

Avaliação da disfunção do sistema renal relacionado ao HIV

Assessment of HIV- related renal system dysfunction

Evaluación de la disfunción del sistema renal relacionada con el VIH

Recebido: 13/02/2023 | Revisado: 23/02/2023 | Aceitado: 24/02/2023 | Publicado: 01/03/2023

Marllan Louise Matos Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-3194>
Hospital São José de Doenças Infecciosas, Brasil
E-mail: marllan_matos@hotmail.com

Carlos Arthur Fernandes Sobreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7361-7015>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: medcarlosarthur@gmail.com

Clara Farias Otoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0540-4253>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: lygiagomesaa@hotmail.com

Lygia Gomes de Alencar Araripe

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4037-300X>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: lygiagomesaa@hotmail.com

Melissa Soares Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-1485>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: melmedeiros@hotmail.com

Resumo

Pacientes com infecção pelo HIV podem ter diferentes causas e manifestações para doenças renais, desde proteinúria subclínica a insuficiência renal aguda. Podendo ser causado tanto pelo efeito direto do HIV nos rins como pelo efeito nefrotóxico das medicações antirretrovirais. O objetivo deste estudo é avaliar a disfunção renal e relacionar com a taxa de filtração glomerular (TFG) de pacientes acompanhados em ambulatório de referência para pacientes vivendo com HIV/Aids (PVHA). Este é um estudo transversal, retrospectivo, não intervencionista, realizado por meio de revisão de prontuários de pacientes atendidos no período de 2017 a 2020, no ambulatório de HIV de hospital quaternário de referência em Fortaleza, Ceará, Brasil. Os resultados avaliaram 77 pacientes, com faixa etária entre 32 e 77 anos, sendo 63,6% do gênero masculino e 35,1% do gênero feminino, além de 1,3% do gênero transexual (N=1). Foram analisadas 113 aferições de marcadores de função renal e correlacionadas com o cálculo de taxa de filtração glomerular (TFG) através da idade e do valor de creatinina pela equação MDRD GFR, com 32,7% (N=37) com TFG normal. O MDRD médio foi de 81,7 mL/min/1,73m², relação proteína/creatinúria média 0,16 (N=69) e beta2microglobulina média de 2,4 ng/ml, sendo 60,5% das dosagens alteradas (>2). Comorbidades mais frequentes: Diabetes mellitus (27,3%), HAS (22%), Dislipidemia (28,6%) e doença renal 14,3%). O uso do esquema preferencial, tenofovir, lamivudina e dolutegravir era utilizado por 33% dos pacientes; 5,4% seguiam em esquema simplificado com lamivudina e dolutegravir. Carga viral detectável encontrada em 9,8% dos registros. Concluímos que pacientes há uma alta prevalência de doença renal em PVHA que se correlacionam com presença de comorbidades e alterações tubulares.

Palavras-chave: HIV; Doença renal; Comorbidade.

Abstract

Patients with HIV infection may have different causes and manifestations for kidney disease, from subclinical proteinuria to acute renal failure. It can be caused both by the direct effect of HIV on the kidneys and by the nephrotoxic effect of antiretroviral medications. The objective of this study is to evaluate renal dysfunction and relate it to the glomerular filtration rate (GFR) of patients followed up in a reference outpatient clinic for patients living with HIV/AIDS (PLWHA). This is a cross-sectional, retrospective, non-interventionist study, carried out by reviewing the medical records of patients treated from 2017 to 2020, at the HIV outpatient clinic of a reference quaternary hospital in Fortaleza, Ceará, Brazil. The results evaluated 77 patients, aged between 32 and 77 years, 63.6% male and 35.1% female, in addition to 1.3% transsexual (N=1). 113 measurements of renal function markers were analyzed and correlated with the calculation of glomerular filtration rate (GFR) through age and the creatinine value by the MDRD GFR equation, with 32.7% (N=37) with normal GFR. The mean MDRD was 81.7 mL/min/1.73m², mean

protein/creatinuria ratio 0.16 (N=69) and mean beta2microglobulin of 2.4 ng/ml, with 60.5% of altered dosages (> two). Most frequent comorbidities: Diabetes mellitus (27.3%), SAH (22%), Dyslipidemia (28.6%) and kidney disease 14.3%). The preferred regimen, tenofovir, lamivudine and dolutegravir, was used by 33% of patients; 5.4% followed a simplified scheme with lamivudine and dolutegravir. Detectable viral load found in 9.8% of records. We conclude that patients have a high prevalence of kidney disease in PLWHA that correlate with the presence of comorbidities and tubular changes.

Keywords: HIV; Kidney disease; Comorbidity.

Resumen

Los pacientes con infección por VIH pueden tener diferentes causas y manifestaciones de enfermedad renal, desde proteinuria subclínica hasta insuficiencia renal aguda. Puede ser causada tanto por el efecto directo del VIH sobre los riñones como por el efecto nefrotóxico de los medicamentos antirretrovirales. El objetivo de este estudio es evaluar la disfunción renal y relacionarla con la tasa de filtración glomerular (TFG) de pacientes seguidos en una consulta externa de referencia para pacientes que viven con VIH/SIDA (PVVS). Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, no intervencionista, realizado mediante la revisión de las historias clínicas de pacientes atendidos entre 2017 y 2020, en el ambulatorio de VIH de un hospital cuaternario de referencia en Fortaleza, Ceará, Brasil. Los resultados evaluaron a 77 pacientes, con edades entre 32 y 77 años, 63,6% hombres y 35,1% mujeres, además de 1,3% transexuales (N=1). Se analizaron 113 mediciones de marcadores de función renal y se correlacionaron con el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) a través de la edad y el valor de creatinina por la ecuación MDRD GFR, con un 32,7% (N=37) con TFG normal. El MDRD medio fue de 81,7 ml/min/1,73 m², el cociente proteína/creatinuria medio 0,16 (N=69) y la microglobulina beta2 media de 2,4 ng/ml, con un 60,5 % de dosis alteradas (> dos). Comorbilidades más frecuentes: Diabetes mellitus (27,3%), HAS (22%), Dislipidemia (28,6%) y enfermedad renal 14,3%). El régimen preferido, tenofovir, lamivudina y dolutegravir, fue utilizado por el 33 % de los pacientes; El 5,4% seguía un esquema simplificado con lamivudina y dolutegravir. Carga viral detectable encontrada en el 9,8% de los registros. Concluimos que los pacientes tienen una alta prevalencia de enfermedad renal en PVVS que se correlacionan con la presencia de comorbilidades y cambios tubulares.

Palabras clave: VIH; Enfermedad renal; Comorbilidad.

1. Introdução

O vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), responsável por uma das maiores pandemias mundiais, tem como maior impacto a progressiva disfunção do sistema imune do hospedeiro, ao destruir as células brancas do organismo. Portanto, esse retrovírus reduz resposta do organismo para combater infecções de diversas etiologias, o que o torna mais vulnerável a piores desfechos de doenças oportunistas e malignidades (WHO, 2022). No entanto, após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) altamente efetiva, houve a redução tanto da mortalidade quanto da morbidade em pacientes infectados pelo vírus de Imunodeficiência Humana-1 e 2 (HIV-1 e HIV-2) e com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), (Calza, 2012). Assim, novos estudos mostram que a expectativa de vida de pessoas infectadas pelo HIV aproxima-se da população geral (Ward et al., 2020).

Atualmente, o esquema inicial preferencial do Ministério da Saúde para tratamento da infecção pelo HIV deve incluir uma combinação tripla, com dois Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNt) com outra classe de antirretroviral (Inibidores da Transcriptase Reversa de Não-análogo de Nucleosídeos - ITRNN, Inibidor da Protease com potencialização pelo Ritonavir - IP/r ou Inibidor da Integrase - INI). No Brasil, a associação preferível para o manejo inicial do HIV são dois ITRN/ITRNt (Lamivudina - 3TC e o Tenofovir - TDF), em combinação com um INI. (Dolutegravir - DTG), (Brasil, 2018).

Mesmo com a drástica mudança nas taxas de mortalidade de pessoas vivendo com HIV e Aids (PVHA), ainda há uma lacuna na sobrevida entre indivíduos infectados pelo HIV e não infectados pelo HIV (Marcus et al., 2016). Essa população ainda apresenta uma carga maior de comorbidades e doenças crônicas relacionando a idade com essa incidência na população geral, incluindo malignidades não relacionadas à AIDS, doenças metabólicas, cardiovasculares, renais e hepáticas (Hoste et al., 2018).

No que se refere às comorbidades renais, há diferentes tipos de doenças renais, variando de proteinúria subclínica a

insuficiência renal aguda. Isso pode ser causado tanto pelo efeito direto do HIV nos rins como pelo efeito nefrotóxico das medicações antirretrovirais (Calza, 2012). Neste critério é importante ressaltar o impacto da utilização do tenofovir na nefrotoxicidade tubular, principalmente em pacientes idosos e com outras comorbidades concomitantes (Freire et al., 2022).

Na década de 1980, com o pico dos casos de AIDS, notou-se que uma grande quantidade de pacientes imunossuprimidos apresentava clínica e marcadores histológicos compatíveis com algum tipo de nefropatia, sendo diagnosticada em anos seguintes como Nefropatia associada ao HIV (HIVAN), a qual foi a principal causa de declínio da função renal em pacientes com HIV, o que pode evoluir para proteinúria importante e falência renal (Rao et al., 1984; Yahaya et al., 2013). Porém, com o avanço das terapias antirretrovirais, e o aumento da expectativa de vida das PVHIV, enquanto houve diminuição da Nefropatia Associada ao HIV, os eventos nefrotóxicos da TARV aumentaram nos últimos anos, tornando-se uma das principais causas (Gameiro et al., 2018).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a disfunção renal e relacionar com a taxa de filtração glomerular (TFG) de pacientes acompanhados em ambulatório de referência para pacientes vivendo com HIV/Aids (PVHA), através da equação MDRD GFR (Modification of Diet in Renal Disease Glomerular Filtration Rate) e correlacionar com fatores de risco, comorbidades e medicações antirretrovirais.

2. Metodologia

Este é um estudo transversal, retrospectivo, não intervencionista, por meio da revisão de prontuários médicos registrados de pacientes atendidos no período de 2017 a 2020, no ambulatório de HIV do Hospital Geral de Fortaleza e do Hospital São José de Doenças Infecciosas de Fortaleza, Ceará, Brasil. Estes centros foram selecionados por sua maior representatividade da população atendida por acompanhamento de HIV.

Para o estudo, foram incluídos os pacientes que apresentavam os dados clínicos e laboratoriais analisados, disponíveis no prontuário eletrônico, durante o período de avaliação. Consideramos aqueles que dispunham de mensurações de MDRD com possibilidade de correlação com marcadores de disfunção renal como beta2microglobulina e relação proteína/creatinúria. Os dados foram organizados na plataforma digital Google Sheets. A análise estatística foi realizada através do Graph Pad, versão online, considerando como estatisticamente significante quando $p < 0,05$ com intervalo de confiança de 95%.

A ficha de coleta de dados continha as variáveis sobre dados demográficos, clínicos e laboratoriais: sexo, idade, diagnóstico, antirretrovirais utilizados, parâmetros imunológicos e virológicos (contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral), sumário de urina e creatinina sérica. Também foram avaliadas comorbidades associadas e fatores de risco, como tabagismo. Foi utilizada a calculadora Nefrocalc 2.0, disponível no site da Sociedade Brasileira de Nefrologia, para determinação de MDRD.

A pesquisa foi realizada após submissão do projeto de pesquisa à Plataforma Brasil, análise e aprovação do mesmo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde de Fortaleza, com CAAE no 58373222.7.3001.5044 em consonância com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as questões operacionais e éticas dos trabalhos científicos envolvendo seres humanos e todas as resoluções vigentes no Brasil em relação à ética da pesquisa científica.

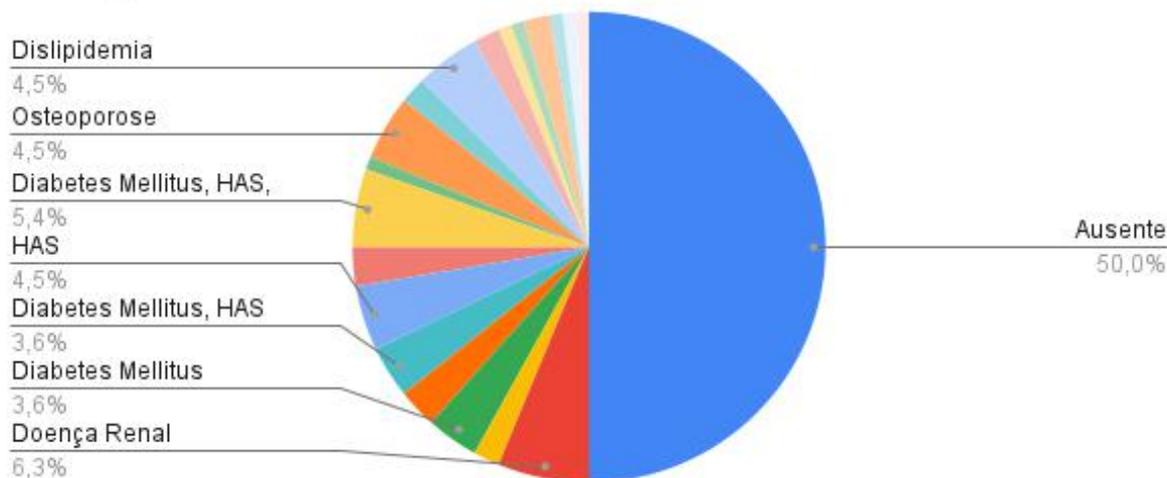
3. Resultados

No total, foram avaliados 77 prontuários de pacientes, dentre os quais 63,6% eram do gênero masculino e 35,1% do gênero feminino, além de 1,3% (N=1) se intitulava como transexual. A faixa etária compreendida foi entre 32 e 77 anos. Na amostra, foram analisadas 113 aferições de parâmetros laboratoriais, que foram correlacionados com o cálculo de taxa de filtração glomerular (TFG) através da equação MDRD-GFR.

Algumas comorbidades são reconhecidamente potenciais fatores precipitantes de lesões renais, sendo evidenciados no estudo: 15,3% portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), 13,5% portadores de Diabetes mellitus (DM), além de 9,0% já previamente portadores de doença renal crônica diagnosticada. No entanto, 48% (N=37) não apresentavam nenhum tipo de comorbidade. Evidenciou-se tabagismo em 2,7% dos pacientes e 4,5% já apresentavam osteoporose (Figura 1).

Figura 1 - Percentual de comorbidades associadas a infecção pelo HIV no estudo.

Contagem de Comorbidade / Hábito

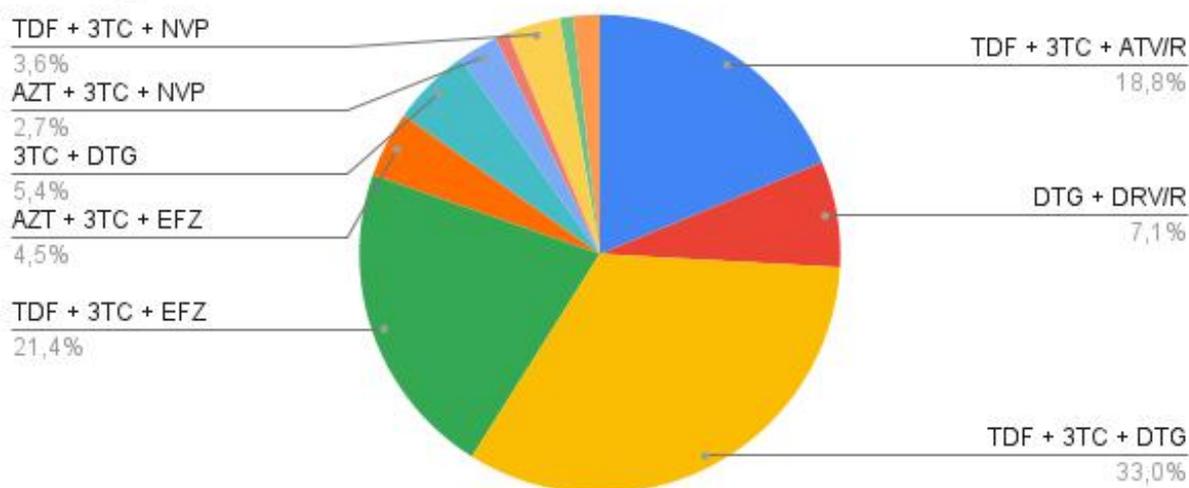


Observa-se que metade dos pacientes apresentam comorbidades, sendo as mais frequentes diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Além de representativo percentual de doença renal crônica. Fonte: Autoria própria.

Detectou-se que 33% dos pacientes fizeram uso do esquema preferencial, TDF/3TC) e DTG; 21,4% faziam uso de TDF/3TC associado a efavirenz (EFZ); 18,8% faziam uso de TDF/3TC associado a atazanavir/ritonavir (ATV/r); 5,4% seguiam em esquema simplificado com 3TC/DTG; e 7,1% em uso de esquema de resgate com DTG associado a darunavir/ritonavir (DRV/r), guiado por genotipagem (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição de esquemas antirretrovirais dentre os participantes do estudo.

Contagem de TARV em uso



TDF=tenofovir, 3TC=lamivudina, NVP=nevirapina, DTG=dolutegravir, EFZ=efavirenz, ATV=atazanavir, R=ritonavir, DRV=darunavir. Evidencia-se maior prevalência do esquema de primeira linha do ministério da saúde com TDF/3TC/DTG, porém já com utilização de esquemas duplos como 3TC/DTG e DTG/DRVr. Fonte: Autoria própria.

No que concerne ao estudo de Carga Viral (CV), detectou-se 90,2% dos pacientes com supressão virológica durante o seguimento ambulatorial e 9,8% com CV detectada. Sendo sete pacientes com viremia abaixo de 200 cópias e doze com viremia acima (média de 4.872 cópias). Com relação a avaliação imunológica, os linfócitos CD4+, apenas um paciente possuía contagem de CD4+ abaixo de 200 céls/mm³.

Os valores de creatinina se mantiveram acima dos níveis do valor referência da normalidade (VR: 0,7 – 1,3) em nove pacientes. Para a avaliação da função renal, utilizou-se o escore MDRD preditor de filtração glomerular, em que o valor de referência para filtração glomerular dentro da normalidade é maior ou igual a 90 mL/min/1,73m². No estudo, encontraram-se apenas 37 mensurações com valores de MDRD igual ou acima do valor de referência para normalidade. A beta-2-microglobulina (B2M) sanguínea foi mensurada encontrando os seguintes valores: 60,7% da amostra apresentou níveis acima do valor máximo de referência de 2,0 mg/L. A relação proteína-creatinina urinária esteve presente em 68 mensurações, contando com 4 pacientes apresentando mensuração acima do valor de referência (VR: > 0,5 mg/dL), (Tabela 1).

Tabela 1 - Avaliação de exames alterados de acordo com variável demográfica e comorbidades analisadas.

Variável	Média MDRD normal (N)	Média MDRD Alterado (N)	P
Idade			
≤ 50 anos	109,2 (N=23)	72 (N=29)	0.026
> 50 anos	102,1 (N=14)	68 (N=47)	
Comorbidades	116,8 (N=11)	66,4 (N=43)	0.0059
Ausência	101,8 (N=27)	73,7 (N=33)	-
DM (N=21)	128,4 (N=5)	70,9 (N=17)	0.0787
HAS (N=17)	116,1 (N=5)	70,4 (N=14)	0.1857
Dislipidemia (N=22)	119 (N=7)	72,7 (N=15)	0.3217
Doença Renal (N=11)	0 (N=0)	54 (N=11)	0.0049
Viremia			0.3609
CV ≤ 40 cópias	103 (N=11)	69 (N=44)	
CV > 40 cópias	107,6 (N=3)	62,9 (N=5)	

MDRD normal \geq 90 mL/min/1,73m². Observa-se uma correlação entre alteração de Taxa de filtração glomerular relacionada a idade acima de 50 anos e presença de comorbidades. Utilizado teste de Fisher. Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

A nefropatia associada ao vírus de imunodeficiência humana (HIV) é uma complicação recorrente em pacientes infectados pelo vírus, devido ao efeito direto do HIV sobre os rins, assim como do efeito nefrotóxico das drogas antirretrovirais. O Tenofovir (TDF) é considerado o principal antirretroviral responsável por nefrotoxicidade, com vários estudos que apontam um declínio da função renal mais evidente em pacientes que fazem uso do TDF em esquema com inibidores da protease (Darunavir, Atazanavir) reforçados com ritonavir (Freire et al., 2022).

O acúmulo ao longo dos anos de exposição ao risco de doenças nefrotóxicas pode passar despercebido por clínicos quando não há monitoramento mais ostensivo da taxa de filtração glomerular (TFG), (Mocroft et al., 2016). Além disso, a maior sobrevida das PVHIV aumenta as chances de interações medicamentosas e polifarmácia, exigindo ajustes de dose e contraindicando alguns medicamentos (Roomaney et al., 2022). Assim, a doença renal tem se mostrado uma complicação altamente preocupante no uso de medicamentos nefrotóxicos, como fumarato de tenofovir desopoxila (TDF), atazanavir (ATZ) e lopinavir (LPV), (Calza, 2012).

O tenofovir está relacionado ao aparecimento da síndrome de Fanconi. Esse fármaco é absorvido pelas células

tubulares proximais através de um mecanismo de transporte de íons no sangue. Contudo, a porcentagem de tenofovir captada pelas células é maior do que a excretada, resultando no seu acúmulo intracelular devido à alteração da expressão de transportadores tubulares renais e do metabolismo mitocondrial (Lopez et al., 2019).

Alguns estudos apontam que há um declínio da função renal mais evidente em pacientes que fazem uso do TDF em esquema com inibidores de protease reforçados com ritonavir (IP/r), (Nunes, 2016). Goicoechea et al. realizaram um estudo prospectivo randomizado que mostrou que pacientes que fizeram esquema TDF com IP/r (n= 51) tiveram maiores reduções da taxa de filtração glomerular do que aqueles em uso de TDF com ITRNN (n=29, p= 0.04) ou que não tomavam esquema contendo TDF (n= 66, p=0.04) após 48 semanas (Goicoechea et al., 2008). Cao et al. também demonstraram, em um estudo multicêntrico prospectivo, importante redução da TGF em pacientes que fizeram uso do esquema TDF + IP/r em comparação ao grupo que fez esquema com ITRN/ITRNt sem o TDF e com um ITRNN (p < 0.00), (Cao et al., 2013).

Na avaliação de toxicidade renal, a disfunção tubular ocorre precocemente nos casos de nefrotoxicidade induzida por algumas drogas antirretrovirais, sendo os marcadores tubulares mais sensíveis do que o cálculo da TFG para determinar a nefrotoxicidade de certas drogas. Com base nisso, a beta-2-microglobulina urinária (B2M) é uma proteína tubular altamente sensível e biomarcador bem estudado de tubulopatia relacionada ao TDF (Nishijima et al., 2016).

Nishijima et al. evidenciaram que, na nefrotoxicidade induzida por Tenofovir, a disfunção tubular geralmente precede o declínio da TFG, sugerindo que marcadores tubulares são mais sensíveis em rastrear nefrotoxicidade (Nishijima et al., 2016). Bethea et al., em 1990, apontaram que a beta-2-microglobulina urinária se revelou um bom marcador de prognóstico para pacientes portadores de HIV (Li et al., 2016).

A alteração no nível sérico da creatinina é um importante fator confundidor na análise de medicamentos nefrotóxicos, em razão de não haver alteração significativa da função renal. Koteff et al. realizaram um estudo aberto, randomizado, que demonstrou um aumento transitório da creatinina sérica em pacientes fazendo uso do DTG, sem alterar a taxa de filtração glomerular. Dessa forma, para o estudo de efeitos nefrotóxicos, o cálculo da taxa de filtração glomerular (TGF) deverá ser utilizado para avaliar a monitorização da função renal dos pacientes que fazem uso de antirretrovirais (Koteff et al., 2013).

No presente estudo, a coleta sanguínea foi realizada em única fase para coleta de creatinina, beta-2-microglobulina (B2M), CV e CD4+ para 77 pacientes, no entanto alguns desse pacientes necessitaram manter acompanhamento da função renal, além de mudança de TARV para esquema simplificado ou mudança para antirretroviral dentro da mesma classe com menos efeito nefrotóxico.

Os dados coletados neste estudo correlacionam que 73,2% da amostra fazia uso de esquema preditor para nefrotoxicidade com uso de tenofovir, em que apenas 7,9% apresentavam níveis elevados de creatinina, tendo 32,7% disfunção para filtração glomerular para a idade; com relação a B2M, evidenciou-se que 60,7% das mensurações apresentaram níveis acima de 2 mg/L. Os pacientes que apresentaram maior dosagem de creatinina, além de exposição a medicação nefrotóxica, apresentaram menores escores de MDRD GFR.

5. Considerações Finais

Diversas condições médicas podem levar à lesão renal, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doenças autoimunes, bem como o uso de alguns fármacos considerados nefrotóxicos. Portanto, é importante avaliar a função renal do paciente antes e depois de usar algum medicamento crônico que comprovadamente gera injúrias renais (Romão Junior, 2004).

Na avaliação desse contexto de toxicidade renal, sabe-se que disfunção tubular ocorre precocemente nos casos de nefrotoxicidade induzida por algumas drogas antirretrovirais, o que pode inferir que marcadores tubulares são mais sensíveis

que o cálculo da TFG para determinar a nefrotoxicidade de certas drogas. Com base nisso, a beta-2-microglobulina urinária é uma proteína tubular altamente sensível e biomarcador bem estudado de tubulopatia relacionada ao TDF, como demonstra o presente estudo.

A falta de reconhecimento precoce e o atendimento adequado de pacientes com IRA (Injúria Renal Aguda) impedem a recuperação da função renal e, conseqüentemente, levam a uma alta mortalidade em longo prazo, o que destaca a necessidade de detecção destas alterações em estágio inicial e de esforços para melhorar o atendimento a esses pacientes.

Portanto, para a prevenção de doenças renais, necessita-se de melhores estratégias de acompanhamento e monitoramento a longo prazo, além do desenvolvimento de novos antirretrovirais que evitem nefrotoxicidade.

Referências

- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- Calza L. (2012). Renal toxicity associated with antiretroviral therapy. *HIV clinical trials*, 13(4), 189–211. <https://doi.org/10.1310/hct1304-189>
- Cao, Y., Han, Y., Xie, J., Cui, Q., Zhang, L., Li, Y., Li, Y., Song, X., Zhu, T., & Li, T. (2013). Impact of a tenofovir disoproxil fumarate plus ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimen on renal function in HIV-infected individuals: a prospective, multicenter study. *BMC infectious diseases*, 13, 301. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-301>
- Freire, A. S. B., Andrade Filho, F. A., & de Carvalho, C. G. N. (2022). O uso do tenofovir e alteração da função renal em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Research, Society and Development*, 11(1), e4911124502, 2022
- Gameiro, J., Jorge, S., & Lopes, J. A. (2018). HIV and renal disease: a contemporary review. *International journal of STD & AIDS*, 29(7), 714–719. <https://doi.org/10.1177/0956462417750710>
- Goicoechea, M., Liu, S., Best, B., Sun, S., Jain, S., Kemper, C., Witt, M., Diamond, C., Haubrich, R., Louie, S., & California Collaborative Treatment Group 578 Team (2008). Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *The Journal of infectious diseases*, 197(1), 102–108. <https://doi.org/10.1086/524061>
- Hoste, E. A. J., Kellum, J. A., Selby, N. M., Zarbock, A., Palevsky, P. M., Bagshaw, S. M., Goldstein, S. L., Cerdá, J., & Chawla, L. S. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology*, 14(10), 607–625. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>
- Koteff, J., Borland, J., Chen, S., Song, I., Peppercorn, A., Koshiba, T., Cannon, C., Muster, H., & Piscitelli, S. C. (2013). A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 75(4), 990–996. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04440.x>
- Li, L., Dong, M., & Wang, X. G. (2016). The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chinese medical journal*, 129(4), 448–455. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176084>
- Lopez, E. D.; Córdova-Cazarez, Valdez-Ortiz R.; Cardona-Landeros, C. M.; Gutierrez-Rico, M. F. (2019). Fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à doença renal crônica em pacientes mexicanos infectados pelo HIV. *J. Bras. Nefrol.*, 2019, 41(1), 48-54. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0024>
- Marcus, J. L., Chao, C. R., Leyden, W. A., Xu, L., Quesenberry, C. P., Jr, Klein, D. B., Towner, W. J., Horberg, M. A., & Silverberg, M. J. (2016). Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 73(1), 39–46. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001014>
- Mocroft, A., Lundgren, J. D., Ross, M., Fux, C. A., Reiss, P., Moranne, O., Morlat, P., Monforte, A.d, Kirk, O., Ryom, L., & Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study (2016). Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *The lancet. HIV*, 3(1), e23–e32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00211-8)
- Nishijima, T., Kurosawa, T., Tanaka, N., Kawasaki, Y., Kikuchi, Y., Oka, S., & Gatanaga, H. (2016). Urinary β 2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 30(10), 1563–1571. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001070>
- Nunes, E. P. (2016). Terapia antirretroviral e função renal. *The Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, 2(3), 82-90, jun. 2016.
- Rao, T. K., Filippone, E. J., Nicastrì, A. D., Landesman, S. H., Frank, E., Chen, C. K., & Friedman, E. A. (1984). Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine*, 310(11), 669–673. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403153101101>
- Roomaney, R. A., van Wyk, B., & Pillay-van Wyk, V. (2022). Aging with HIV: Increased Risk of HIV Comorbidities in Older Adults. *International journal of environmental research and public health*, 19(4), 2359. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042359>
- Romão Junior, J. E. (2004). Doença Renal Crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [s. l], v. 26, n. 3, ago. 2004.

Yahaya, I., Uthman, O. A., & Uthman, M. M. (2013). Interventions for HIV-associated nephropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(1), CD007183. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007183.pub3>

Ward, T., Sugrue, D., Hayward, O., McEwan, P., Anderson, S. J., Lopes, S., Punekar, Y., & Oglesby, A. (2020). Estimating HIV Management and Comorbidity Costs Among Aging HIV Patients in the United States: A Systematic Review. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 26(2), 104–116. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.2.104>

WHO. HIV/AIDS. 2022. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/hiv aids>. 2022.