



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde**

Renato Farneda de Souza

**Disfunção Tubular Renal Associada ao
Tenofovir na Terapia Antirretroviral em
Portadores de HIV**

**São José do Rio Preto
2018**

Renato Ferneda de Souza

**Disfunção Tubular Renal Associada ao
Tenofovir na Terapia Antirretroviral em
Portadores de HIV**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto para obtenção do
Título de Mestre no Curso de Pós-
graduação em Ciências da Saúde,
Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gongora Rubio

**São José do Rio Preto
2018**

Souza, Renato Ferneda de
Disfunção tubular renal associada ao tenofovir na terapia
antirretroviral em portadores de HIV / Renato Ferneda de Souza
São José do Rio Preto, 2018
52p

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do
Rio Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas
Orientador: Prof. Dr. Fernando Gongora Rubio
1. Disfunção Tubular renal; 2. Tenofovir; 3. Terapia Antirretroviral; 4.
HIV.

Renato Ferneda de Souza

**Disfunção Tubular Renal Associada ao
Tenofovir na Terapia Antirretroviral em
Portadores de HIV**

**BANCA EXAMINADORA
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE**

Presidente e orientador: Prof. Dr. Fernando Gongora Rubio

2º examinador: _____

3º examinador: _____

1ª suplente: _____

2ª suplente: _____

São José do Rio Preto,

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS.....	ii
EPÍGRAFE.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	x
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	5
Primários.....	5
Secundários.....	5
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	26
CONCLUSÕES.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Delfino Natal de Souza e Adeile Ferneda Souza, que me deram educação e suporte para chegar a este nível de aprendizado e formação acadêmica.

Ao meu irmão Leandro Ferneda de Souza, de cujo casamento fui pianista no período desta pós-graduação.

Ao Samuel José Gabriel Filho, pelo apoio e companheirismo permanentes.

À minha avó Aurelia Basseto Ferneda, pelo suporte no lar durante todo o período desta pós-graduação, mesmo que tendo passado por adversidade de saúde.

Homenagem póstuma ao meu avô Alvaro Ferneda, pelos ensinamentos de uma vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Gongora Rubio, pela paciência, pelos conhecimentos e “empurrões” durante minha residência médica e, nesta pós-graduação, por toda sua contribuição intelectual e formal para o desenvolvimento desta dissertação.

À Dra. Delzi Vinha Nunes de Gongora, pelo carinho e dedicação à especialidade Infectologia, transmitidos a mim na graduação e na residência médicas com entusiasmo, inspirando-me a ser o médico e infectologista que tornei-me.

Ao amigo de infância, Victor Leo Alves Fonseca, exímio estatístico, pela contribuição com a análise estatística desta dissertação e por toda didática ao ensinar-me os meandros da matemática.

Aos pacientes do CDT – Centro de Doenças Transmissíveis de São José do Rio Preto – essenciais para o desenvolvimento desta dissertação e sua enorme contribuição para o meu desenvolvimento como pessoa e médico ao longo de cinco anos.

EPÍGRAFE

"Sou o que quero ser, porque possuo apenas uma vida e nela só tenho uma chance de fazer o que quero. Tenho felicidade o bastante para fazê-la doce, dificuldades para fazê-la forte, tristeza para fazê-la humana e esperança suficiente para fazê-la feliz. As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas, elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos."

Clarice Lispector

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de pacientes nos grupos não-TDF e TDF que apresentaram ou não a DTR.....	11
Figura 2. Curva de normalidade da variável “idade”.....	14
Figura 3. Curva de normalidade da variável “tempo de contágio”.....	15
Figura 4. Boxplot da distribuição do nível de linfócitos T-CD4 atual (em células/mm ³) no diagnóstico da DTR.....	16
Figura 5. Curva de normalidade da variável “tempo de TARV total”.....	16
Figura 6. Histograma da variável “tempo de TARV com TDF”.....	17
Figura 7. Histograma da creatinina sérica inicial no grupo TDF.....	18
Figura 8. Curva de normalidade da creatinina sérica atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.....	19
Figura 9. Curva de normalidade do clearance de creatinina estimado inicial no diagnóstico da DTR, no grupo TDF.....	20
Figura 10. Boxplot da distribuição do clearance de creatinina atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.....	21
Figura 11. Histograma do fósforo sérico no diagnóstico da DTR no grupo TDF.....	23
Figura 12. Curva de normalidade da proteinúria atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.....	24

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição dos pacientes em uso de TDF, não-TDF e prevalência da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT.....11
- Tabela 1a.** Distribuição das variáveis analisadas como fatores de risco para a DTR nos grupos TDF e não-TDF no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT..... 12
- Tabela 2.** Distribuição das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR..... 13
- Tabela 3.** Regressão logística das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR.....13
- Tabela 4.** Regressão logística das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, por faixa, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR..... 13
- Tabela 5.** Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR.....14
- Tabela 6.** Distribuição das variáveis laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como critério diagnóstico para a DTR, no grupo TDF.....18

Tabela 7. Teste t-Student para análise da creatinina sérica inicial e atual e clearance de creatinina inicial e atual no diagnóstico da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, no CDT, no grupo TDF.....20

Tabela 8. Número absoluto de pacientes com alteração no fósforo atual, proteinúria e fosfatúria no diagnóstico da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, no CDT, no grupo TDF.....22

Tabela 9. Teste qui-quadrado de Pearson e Teste de homogeneidade de Levene para análise das variáveis laboratoriais no diagnóstico da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, no CDT, no grupo TDF.....23

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS - *acquired immunodeficiency syndrome*

ARV – antirretroviral

CDT - Complexo de Doenças Transmissíveis

DTR - disfunção tubular renal

ELISA – ensaio de imunoabsorção enzimática

HIV – *human immunodeficiency vírus*

IP/r - inibidores de protease com ritonavir

IST – infecções sexualmente transmissíveis

MRP - *multidrug resistance-associated proteins*

TARV - terapia antirretroviral

TDF – tenofovir

TFG - taxa de filtração glomerular

TP – túbulo proximal

RESUMO

Introdução: A TARV, apesar de ter reduzido a mortalidade por AIDS e aumentado a expectativa de vida dos portadores de HIV, pode contribuir para o aparecimento de efeitos adversos de longo prazo, inclusive renal. O tenofovir (TDF), antirretroviral (ARV) de primeira linha para o tratamento, tem baixo perfil geral de toxicidade. No entanto, pode levar a uma moderada redução na taxa de filtração glomerular (TFG) e uma maior prevalência de disfunção tubular renal (DTR) quando comparado àqueles pacientes que não o utilizam. O declínio da função renal encontrado nos pacientes podem ser injúrias agudas, crônicas ou uma simples redução na TFG. O mecanismo da DTR não é totalmente conhecido; atribui-se à lesão mitocondrial nas células dos túbulos proximais pelo aumento da concentração do TDF intracelular, além da suspeita da influência de polimorfismos genéticos dos hospedeiros. Pode ser resumidamente caracterizada pela deficiência na reabsorção de solutos como bicarbonato, ácido úrico, fosfato, glicose e proteínas de baixo peso molecular. **Objetivos:** Verificar a prevalência da DTR nos portadores de HIV em uso de TDF; identificar os fatores de risco associados e comparar os métodos de Urina de 24 horas com a creatinina sérica e o clearance para a sua identificação. **Casuística e método:** estudo longitudinal prospectivo, com 163 pacientes, realizado no Complexo de Doenças Transmissíveis em São José do Rio Preto/SP, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. **Resultados:** Foram incluídos 163 pacientes no estudo, dos quais 106 (68,4%) não utilizaram TDF e 57 (31,6%) utilizaram TDF. A DTR ocorreu em 8 pacientes que utilizaram TDF; uma prevalência de 14%. A idade dos pacientes (média de 43,9 anos) foi identificada como fator de risco

significante para o desenvolvimento da DTR. A proteinúria (média 109,2mg/24h) e a fosfatúria (média 791,9mg/24h) foram significantes para o diagnóstico da DTR. **Conclusões:** A prevalência da DTR foi de 14%. A idade foi determinada como fator de risco para a DTR, principalmente, na faixa acima dos 60 anos. Os exames laboratoriais que mostraram a maior sensibilidade diagnóstica para a DTR foram a fosfatúria e a proteinúria, respectivamente. A creatinina sérica, o fósforo sérico, o clearance de creatinina e a hiperproteinúria isolada não mostraram sensibilidade como preditores diagnósticos para a DTR.

Palavras-Chave: Disfunção Tubular Renal; Tenofovir; Terapia Antirretroviral; HIV.

ABSTRACT

Introduction: Although the antiretroviral therapy, in spite of having reduced the mortality for AIDS and increased the lifespan of the HIV bearers, it can contribute to the arise of adverse long time effects, besides renal ones. The tenofovir (TDF), a first line antiretroviral (ARV) for treatment, has low general toxicity. TDF can take to moderate reduction in glomerular filtration rate (GFR) and a larger prevalence of renal tubular dysfunction (RTD) when compared to those patients who are not on therapy of this medication. The decline of the renal function found in the patients can vary from mild to chronic injuries or a simple reduction in GFR. The mechanism of RTD is not completely understood, and it has been attributed to the mitochondrial lesion in the proximal tubule cells caused by the increasing of the intracellular TDF concentration. Additionally, host's genetic polymorphisms have been considered one of the TDF concentration increasing causes. RTD can be characterized concisely by the deficiency in the solutes reabsorption as bicarbonate, uric acid, phosphate, glucose and low weight molecular proteins.

Objectives: verify the prevalence of RTD in the HIV bearers on TDF treatment, identify the risk factors associated and compare the 24-hours urine methods with the serum creatinine and its clearance for the RTD identification. **Methods:** longitudinal prospective study, performed in the Complexo de Doenças Transmissíveis em São José do Rio Preto/SP, between january 2011 to december 2015. **Results:** 163 patients were included in the study, in which 106 (68,4%) didn't use TDF and 57 (31,6%) used TDF. RTD occurred in 8 patients that used TDF, a prevalence of 14%. The patients age was identified as significant risk factor for the development of RTD. The proteinuria (average 109,2mg/24h)

and the phosphaturia (average 791,9mg/24h) were significant for the diagnosis of RTD. **Conclusions:** the prevalence of RTD was 14%. The age was determined as risk factor for RTD, mainly in patients over 60 years-old. Phosphaturia and the proteinuria showed the greatest diagnosis sensibility for RTD, respectively. The serum creatinine and phosphorus concentration, the creatinine clearance and the stand alone hyperproteinuria should not be used as diagnosis predictors for RTD.

Keywords: Renal Tubular Dysfunction; Tenofovir; Antiretroviral Therapy; HIV.

INTRODUÇÃO

1. Histórico

Desde sua primeira descrição, em 1980, a AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) já causou 30 milhões de mortes até 2009. Em 2016, cerca de 34,9 milhões de pessoas no mundo eram portadoras do vírus e 18,2 milhões estavam em terapia antirretroviral (TARV).⁽¹⁾

2. Epidemiologia

No Brasil, até 2016, estima-se que 842.710 pessoas vivam com HIV/AIDS, sendo 53% na região Sudeste.⁽²⁾ A TARV era utilizada, até 2013, por 355.000 pessoas e 293.000 encontravam-se com carga viral indetectável.⁽³⁾

A epidemia mundial dos quinze anos finais do século XX, quando a doença era aguda, grave e de alta mortalidade, está se transformando. Atualmente, a AIDS é uma doença crônica e relativamente controlada epidemiologicamente, porém seus novos desafios são as condições clínicas secundárias à Terapia Antirretroviral, à presença do vírus HIV (*Human Immunodeficiency virus*) e sua atividade inflamatória crônica, ao envelhecimento precoce, às predisposições genéticas e aos hábitos de vida dos portadores.

3. Terapia antirretroviral

A TARV, apesar de ter reduzido a mortalidade por AIDS e aumentado a expectativa de vida dos portadores de HIV, pode contribuir para o aparecimento de efeitos adversos de longo prazo, inclusive renal. O tenofovir (TDF), antirretroviral (ARV) de primeira linha para o tratamento, tem baixo perfil geral de toxicidade, mas pode levar a uma moderada redução na taxa de filtração

glomerular (TFG) e uma maior prevalência de disfunção tubular renal comparado àqueles pacientes que não utilizam o TDF.⁽⁴⁾ O declínio da função renal encontrado nos pacientes podem ser injúrias agudas, crônicas ou meramente uma redução na TFG.⁽⁹⁾

4. Nefrotoxicidade do TDF

O disoproxil fumarato de tenofovir é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa do HIV. Após absorção, é fosforilado para difosfato de tenofovir. É eliminado por excreção renal através de filtração glomerular e secreção ativa tubular.⁽⁵⁾

O mecanismo da disfunção tubular renal (DTR) não é totalmente conhecido, atribui-se à lesão mitocondrial nas células dos túbulos proximais pelo aumento da concentração do TDF intracelular, além da suspeita da influência de polimorfismos genéticos dos hospedeiros.⁽⁵⁾ Pode ser resumidamente caracterizada pela deficiência na reabsorção de solutos como bicarbonato, ácido úrico, fosfato, glicose e proteínas de baixo peso molecular.⁽⁶⁾

O túbulo proximal (TP) é o principal responsável pela excreção do TDF e a sua disfunção leva à perda de substâncias pela urina que normalmente são filtradas no glomérulo e reabsorvidas por essa porção tubular. A secreção tubular do TDF acontece via transporte de ânions orgânicos no TP por meio de transportadores específicos localizados nas membranas basal e apical das células tubulares. A captação da corrente sanguínea ocorre através do transportador aniônico orgânico humano tipos 1 e 3, localizados na porção basolateral da célula, e a secreção para a luz tubular ocorre através das *multidrug resistance-associated proteins* (MRP) tipos 2, 4 e 7, localizadas na

porção apical da célula. As MRP são codificadas através dos genes ABCC2, ABCC4 e ABCC10.^(5,11,12)

Originalmente, a nefrotoxicidade do TDF era descrita como a manifestação da Síndrome de Fanconi, doença tubular caracterizada por fosfatúria, aminoacidúria, uricosúria e glicosúria não associada à hiperglicemia.⁸ Posteriormente, novos estudos têm sugerido, para caracterizar a nefrotoxicidade do TDF como disfunção tubular renal, a presença de pelo menos duas anormalidades tubulares como: fosfatúria, glicosúria sem hiperglicemia, hiperuricosúria, hipofosfatemia e/ou proteinúria.^(4,6)

5. Patologia

Em análises de biópsias renais de pacientes em uso de TDF, o principal achado é a lesão tubular proximal, que pode ser severa e difusa ou moderada e localizada, associada a graus variáveis de atrofia tubular e fibrose intersticial crônicas. Não foram encontradas glomeruloesclerose segmentar e focal nem microcistos tubulares típicas da nefropatia associada ao HIV.⁽⁷⁾

Os achados microscópicos gerais da nefrotoxicidade do TDF incluem a simplificação citoplasmática, hipereosinofilia, ectasia luminal, contornos luminiais irregulares, nucléolo proeminente e perda da borda em escova. Os achados específicos são inclusões citoplasmáticas eosinofílicas nas células epiteliais tubulares. Estas estruturas, que coram-se com hematoxilina e eosina, representam mitocôndrias gigantes.⁽⁷⁾

Os achados ultraestruturais são alterações degenerativas tubulares e mitocôndrias dismórficas. Estas variam em tamanho e forma, desde pequenas a aumentadas e inchadas com contornos irregulares, aproximando-se do tamanho

do núcleo. Seu número é notadamente reduzido, definindo a depleção mitocondrial.⁽⁷⁾

6. Fatores de risco

Os fatores de risco associados à disfunção tubular renal têm grande variabilidade. Alguns estudos sugerem como fatores de risco pacientes idosos, debilitados, de baixo peso, hipertensão arterial, distúrbios metabólicos, uso de outras medicações nefrotóxicas e a administração do TDF associado aos inibidores de protease reforçados com ritonavir (IP/r).⁽⁸⁾

Podem ser considerados fatores de risco associados à redução anual da TFG, a carga viral de HIV elevada e uma taxa basal elevada de TFG. Podem ser fatores protetores para a redução anual da TFG, níveis elevados de linfócitos T-CD4 e a exposição prolongada ao TDF.⁽⁹⁾

Outros estudos sugerem fatores de risco para a nefrotoxicidade aos ARVs que podem ser utilizados como escore de risco para doença renal crônica. São considerados a idade avançada, o uso de drogas intravenosas, portadores de Hepatite C, baixa TFG basal, sexo feminino, nadir de linfócitos T-CD4 baixo, hipertensão arterial, diabetes e doenças cardiovasculares. O número necessário destes fatores de risco para causar dano renal em pacientes que iniciarão ARVs nefrotóxicos é baixo, motivo o qual deve direcionar a escolha de ARVs alternativos.⁽¹⁰⁾

OBJETIVOS

1. Primários

1.1 Verificar a prevalência da disfunção tubular renal nos portadores de HIV em uso de tenofovir.

1.2 Identificar os fatores de risco associados à disfunção tubular renal.

2. Secundários

2.1 Comparar os métodos de Urina de 24 horas (proteínúria, fosfatúria e clearance de creatinina) com a creatinina sérica e o cálculo do seu clearance pela fórmula de Cockcroft e Gault para a identificação da DTR.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. Local

O estudo foi realizado no Complexo de Doenças Transmissíveis Unidade I (CDT), localizado em São José do Rio Preto/SP. É o serviço de referência para o tratamento de portadores de HIV do município. Realiza acolhimento e aconselhamento em IST/AIDS, atendimento de exposição sexual ao vírus HIV, exames laboratoriais, além de referência para acidentes de trabalho com exposição a material biológico para profissionais de saúde.

2. Desenho do estudo e população

2.1 Tipo de estudo

O estudo realizado foi longitudinal prospectivo.

2.2 Período do estudo

Foram acompanhados em atendimento médico os pacientes portadores de HIV em terapia antirretroviral no CDT no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015.

2.3 Elegibilidade

2.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com ELISA positivo para o HIV.

Portadores de HIV em terapia antirretroviral com carga viral indetectável (menor que 20 cópias/mL de sangue).

Portadores de HIV em uso de tenofovir.

2.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os portadores de HIV com outros tipos de nefropatias.

2.3.3 Seleção de casos e controles e definições

2.3.3.1 Definição de casos e controles:

Neste estudo, para avaliar os fatores de risco associados à DTR, foram considerados os pacientes em acompanhamento no CDT em terapia antirretroviral com TDF os expostos, e aqueles em terapia antirretroviral sem TDF, os não expostos. Os expostos foram denominados grupo TDF e os não expostos, grupo não-TDF.

Expostos e não-expostos foram estudados em relação à exposição das variáveis independentes, supostas como fatores de risco, para os expostos, pelo tempo de exposição à TARV com TDF até a ocorrência da DTR. Para os não expostos, pelo tempo de exposição à TARV sem TDF.

2.3.3.2 Disfunção tubular renal (DTR):

Tubulopatia proximal generalizada que combina - de forma parcial ou completa - acidose tubular renal, hipofosfatemia, hiperfosfatúria e proteinúria tubular que ocorre devido ao uso de tenofovir em associação a outros antirretrovirais.

3. Coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes e analisados como fatores de risco ou não para a DTR:

Número de prontuário

Idade

Sexo

Tempo de infecção pelo HIV

Nível de linfócitos T-CD4

Tempo total de terapia antirretroviral

Esquema de terapia antirretroviral atual

Tempo de terapia antirretroviral atual com TDF

Creatinina sérica inicial

Clearance de creatinina inicial

Creatinina no diagnóstico da DTR

Fósforo sérico no diagnóstico da DTR

Urina de 24h: proteinúria, fosfatúria e clearance de creatinina no diagnóstico da DTR

3.1 Exames laboratoriais

A coleta dos exames linfócitos T-CD4 e carga viral de HIV foram realizados no diagnóstico do HIV e semestralmente durante todo o tratamento.

A coleta do exame creatinina sérica foi realizada no início da terapia antirretroviral e anualmente durante todo o acompanhamento.

A urina de 24h e fósforo sérico foram colhidos anualmente a partir da introdução da terapia antirretroviral com tenofovir.

3.2 Variáveis numéricas contínuas estudadas como fatores de risco:

idade, tempo de infecção pelo HIV, nível de linfócitos T-CD4, tempo

total de terapia antirretroviral, tempo de terapia antirretroviral atual com TDF, creatinina sérica inicial, clearance de creatinina inicial, creatinina no diagnóstico da DTR, fósforo sérico no diagnóstico da DTR, Urina de 24h (proteinúria, fosfatúria e clearance de creatinina) no diagnóstico da DTR.

3.3 Variáveis categorizadas como dicotômicas (presentes ou ausentes) estudadas como fatores de risco: sexo, esquema de terapia antirretroviral atual.

4. Estatística

Os dados foram registrados no Office Excel 2012 e analisados no IBM-SPSS Statistics versão 24.

As análises estatísticas utilizadas neste estudo foram as seguintes:

4.1 Teste t de Student

Teste de hipótese utilizado para rejeitar ou não uma hipótese nula, em uma distribuição normal de uma variável cuja média deseja-se comparar em 2 grupos.

4.2 Teste qui-quadrado de Pearson

Teste aplicado a dados categóricos para avaliar quão provável é que qualquer diferença observada aconteça ao acaso.

4.3 Odds Ratio e Distribuição exponencial

Em uma distribuição exponencial, que caracteriza-se por ter uma função de taxa de falha constante, utilizada para medir alterações ao longo do tempo de uma variável desejada, determina-se a odds ratio,

que é a razão entre as chances de um evento ocorrer em dois grupos diferentes, para medir-se a chance de exposição a um determinado fator ou agente.

4.4 Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov

Teste utilizado para avaliar o formato da distribuição de probabilidade de um dado de uma população. Testa hipóteses sobre a média de observações de uma população, se o dado avaliado segue uma distribuição normal ou anormal.

4.5 Teste ANOVA

Teste de comparações múltiplas utilizado para comparar a distribuição de variáveis em grupos diferentes de uma amostra populacional, avaliando a superioridade de uma variável quando as médias são muito próximas umas das outras.

4.6 Teste de Homogeneidade de Levene

Teste utilizado para averiguar a homogeneidade das variâncias entre grupos distintos.

RESULTADOS

1. Prevalência da disfunção tubular renal

Foram incluídos 163 pacientes no estudo, acompanhados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, dos quais 106 (68,4%) não utilizaram TDF (grupo não-TDF) e 57 (31,6%) utilizaram TDF (grupo TDF). A DTR ocorreu em 8 pacientes que utilizaram TDF, indicando uma prevalência de 14% (Tabela 1 e Figura 1).

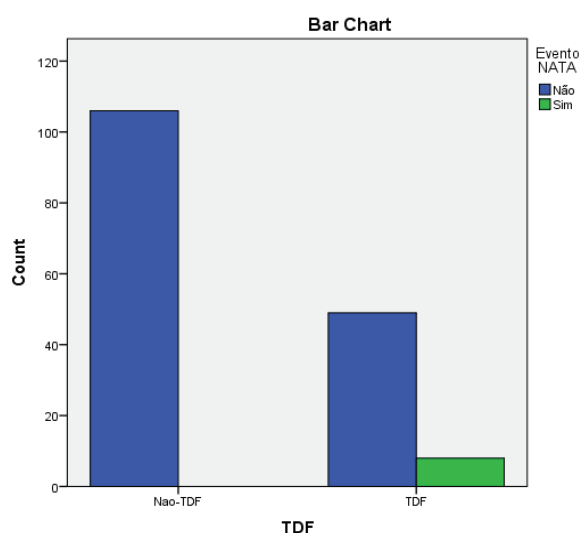
Tabela 1. Distribuição dos pacientes em uso de TDF, não-TDF e prevalência da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT.

		DTR		Total	P *
		Não	Sim		
Não-TDF	n	106	0	106	0,000
		100,0%	0,0%	100,0%	
TDF	n	49	8	57	0,000
		86,0%	14,0%	100,0%	

DTR: disfunção tubular renal; TDF: tenofovir.

* Teste qui-quadrado de Pearson ($p < 0,01$).

Figura 1. Número de pacientes nos grupos não-TDF e TDF que apresentaram ou não a DTR.



* Evento NATA = DTR

2. Fatores de risco

Tabela 1a. Distribuição das variáveis analisadas como fatores de risco para a DTR nos grupos TDF e não-TDF no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT.

Variáveis	TDF n=57 (%)	Não-TDF n=106 (%)	P
Sexo			
Masculino	36 (63,1)	59 (55,66)	0,676
Feminino	21 (36,9)	47 (44,34)	
Idade			
≥ 60 anos	6 (10,52)	7 (6,6)	0,004
< 60 anos	49 (89,47)	99 (93,4)	
Tempo de Contágio (meses)	32 (56,14%)	43 (40,56)	0,543
CD4 Atual (cél/mm ³)			
≥ 500	23 (40,35)	48 (45,28)	0,174
< 500	34 (59,65)	58 (54,72)	
Tempo de TARV Total (meses)	32 (56,14)	38 (35,84)	0,666
Tempo de uso TARV com TDF (meses)	15 (26,31)	NA	0,128

TDF: tenofovir; NA: não aplicável.

P < 0,01.

A idade dos pacientes variou de 20 a 75 anos, com média de 43,9 anos \pm 10,9 (p=0,01 na análise univariada e regressão logística) (Tabelas 2 e 3). A cada ano, o risco de desenvolvimento da DTR é de 9% (Tabela 3). Na faixa etária acima de 60 anos, o risco de desenvolvimento da DTR é 14 vezes maior que na faixa abaixo de 60 anos (Tabela 4).

A idade foi identificada como fator de risco significativa para o desenvolvimento da DTR, nas análises univariada e multivariada (Tabelas 2 e 3) e teve distribuição de probabilidade normal, mostrando-se como fator adequado de acerto para o evento DTR (Figura 2 e Tabela 5).

Na faixa etária acima de 60 anos, pacientes do sexo feminino teriam risco 41% maior de desenvolver a DTR, porém não foi significativa (Tabela 4).

Tabela 2. Distribuição das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR.

Variáveis	Média	IC 95%		Desvio padrão	P *
		Limite inferior	Limite superior		
Idade	43,93	42,24	45,61	10,913	0,011
Tempo de Contágio (meses)	105,02	93,46	116,58	74,749	0,481
CD4 Atual (cél/m ³)	550,82	511,89	589,75	250,899	0,415
Tempo de TARV Total (meses)	81,53	71,69	91,38	63,656	0,579
Tempo de uso TARV com TDF (meses)	55,42	48,62	62,23	43,999	0,319

IC: intervalo de confiança.

* Análise univariada, teste ANOVA ($p < 0,05$).

Tabela 3. Regressão logística das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR.

Variáveis	Coefficiente	P	OR
Sexo (1)	0,190	0,819	1,209
Idade	0,089	0,016	1,093
Tempo de Contágio (meses)	0,003	0,708	1,003
CD4 Atual (cél/m ³)	-0,001	0,588	0,999
Tempo de TARV Total (meses)	-0,001	0,953	0,999
Tempo de uso TARV com TDF (meses)	-0,017	0,168	0,983

1: feminino; OR: odds ratio.

Tabela 4. Regressão logística das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, por faixa, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR.

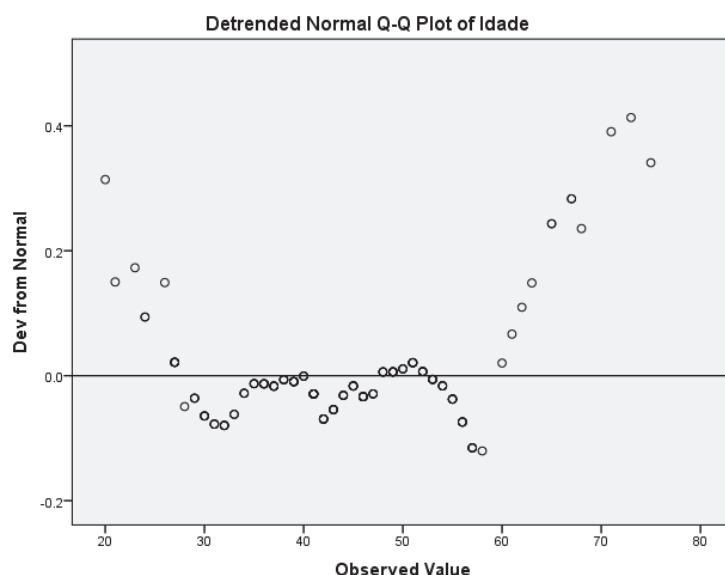
Variáveis	Coefficiente	P	OR
Sexo(1)	0,347	0,676	1,414
Idade_faixa (2)	2,646	0,004	14,091
Tempo de Contágio (meses)	0,005	0,543	1,005
CD4 Atual_faixa (3)	-1,270	0,174	0,281
Tempo de TARV Total (meses)	0,004	0,666	1,004
Tempo de uso TARV (meses)	-0,019	0,128	0,981

1: feminino; 2: faixa etária > 60 anos. 3: CD4 > 500 células/mm³.
OR: odds ratio.

Tabela 5. Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DTR.

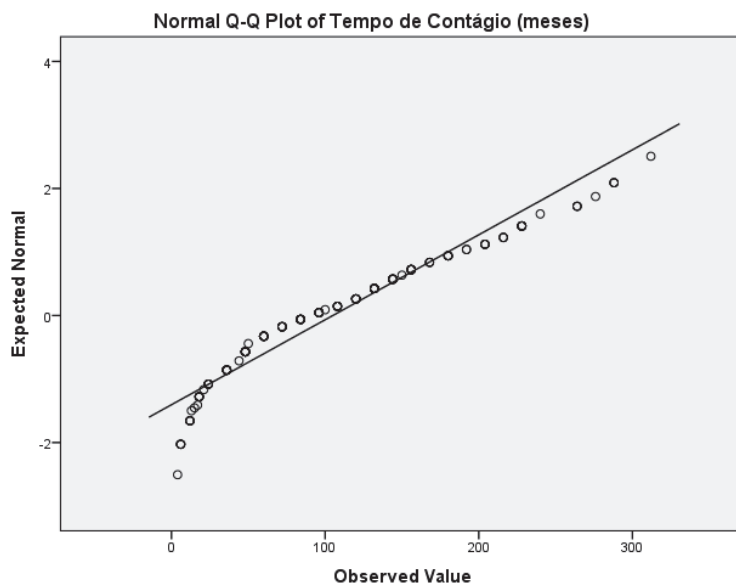
Variáveis	Kolmogorov-Smirnov	
	Coeficiente	P
Idade	0,047	0,2
Tempo de Contágio (meses)	0,138	< 0,01
CD4 Atual	0,101	< 0,01
Tempo de TARV Total (meses)	0,167	< 0,01
Tempo de uso TARV (meses)	0,199	< 0,01

Figura 2. Curva de normalidade da variável “idade”.



Dos 163 pacientes, 68 (41,7%) eram do sexo feminino e 95 (58,3%) do sexo masculino. O sexo feminino apresentou risco 20% maior de desenvolver a DTR, porém não foi significativa (Tabela 3). O tempo de contágio da doença dos pacientes teve média de 105 meses \pm 74 ($p=0,48$ na análise univariada e $p=0,7$ na regressão logística), variou de 4 a 312 meses (Tabelas 2 e 3) e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 3).

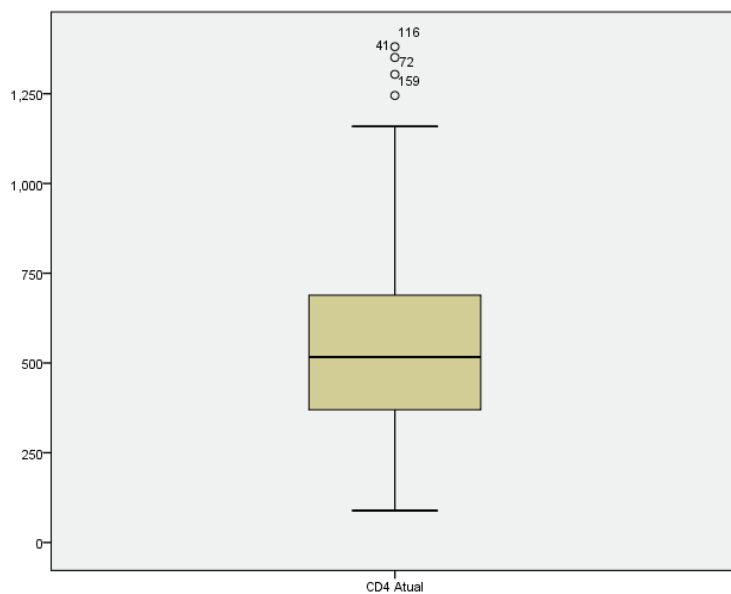
Figura 3. Curva de normalidade da variável “tempo de contágio”.



O nível de linfócitos T-CD4 atual dos pacientes variou de 89 a 1381 células/mm³, com média de 550 células/mm³ \pm 250 ($p=0,41$ na análise univariada e $p=0,58$ na regressão logística) (Tabelas 2 e 3) e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 4).

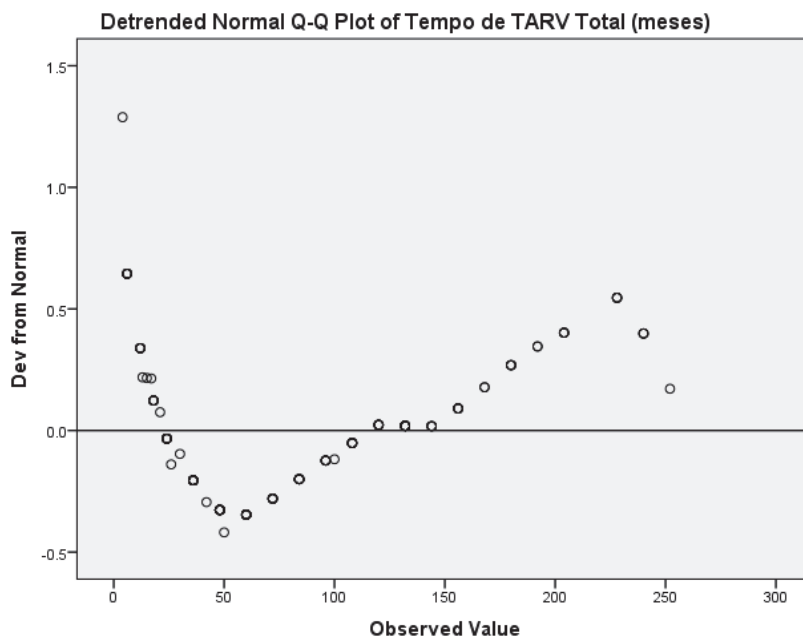
Os pacientes que possuíam nível de linfócitos T-CD4 acima de 500 células/mm³ teriam risco 72% menor de desenvolver a DTR, mas não foi significativa (Tabela 4).

Figura 4. Boxplot da distribuição do nível de linfócitos T-CD4 atual (em células/mm³) no diagnóstico da DTR.



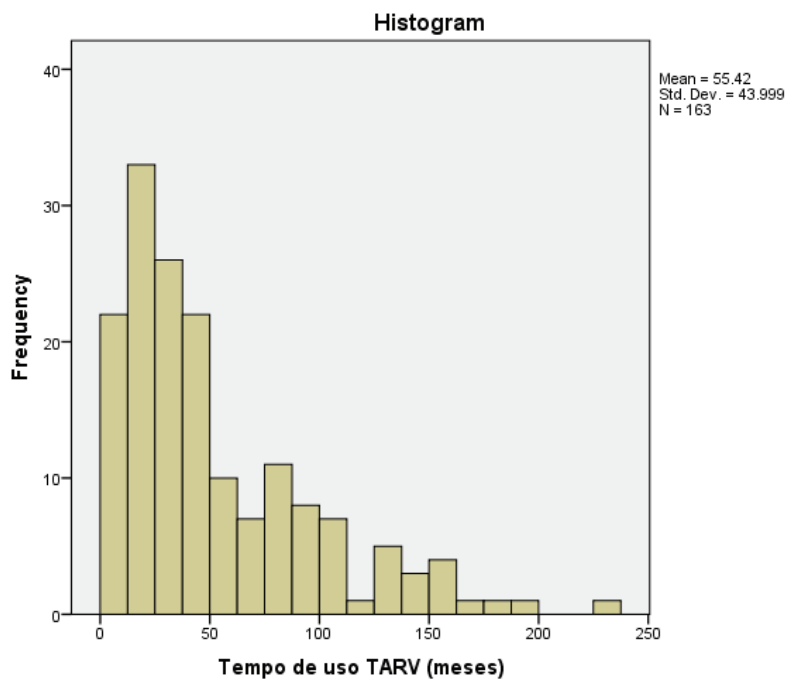
O tempo de TARV total dos pacientes variou de 4 a 252 meses, com média de 81 meses \pm 63 ($p=0,57$ na análise univariada e $p=0,95$ na regressão logística) (Tabelas 2 e 3) e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 5).

Figura 5. Curva de normalidade da variável “tempo de TARV total”.



O tempo de uso de TARV com TDF teve média de 55 meses \pm 43 ($p=0,31$ na análise univariada e $p=0,16$ na regressão logística), variou de 4 a 228 meses (Tabelas 2 e 3) e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 6).

Figura 6. Histograma da variável “tempo de TARV com TDF”.



Mean: média; Std. Dev.: desvio-padrão;

3. Avaliação da função renal

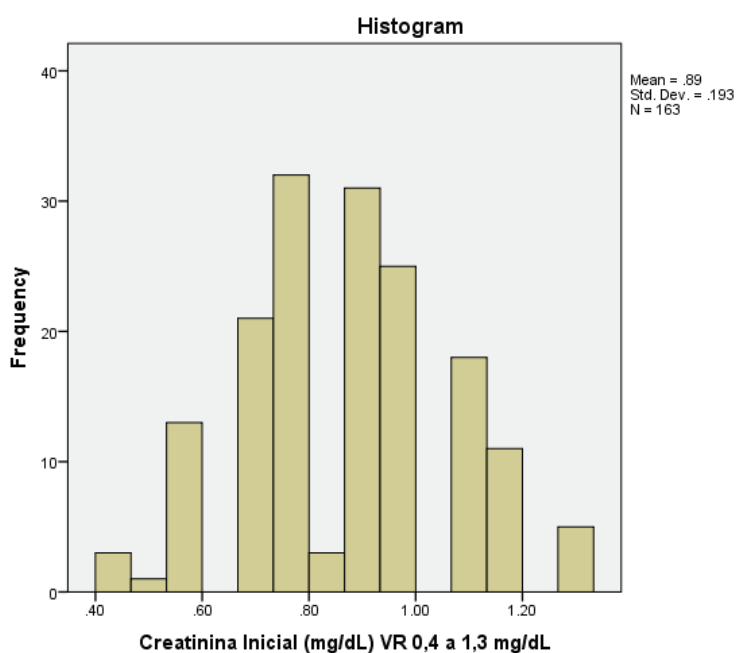
A creatinina sérica inicial variou de 0,40mg/dL a 1,30mg/dL, com média de 0,88mg/dL \pm 0,19 ($p=0,96$) (Tabela 6) e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 7).

Tabela 6. Distribuição das variáveis laboratoriais, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 no CDT, analisadas como critério diagnóstico para a DTR, no grupo TDF.

	Média	IC 95%		Desvio padrão	P *
		Limite inferior	Limite superior		
Creatinina Inicial (mg/dL) VR 0,4 a 1,3 mg/dL	0,8853	0,8554	0,9151	0,19305	0,967
Creatinina Atual (mg/dL) VR 0,4 a 1,3 mg/dL	0,8216	0,7886	0,8546	0,21334	0,001
Clearance de Creatinina Estimado inicial (mL/min)VR 70 A 140 mL/min/1,73 m ²	107,39	103,56	111,22	24,771	0,040
Clearance de Creatinina Atual (mL/min) 70 A 140 mL/min/1,73 m ²	114,59	108,04	121,14	42,360	0,015
Fósforo Atual (mg/dL) VR 2,5 a 5,6 mg/dL	3,410	3,250	3,570	0,6207	0,089
Proteinúria Atual (mg/24h) VR < 200mg/24h	109,29	91,54	127,03	68,097	0,125
Fosfatúria Atual (mg/24h) VR 400 a 1300 mg/24h	791,97	610,11	973,83	697,847	< 0,001

VR: valor de referência; IC: intervalo de confiança; * Análise univariada, teste ANOVA (p < 0,05).

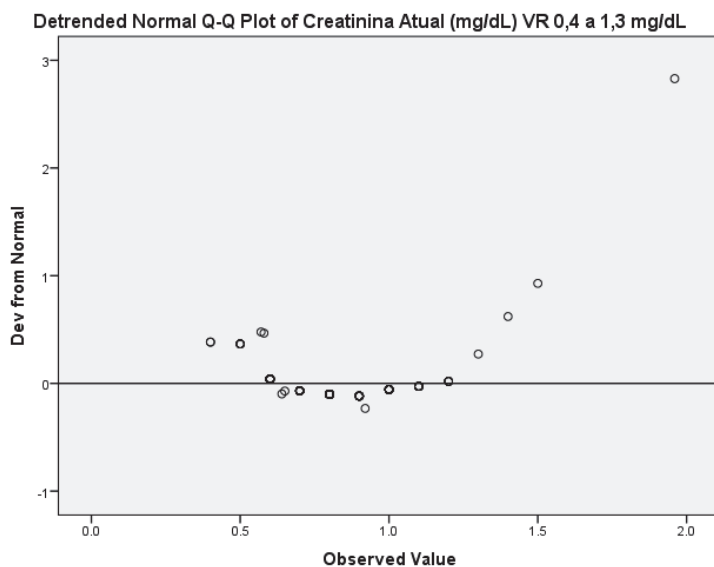
Figura 7. Histograma da creatinina sérica inicial no grupo TDF.



Mean: média; Std. Dev.: desvio-padrão. VR: valor de referência.

A creatinina sérica atual, no diagnóstico da DTR, teve média de 0,82 mg/dL \pm 0,21 ($p=0,001$) (Tabela 6) e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 8).

Figura 8. Curva de normalidade da creatinina sérica atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.



VR: valor de referência.

Comparando-se as creatininas séricas inicial e atual, a redução da creatinina sérica atual no diagnóstico da DTR mostrou-se significativa ($p=0,002$) (Tabela 7).

Tabela 7. Teste t-Student para análise da creatinina sérica inicial e atual e clearance de creatinina inicial e atual no diagnóstico da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, no CDT, no grupo TDF.

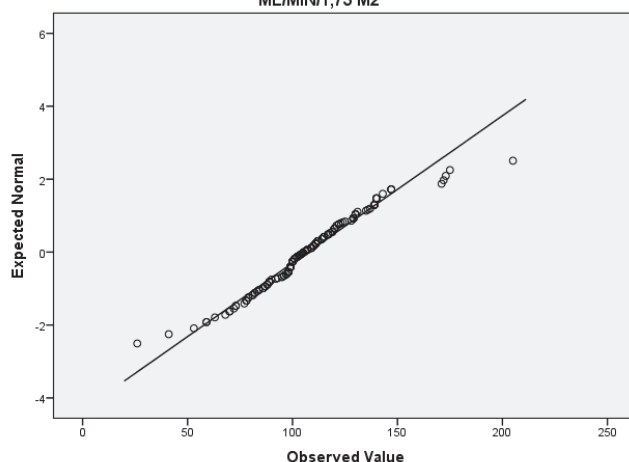
	Média	Desvio padrão	IC 95%		P
			Limite inferior	Limite superior	
Creatinina Atual (mg/dL) VR 0,4 a 1,3 mg/dL - Creatinina Inicial (mg/dL) VR 0,4 a 1,3 mg/dL	-0,06368	0,26175	-0,10417	-0,02320	0,002
Clearance de Creatinina Atual (mL/min) VR 70 A 140 ML/MIN/1,73 M2 - Clearance de Creatinina Estimado inicial (mL/min)VR 70 A 140 ML/MIN/1,73 M2	7,202	40,192	0,986	13,419	0,023

VR: valor de referência; $p < 0,01$.

O clearance de creatinina estimado inicial, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault, variou de 26mL/min a 205mL/min, com média de 107mL/min ± 24 ($p=0,04$) e teve distribuição de probabilidade normal (Tabela 6 e Figura 9).

Figura 9. Curva de normalidade do clearance de creatinina estimado inicial no diagnóstico da DTR, no grupo TDF.

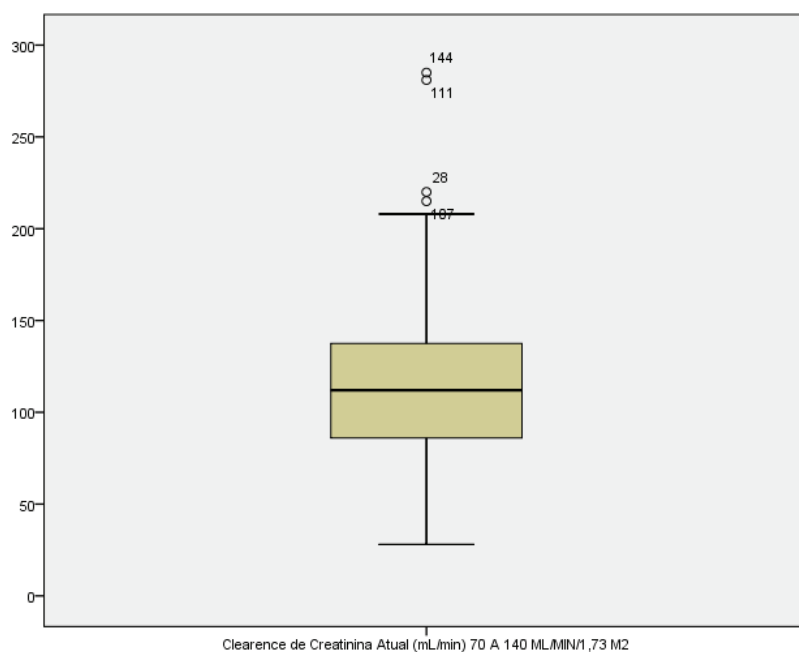
Normal Q-Q Plot of Clearence de Creatinina Estimado inicial (mL/min)VR 70 A 140 ML/MIN/1,73 M2



VR: valor de referência.

O clearance de creatinina atual, avaliada na urina de 24h, variou de 26mL/min a 285mL/min, teve média 114mL/min \pm 42,3 ($p=0,01$) (Tabela 6 e Figura 10).

Figura 10. Boxplot da distribuição do clearance de creatinina atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.



A comparação entre os clearances de creatinina atual e inicial não mostrou significância ($p=0,02$) para o diagnóstico da DTR (Tabela 7).

Somente 1 paciente apresentou alteração no fósforo sérico no diagnóstico da DTR (Tabela 8).

O fósforo sérico atual, no diagnóstico da DTR, variou de 2,1mg/dL a 4,9mg/dL, com média 3,41mg/dL \pm 0,62 e teve distribuição de probabilidade normal (Figura 11). A análise univariada ($p=0,08$) mostrou significância desta variável no diagnóstico da DTR (Tabela 6), enquanto a regressão logística

($p=0,29$) não mostrou significância (Tabela 9). O teste de homogeneidade de Levene determinou que a análise univariada não era adequada para testar as populações do estudo (Tabela 9).

Tabela 8. Número absoluto de pacientes com alteração no fósforo atual, proteinúria e fosfatúria no diagnóstico da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, no CDT, no grupo TDF.

		DTR		
		Não n (%)	Sim n (%)	Total n (%)
Fósforo	Não houve alteração	50 (96,15)	7 (87,5)	57 (95)
	Houve alteração	2 (3,85)	1 (12,5)	3 (5)
	Total (n)	52 (100)	8 (100)	60 (100)
Proteinúria	Não houve alteração	47 (92,15)	5 (62,5)	52 (88,13)
	Houve alteração	4 (7,85)	3 (37,5)	7 (11,87)
	Total (n)	51 (100)	8 (100)	59 (100)
Fosfatúria	Não houve alteração	51 (100)	1 (14,28)	52 (88,13)
	Houve alteração	0 (0)	7 (85,72)	7 (11,87)
	Total (n)	51 (100)	8 (100)	59

DTR: disfunção tubular renal.

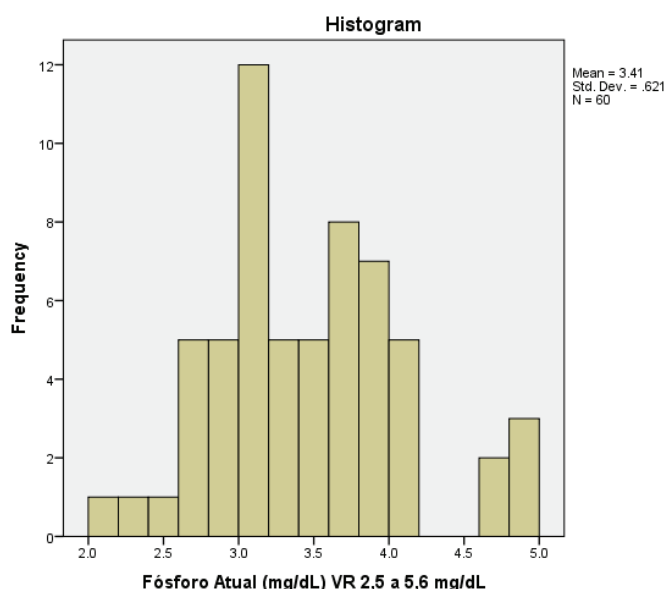
Tabela 9. Teste qui-quadrado de Pearson e Teste de homogeneidade de Levene para análise das variáveis laboratoriais no diagnóstico da DTR, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, no CDT, no grupo TDF.

	Coefficiente	P	Coefficiente *	P *
Fósforo Atual (mg/dL) VR 2,5 a 5,6 mg/dL	1.093	0,296	0,496	0,496
Proteinúria Atual (mg/24h) VR < 200mg/24h	5.816	0,016	0,441	0,441
Fosfatúria Atual (mg/24h) VR 400 a 1300 mg/24h	50.632	0,000	0,000	< 0,001

VR: valor de referência; p < 0,01.

* Teste de homogeneidade de Levene, p < 0,01.

Figura 11. Histograma do fósforo sérico no diagnóstico da DTR no grupo TDF.

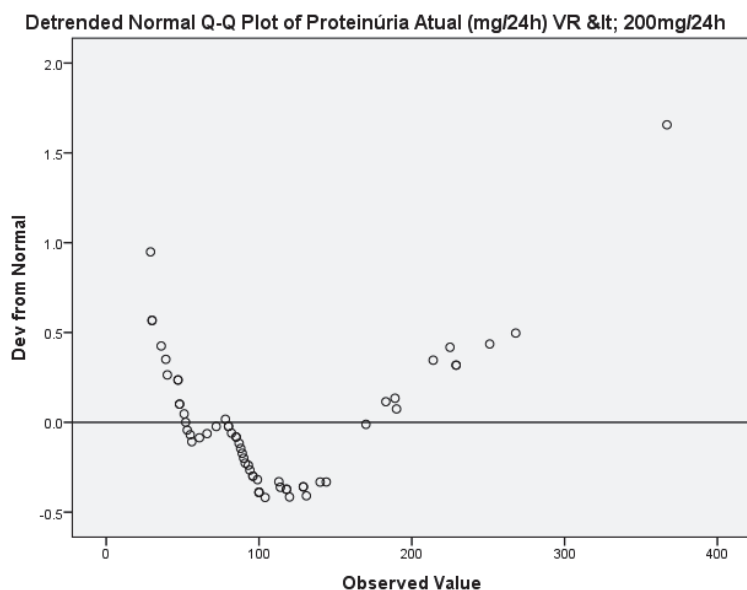


Mean: média; Std. Dev.: desvio-padrão. VR: valor de referência.

Houve alteração na proteinúria em 3 pacientes no diagnóstico da DTR (Tabela 8).

A proteinúria atual, no diagnóstico da DTR, medida na urina de 24h, teve média 109,2mg/24h \pm 68 (p=0,016), variou de 29mg/24h a 367mg/24h, teve distribuição de probabilidade normal e foi significativa para o diagnóstico da DTR (Tabela 9 e Figura 12).

Figura 12. Curva de normalidade da proteinúria atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.

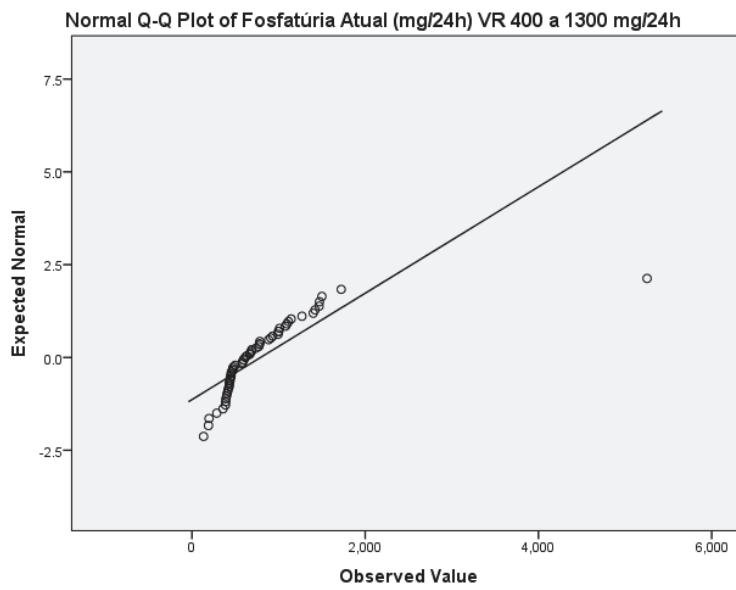


VR: valor de referência.

Observou-se alteração na fosfatúria em 7 pacientes no diagnóstico da DTR (Tabela 8).

A fosfatúria atual, no diagnóstico da DTR, avaliada na urina de 24h, variou de 134mg/24h a 5254mg/24h, teve média 791,9mg/24h \pm 697 ($p < 0,01$), com distribuição de probabilidade normal e foi significativa para o diagnóstico da DTR (Tabela 9 e Figura 13).

Figura 13. Curva de normalidade da fosfatúria atual no diagnóstico da DTR no grupo TDF.



VR: valor de referência.

DISCUSSÃO

Este estudo foi prospectivo longitudinal e, diferentemente da maioria dos estudos na literatura, teve 5 anos de acompanhamento dos pacientes, foram excluídos aqueles com carga viral de HIV detectável em qualquer momento, além da inclusão mínima de pacientes com comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e hepatites B e C crônicas. Estas doenças, se não controladas, e a carga viral de HIV detectável, podem ocasionar mecanismos de lesões renais não desejados para a avaliação adequada da DTR, o que impediria a identificação precisa das alterações laboratoriais para o diagnóstico da DTR.

Em relação ao tempo de seguimento dos pacientes, a maioria dos estudos na literatura foram meta-análises, as quais misturam populações não uniformes, com grande número de variáveis, dezenas de comorbidades e períodos de análise antigos, quando a disfunção tubular renal não era bem definida nem diagnosticada.

A principal característica deste estudo, em relação à literatura, foi excluir os pacientes com carga viral de HIV detectável em qualquer tempo, eliminando-se a possibilidade de que a nefropatia associada à lesão direta pelo HIV fosse mais um mecanismo de lesão renal e interferisse nos resultados do estudo. Além disso, possibilitou a análise real da imunidade (nível de linfócitos T-CD4) como fator de risco para a DTR.

A DTR, neste estudo, foi definida como a presença de pelo menos uma alteração analisada na urina de 24h (proteinúria, fosfatúria e/ou clearance de

creatinina) e/ou hipofosfatemia, realizadas anualmente durante os 5 anos do estudo. Estudos definem estas alterações como anormalidades tubulares, que variam de zero a cinco e apresentam diferença quanto ao número para identificar a DTR. A caracterização da DTR baseando-se em até 5 alterações tubulares leva-nos a refletir que seu critério diagnóstico permanece indefinido. A utilização como critério diagnóstico a presença de 5 alterações (semelhante à Síndrome de Fanconi) permanece no passado e reduz a sensibilidade de detecção da DTR. Estudos mais recentes recomendam, por enquanto, a presença de duas ou mais anormalidades tubulares para o diagnóstico da DTR, porém ainda não definem quais alterações são mais ou menos sensíveis.^(15, 16, 18)

A prevalência da DTR neste estudo foi de 14% (Tabela 1), resultado semelhante ou menor que outros estudos, nos quais a prevalência variou entre 13,9% e 72%.^(4-6, 9, 13, 15, 17)

A idade foi definida como único fator de risco para o desenvolvimento da DTR e haveria uma chance de 9% a cada ano (Tabela 3) para a ocorrência da mesma. A faixa etária acima de 60 anos mostrou risco aumentado em 14 vezes (Tabela 4). Alguns estudos definem a idade como fator de risco para a DTR e possuem médias semelhantes que variaram entre 35,5 e 46,7 anos.^(4-6, 9, 13-15, 17) A idade seria um fator fisiológico, devido à natural e progressiva queda da função renal ao longo do tempo nos indivíduos, com consequente redução do funcionamento dos transportadores aniônicos tubulares, favorecendo o aparecimento da DTR.

O sexo feminino pode ter risco 20% maior que o masculino para desenvolver a DTR (Tabela 3), e 41% maior na faixa etária acima de 60 anos

(Tabela 4), porém não foram significantes. Vários estudos na literatura não identificaram o sexo como fator de risco para a DTR.^(4-6,9,13-19)

O tempo de contágio da doença (média de 105 meses) não foi identificado como fator de risco para a DTR. Em um estudo, cuja média de tempo de contágio da doença foi de 147 meses, este foi considerado como fator de risco para a DTR.⁽⁴⁾ Em outros estudos, a média do tempo de contágio da doença variou de 88 a 164 meses, e não foi determinada como fator de risco.^(5, 6, 9, 13, 14)

O nível de linfócitos T-CD4 do estudo (média de 550 células/mm³) não foi identificado como fator de risco para a ocorrência da DTR. Os pacientes com nível acima de 500 células/mm³ têm 72% menos chance para a ocorrência da DTR (Tabela 4), o que determina a imunidade elevada como fator protetor. Diversos estudos identificaram que o nível de linfócitos T-CD4 reduzido (menor que 500 células/mm³) foi fator de risco para o desenvolvimento da DTR, mas deve-se ressaltar que nestes estudos havia pacientes com atividade viral do HIV (carga viral detectável), o que prejudicaria a análise da variabilidade da imunidade sem interferência da AIDS e não permitiria a definição da imunidade como fator isolado de influência para a DTR.^(4, 9, 13, 15)

O tempo de TARV total não foi considerado como fator de risco para a DTR neste estudo. Um estudo com média de tempo de TARV total de 147 meses mostrou este como fator de risco para a DTR.⁽⁴⁾

O tempo de uso de TARV com TDF não se mostrou como fator de risco para o desenvolvimento de DTR no estudo, talvez por necessitar de um período mais prolongado de exposição ao medicamento. Um estudo demonstrou que, além do tempo de uso de TDF (média de 66 meses) ser fator determinante para

a DTR, este é diretamente proporcional ao aumento de seu tempo.⁽⁵⁾ Outro estudo demonstrou que o tempo médio de uso de TDF para o aparecimento da DTR foi de 9 meses.⁽¹⁹⁾ Provavelmente, estudos com tempo de observação maior são necessários para uniformizar esta variável como fator de risco.

Diversos estudos descreveram outros fatores de risco que poderiam estar associados à DTR, como diabetes mellitus, dislipidemia, doença renal crônica prévia ao uso do TDF, abuso de álcool, hepatites B e C crônicas, baixo peso, HIV avançado e uso de inibidores de protease.^(9, 13, 19) Tais fatores foram excluídos neste estudo a fim de permitir uma melhor análise das alterações tubulares renais sem interferências.

Em relação aos inibidores de protease, que foram utilizados por pacientes deste estudo, não foi realizada análise pormenorizada sobre a contribuição dos IP para o desenvolvimento das alterações tubulares. Porém, uma observação superficial permite-nos afirmar que os IP associados ao TDF aumentam significativamente o risco de desenvolvimento da DTR, já que 6 (75%) pacientes que a apresentaram utilizavam IP.

A creatinina sérica inicial (média de 0,88mg/dL) e atual (média de 0,82mg/dL) dos pacientes estudados não foram determinadas como fatores de risco para o aparecimento da DTR (Tabela 7). Estudos na literatura não definem a creatinina como fator de risco para a DTR. A creatinina é descrita como marcador para identificar doenças renais glomerulares e não contribui para o diagnóstico das doenças renais tubulares, definindo-a como mau preditor diagnóstico.^(18, 19) A comparação das creatininas séricas atual e inicial mostrou redução da creatinina atual no diagnóstico da DTR, e foi significativa. Pode-se

inferir a recomendação para que a creatinina sérica não seja utilizada como exame isolado para o diagnóstico na DTR.

A comparação do clearance de creatinina estimado inicial (média de 107mL/min) com o clearance de creatinina atual (média de 114mL/min), na urina, não mostrou significância para o diagnóstico da DTR (Tabela 7). Diversos estudos constataram a redução do clearance de creatinina como fator de risco para a DTR.^(4, 6, 9) Reforça-se o conceito de que o clearance de creatinina, assim como a creatinina sérica, também não seja recomendado como adequado, isoladamente, para avaliar uma anormalidade tubular renal e de que diversos estudos da literatura analisaram populações com insuficiência renal multifatoriais, inclusive de etiologias glomerulares.

Em uma meta-análise com 13168 pacientes na qual 227 (2,2%) pacientes utilizaram TDF com clearance de creatinina inicial menor que 50mL/min, somente 2 interromperam o mesmo. Também foi evidenciado que em pacientes com nível de linfócitos T-CD4 baixo há queda no clearance de creatinina de 5mL/min ao ano.⁽¹⁴⁾ Outro estudo, com 200 pacientes, mostrou que o clearance de creatinina aumentou em 60% dos pacientes que usaram TDF e diminuiu em 52%.⁽¹⁵⁾ Dados da literatura apontam uma redução normal do clearance de creatinina a cada ano vivido, em indivíduos sem doenças, de 0,4mL/min/ano. Em indivíduos que usam TDF observou-se uma redução de 3,92mL/min em um ano, 10 vezes maior.⁽¹⁶⁾

O fósforo sérico atual, no diagnóstico da DTR, não foi determinado como variável para diagnosticar a DTR, sendo que somente um paciente apresentou hipofosfatemia (Tabelas 8 e 9). Três estudos avaliaram a hipofosfatemia como

preditora diagnóstica para a DTR e descreveram reduções de 9% a 15% na concentração sérica do fósforo.^(4, 6, 19)

A hiperproteinúria atual, na urina de 24h, foi definida como alteração tubular significativa para o diagnóstico da DTR, porém não foi a mais importante em números absolutos, 3 (37,5%) dos pacientes num total de 8 (Tabelas 8 e 9). Praticamente todos os estudos na literatura apontaram a proteinúria como alteração tubular preponderante para identificar a DTR, e sua prevalência varia entre 13% e 72%.^(4, 6, 9, 13, 15, 17) Cabe destacar que estes estudos incluíram pacientes com diversas comorbidades, uso de outros medicamentos nefrotóxicos e portadores de HIV com carga viral detectável, o que não ocorreu neste estudo apresentado. A hiperproteinúria não se mostra adequada para ser utilizada isoladamente para identificar a DTR, já que ela também é uma alteração que pode ocorrer em doenças renais glomerulares.⁽¹⁸⁾

A hiperfosfatúria atual, na urina de 24h, foi a alteração tubular mais importante ($p < 0,001$) determinada para o diagnóstico da DTR como hiperfosfatúria, com 7 (87,5%) dos pacientes num total de 8, neste estudo (Tabelas 8 e 9). Outros estudos mostraram que a fosfatúria ocorreu em 43% dos pacientes com DTR, que ela é inversamente proporcional à hipofosfatemia e que a hipofosfatemia associada à hiperfosfatúria sugere o diagnóstico de DTR.^(4, 6, 19)

Estudo recente afirma que a proteinúria parece ser o exame mais sensível para o diagnóstico da DTR, mas aumenta-se a sensibilidade de detecção ao associar-se a fosfatúria e a glicosúria.⁽¹⁹⁾ Afirmação esta que pôde ser comprovada, no que diz respeito à hiperfosfatúria, neste estudo.

A DTR permanece sem critérios diagnósticos e fatores de risco definitivos. Até este momento, o método mais eficaz para o diagnóstico da DTR é o monitoramento da urina de 24h anualmente em portadores de terapia antirretroviral em uso de TDF e a constatação de pelo menos duas alterações tubulares neste exame.^(15, 17, 18)

A maioria dos estudos não encontrou risco aumentado para hiperproteinúria e doença renal crônica, nem para hipofosfatemia no uso do tenofovir. O risco geral é discreto e corrobora com as recomendações da maioria das diretrizes nacionais e internacionais para o uso do TDF como terapia antirretroviral de primeira linha para a maioria dos pacientes, desde que estes sejam monitorados adequadamente.⁽¹⁴⁾

CONCLUSÕES

- A prevalência da DTR foi de 14%.
- A idade foi determinada como fator de risco para a DTR, principalmente na faixa acima dos 60 anos.
- Os exames laboratoriais que mostraram a maior sensibilidade diagnóstica para a DTR foram a fosfatúria e a proteinúria, respectivamente.
- A creatinina sérica, fósforo sérico, clearance de creatinina e a hiperproteinúria isolada não mostraram sensibilidade como preditores diagnósticos para a DTR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS Brasil, disponível em <http://unaid.org.br/estatisticas/>. Pesquisado em 12/08/2017.
2. Secretaria de vigilância em saúde, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Vol. 48, Número 1. Brasília, 2017.
3. Secretaria de vigilância em saúde, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico HIV/AIDS. Ano III, Número 1. Brasília, 2014.
4. Casado JL, Bañón S, Santiuste C, Serna J, Guzman P, Tenorio M. et al. Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients receiving tenofovir. AIDS: [January 2016 - Volume 30 - Issue 2 - p 231–239](#).
5. [Salvaggio](#) SE, [Giacomelli](#) A, [Falvella](#) FS, [Oreni](#) ML, [Meraviglia](#) P, [Atzori](#) C, et al. Clinical and genetic factors associated with kidney tubular dysfunction in a real-life single centre cohort of HIV-positive patients. BMC Infect Dis. 2017; 17: 396.
6. Casado JL, del Rey JM, Bañón S, Santiuste C, Rodriguez M, Moreno A. Changes in Kidney Function and in the Rate of Tubular Dysfunction After Tenofovir Withdrawal or Continuation in HIV-Infected Patients. JAIDS: [1 August 2016 - Volume 72 - Issue 4 - p 416–422](#).
7. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. Kidney International (2010) 78, 1171–1177.

8. Nunes EP. Terapia antirretroviral e função renal. BJID Vol 2, Nº 3, Julho 2016.
9. Huang YS, Chan CK, Tsai MS, Lee KY, Lin SW, Chang SY. Kidney dysfunction associated with tenofovir exposure in human immunodeficiency virus-1-infected Taiwanese patients. *J Microbiol Immunol Infect* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.019>.
10. Mocroft A, Lundgren J, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. A clinically useful risk-score for chronic kidney disease in HIV infection. *J Int AIDS Soc* 2014, 17(Suppl 3):19514.
11. Canale D. Mecanismos de lesão renal em ratos com deficiência de vitamina D submetidos ao tratamento com Tenofovir [dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.
12. Perazella M. Renal Vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1275-1283, 2009. doi: 10.2215/CJN.02050309.
13. Antonello VS, Antonello ICF, Herrmann S, Tovo CV. HIV and pathological proteinuria. *CLINICS* 2015;70(10):691-695.
14. De Wall R, Cohen K, Fox MP, Stinson K, Maartens G, Boulle A, et al. Clinician compliance with laboratory monitoring and prescribing guidelines in HIV 1-infected patients receiving tenofovir. *S Afr Med J*, April 2016, Vol. 106, No 4.
15. Gautam P, Doneria JK. Incidence of tenofovir related nephropathies in HIV infected patients: a study from tertiary care centre. *JMSCR*, Vol 5, Issue 12, December 2017.

16. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword?. *J Am Soc Nephrol* 24: 1519-1527, 2013.
17. Zaidan M, Lescure FX, Brocneriou I, Dettwiler S, Guiard-Schmid JB, Pacanowski J, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. doi: 10.2215/CJN.10051012.
18. Fiseha T, Gebreweld A. Urinary markers of tubular injury in HIV-infected patients. *Biochemistry Research International*, Vol 16, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1501785>.
19. Boswell MT, Rossouw TM. Approach to acute kidney injury in HIV-infected patients in South Africa. *South Afr J HIV Med*, Vol 18, No 1, 2017.