

Fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à doença renal crônica em pacientes mexicanos infectados pelo HIV

Epidemiological, clinical, and laboratory factors associated with chronic kidney disease in Mexican HIV-infected patients

Autores

Edgar Dehesa Lopez^{1,2} 

Carlos Córdova-Cázares^{1,3}

Rafael Valdez-Ortiz⁴

Carlie Michelle Cardona-Landeros¹

María Fernanda Gutiérrez-Rico¹

¹ Hospital Civil de Culiacan, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Culiacan, Sinaloa, Mexico.

² Instituto Mexicano del Seguro Social, Culiacan, Sinaloa, Mexico.

³ Hospital Civil de Culiacan, Culiacan, Sinaloa, Mexico.

⁴ Hospital General de Mexico, Ciudad de México, Mexico.

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de doença renal crônica (DRC) e os fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à DRC em pacientes mexicanos infectados pelo HIV. **Métodos:** Estudo transversal. Incluímos 274 pacientes com HIV/AIDS. A DRC foi definida pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe < 60 mL/min/1,73 m², avaliada pelo CKD-EPI) e pelos critérios de albuminúria das diretrizes do KDIGO. As características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais foram comparadas entre pacientes com e sem DRC. Os fatores associados à DRC foram avaliados por análise de regressão logística. **Resultados:** A média da idade foi de 41 ± 11 anos e 72,3% dos pacientes eram homens. A prevalência global de DRC foi de 11,7% (n = 32); 7,2% (n = 20) foram definidos pelo critério TFGe; 7,6% (n = 21), pelo critério da albuminúria; e 3,2% (n = 9), pelos dois critérios para DRC. Os estágios mais frequentemente observados da DRC foram o estágio KDIGO G3A1 com 4,7% (n = 13); estágio KDIGO G1A2 com 3,6% (n = 10) e estágio KDIGO G3A2 com 1,7% (n = 5). Os fatores associados à DRC foram o uso de abacavir/lamivudina (OR 3,2; IC95% 1,1-8,9; p = 0,03), contagem de linfócitos CD4 < 400 células/μL (OR 2,6; 95% 1,03-6,4, p = 0,04), idade (OR 1,1; IC95% 1,04-1,2, p = 0,001) e albuminúria (OR 19,98; IC95%: 5,5-72,2; p < 0,001). **Conclusões:** A DRC foi uma complicação frequente em pacientes infectados pelo HIV. Esses achados confirmam a importância do rastreamento e da detecção precoce da DRC, bem como a importância de identificar e tratar os fatores de risco tradicionais e não tradicionais associados à DRC.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; HIV; Insuficiência Renal.

ABSTRACT

Aim: To determine the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the epidemiological, clinical, and laboratory factors associated with CKD in Mexican HIV-infected patients. **Methods:** Cross-sectional study. We included 274 patients with HIV/AIDS. CKD was defined by the estimated glomerular filtration rate (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² assessed by CKD-EPI) and albuminuria criteria from KDIGO guidelines. Clinical, epidemiological, and laboratory characteristics were compared between patients with and without CKD. The factors associated with CKD were assessed by logistic regression analysis. **Results:** The mean age was 41±11 years, and 72.3% of the patients were men. The global prevalence of CKD was 11.7% (n = 32); 7.2% (n = 20) were defined by eGFR criterion; 7.6% (n = 21), by the albuminuria criterion; and 3.2% (n = 9), by both CKD criteria. The most frequently observed stages of CKD were KDIGO G3A1 stage with 4.7% (n = 13), KDIGO G1A2 stage with 3.6% (n = 10) and KDIGO G3A2 stage with 1.7% (n = 5). The factors associated with CKD were use of abacavir/lamivudine (OR 3.2; 95% CI 1.1-8.9; p = 0.03), a CD4 lymphocyte count < 400 cells/μL (OR 2.6; 95% 1.03-6.4, p = 0.04), age (OR 1.1; 95% CI 1.04-1.2, p = 0.001) and albuminuria (OR 19.98; 95% CI: 5.5-72.2; p < 0.001). **Conclusions:** CKD was a frequent complication in HIV-infected patients. These findings confirm the importance of screening and the early detection of CKD, as well as the importance of identifying and treating traditional and non-traditional risk factors associated with CKD.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; HIV; Renal Insufficiency.

Data de submissão: 10/01/2018.

Data de aprovação: 03/05/2018.

Correspondência para:

Edgar Dehesa Lopez.

E-mail: edgar.lopez@uas.edu.mx

DOI: 10.1590 / 2175-8239-JBN-2018-0024



INTRODUÇÃO

Avanços significativos na terapia antirretroviral têm reduzido a progressão da doença e melhoraram a sobrevivência de pacientes infectados pelo HIV. De fato, a doença renal crônica (DRC) surgiu como uma das principais condições não infecciosas que afetam pessoas infectadas pelo HIV.¹ A prevalência relatada de DRC em pacientes infectados com HIV na América do Norte e Europa varia de 4,7% a 9,7%; e taxas mais altas foram relatadas quando a DRC é definida pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ou proteinúria.²⁻⁴ A infecção pelo HIV é um fator de risco bem estabelecido para DRC e doença renal terminal (DRT).

A maioria dos casos de DRC na infecção pelo HIV deve-se à nefropatia associada ao HIV (HIVAN). No entanto, até 50% das doenças renais em pessoas infectadas pelo HIV resultam de uma ampla gama de patologias não relacionadas ao HIVAN.⁵ Esses pacientes podem desenvolver múltiplas nefropatias glomerulares (nefropatia por IgA, glomerulonefrite lúpica, glomerulosclerose focal e segmentar, glomerulonefrite membranoproliferativa com crioglobulinemia e glomerulopatia membranosa) e vascular (microangiopatia trombótica), tubulointersticial (nefropatia tubular por drogas, nefrite imunoalérgica tubulointersticial e síndrome de Fanconi) e nefropatias obstrutivas (nefropatia por deposição de cristais) relacionadas ao próprio vírus, às drogas administradas ou às coinfeções.⁶ Por outro lado, os fatores de risco tradicionais para DRC estão se tornando cada vez mais prevalentes em populações infectadas pelo HIV, incluindo envelhecimento, diabetes mellitus, hipertensão, doença cardiovascular, IRA anterior e raça/etnia.⁷ Isso fez com que os fatores de risco para DRC em pessoas infectadas pelo HIV sejam uma combinação de fatores tradicionais e relacionados ao HIV, incluindo baixas contagens de CD4, alta carga viral, uso de drogas intravenosas, coinfeção pelo vírus da hepatite C e uso de drogas antirretrovirais específicas.⁸⁻¹² Por fim, assim como na população geral, a albuminúria e a diminuição da função renal em indivíduos HIV-positivos têm sido associadas a piores desfechos como a progressão à AIDS e óbito.^{13,14}

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a prevalência de DRC e determinar os fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à DRC em pacientes mexicanos infectados pelo HIV.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com pacientes avaliados no período de novembro de 2015 a setembro de 2016. O protocolo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional. Incluímos pacientes com HIV/AIDS do Ambulatório de Atenção às Infecções por Transmissão Sexual e AIDS (CAPASITS) em Sinaloa, México.

Clínica (idade, sexo, tabagismo, uso de drogas, medicamentos, coinfeção VHC, coinfeção do vírus da hepatite B (HBV), hipertensão e diagnóstico de diabetes mellitus), laboratório (creatinina sérica, ureia, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, albuminúria e glomerular estimado taxa de filtração) e as variáveis relacionadas à infecção pelo HIV (contagem de linfócitos CD4, carga viral, estágio clínico da infecção pelo HIV, medicamentos antirretrovirais) foram coletadas e comparadas entre pacientes com e sem DRC.

O diagnóstico de DRC foi documentado se o paciente tivesse duas determinações consecutivas, medidas com um intervalo de 3 meses ou mais, de uma TFG < 60 mL/min/1,73 m² estimada pela equação CKD-EPI (TFG = 141 * min (Scr)/κ,1) α * max (Scr/κ,1) -1,209 * 0,993Age * 1,018 [se mulher] * 1,159 [se negro]) e/ou albuminúria na amostra de urina ou na urina de 24 horas. O estágio da DRC foi determinado pela taxa de TFGe (estágio 1: TFGe > 90 mL/min/1,73 m²; estágio 2: TFGe 60-89 mL/min/1,73 m²; estágio 3a: TFGe 45-59 mL/min/1,73 m²; estágio 3b: TFGe 30-44 mL/min/1,73 m²; estágio 4: TFGe 15-29 mL/min/1,73 m²; estágio 5: TFGe < 15 mL/min/1,73 m²) e albuminúria (A1: albuminúria < 30 mg/g; A2: albuminúria 30-299 mg/g; A3: albuminúria > 300 mg/g), de acordo com os critérios diagnósticos e de classificação para DRC da Fundação Melhoria Global dos Resultados da Doença Renal (KDIGO).^{15,16} O estadiamento da infecção pelo HIV foi feito de acordo com categorias clínicas (categoria A1: infecção assintomática, infecção aguda, linfadenopatia generalizada persistente; categoria B: infecção sintomática, não A ou C; categoria C: condições definidoras de AIDS) e categorias imunológicas (categoria 1: contagem de linfócitos > 500 células/μL; categoria 2: contagem de linfócitos de 200-499 células/μL; categoria 3: contagem de linfócitos < 200 células/μL) do sistema de classificação revisado da infecção pelo HIV do Centers for Disease Control.¹⁷

Estatísticas descritivas com média e desvio padrão foram utilizadas para descrever variáveis contínuas; frequências e proporções foram usadas para descrever variáveis categóricas. As comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste-*t* de Student e one-way ANOVA para variáveis contínuas, e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. O estudo dos fatores associados à DRC foi realizado por meio de regressão logística multivariada. Variáveis com $p < 0,05$ na análise univariada e aquelas que foram consistentemente associadas à DRC na literatura médica foram incluídas na análise multivariada. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Foram incluídos 274 pacientes com idade média de 41 ± 11 anos; desses pacientes, 72,3% ($n = 198$) eram do sexo masculino. As comorbidades mais frequentemente observadas foram tabagismo em 28,5% ($n = 78$), uso de drogas em 14,6% ($n = 40$), hipertensão em 7,7% ($n = 21$) e diabetes mellitus em 6,9% ($n = 19$) dos pacientes. A principal coinfeção viral em nossa população foi o HCV, em 2,9% ($n = 8$) dos pacientes.

2. ESTÁGIOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV

A categoria clínica mais comum foi a categoria B com 39,8% ($n = 109$), seguida da categoria C com 31,4% ($n = 86$) e a categoria A com 28,8% ($n = 79$) dos pacientes. A categoria imunológica mais comum foi a categoria 2 com 43,5% ($n = 119$), seguida da categoria 3 com 40,1% ($n = 110$) e a categoria 1 com 16,4% ($n = 45$) dos pacientes. Com base nessas categorias, os estágios clínicos mais frequentemente observados do HIV em nossa população foram estágio C3 (22,6%, $n = 62$), estágio B2 (21,2%, $n = 58$) e estágio A2 (15%, $n = 41$).

Por outro lado, a carga viral inicial (pré-tratamento) foi de $89.220 + 244.945$ cópias/mL e a contagem de linfócitos CD4 foi de $369 + 276$ células/ μ L. Coinfeção foi observada em 8,3% ($n = 23$) dos pacientes com HIV, dos quais 0,7% ($n = 2$) corresponderam à coinfeção pelo VHB; 2,9% ($n = 8$), para coinfeção com o HCV; e 4,7% ($n = 13$), para infecção concomitante com *Treponema pallidum*.

3. PREVALÊNCIA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

A prevalência global de DRC em nossa população infectada pelo HIV foi de 11,7% ($n = 32$); 7,2% ($n = 20$) foram diagnosticados pelo critério TFGe, 7,6% ($n = 21$) foram diagnosticados pelo critério da albuminúria e 3,2% ($n = 9$) pelos critérios da DRC. Dos pacientes com DRC, 34,3% ($n = 11$) foram preenchidos com o critério de TFGe < 60 mL/min, 37,5% ($n = 12$) preencheram o critério de albuminúria e 28,1% ($n = 9$) com ambos os critérios de DRC.

Os estágios mais frequentes da DRC em nossa população foram o estágio KDIGO G3A1 com 4,7% ($n = 13$), estágio KDIGO G1A2 com 3,6% ($n = 10$) e estágio KDIGO G3A2 com 1,7% ($n = 5$) dos casos (Tabela 1).

4. COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, DE TRATAMENTO E INFECÇÃO PELO HIV ENTRE PACIENTES COM E SEM DRC

Ao comparar as características gerais entre pacientes com DRC e não portadores de DRC, observamos que os pacientes com critérios para DRC-albuminúria eram mais jovens que os pacientes com critério DRC TFGe (35 *vs.* 51 anos, $p = 0,001$), TFGe + albuminúria com DRC (35 *vs.* 49, $p = 0,001$) e pacientes sem DRC (35 *vs.* 40, $p = 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa nas demais características gerais apresentadas na Tabela 2.

Comparando as prescrições médicas entre os grupos e observamos que o uso de antagonista do receptor da angiotensina II (ARA) (11,1%, $n = 1$ *versus* 0,8%, $n = 2$; $p < 0,01$) e tratamento antirretroviral com saquinavir/ritonavir (22,2%, $n = 2$ *vs.* 3,3%, $n = 8$; $p = 0,03$) foram mais frequentes em pacientes com DRC pelos critérios de TFGe e/ou albuminúria do que em pacientes sem DRC. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para os demais medicamentos mostrados na Tabela 3.

5. FACTORES ASSOCIADOS À DRC

Na análise de regressão logística multivariada, os fatores associados à DRC definidos pela TFGe e/ou albuminúria em nossa população com HIV foram o tratamento com abacavir/lamivudina, com OR de 3,2 (IC 95% 1,1-8,9; $p = 0,03$) e contagem de linfócitos CD4 < 400 células/ μ L, com OR de 2,6 (IC 95% de 1,03-6,4, $p = 0,04$). Por outro lado, os fatores associados à DRC definidos apenas pela TFGe foram

TABELA 1 PREVALÊNCIA DE DRC NOS PACIENTES MEXICANOS COM DRC INFECTADOS PELO HIV

		Albuminúria por categorias da KDIGO		
		A1	A2	A3
		n (%)	n (%)	n (%)
Categorias da TFGe	G1	2 (0.7%)	10 (3.6%)	
	G2			
	G3a	13 (4.7%)	4 (1.4%)	
	G3b		1 (0.3%)	
	G4			
	G5		2 (0.7%)	

DRC = Doença Renal Crônica; TFGe = Taxa estimada de filtração glomerular.

TABELA 2 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E DE INFECÇÃO PELO HIV ENTRE PACIENTES COM E SEM DRC

VARIÁVEIS	Sem DRC		TFGe < 60 mL/min		Albuminúria (Alb)		TFGe < 60 mL/min + Alb		p
	n = 242	%	n = 11	%	n = 12	%	n = 9	%	
Idade (anos)	40 ± 11 ^a		51 ± 10		35 ± 10 ^{b,c,d}		49 ± 9 ^d		0,001
Mulher	67	27,7%	3	27,3%	3	25,0%	3	33,3%	0,98
Homem	175	72,3%	8	72,7%	9	75,0%	6	66,7%	
Tabagismo	70	28,9%	3	27,3%	2	16,7%	3	33,3%	0,81
Uso de medicação	36	14,9%	1	9,1%	1	8,3%	2	22,2%	0,78
Hipertensão	16	6,6%	2	18,2%	1	8,3%	2	22,2%	0,18
Diabetes <i>mellitus</i> 2	18	7,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	0,56
Carga viral HIV	88,937 ± 253,253		110,339 ± 187,174		29,086 ± 52,838		151,196 ± 239,386		0,71
Contagem de CD4	371 ± 275		279 ± 167		407 ± 378		362 ± 294		0,70
Categorias clínicas de HIV									
A	71	29,3%	2	18,2%	6	50,0%	0	0,0%	
B	94	38,8%	6	54,5%	4	33,3%	5	55,6%	0,26
C	77	31,8%	3	27,3%	2	16,7%	4	44,4%	
Categorias imunológicas dos HIV									
1	40	16,5%	2	18,2%	3	25,0%	0	0,0%	
2	102	42,1%	4	36,4%	7	58,3%	6	66,7%	0,43
3	100	41,3%	5	45,5%	2	16,7%	3	33,3%	
HBV Positivo	1	0,4%	1	9,1% ^a	0	0,0%	0	0,0%	0,01
HCV Positivo	7	2,9%	1	9,1%	0	0,0%	0	0,0%	0,55
VDRL Positivo	10	4,1%	1	9,1%	1	8,3%	1	11,1%	0,61

HIV = vírus da imunodeficiência humana; DRC = doença renal crônica; TFGe = taxa estimada de filtração glomerular; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; VDRL: laboratório de pesquisa de doenças venéreas, a) sem DRC vs TFGe < 60 ml/min; b) albuminúria vs. sem DRC; c) albuminúria vs TFGe < 60 ml/min; d) albuminúria vs. TFGe < 60 ml/min + Albuminúria.

idade, com OR de 1,1 (IC95% 1,04-1,2, $p = 0,001$); e albuminúria, com OR de 19,98 (95% de IC: 5,5-72,2; $p = 0,00$). Em nossa população com HIV, não observamos fatores associados à DRC definidos pela albuminúria (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A prevalência global de DRC em nossa população com HIV foi de 11,7% ($n = 32$); 7,2% ($n = 20$) dos pacientes foram diagnosticados pelo critério de TFGe, e 7,6% ($n = 21$) dos pacientes foram diagnosticados

TABELA 3 COMPARAÇÃO DE MEDICAÇÕES USADAS ENTRE PACIENTES COM E SEM DRC

VARIÁVEIS	Sem DRC		TFGe < 60mL/ min		Albuminúria (Alb)		TFGe < 60mL/ min + Alb		p
	n = 242	%	n = 11	%	n = 12	%	n = 9	%	
IECA	12	5,0%	1	9,1%	0	0,0%	1	11,1%	0,64
ARA	2	0,8%	1	9,1%	1	8,3%	1	11,1%	< 0,01
Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabina	84	34,7%	1	9,1%	3	25,0%	2	22,2%	0,26
Tenofovir + Emtricitabina	96	39,7%	5	45,5%	6	50,0%	4	44,4%	0,87
Atazanavir + Ritonavir	109	45,0%	7	63,6%	7	58,3%	1	11,1%	0,08
Abacavir/Lamivudina	50	20,7%	4	36,4%	3	25,0%	4	44,4%	0,23
Lopinavir/Ritonavir	20	8,3%	1	9,1%	0	0,0%	1	11,1%	0,75
Saquinavir + Ritonavir	8	3,3%	1	9,1%	1	8,3%	2	22,2%	0,03
Zidovudina + Lamivudina	3	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,94
Darunavir + Raltegravir + Ritonavir	5	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	0,27

DRC: Doença renal crônica; TFGe: Taxa estimada da filtração glomerular por CKD-EPI; IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARA: Antagonista do receptor de angiotensina II.

TABELA 4 FATORES ASSOCIADOS À DRC EM PACIENTES MEXICANOS INFECTADOS PELO HIV

Variáveis	DRC pela TFGe e/ou albuminúria				DRC pela TFGe < 60 mL/min				DRC por albuminúria			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Idade (anos)	1	0,9	1,1	0,13	1,1	1,04	1,2	0,001	1	0,95	1,03	0,8
Hipertensão (sim/não)	0,5	0,02	11,4	0,68	0,3	0,004	29,8	0,6	0,6	0,02	23,4	0,8
Diabetes <i>mellitus</i> 2 (sim/não)	0,2	0,02	1,7	0,14	0,2	0,02	2,3	0,2	0,4	0,05	4,2	0,5
Saquinavir/ritonavir	3,3	0,8	13,3	0,09	3	0,5	17,4	0,2	3,5	0,8	16,3	0,1
Abacavir/lamivudina	3,2	1,1	8,9	0,03	2,2	0,5	9,8	0,3	2,7	0,8	9,2	0,1
Tenofovir/ emtricitabina	2,2	0,9	5,6	0,09	1,5	0,4	5,9	0,6	2,2	0,7	6,6	0,2
IECA ou ARA	4,5	0,2	92,9	0,33	8,1	0,09	717,9	0,4	3,2	0,1	113,6	0,5
Contagem de CD4 (< 400 vs. > 400)	2,6	1,03	6,4	0,04	2,7	0,7	9,8	0,1	1,8	0,7	5,2	0,2
Albuminúria (sim/não)					19,98	5,5	72,2	< 0,01				

DRC = Doença Renal Crônica, TFGe = Taxa Estimada de Filtração Glomerular por CKD-EPI, IC = Intervalo de Confiança; OR = Odds ratio; IECA = Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina, ARA = Antagonista do receptor da angiotensina II.

pelo critério de albuminúria. Esses achados estão de acordo com relatos anteriores de outros pesquisadores em todo o mundo, variando de 7,2% (EUA) a 13,7% (China), aplicando o critério de albuminúria e de 3,5% (Europa) a 9,7% (EUA), considerando o critério de TFGe < 60 mL/min. Por outro lado, a prevalência global de DRC (TFGe e/ou albuminúria) em nossa população foi inferior à relatada no Japão (15,5%) e EUA (23,7%), embora globalmente, varie de 2 a 30%.¹⁸

A coinfeção pelo HCV foi de 2,9% (n = 8), menor que nos relatos anteriores (30%, com intervalo entre 3-70%).¹⁹ Por outro lado, a coinfeção pelo VHB foi de 0,7% (n = 2) em nossa população, abaixo da prevalência descrita por outros autores.^{20,21} Raboni et al. realizaram um estudo transversal no sul do Brasil, no qual os autores documentaram a coinfeção hepatite/HIV em 6,6% dos pacientes infectados pelo HIV. A coinfeção HCV/HIV foi confirmada em 4,0% e a coinfeção HBV/HIV em 1,3% dos pacientes infectados pelo HIV.²²

Estudos clínicos anteriores descreveram múltiplos fatores de risco tradicionais (idade, hipertensão, diabetes, proteinúria, etc.) e fatores de risco não tradicionais específicos para pacientes com HIV (carga viral elevada, baixa contagem de células CD4, coinfeção com HBV e HCV, drogas, etc.) associado ao desenvolvimento de DRC.⁷⁻¹¹

A idade foi um fator associado à DRC em nossa população. Esse achado é semelhante ao relatado por outros estudos, sendo que o aumento do risco relativo para DRC (definido como TFGe ou albuminúria) para cada 10 anos de idade é de 1,5 a 5,5. Quando a idade foi analisada como variável adicotômica por outros autores, pacientes > 50 anos apresentaram um risco relativo de 2,0 para progressão para DRT ou TFGe < 15 mL/min em comparação com pacientes < 30 anos.¹⁶

A contagem de linfócitos CD4 < 400 células/ μ L foi outro fator associado à DRC (definida pela TFG ou albuminúria) em nossa população. Isso tem sido consistentemente demonstrado por outros pesquisadores, relatando uma faixa de risco relativo para DRC (definida por TFG ou albuminúria) de 1,1 a 1,25 para cada redução de 100 células/ μ L ou de 1,4 a 2,2 para pacientes com CD4 < 200 *u.s.* > 201 células/ μ L. Por outro lado, a contagem de CD4 também foi associada à progressão para DRT ou TFG < 15 mL/min, com risco relativo de 1,7 por 100 células/mL e aumento de 1,4 a 2,7 vezes para pacientes com CD4 < 200 *u.s.* > 201 células/ μ L.¹⁶ Outro estudo documentou uma diminuição do risco de DRC em associação com a restauração de células CD4 e a supressão da carga viral plasmática durante o tratamento com HAART.²³

Em nossa população com HIV, a presença de albuminúria foi o principal fator associado à DRC (definido pelo critério TFGe). A presença de albuminúria é frequente, e é observada em até um terço dos pacientes infectados pelo HIV. Múltiplos estudos observacionais na população em geral e coortes de pacientes infectados pelo HIV demonstram uma forte e consistente associação entre a presença de albuminúria e desfechos clínicos nesses pacientes, como a progressão para doença renal terminal, doença cardiovascular, AIDS e óbito.^{14,24-27}

O tratamento com abacavir/lamivudina foi outro fator associado à DRC em nossa população. Embora o abacavir e a lamivudina tenham demonstrado uma baixa nefrotoxicidade em alguns estudos clínicos, o abacavir tem sido associado a nefrotoxicidade tubular e nefrite tubulointersticial aguda; e a lamivudina à síndrome de Fanconi e diabetes insípido nefrogênico.^{28,29} Takeshi Nishijima et al. compararam a deterioração

da TFGe (uma diminuição de 25% na função renal inicial) entre pacientes infectados pelo HIV tratados com um regime antirretroviral baseado em um esquema com tenofovir versus abacavir em uma coorte de 503 pacientes japoneses. Embora o comprometimento da função renal tenha sido maior nos pacientes sob o regime de tenofovir (22,1%), o comprometimento da função renal também foi observado em pacientes sob o regime de abacavir (13,5%).³⁰ No estudo 5202 do Grupo de Ensaios Clínicos de SIDA (ACTG), a frequência da síndrome de Fanconi, nefropatia tóxica, proteinúria e insuficiência renal foi semelhante entre os doentes tratados com tenofovir/entricitabina e os tratados com abacavir/lamivudina.³¹ Esses achados confirmam que, embora o abacavir tenha um perfil de nefrotoxicidade menor, ainda é um medicamento antirretroviral nefrotóxico.

O tratamento com saquinavir/ritonavir (OR 3,3; IC95% 0,8-13,3; $p = 0,09$) e tenofovir/entricitabina (OR 2,2; IC 95%: 0,9-5,6; $p = 0,09$) mostrou tendência estatística para o risco de DRC definido por TFGe e albuminúria. Esses achados foram confirmados por Mocroft et al., que estudaram o efeito nefrotóxico cumulativo dos principais medicamentos antirretrovirais usados em uma coorte de 23.005 pacientes infectados pelo HIV nos Estados Unidos, Europa e Austrália. Os autores documentaram um aumento no risco de DRC (definido pela TFGe < 60 mL/min) de 14, 20 e 11% para cada ano de exposição apenas a tenofovir, ritonavir/atazanavir e ritonavir/lopinavir, respectivamente. O aumento na incidência de DRC com exposição crônica a esses antirretrovirais durante o seguimento de 6 anos, indica um efeito nefrotóxico cumulativo do tenofovir, ritonavir/atazanavir e ritonavir/lopinavir.³² No entanto, o saquinavir tem se mostrado um medicamento antirretroviral seguro do ponto de vista da nefrotoxicidade, portanto, o risco de DRC da combinação saquinavir/ritonavir observado em nossa população provavelmente se deve ao ritonavir.³³

Em relação às fragilidades de nosso trabalho, destaca-se a natureza retrospectiva do estudo, com todas as limitações que isso acarreta na obtenção de informações clínicas, laboratoriais e antirretrovirais. Não foi possível avaliar o efeito da coinfeção com HBV e HCV no modelo de regressão logística, devido ao pequeno número de pacientes coinfectados com esses vírus em nossa população. Também não foi possível avaliar o efeito de outras drogas nefrotóxicas frequentemente utilizadas por pacientes infectados pelo HIV, como trimetoprim/sulfametoxazol, aciclovir, anfotericina B e AINEs.

CONCLUSÕES

A DRC foi uma complicação frequente nos pacientes mexicanos infectados pelo HIV. A presença de albuminúria, idade, contagem de linfócitos CD4 + e tratamento com abacavir/lamivudina foram os fatores associados à DRC em nossa população. Esses achados confirmam a importância da triagem e detecção precoce da DRC, bem como a identificação e tratamento dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais associados à DRC. Isso poderia impedir ou diminuir ainda mais o declínio da função renal e melhorar os desfechos em pacientes infectados pelo HIV.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:26-35.
- Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2968-74.
- Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008;335:89-94.
- Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3130-7.
- Estrella M, Fine DM, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006;43:377-80.
- Kopp JB, Naicker S. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Kidney. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Saint Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 675-83.
- Achhra AC, Mocroft A, Ross MJ, Ryom L, Lucas GM, Furrer H, et al.; International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT) START Study Group. Kidney disease in antiretroviral-naïve HIV-positive adults with high CD4 counts: prevalence and predictors of kidney disease at enrolment in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015;16:55-63.
- Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008;22:481-7.
- Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N, Bosch RJ, Szczech LA, Kalayjian RC, et al.; AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials Study Team. The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. *Antivir Ther* 2009;14:543-9.
- Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Infect Dis* 2008;197:1548-57.
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al.; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;24:1667-78.
- Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med* 2006;7:549-57.
- Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Goozé L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1199-206.
- Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CC, Rompalo AM, et al.; HIV Epidemiology Research Study Group. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:203-9.
- Group KDIGOKCW. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19-62.
- Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al.; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e96-138.
- From the Centers for Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993;269:460.
- Winston JA. HIV and CKD epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:19-25.
- Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006;44:S28-34.
- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:S6-9.
- World Health Organization (WHO). *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. Geneva: WHO; 2015.
- Raboni SM, Tuon FF, Beloto NC, Demeneck H, Oliveira A, Larga D, et al. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus/hepatitis B virus co-infection in Southern Brazil: clinical and epidemiological evaluation. *Braz J Infect Dis* 2014;18:664-8.
- Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012;26:1907-15.
- Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, et al. Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:73-7.
- Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 2010;121:651-8.
- Gravemann S, Brinkkoetter PT, Vehreschild JJ, Franke B, Ehren K, Bünemann E, et al. Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment. *AIDS* 2014;28:1783-9.
- Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 2004;61:1-6.
- Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS* 2008;22:1374-6.
- Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat* 2011;2011:562790.
- Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 2012;7:e29977.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al.; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011;204:1191-201.
- Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al.; Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. 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. *Lancet HIV* 2016;3:e23-32.
- Valle R, Haragsim L. Nephrotoxicity as a complication of antiretroviral therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:314-9.