk prediction scores in HIV-positive individuals. **AIDS**. Austrália, v.32, n.13, p.1829-35, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. “Chronic conditions: The global burden” e “Chronic disease”. 2017. Disponível em: http://www.who.int/chronic_condition/burden/en/index.html> Acesso em: 01 jul. 2017.

ZICARI, S. et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. **Viruses**, Itália, v.11, n.3, p.200, 2019.

ZUNIGA, J. A. et al. The impact of diabetes on CD4 recovery in persons with HIV in an urban clinic in the United States. **International Journal of STD & AIDS**, Thousand Oaks, v.1, s/n, p.1-9, 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**FORMULÁRIO**

Entrevistador: _____

Nº Prontuário: _____ Nº Formulário: _____

1. Identificação

- 1.Data Nascimento: ___/___/___ 2.Idade: _____ 3.Sexo: () M () F
()TRANS ()INDETERM
- 4.Cor de pele: () Amarela () Branca () Parda () Preta () Não declara
- 5.Escolaridade (em anos completos): _____

2. Dados clínicos relacionados ao HIV

- 6.Tempo diagnóstico HIV (em anos): _____
- 7.Tempo de TARV atual: _____
- 8.Antirretrovirais em uso:
- | | | |
|------------------|--------------------|-----------------|
| () Abacavir | () Zidovudina | () Indinavir |
| () Dolutegravir | () Efavirez | () Lopinavir |
| () Didanosina | () Neviparina | () Ritonavir |
| () Estavudina | () Fusamperenavir | () Saquinavir |
| () Lamivudina | () Atazanavir | () Raltegravir |
| () Tenofovir | () Darunavir | () Enfuvirtida |
- 9.Esquema terapêutico anterior (se houver): _____
- 10.Tempo de TARV anterior (se houver): _____
11. Tempo de uso de TARV: _____
- 12.CD4 (últimos 3 resultados):
_____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
- 13.Carga viral *em número absoluto:
_____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
- 14.Coinfecção:
() Não () Sim
15. Qual: _____

3. Dados clínicos relacionados a Doença Renal Crônica

- 16.Peso: _____ 17.Altura: _____ 18. IMC: _____

- 19.DM: () Não () Sim 20.Última glicemia: _____ (___ / ___ / ___)
- 21.Medicamentos p/DM: _____
- 22.HAS: () Não () Sim 23. PA: _____ (___ / ___ / ___)
24. Medicamento p/HAS: _____
25. DCV: () Não () Sim
- 26.Antecedentes familiares: DM () HAS() DCV () DRC ()
- 27.Tabagista: () Não () Sim
- 28.Colesterol total: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
29. HDL: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
30. LDL: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
31. Triglicerídeos: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
- 32.Creatinina sérica: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
33. Proteinúria: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
34. Relação Albumina/Creatinina (RAC):
_____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
35. Albumina sérica: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
36. Ureia: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
37. Potássio: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
38. Sódio: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
39. Cálcio: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
40. Fósforo: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
41. Cistatina C: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
42. EAS: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
43. pH: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
44. Glicose: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)

45. Bilirrubina: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
46. Cetona: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
47. Eritrócitos: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
48. Leucócitos: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
49. Cilindros: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
50. Bactérias: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
51. Células epiteliais: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
52. Cristais: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
53. Hemácias: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
54. Sangue Oculto: _____ (/ /) _____ (/ /) _____ (/ /)
55. Uso de medicam: () Não () Sim 54. Quais: _____
-

Ocorrência atual ou pregressa de:

56. Glomerulopatias: sim () não ()
57. Litíase urinária: sim () não ()
58. Bexiga neurogênica: sim () não ()
59. Malformações do trato urinário: sim () não ()
60. Infecção do trato urinário de repetição: sim () não ()
61. Biópsia renal: sim () não ()
61. Diagnóstico de DRC: sim () não () 62. qual: _____

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA PARA JUÍZES

Prezado Especialista,

Eu, Priscila Silva Pontes, sou enfermeira e discente da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Venho convidá-lo (a) para participar do como avaliador do projeto de pesquisa intitulado “**Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids**” que tem como objetivo descrever o perfil das pessoas que vivem com HIV/ aids em terapia antirretroviral e analisar os fatores de risco associados à Doença Renal Crônica.

Desta forma, solicito seu auxílio para validar o instrumento quanto ao conteúdo e adequação, concordando ou discordando das questões formuladas e sugerindo alterações e para isto o/a senhor(a) irá receber um questionário por meio postal ou eletrônico contendo questões sobre o conteúdo e adequação do instrumento com o objetivo de avaliar o instrumento quanto a aceitação do questionário, fácil compreensão e relevância dos itens, clareza da redação, presença de ambiguidades e poderão realizar sugestões para alterações. O tempo previsto para esta avaliação é de aproximadamente 25 minutos. Esclarecemos que será mantido em sigilo a sua identidade. Esclarecemos que os colaboradores voluntários desta pesquisa não terão gastos financeiros e não haverá pagamento pela participação. Nos comprometemos a prestar quaisquer informações e esclarecimentos adicionais, diante de dúvidas a respeito da pesquisa que por ventura possam ocorrer. Neste caso, é possível contatar a pesquisadora pelo telefone (16) 3315-0534. ou email: priscilapontes@usp.br e com o Comitê de Ética em Pesquisa da EERP através do telefone (16) 3315 9197 ou no endereço Av. Bandeirantes 3900, Ribeirão Preto- SP de segunda à sexta, das 10 às 12 e das 14 às 16h.

O(A) senhor(a) tem direito à indenização caso ocorra dano decorrente de sua participação na pesquisa, por parte do pesquisador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. Os riscos e/ou desconforto de participação do estudo são mínimos relacionado com o tempo gasto para a avaliação dos instrumentos pela extensão do instrumento ou por não saber responder alguma questão formulada e para minimizar tais questões estamos estipulando um prazo de 20 dias para o preenchimento, em momento de sua preferência, e se por ventura não souber responder alguma pergunta a mesma poderá ficar sem resposta. Sua participação poderá trazer benefícios para o uso de estratégias educativas que contribuem para o cuidado integral à saúde das pessoas vivendo com HIV/aids.

Se o(a) sr(a) aceitar participar dessa pesquisa o fará de forma voluntária e deverá assinar este termo em duas vias, ficando uma delas, também assinada por mim, em seu poder. Caso precise entrar em contato conosco por qualquer motivo, inclusive para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que o(a) sr(a) sofra qualquer prejuízo por parte do pesquisador. Ao finalizar o estudo, os resultados serão divulgados nos diversos meios de comunicação (como revistas científicas) e à Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto.

Este Comitê de Ética tem a finalidade de garantir a manutenção dos direitos humanos, protegendo eticamente os participantes de pesquisas, pois avalia as pesquisas em todas as etapas dos estudos que envolve seres humanos, desde a elaboração do projeto até o relatório final.

Antecipadamente, agradecemos e colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Renata Karina Reis
Pesquisadora Responsável

Priscila Silva Pontes
Mestranda da EESP- USP

Eu, _____ li e concordo em participar da pesquisa.

APÊNDICE C: QUESTIONÁRIO DESTINADO AOS JUÍZES PARA AVALIAÇÃO DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO PARA VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Parte 1 – Dados de identificação:

1. Iniciais do nome:
2. Ano de formação:
3. Área de atuação:
4. Local de trabalho:
5. Nível de qualificação profissional:

Parte 2 – Análise do instrumento:

1. Os itens do questionário estão agrupados de forma adequada?

() Sim () Em parte () Não

Sugestões:

2. Acha que houve coerência entre as questões apresentadas?

() Sim () Em parte () Não

Sugestões:

3. Os itens abordados no instrumento são objetivos e claros?

() Sim () Em parte () Não

Sugestões:

4. Existe alguma questão que queira acrescentar ou excluir do instrumento? Se sim, especifique e justifique:

5. O instrumento possibilita analisar a ocorrência de Doença Renal Crônica em pessoas que vivem com HIV/aids?

Sim Em parte Não

Sugestões:

7. O instrumento é de fácil leitura e compreensão?

Sim Em parte Não

Sugestões:

Obrigado pela sua participação!

ANEXO A: Autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto- SP

Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto
Estado de São Paulo - Secretaria Municipal da Saúde



OF3926/2017- CAPP

CV/2017

Ribeirão Preto 04 de Outubro de 2017.

Prezada Senhora,

Informo que a GERÊNCIA do CENTRO ESPECIALIDADES ENFERMEIRA MARIA CONCEIÇÃO DA SILVA – CRE-CENTRAL da Secretaria Municipal da Saúde manifestou a concordância com a realização do projeto de pesquisa em sua Unidade, solicitando que o pesquisador entre em contato prévio com a Unidade para agendamento das datas para coleta de dados.

Sendo assim, declaro estar ciente e concordo com a realização do projeto de pesquisa: "FATÔRES DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NO ÂMBITO DA SECRETARIA MUNICIPAL DE RIBEIRÃO PRETO-SP " sob a responsabilidade da Prof^a. Dr^a. RENATA KARINA REIS .

Informo que a pesquisa somente poderá iniciar quando obtiver a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente. Fica consignada a liberdade de esta Secretaria retirar o seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem que isso lhe traga prejuízo ou responsabilização de qualquer ordem.

Solicito que a pesquisadora encaminhe à Secretaria Municipal da Saúde o Relatório Final ao encerrar a pesquisa.

Cordialmente,


Dra. Cláudia Siqueira Vassimon

**Coordenadora da Comissão de Avaliação de Projeto de Pesquisa
da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto-CAPP**

Ilustríssima Senhora

PROF^a DR^a RENATA KARINA REIS

ORIENTADORA DO PROJETO DE PESQUISA

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO-USP

NESTA

Secretaria Municipal da Saúde
Comissão de Avaliação Projeto de Pesquisa
Av. Francisco Junqueira 1665, Centro, Ribeirão Preto
Fones: 39692205 / e-mail: capp@saude.pmrp.com.br

ANEXO B: Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto- SP



Centro Colaborador da OPAS/OMS para o
Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Av. Dr. Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-802
Fone: 55 16 3315.3382 - 55 16 3515.3381 - Fax: 55 16 3315.0518
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 298/2017, de 18/12/2017

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado "ad referendum"** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em 14 de dezembro de 2017.

Protocolo CAAE: 79881717.8.0000.5393

Projeto: Fatores de risco para Doença Renal Crônica em pessoas vivendo com HIV/aids

Pesquisadores: Priscila Silva Pontes
Renata Karina Reis (orientadora)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile

Coordenadora do CEP-EERP/USP
