



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

RITA DE CASSIA ALBUQUERQUE SOARES

**ESTUDO DE CASO-CONTROLE PARA AVALIAR A TUBULOPATIA RENAL
PROXIMAL (TRP) RELACIONADA AO TENOFOVIR EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV (PVHIV)**

Recife

2020

RITA DE CASSIA ALBUQUERQUE SOARES

**ESTUDO DE CASO-CONTROLE PARA AVALIAR A TUBULOPATIA RENAL
PROXIMAL (TRP) RELACIONADA AO TENOFOVIR EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV (PVHIV)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutora.
Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientadora: Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda

Coorientador: Profº Dr. Paulo Sergio Ramos de Araújo

Recife

2020

S676e	Soares, Rita de Cassia Albuquerque Estudo de caso-controle para avaliar a tubulopatia renal proximal (TRP) relacionada ao tenofovir em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) / Rita de Cassia Albuquerque Soares. – 2020. 100 f.; il. Orientadora: Heloisa Ramos Lacerda. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas - CCM. Programa de pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2020. Inclui referências e anexos. 1. HIV. 2. Tubulopatia renal proximal. 3. Tenofovir. 4. Farmacogenética I. Lacerda, Heloisa Ramos (orientadora). II. Título.	616.988 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2020 - 093)
-------	---	--



Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Centro de Ciências Médicas (CCM)
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical (PPGMEDTROP)

RITA DE CÁSSIA ALBUQUERQUE SOARES

**ESTUDO DE CASO-CONTROLE PARA AVALIAR A TUBULOOPATIA RENAL
PROXIMAL (TRP) RELACIONADA AO TENOFOVIR EM PESSOAS VIVENDO
COM HIV (PVHIV)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 04/03/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Kledoaldo Oliveira de Lima (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco (UPE)

Prof. Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

A um homem e uma mulher de fé inabalável, dois guerreiros. Sinônimo de sabedoria, humildade, verdade, dignidade e respeito. Ultrapassaram limites. Vencedores. Minha referência, meus dois amores, meus pais: Juarez e Elzanira.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado a oportunidade de vivenciar este momento, agregando esta vivência aos meus trinta e nove anos de profissão e trazendo uma grande sensação de que a missão foi realizada;

Agradeço de coração às pessoas com HIV que aceitaram participar deste estudo, pelos seus exemplos de vida. Sem vocês esta pesquisa não faria o menor sentido, e foi para vocês que a realizamos;

À Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda, por ter me acolhido como orientanda. Seus conhecimentos, incentivos e serenidade foram fundamentais para a realização desta pesquisa. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Araújo, que me apresentou uma linha de pesquisa apaixonante, pela confiança, incentivos e conhecimentos recebidos. Muito obrigada por tudo!!!

Ao Prof. Dr. Antônio Victor Campos Coelho, doutor em Genética, agradeço pelo grande apoio e assessoria nesta pesquisa, pelos conhecimentos, incentivos, dedicação e paciência. Muito obrigada!!!!

Ao Prof. Dr. Lucas Brandão e aos doutorandos do programa de pós-graduação em Genética da UFPE, pelo grande apoio. Muito obrigada!

À Profa. Dra. Vera Magalhães pelo grande apoio, incentivo e conhecimentos recebidos. Muito obrigada!

Ao Dr. Kledoaldo Lima, agradeço pelo grande apoio, conhecimentos e incentivos. Muito obrigada!!

A todos que fazem o Programa Pós-Graduação de Medicina Tropical, um agradecimento especial ao Walter Galdino, pela colaboração, pela gentileza e serenidade. Muito obrigada!!

À equipe do Serviço de Infectologia do Hospital das Clínicas, da qual faço parte, pelo grande apoio, especialmente ao Roque, Rosângela, Iane, Cleuma e Edgar. Meus sinceros agradecimentos!!

Ao laboratório do HC, pelo suporte laboratorial para realização dos exames;

À minha família, cujo amor reside nas suas diferentes formas de expressão;

Aos meus melhores amigos, de perto e de longe, antigos e novos, frações inseparáveis da minha história. Em especial a Leonardo Vicente Glazar, sempre presente. Obrigada!!!

A aids faz as pessoas falarem em sussurros –como se estivessem diante do terrível do vergonhoso. Por mais longos e divergentes que sejam os seus caminhos todos conhecem a sua filiação: nasceu de dois amantes abraçados, num abraço de amor amaldiçoado e proibido. Lugar de segredo, deveria ter permanecido fechado, como um quarto proibido. Todos temos um quarto secreto, onde ninguém deve entrar: mora ali a nossa intimidade mais profunda, que nenhum olhar deve contemplar. Por isso nos cobrimos de roupas, para proteger a nossa nudez dos olhos cruéis dos estranhos. Mas a doença arromba a porta e transforma a intimidade numa sala de museu, aberta à visitação pública. E quando isso acontece, aquilo que foi vivido como paixão se transforma em pornografia. A pornografia não está no abraço, mas nos muitos olhos que o contemplam, como espetáculo (ALVES, 2011, p. 92).

RESUMO

O tenofovir (TDF) é um antirretroviral introduzido, no Brasil, ao esquema básico para o tratamento antirretroviral. A tubulopatia renal proximal (TRP) induzida por TDF é um desafio na prática clínica. Este estudo estimou o risco e verificou a associação entre o uso de tenofovir com o desenvolvimento da TRP em pessoas que vivem com HIV (PVHIV), atendidos no Hospital das Clínicas (Universidade Federal de Pernambuco), de 2016 a 2018. Comparamos o risco do desenvolvimento da TRP em tratados e não tratados com TDF e verificamos associações entre a TRP às diversas características socioeconômicas, clínicas e farmacogenéticas. Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo caso-controle. Os “casos” preencheram os critérios para o diagnóstico da TRP, o qual foi determinado na presença de duas ou mais das seguintes anormalidades: glicosúria em não diabéticos; acidose metabólica; fração da excreção de ácido úrico e fósforo aumentada, reabsorção tubular do fósforo diminuída β 2-microglobulinúria. Foram analisados oito polimorfismos de um único nucleotídeo nos genes: *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10* e *SLC28A2*, com genotipagem realizada com a tecnologia de sondas TaqMan na plataforma de PCR em tempo real ABI 7500. Das 204 PVHIV, 38 (18,5%) PVHIV preencheram os critérios para o diagnóstico de TRP (casos), 64,2% foram do sexo masculino, A média de idade foi de 45,6 anos e a média de uso de TARV foi de 4,6 anos. Em uma análise multivariada, o uso do TDF (OR=12,9), o uso de TDF por mais de três anos (OR=4,84), em indivíduos mais velhos (OR=1,06), uso de IP's (OR=3,3), de anti-hipertensivos (OR=12,3) e anticonvulsivantes (OR=61,08) apresentaram associação com o risco de desenvolver a TRP. O genótipo C/T do SNP rs3740066 do gene *ABCC2* esteve associado com o aumento de ácido úrico excretado na urina (p-valor= 0.002) e aumento da fração do fósforo excretado (p-valor 0.0041). O genótipo T/T do rs11854484 do gene *SLC28A2* também esteve associado ao aumento de ácido úrico excretado na urina (p-valor=0.027). O genótipo T/T do rs3740066 do gene *ABCC2* esteve associado com menor concentração venosa de bicarbonato (p-valor= 0.012). Alguns genótipos estiveram associados com o aumento de excreção da β 2-microglobulina: genótipos A/G do rs8187710 do gene *ABCC2* (p-valor=0.003) e do gene *ABCC4*, os genótipos A/G do rs1059751 (p-valor 0.023), G/G do rs1059751 (p-valor=0.030) e C/C do rs3742106 (p-valor= 0.041), o que sugere uma possível utilização do mesmo no monitoramento dos pacientes sob uso de TDF para a detecção precoce da TRP e preservação da função renal.

Palavras-chave: HIV. Tubulopatia renal proximal. Tenofovir. Farmacogenética.

ABSTRACT

Tenofovir (TDF) is an antiretroviral introduced in Brazil to the basic regimen for antiretroviral treatment. TDF-induced proximal renal tubulopathy (PRT) is a challenge in clinical practice. This research estimated the risk and verified the association between the use of tenofovir and the development of PRT in people living with HIV(PLHIV), seen at Hospital das Clínicas (Federal University of Pernambuco), from 2016 to 2018. We compared the risk of developing TRP in treated and untreated with TDF and verified associations between TRP and the different socioeconomic, clinical and pharmacogenetic characteristics. This is an epidemiological case-control study. The “cases” met the criteria for the diagnosis of PRT, which was determined in the presence of two or more of the following abnormalities: glycosuria in non-diabetics; metabolic acidosis; the fraction of uric acid and phosphorus excretion increased, tubular phosphorus reabsorption decreased β 2-microglobulinuria. Eight polymorphisms of a single nucleotide in the genes were analyzed: *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10*, and *SLC28A2*, with genotyping performed with TaqMan probe technology on the ABI 7500 real-time PCR platform. Of the 204 PLHIV, 38 (18.5%) met the criteria for the diagnosis of PRT (cases), 64.2% were male, The mean age was 45.6 years and the mean use of ART was 4.6 years. In a multivariate analysis, the use of TDF (OR = 12.9), the use of TDF for more than three years (OR = 4.84), in older individuals (OR = 1.06), use of IP's (OR = 3.3), antihypertensive drugs (OR = 12.3) and anticonvulsants (OR = 61.08) were associated with the risk of developing PRT. The SNP C/T genotype rs3740066 (*ABCC2*) was associated with an increase in uric acid excreted in the urine (p-value = 0.002) and an increase in the fraction of excreted phosphorus (p-value 0.0041). The rs11854484 T/T genotype (*SLC28A2*) was also associated with an increase in uric acid excreted in the urine (p-value = 0.027). The rs3740066 T/T genotype was associated with lower venous bicarbonate concentration (p-value = 0.012). Some genotypes were associated with increased excretion of β 2-microglobulin: A/G genotypes of rs8187710 from *ABCC2* (p-value = 0.003) and *ABCC4*, A/G genotypes from rs1059751 (p-value 0.023), G/G of rs1059751 (p-value = 0.030) and C/C of rs3742106 (p-value = 0.041), which suggests a possible use in monitoring patients using TDF for the early detection of PRT and preservation of renal function.

Keywords: HIV. Proximal renal tubulopathy. Tenofovir. Pharmacogenetics.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Objetivos	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	Epidemiologia da tubulopatia renal proximal relacionada ao uso de tenofovir	15
2.1.1	<i>Tenofovir</i>	15
2.1.1.1	<i>Farmacodinâmica do tenofovir</i>	15
2.1.1.2	<i>Mecanismo de ação</i>	16
2.1.1.3	<i>Farmacocinética do tenofovir</i>	17
2.1.1.4	<i>Transportadores de medicamentos</i>	18
2.1.1.4.1	Superfamília de proteínas ABC	20
2.1.1.4.2	Superfamília transportadora de soluto (SLC)	21
2.1.2	<i>Túbulo renal proximal</i>	22
2.1.3	<i>Tubulopatia renal proximal</i>	24
2.1.3.1	<i>Principais acometimentos no túbulo proximal</i>	25
2.1.3.1.1	Acidose tubular renal proximal	25
2.1.3.1.2	Glicosúria renal	26
2.1.3.1.3	Proteinúria tubular	26
2.1.3.1.4	Fosfatúria	27
2.1.3.1.5	Uricosúria	27
2.1.3.1.6	Polimorfismos genéticos associados aos genes que codificam os transportadores no túbulo renal proximal	27
2.1.3.1.7	Defeitos tubulares generalizados (síndrome de Fanconi)	28
2.1.3.2	<i>Fatores de risco</i>	29
3	HIPÓTESE	30
4	METODOLOGIA	31
4.1	Desenho do estudo, local e período	31
4.2	Definições	31
4.3	População do estudo	32
4.4	CrITÉRIOS de inclusão	32
4.5	CrITÉRIOS de exclusão	32

4.6	Cálculo do tamanho da amostra	32
4.7	Variáveis	33
4.7.1	<i>Variável dependente</i>	33
4.7.2	<i>Variáveis independentes</i>	34
4.7.2.1	<i>Variáveis relacionadas aos dados antropométricos</i>	34
4.7.2.2	<i>Variáveis relacionadas às condições socioeconômicas</i>	35
4.7.2.3	<i>Variáveis relacionadas aos hábitos de vida</i>	35
4.7.2.4	<i>Variáveis relacionadas às comorbidades pré-existentes</i>	37
4.7.2.5	<i>Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV</i>	38
4.7.2.6	<i>Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos nefrotóxicos e outros de uso concomitante com a TARV nos últimos 12 meses</i>	39
4.7.2.7	<i>Variáveis relacionadas à exames laboratoriais</i>	40
4.7.2.8	<i>Variáveis relacionadas aos marcadores específicos de diagnóstico da TRP</i>	42
4.7.2.9	<i>Variável relacionada à taxa de filtração glomerular (TFG)</i>	43
4.7.2.10	<i>Variáveis relacionadas à farmacogenética do tenofovir</i>	44
4.8	Operacionalização da pesquisa	44
4.8.1	<i>Protocolos operacionais, treinamentos e definição dos instrumentos para coleta de dados</i>	44
4.8.2	<i>Métodos de coleta</i>	45
4.8.3	<i>Padronização das técnicas</i>	45
4.8.4	<i>Seleção de SNP's e genotipagem TaqMan</i>	46
4.9	Processamento dos dados	46
4.10	Análise dos dados	46
4.11	Análise estatística dos polimorfismos	47
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	48
6	RESULTADOS	49
6.1	Artigo 1 - Avaliação da tubulopatia renal proximal em pessoas vivendo com HIV no Nordeste do Brasil: um estudo de caso-controle...	49
6.2	Artigo 2 - Caso-controle para avaliar a tubulopatia renal proximal relacionada ao tenofovir em pessoas vivendo com HIV: um estudo farmacogenético	60
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	82

ANEXO A - QUESTIONÁRIO ADAPTADO PELA AUTORA	87
ANEXO B - FICHA DE COLETA DE DADOS ADAPTADO PELA AUTORA	90
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	94
ANEXO D – PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP	98
ANEXO E – SOLICITAÇÃO DE EXAME	99
ANEXO F - ORIENTAÇÃO SOBRE A COLETA DOS EXAMES	100

1 INTRODUÇÃO

O uso abusivo, insuficiente ou inadequado de medicamentos lesa a população e desperdiça os recursos públicos. O contrário dessa realidade constitui o que se denominou de uso racional de medicamentos, referindo-se “à necessidade do paciente receber o medicamento apropriado, na dose correta, por adequado período, a baixo custo para ele e a comunidade” (BRASIL, 2012).

Para o usuário, a escolha racional proporciona mais garantia de benefício terapêutico (eficácia e segurança) a menor custo, contribuindo para a integralidade do cuidado à saúde. Institucionalmente, há melhoria do padrão de atendimento, maior resolubilidade do sistema e significativa redução de gastos. Em plano nacional, condutas racionais acarretam consequências positivas sobre mortalidade, morbidade e qualidade de vida da população, aumentando a confiança do usuário na atenção pública à saúde (BRASIL, 2012).

Os esforços da farmacologia clínica e dos departamentos de farmácia ao redor do mundo resultaram no desenvolvimento da farmacovigilância como disciplina clínica. Várias instituições médicas desenvolveram sistemas de vigilância a reações adversas e erros de medicação em suas clínicas, enfermarias e salas de emergência. Estudos caso-controle e outros métodos farmacoepidemiológicos têm sido, cada vez mais, usados para estimar os danos associados aos medicamentos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

A expansão do conhecimento científico sobre segurança de medicamentos pode ser atribuída à maior conscientização e interesse acadêmico nesse campo. Centros universitários de farmacologia e farmácia tem desempenhado papel importante através de ensino, capacitação, pesquisa, desenvolvimento de políticas, investigações clínicas, comitês de ética (conselhos institucionais de revisão) e dos serviços clínicos. Em muitas instituições médicas, particularmente nos países desenvolvidos, a monitorização de reações adversas de medicamentos (RAMs) é reconhecida como uma atividade essencial de garantia da qualidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

É preciso que haja ainda maior integração da farmacovigilância com a prática clínica. A segurança de medicamentos deveria constar dos currículos dos cursos de Medicina e Farmácia. Atualmente o acesso a informações atualizadas, imparciais e clinicamente relevantes sobre medicamentos é inadequado. A pesquisa e a capacitação em cursos de pós-graduação nessa área permanecem negligenciadas por muitas escolas de Ciências da Saúde. A crescente aliança entre a indústria, a universidade e as autoridades regulatórias de medicamentos têm implicações para a farmacovigilância (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA

SAÚDE, 2005).

A utilização não racional de medicamentos pode acarretar impacto negativo para a saúde da população, incluindo eventos adversos evitáveis. Estima-se que os eventos adversos a medicamentos representem 3,5% das internações hospitalares. Segundo um estudo, a ocorrência de evento adverso a medicamento resultou em gastos com serviços de saúde estimados em US\$ 21 milhões por 100 000 habitantes adultos (LIMA *et al.*, 2017).

No decorrer destes mais de 36 anos de dedicação à farmácia hospitalar, a determinação para buscar a informação no intuito de prevenir e minimizar os danos aos pacientes, relacionados as reações adversas sempre foi presente. Na busca pela qualidade na assistência, em especial aos pacientes que vivem com o “*Human Immunodeficiency Virus*” (HIV), percebe-se o quanto a interdisciplinaridade está desarticulada. O ser humano, em sua integralidade, exige cuidados que abrangem todas as áreas do conhecimento científico.

O tenofovir é um medicamento de uso contínuo, com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas favoráveis e perfil de segurança que o introduziram ao esquema básico para o tratamento antirretroviral. Contudo, a nefrotoxicidade induzida por Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) é uma questão desafiadora em relação ao seu uso na prática clínica, tornando as pessoas que vivem com HIV vulneráveis ao aparecimento de uma reação adversa: a tubulopatia renal proximal, exigindo uma maior vigilância da função tubular. Nesta lacuna, buscamos aprofundar o conhecimento desta disfunção tubular. Assim, avaliando o risco do desenvolvimento do declínio da função do túbulo renal proximal em pacientes infectados pelo HIV, com medições de diferentes parâmetros séricos, urinários e farmacogenéticos. Buscamos também sensibilizar os profissionais de saúde envolvidos na assistência às pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife. O sentimento é de gratidão e dever cumprido.

1.1 Objetivos

Definimos os objetivos geral e específicos em:

- a) Objetivo geral - estimar o risco e verificar a associação entre o uso de tenofovir e fatores de risco associados com o desenvolvimento da tubulopatia renal proximal, em PVHIV, atendidos no Hospital das Clínicas, da UFPE, no período de novembro de 2016 a dezembro de 2018;
- b) Objetivos específicos - em PVHIV, atendidos no Hospital das Clínicas, da UFPE, no

período de novembro de 2016 a dezembro de 2018:

- Comparar o risco da tubulopatia renal proximal entre as PVHIV tratadas e não tratadas com tenofovir,
- Verificar a associação entre o risco da tubulopatia renal proximal e: as características relacionadas aos dados antropométricos; às condições socioeconômicas; os hábitos de vida; às comorbidades pré-existentes; à infecção pelo HIV; o uso de medicamentos concomitante ao uso dos antirretrovirais; à exames laboratoriais; aos marcadores específicos de diagnóstico da TRP; à taxa de filtração glomerular (TFG); e os polimorfismos dos genes (SNP's) que codificam os transportadores (CTN2, MRP2, MRP4 e MRP7), associados ao transporte do TDF.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia da tubulopatia renal proximal relacionada ao uso de tenofovir

A tubulopatia renal proximal (TRP) é uma das reações adversas relacionada ao uso do Tenofovir, está associada ao desenvolvimento da síndrome de Fanconi, insuficiência renal aguda, perda de fosfato e remodelação óssea (BOKENKAMP; LUDWIG, 2011), cujo desenvolvimento e fatores de risco serão discutidas no decorrer deste estudo. Segundo Hall *et al.* (2011), a nefrotoxicidade associada ao TDF é o motivo mais comum para encaminhamento de PVHIV aos serviços renais especializados.

2.1.1 Tenofovir

O tenofovir disoproxil fumarato (TDF) é um pró-fármaco do tenofovir diphosfato (TFV), um inibidor da transcriptase reversa nucleotídica, amplamente utilizado no tratamento e prevenção do HIV e vírus da hepatite B. É o mais usado antirretroviral (ARV) no mundo. Recomendado pela maioria das diretrizes como parte dos esquemas de tratamento antirretroviral (TARV) de primeira linha e de resgate (CALCAGNO *et al.*, 2016; NISHIJIMA *et al.*, 2015). Segundo os consensos dos Estados Unidos da America (EUA), Europa, Eurasia, Brasil e outros países (BRASIL, 2018; BRITISH HIV ASSOCIATION, 2016; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

Apesar da relativa segurança e eficácia do TDF, seu uso pode induzir uma série de efeitos adversos como: danos nos túbulos renais, síndrome de Fanconi e diabetes insípido nefrotóxicas (KARRAS *et al.*, 2003; MARSALL; LAPSLEY, 2014; ZIMMERMANN *et al.*, 2006). Entre os fatores de risco associados ao desenvolvimento da toxicidade renal relacionada ao TDF estão: idade avançada, raça negra, baixo peso corporal; comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus, hepatite C; doenças renais pré-existentes; contagem de CD4 baixa; carga viral alta e uso de drogas nefrotóxicas (CALZA, 2012).

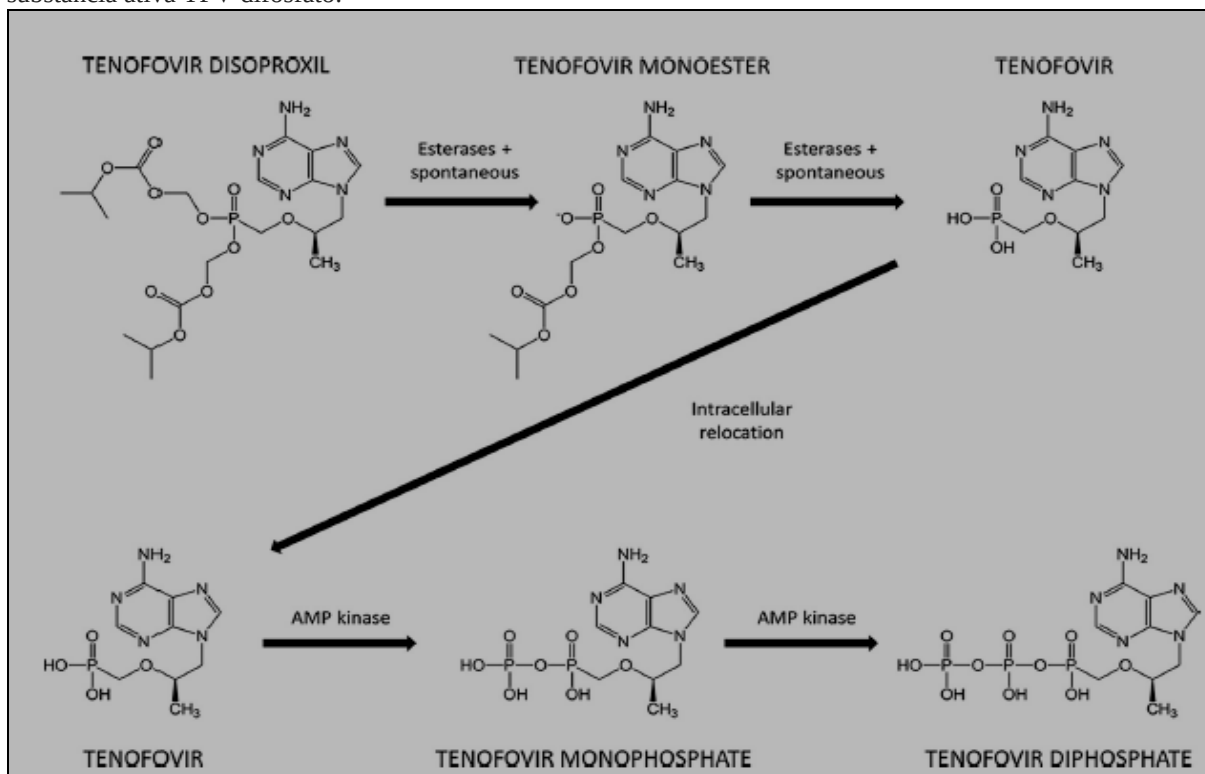
2.1.1.1 Farmacodinâmica do tenofovir

O tenofovir disoproxil fumarato (TDF), é um pró-fármaco oral e um nucleotídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato que inibe a transcriptase reversa do HIV (KOHLER *et al.*, 2011).

2.1.1.2 Mecanismo de ação

Após a primeira passagem do tenofovir pelo fígado, é formado o TFV, um análogo monofosfato desoxiadenosina endógena (dAMP) (ANDERSON, 2011), esta é a forma predominante no sistema circulatório (KEARNEY; FLAHERTY; SHAH, 2004). Depois de ser absorvido pelas células alvo do HIV o TFV é convertido em Tenofovir Difosfato (TFV-DP) (Figura 1), a forma ativa do fármaco, que é um análogo da desoxiadenosina trifosfato endógena (dATP). Na sequência, o TFV-DP compete com dATP endógeno para incorporação no DNA viral durante a transcrição reversa do HIV, o que impede a continuação da polimerização de DNA e consequentemente a replicação viral. O TFV-DP impede, assim, a produção de DNA pró-viral, que é necessário para a infecção de células hospedeiras estáveis e replicação viral. A meia vida do fármaco nos linfócitos é de 17 horas, se administrado por via oral, e de 4-8 horas se administrado por via endovenosa (DUWAL; SCHÜTTE; VON KLEIST, 2012).

Figura1 - Processo de conversão do pró-fármaco TDF Disoproxil em TFV monofosfato e, finalmente, na substância ativa TFV difosfato.



Fonte: Moss (2017)

2.1.1.3 Farmacocinética do tenofovir

O tenofovir disoproxil é um pró-fármaco, éster solúvel em água, que é rapidamente convertido *in vivo* no tenofovir e formaldeído. O tenofovir é convertido intracelularmente no tenofovir monofosfato e no componente ativo, tenofovir difosfato (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014). Em seguida uma breve abordagem da farmacocinética do TDF:

- a) *Absorção* - Após administração oral, o TDF é rapidamente absorvido no intestino (YOMBI, 2014). As concentrações séricas máximas do fármaco são obtidas dentro de uma hora em indivíduos em jejum, e dentro de duas horas se a administração for realizada em indivíduos alimentados. A biodisponibilidade oral do TDF em indivíduos em jejum é de cerca de 25%, se a administração do fármaco for feita com uma refeição rica em lipídios, a biodisponibilidade oral aumenta para aproximadamente 40% (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014);
- b) *Distribuição* - A variabilidade observada na farmacocinética de drogas antirretrovirais desempenha um papel importante no que diz respeito à toxicidade e à eficácia desses agentes. Após a administração de doses-padrão de medicamentos antirretrovirais, foi relatada grande variabilidade nas concentrações plasmáticas dos fármacos (BACK *et al.*, 2002). As enzimas responsáveis pelo metabolismo destes agentes e as proteínas envolvidas no seu transporte estão entre os principais determinantes do que acontece a um medicamento, uma vez que está no corpo (OWEN *et al.*, 2005). Fatores como: interações medicamentosas, gênero, peso e a presença de comorbidades podem influenciar na atividade enzimática e transportadora, conseqüentemente, na distribuição de agentes antirretrovirais (CRESSEY; LALLEMANT, 2007). O tenofovir é distribuído na maioria dos tecidos, as concentrações mais elevadas estão nos rins, fígado e conteúdo intestinal (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014). Essa distribuição se faz tanto em função do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, como acontece na maioria dos casos, ou pela afinidade dos agentes antirretrovirais com os transportadores de influxo e efluxo, expressos em vários tipos de célula. Estes mesmos fatores também poderiam explicar toxicidades específicas. Os mecanismos que regulam a farmacocinética são componentes importantes da atividade e resposta antirretroviral. Os transportadores (famílias ABC e SLC) desempenham um papel

relevante com relação ao que acontece aos agentes antirretrovirais no corpo e na capacidade dessas drogas atingirem o reservatório alvo (MICHAUD *et al.*, 2012).

- c) *Biotransformação* - O TDF não é metabolizado no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019). O fármaco sofre uma transformação intracelular em tenofovir monofosfato no fígado e em tenofovir difosfato, a substância ativa, nas células alvo do HIV (BOFFITO *et al.*, 2005; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019);
- d) *Eliminação* - Tenofovir é principalmente excretado pelos rins, tanto por filtração glomerular como pela via de secreção ativa ou sistema de transporte tubular ativo com aproximadamente 70-80% da dose excretada sem alterações na urina. A depuração total foi estimada em cerca de 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). A depuração estimada pela via de secreção ativa foi cerca de 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular ativa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral, a meia-vida final do tenofovir é aproximadamente de 12 a 18 horas (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019; VIREAD, 2018). O tenofovir é secretado no lúmen tubular por bombas dependentes de energia, são proteínas multidroga resistente: MRP2, MRP4 e MRP7. Codificados pelos genes *ABCC2*, *ABCC4* e *ABCC10*, respectivamente, estes fazem parte da família ATP-binding-cassete-ABC. Variantes genéticas que afetam essa atividade de transporte podem ser responsáveis pela acumulação do tenofovir nas células e no desenvolvimento da tubulopatia renal proximal (TRP) (RAY *et al.*, 2006; SALVAGGIO *et al.*, 2017). Polimorfismos dos genes que codificam os transportadores de medicamentos no túbulo renal proximal e as interações medicamentosas podem influenciar a nefrotoxicidade associada ao tenofovir. As implicações e lacunas do conhecimento sobre os transportadores e as interações, demandam futuros estudos com uma maior investigação do papel destes na eliminação e toxicidade renal do tenofovir. Podem ser úteis e auxiliar no manejo clínico (MOSS; NEARY; OWEN, 2014).

2.1.1.4 Transportadores de medicamentos

Há evidências de associação entre altas concentrações de tenofovir no plasma e o desenvolvimento de danos nos rins. É provável que os transportadores de medicamentos

desempenhem um papel nessa associação (BARDITCH-CROVO *et al.*, 2001; FERNANDEZ-FERNANDEZ *et al.*, 2011; MOSS; NEARY; OWEN, 2014; RODRIGUEZ-NOVOA *et al.*, 2009).

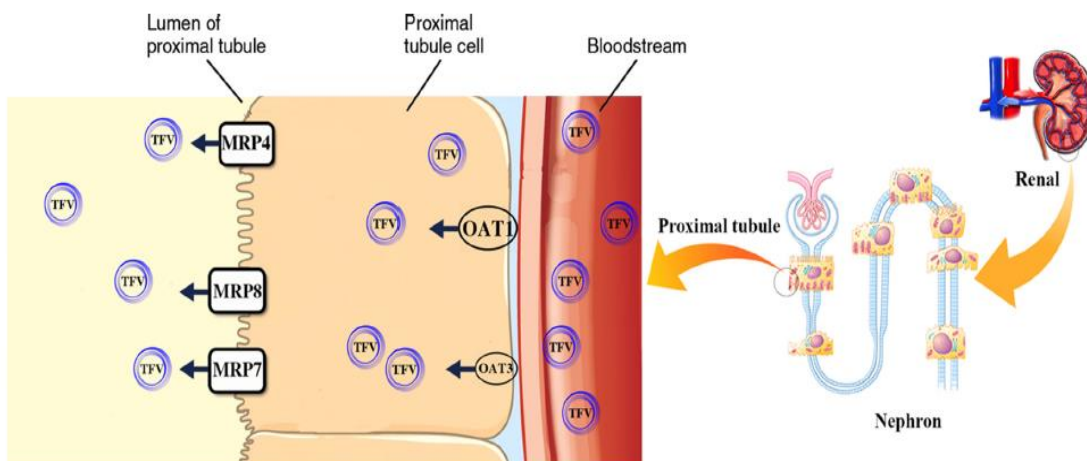
Transportadores são proteínas cuja função primária é facilitar o fluxo de moléculas para dentro e para fora das células. Eles não evoluíram para transportar medicamentos específicos. A especificidade destes transportadores não é estritamente restrito a seus substratos fisiológicos. Medicamentos com semelhança estrutural significativa com os substratos fisiológicos têm o potencial de serem reconhecidos e transportados por esses transportadores (YOU; MORRIS, 2014).

Os transportadores desempenham um papel na absorção, na distribuição, no metabolismo, na eliminação, na eficácia e na toxicidade de vários medicamentos. Eles são detectáveis em praticamente todos os tecidos, embora a orientação e função de muitos transportadores não sejam totalmente compreendidos. Desempenham um papel fundamental no controle do movimento de medicamentos entre o sangue e o fígado, intestino e rim (MOSS; NEARY; OWEN, 2014).

As células do túbulo renal proximal desempenham um papel crítico na depuração de medicamentos. Estes medicamentos são, primeiro, tomados a partir do sangue para as células do túbulo proximal por transportadores na membrana basolateral. Uma vez dentro das células, esses medicamentos são transportados para fora das células, no lúmen do túbulo, por transportadores na membrana apical e subsequentemente eliminado na urina. A aliança entre os transportadores tanto na membrana basolateral quanto membrana apical das células do túbulo proximal garante a depuração dos medicamentos do corpo (MOSS; NEARY; OWEN, 2014; YOU; MORRIS, 2014).

Os transportadores desempenham um papel importante no influxo e efluxo de medicamentos em seus sítios de atuação (MASEREEUW; RUSSEL, 2010). Transportadores de íons orgânicos no túbulo proximal são comumente chamados de transportadores multiespecíficos de medicamentos devido à sua natureza multiespecífica e seu papel crucial no manejo de medicamentos. Esses transportadores multiespecíficos se dividem em duas famílias gerais: **família de transportadores *ATP binding cassette-ABC*** e **família de transportadores de solutos: *Solute carrier proteins-SLC*** (NIGAM *et al.*, 2015; YOU; MORRIS, 2014).

Figura 3 - Transporte do tenofovir (TDF) no túbulo renal proximal.



Fonte: Tun-Yhong et al. (2017).

A *MRP4* é a menor proteína *MRP*, é composta de 1325 aminoácidos. Sua expressão é maior no fígado, intestino, trato urogenital, cérebro, pâncreas, eritrócitos, macrófagos e plaquetas (BORST, 2007) e altos níveis de *MRP4* são expressos na próstata e rins (RIUS *et al.*, 2005). A *MRP4* apresenta duas localizações celulares; no rim localiza-se na região apical da membrana das células epiteliais dos túbulos proximais e no fígado localiza-se na região basolateral da membrana das células (RIUS *et al.*, 2005). Comparada à *MRP2*, a *MRP4* exibe grande expressão nos rins e tem alta afinidade por pequenos ânions orgânicos (SMEETS *et al.*, 2004).

2.1.1.4.2 Superfamília transportadora de soluto (SLC)

As famílias de transportadores de medicamentos do tipo **transportador de soluto (SLC)** são expressas e funcionam no rim, dentre outras, algumas estão aqui relacionadas: *organic anion transporter (OAT)*, *organic cation transporter (OCT)*, *organic anion-transporter polypeptide (OATP)*, *peptide transporter (PEPT)*, *concentrative Nucleoside transporter (CNT)* e *multidrug and toxin extrusion (MATE)*.

Os **transportadores aniônicos orgânicos (OATs)** são membros do transportador soluto 22 (*Slc22*), uma família de transportadores de soluto que atualmente, em humanos, consiste em mais de 20 transportadores, expressos na maioria dos epitélios de barreira, incluindo o plexo renal (YOU; MORRIS, 2014). Diversos medicamentos ou seus metabólitos são ânions orgânicos, sendo assim, o sistema de transporte de ânions orgânicos renal tem um impacto importante no comportamento farmacocinético dos medicamentos (MASEREEUW; RUSSEL, 2010).

Os *SLCs* geralmente transportam substâncias abaixo do seu gradiente de concentração ou contra o seu gradiente de concentração, acoplado ao movimento de uma segunda substância (NIGAM, 2015). Em contraste com os transportadores *ABC*, os transportadores *SLC* não possuem locais de ligação de ATP. A maioria dos transportadores de drogas pertence à família de transportadores *SLC* (YOU; MORRIS, 2014).

Os *SLCs* facilitam o movimento ativo de metabólitos endógenos, muitos produtos farmacêuticos comumente prescritos, bem como toxinas exógenas e endógenas. Com base em sua extensa distribuição tecidual, deve ser considerado um mediador importante da homeostase endógena e da farmacocinética e toxicocinética. Além disso, seu papel no transporte, sua distribuição em diversos órgãos e a presença em diferentes tecidos, aumenta a possibilidade desses transportadores participarem de uma rede de comunicação mais ampla entre os órgãos (YOU; MORRIS, 2014).

Os *transportadores de nucleosídeos concentrados (CNTs)* ou *SLC28* estão envolvidos na absorção, disposição e direcionamento de nucleosídeos e drogas análogas de nucleosídeos. O *CNT2* ou *SLC28A2* é predominantemente encontrado nos tecidos epiteliais, expresso no intestino e rim (ERRASTI-MURUGARREN; PASTOR-ANGLADA, 2010). Na superfície apical das células dos túbulos proximais, funcionam como efluxo (CANO-SOLDADO; PASTOR-ANGLADA, 2012; OWEN *et al.*, 2005).

A principal via de absorção renal do TDF se dá através do *OAT1/Slc22A6*, enquanto *OAT3/Slc22A11* desempenha papel secundário (NAGLE, 2011). Os *OAT1/Slc22A6* e *OAT3/Slc22A11* são os mediadores da captação do TDF na membrana basolateral das células epiteliais da membrana renal (RAY *et al.*, 2006; UWAY *et al.*, 2007). Polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) humanos nos genes que codificam *OAT1* têm sido associados com alta afinidade por TDF. Acúmulo de alguns agentes antivirais no túbulo, incluindo TDF, mediado por *OAT* pode resultar em nefrotoxicidade (JAFARI *et al.*, 2014). Tenofovir é predominantemente eliminado na urina, a partir da circulação sistêmica (YOU; MORRIS, 2014).

2.1.2 Túbulo renal proximal

Segundo Del Palácio, Romero e Casado (2012), os rins podem ser suscetíveis à toxicidade de drogas na sua anatomia e função. Como o filtrado percorre uma complexa rede de tubos no rim, em cada néfron, níveis de substâncias no filtrado, principalmente medicamentos, aumentam. Inicialmente, a concentração de medicamentos é cerca de três

vezes maior que a encontrada no sangue. Como o filtrado se afasta para partes mais distantes nos túbulos, esta concentração pode aumentar para mais de 100 vezes que no sangue. Além disso, medicamentos que são processados pelos rins podem produzir substâncias tóxicas quando são metabolizadas, podendo lesionar as células renais (CASADO, 2012; DEL PALACIO; ROMERO; CASADO, 2012).

Os túbulos proximais são responsáveis pela reabsorção ativa do volume do soluto filtrado, acompanhado por uma quantidade iso-osmótica de água. Praticamente toda a glicose filtrada, aminoácidos, bicarbonato e potássio são absorvidos aqui, com cerca de dois terços do sódio filtrado (MARSHALL; LAPSLEY, 2014).

Segundo Nigam (2015), túbulo proximal é o local de eliminação de um grande número de moléculas pequenas como: medicamentos (antibióticos, antivirais, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides, antidiabéticos); metabólitos fisiologicamente importantes (folato, cetoglutarato, urato e carnitina); nutrientes (vitaminas e flavonóides), toxinas exógenas (mercurial conjugado e ácido aristolóquico), produtos do microbioma intestinal (quinurenina) e toxinas endógenas ou toxinas urêmicas (indoxil sulfato).

Conforme Soeiro *et al.* (2015), as células dos túbulos renais necessitam de distintos canais iônicos, carregadores, trocadores, co-transportadores e bombas para realizar os transportes da água e dos diversos solutos. Logo, os defeitos genéticos em quaisquer destes sistemas de transporte podem resultar em distintas nefropatias.

Primeiro, as moléculas fluem através dos capilares peritubulares, onde são extraídas por transportadores de drogas multiespecíficas na superfície basolateral (sangue) da célula do túbulo proximal. Em sua maioria, essas moléculas são secretadas inalteradas no lúmen tubular por um conjunto de transportadores na superfície apical (luminal ou urinária) da célula do túbulo proximal (NIGAM, 2015).

A anatomia do rim é altamente complexa, e vários fatores estão envolvidos na progressão da doença renal, incluindo danos glomerulares, microvasculares, tubulares e intersticiais. O desafio clínico é identificar os fatores de risco precocemente, suscetível à lesão renal. O túbulo renal proximal é referido como fonte primária de biomarcadores de insuficiência renal aguda (IRA) e da doença renal crônica (DRC). O túbulo renal proximal tem múltiplos papéis funcionais, o comprometimento das funções de transporte pode resultar na síndrome de Fanconi ou distúrbios seletivos de transporte, bem como IRA e DRC já citados (CHEVALIER, 2016).

2.1.3 Tubulopatia renal proximal

As tubulopatias são definidas como alterações clínicas nas quais existe uma disfunção tubular específica, com pouco ou nenhum envolvimento da função glomerular (GARCÍA MARTÍN; ARRIBA DE LA FUENTE, 2011). A apresentação clínica é inespecífica: astenia, anorexia, alterações digestivas, febre, dentre outras. Para o diagnóstico é fundamental a análise de amostras de sangue e de urina simultaneamente (GARCIA-POSE; ESPINOSA, 2008). A tubulopatía renal proximal (TRP) foi definida como a presença de duas, três ou mais anormalidades na reabsorção tubular de: proteínas de baixo peso molecular, aminoácidos, glicose, ácido úrico, bicarbonato e fosfato, seguidas do derramamento dessas substâncias na urina (CASADO, 2016).

Segundo o estudo multicêntrico de Hamzah *et al.* (2017), embora o tenofovir tenha um perfil de segurança favorável, sua exposição demonstrou resultar em um grau de disfunção tubular renal proximal. As manifestações de tubulopatía renal proximal incluem: proteinúria (predominantemente proteínas de baixo peso molecular, como $\alpha 1$ e $\beta 2$ microglobulina) e a fração de fosfato e urato aumentada, incluindo polimorfismos genéticos nos transportadores tubulares MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4), MRP7 (ABCC10) e MRP8 (ABCC11). Estes foram associados a maiores concentrações de TFV e disfunção tubular renal. A perda renal de fosfato e a acidose metabólica pode ser acompanhada de reduções na densidade mineral óssea, osteomalácia e / ou fraturas por fragilidade. Em estudos de coorte, o TDF também foi associado com declínio da filtração glomerular estimada (TFGe) e doença renal crônica (DRC).

O mecanismo exato da nefrotoxicidade induzida pelo tenofovir ainda não é bem conhecido, a toxicidade nas mitocôndrias nas células tubulares foi sugerida como causa principal da diminuição da função renal relacionada ao TDF (NISHIJIMA *et al.*, 2015). Segundo Casado (2016), os indicadores e o diagnóstico da disfunção tubular variam em relação à definição usada, o número de anormalidades tubulares, os fatores de risco, o uso de diferentes biomarcadores ou proteínas tubulares, como a beta-2-microglobulina ($\beta 2M$) ou proteína de ligação a retinol (RBP) ou ao tempo de exposição ao TDF. Com essas considerações, não é raro que a prevalência de TRP tenha uma variação como apresentaram os estudos abaixo.

Dauchy *et al.* (2011) descreveram a TRP (considerando no mínimo 2 de 5 alterações tubulares, incluindo $\beta 2M$) em 26 de 399 pacientes (6,5%). após uma exposição mediana ao TDF de 16,3 meses. Enquanto Nishijima *et al.* (2014) descreveram uma prevalência de dano

tubular, definido apenas pelo aumento do nível de $\beta_2\text{M}$ na urina, em 30 de 70 pacientes em TDF (43%) após uma média de 13 meses. Ezinga *et al.* (2014) descreveram uma ou mais anormalidades tubulares em 63% de 161 pacientes, com 11% preenchendo a definição de TRP (dois ou mais parâmetros tubulares) após uma média de 46 meses de uso do TDF. Além disso, Labarga *et al.* (2009) descreveram uma prevalência de disfunção tubular (definindo com dois ou mais parâmetros, incluindo $\beta_2\text{M}$) de 22% em 153 pacientes que receberam TDF por um tempo médio de 36 meses. Casado *et al.* (2016), em uma coorte de 200 pacientes, encontraram uma prevalência de disfunção tubular de 32% após um tempo médio de cinco anos no TDF, considerando duas ou mais anormalidades, mas sem incluir o $\beta_2\text{M}$.

Na *Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)*, uma multi-cohort prospectiva, com 22 603 PVHIV, apresentando TFG basal $> 90 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, a exposição ao TDF foi associada a um aumento anual de 18% do risco de desenvolvimento de DRC, e um escore de risco recente incluiu o uso de TDF como um fator de risco independente. Evidências crescentes sustentam que a disfunção tubular pode preceder ao declínio da TFG (CASADO, 2016).

2.1.3.1 Principais acometimentos no túbulo proximal

Variações genéticas em transportadores específicos aumentam a excreção urinária de substratos. As perdas urinárias decorrentes das tubulopatias podem ser quantificadas através do cálculo da fração de excreção do soluto em questão, através de amostras de sangue e de urina. Na tubulopatia proximal os solutos que são perdidos mais precocemente são o fosfato e proteínas de baixo peso molecular como a alfa 1 e beta 2 microglobulina (BOKENKAMP; LUDWIG, 2011).

Os polimorfismos associados aos genes que codificam os transportadores do TDF e alterações relacionadas aos marcadores específicos da TRP serão descritos a seguir:

2.1.3.1.1 Acidose tubular renal proximal

A acidose tubular renal proximal (ATR), também conhecida como ATR tipo II, é causada por um defeito na reabsorção do bicarbonato no túbulo proximal (GARCÍA MARTÍN; ARRIBA DE LA FUENTE, 2011; SOEIRO *et al.*, 2015). Excepcionalmente, a ATR proximal é causada por drogas, toxinas ou aparece no curso de outra doença renal, ou sistêmica (GARCÍA MARTÍN; ARRIBA DE LA FUENTE, 2011; MASHALL; LAPSLEY,

2014).

2.1.3.1.2 Glicosúria renal

A glicose é filtrada livremente nos glomérulos, mas normalmente é reabsorvida nos túbulos proximais, de modo que é indetectável na urina (MARSHALL; LAPSLEY, 2014). A glicosúria é um defeito da reabsorção de glicose no túbulo proximal que é caracterizado por glicosúria constante, glicemia dentro da normalidade, uso normal de carboidratos e ausência de outras anormalidades tubulares. O distúrbio é causado por uma diminuição no limiar de glicose (GARCÍA MARTÍN; ARRIBA DE LA FUENTE, 2011). Segundo Casado (2016), no seu estudo, a glicosúria na presença de glicemia normal foi menos frequente, descrita em 5-15% dos casos. Existem dados controversos sobre o melhor valor limiar para considerar glicosúria significativa.

2.1.3.1.3 Proteinúria tubular

Em circunstâncias normais, são reabsorvidos pelo túbulo proximal a maioria das proteínas filtradas e os solutos, mas na TRP a reabsorção é prejudicada. Alterações nas proporções de proteínas de baixo e alto peso molecular, na doença glomerular e tubular, mostrada na Tabela 1, pode ser explicada, considerando o manejo renal da albumina (69.000 Daltons) e β 2-microglobulina (11.815 Daltons). A máxima excreção diária normal de albumina é de cerca de 20 mg e de β 2-microglobulina e de cerca de 0,3 mg. Assim, na doença tubular, o aumento na excreção de proteínas de baixo peso molecular é muito maior do que o encontrado para proteínas maiores, como a albumina (MARSHALL; LAPSLEY, 2014) (Tabela 1).

Tabela 1 - Alteração das proporções de proteínas de baixo e alto peso molecular na doença glomerular e tubular.

Proteína	Normal	Doença Glomerular	Doença Tubular Proximal
Proteína total (mg/mmol)	< 15	> 250	< 200
Albumina (mg/mmol)	< 3	> 50	< 50
α ₁ -Microglobulina (mg/mmol)	< 1	Normal/ligeiramente ↑	↑ ↑
β ₂ -Microglobulina (μg/mmol)	< 30	Normal/Ligeiramente ↑	↑ ↑

Fonte: Marshall e Lapsley (2014)

2.1.3.1.4 Fosfatúria

Uma elevada proporção de fosfato no plasma é filtrável e cerca de 75% do fosfato filtrado é reabsorvido pelos túbulos proximais. Outros (5-20%) são reabsorvidos nos túbulos distais e / ou ductos coletores corticais e o restante (20-30 mmol / 24 h em um adulto) aparece na urina. A perda de fosfato e outras alterações da disfunção tubular renal proximal podem ser graves o suficiente para causar doença óssea. (MARSHALL; LAPSLEY, 2014). A reabsorção renal é mediada pelos transportadores dependentes de sódio e fosfato pertencentes à família dos genes *SLC34*, incluindo o *SLC34A1* (*NaPi-IIa*), bem como o *SLC34A3* (*NaPi- IIc*) (SOEIRO *et al.*, 2015). Uma reabsorção tubular reduzida de fosfato é observada em cerca de 30-50% dos pacientes que recebem TDF após uma média de cinco anos (CASADO, 2016). O aumento da fração de fósforo excretado - (FFE) na função renal normal é de maior relevância clínica do que quando a função renal está comprometida. A tendência de aumento na perda de fosfato na urina é sugestiva de lesão tubular proximal (LUCAS *et al.*, 2014).

2.1.3.1.5 Uricosúria

A uricosúria é um marcador claro do envolvimento tubular. O rim geralmente regula os níveis circulantes de ácido úrico, reabsorvendo cerca de 90% do urato filtrado (CASADO, 2016). O aumento da fração do ácido úrico excretado (FAUE) no cenário da função renal normal é de maior relevância clínica. A tendência ascendente da perda de ácido úrico na urina é fortemente sugestiva de disfunção tubular proximal (LUCAS *et al.*, 2014).

2.1.3.1.6 Polimorfismos genéticos associados aos genes que codificam os transportadores no túbulo renal proximal

Uma vez que a gravidade da nefrotoxicidade do tenofovir varia muito entre indivíduos, o papel da genética tem atraído uma atenção especial. Muitos polimorfismos (SNP's) de nucleotídeo único dos genes que codificam proteínas transportadoras em células tubulares renais como: **OAT 1, codificado pelo gene *SLC22A6*; OAT3, codificado pelo gene *SLC22A1*; MRP 2, codificado pelo gene *ABCC2*; MRP4, codificado pelo gene *ABCC4*; MRP7 codificado pelo gene *ABCC10*; MRP8, codificado pelo gene *ABCC11*, e glicoproteínas-P (PgP) estão sendo estudados para elucidar seus papéis na tubulopatia induzida pelo TDF (NISHIJIMA *et al.*, 2015; TUN-YHONG *et al.*, 2017).**

Segundo Calcagno (2016), esquemas de ARV contendo TDF e IPs são associados a concentrações plasmáticas mais altas de TDF (Aprox. 10–30%), sugerindo a associação dos inibidores de protease com a diminuição da depuração do TDF no túbulo renal proximal, possivelmente, através da inibição funcional da P-glicoproteína (PgP) e inibição de transportadores de efluxo de MRP. O mecanismo proposto é o "aprisionamento" do TDF nas células tubulares (resultantes de fatores genéticos e /ou inibição de transportadores do efluxo do TDF para urina) com subsequente dano mitocondrial, observado em estudos de microscopia eletrônica. Além disso, a perda da função de variantes nos genes que codificam os transportadores MRP-2 e MRP-7 encontrou associação com a elevação de vários marcadores da disfunção tubular (CALCAGNO *et al.*, 2016).

Uma série de fármacos interage com estes transportadores e podem causar entrada excessiva ou reduzida de fluxo do tenofovir favorecendo acumulação intracelular e aumentando a toxicidade renal (FERNANDEZ- FERNANDEZ *et al.*, 2011) (Figura 2 e 3). Polimorfismos nos transportadores tubulares de medicamentos seguintes MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4), MRP7 (ABCC10), MRP8 (ABCC11) foram associados a maiores concentrações de TDF e disfunção tubular renal (HAMZAH *et al.*, 2017; TUN-YHONG *et al.*, 2017).

2.1.3.1.7 Defeitos tubulares generalizados (síndrome de fanconi)

Segundo Marshall e Lapsley (2014), as alterações tubulares generalizadas ocorrem em uma síndrome distinta, conhecida como síndrome de Fanconi. Existe uma falha na reabsorção tubular proximal da glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato, com consequente glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria e acidose, com o desenvolvimento de doença óssea metabólica resistente à vitamina D. Pode também haver aumento das perdas urinárias de água e outras substâncias, por exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, urato e proteínas de baixo peso molecular. O mecanismo exato pelo qual ocorre a síndrome de Fanconi não é claro e pode haver disfunção tubular distal e proximal. As causas da podem ser amplamente divididas em herdadas e adquiridas, o tenofovir consta como uma das causas. Devido aos múltiplos distúrbios nos transportadores do túbulo proximal, estes indivíduos podem apresentar também cistinose, tirosinemia, galactosemia, síndrome de Lowe e um grupo heterogêneo de doenças, cujos genes estão mapeados em muitas regiões cromossômicas (MARSHALL; LAPSLEY, 2014; SOEIRO *et al.*, 2015).

2.1.3.2 Fatores de risco

Os fatores de risco associados a tubulopatia renal proximal induzida por TDF são: menor depuração de creatinina de Cockcroft-Gault (CrCl), uso concomitante de inibidores de protease potenciados pelo ritonavir, maior duração da exposição ao TDF, uso de medicamentos nefrotóxicos, baixo peso corporal, idade avançada, menor contagem de células CD4 (JAFARI *et al.*, 2014) e polimorfismos genéticos em transportadores de túbulos proximais. Estes podem explicar o motivo pelo qual alguns indivíduos são mais suscetíveis a nefrotoxicidade do TDF. Embora, de acordo com Chan *et al.* (2017) são necessários mais estudos nesta área. Segundo Hamzah *et al.* (2017), os fatores de risco ainda não foram estudados de forma abrangente.

3 HIPÓTESE

Em pessoas que vivem com HIV, atendidos no Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco, em tratamento antirretroviral (TARV), o uso de tenofovir no esquema antirretroviral e outros fatores como a farmacogenética do TDF, idade, peso e o uso concomitante de medicamentos predispõem estas PVHIV ao risco de desenvolver a tubulopatia renal proximal

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo, local e período

Trata-se de estudo epidemiológico, tipo caso-controle, onde os casos foram os indivíduos que preencheram critérios de TRP e os controles aqueles sem TRP, em PVHIV e em TARV desde 2008, tratadas e não tratadas com tenofovir, atendidos no serviço de infectologia. O estudo foi realizado no período de novembro de 2016 a dezembro de 2018.

O estudo foi realizado na cidade do Recife, capital do estado de Pernambuco, tendo como local o setor de Infectologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Cerca de 500 consultas são realizadas a cada mês, sendo uma das unidades de referência para diagnóstico de doenças infecciosas no estado de Pernambuco, pela assistência especializada. Dispõe de equipe multiprofissional para assistência ambulatorial e tratamento destes pacientes.

4.2 Definições

a) Tubulopatia renal proximal: Os critérios foram definidos tomando como referência os trabalhos dos autores Gara *et al.* (2012), Dauchy *et al.* (2011) e Rodríguez-Nóvoa (2009) e da European Aids Clinical Society (2019), a tubulopatia renal proximal (TRP) foi determinada a partir das seguintes alterações em amostra de urina basal e soro/plasma, para a tubulopatia renal proximal ser definida é necessário a presença de pelo menos duas dessas anormalidades relacionadas abaixo:

- glicosúria em não diabéticos (níveis de glicose na urina maior que 15mg/dL);
- acidose metabólica (sangue venoso pH $\leq 7,34$ e bicarbonato (soro) ≤ 22 mmol/l);
- fração de fosfato excretado $[(\text{fósforo na urina} \times \text{creatinina no soro}) / (\text{fósforo no soro} \times \text{creatinina na urina})] \times 100$ maior que 20%;
- reabsorção tubular do fósforo $(1 - [(\text{valor do fósforo na urina} \times \text{valor da creatinina no soro}) / (\text{valor do fósforo no soro} \times \text{valor da creatinina na urina})]) \leq 0,77$ mmol/L ou 77%;
- $\beta 2$ -microglobulinúria / Creatinina (valor de $\beta 2$ -microglobulina / creatinina na urina $> 0,3$ mg /l);
- fração do ácido úrico excretado $[(\text{valor de ácido úrico na urina} \times \text{valor de creatinina no soro}) / (\text{valor de creatinina na urina} \times \text{valor de ácido úrico no soro})] \times$

100) >15%.

- b) Caso:** Os casos foram as PVHIV que preencheram o critério de diagnóstico de TRP definidos anteriormente;
- c) Controle:** Os controles foram as PVHIV que não preencheram o critério de diagnóstico de TRP anteriormente definido.

4.3 População do estudo

PVHIV em uso contínuo de TARV iniciado há ao menos seis meses (para evitar a interferência do vírus do HIV) e a partir de 2008 (ano em que o TDF foi inserido no esquema de tratamento antirretroviral no Brasil), atendidos no Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), cadastrados no “Sistema de Controle Logístico de Medicamentos” (SICLOM), do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, do Ministério da Saúde.

4.4 Critérios de inclusão

- a) PVHIV e idade maior ou igual a 18 anos;
- b) PVHIV que tenham iniciado TARV pelo menos seis meses e a partir de 2008;
- c) PVHIV aderentes a TARV (confirmado pela consulta do histórico da carga viral e carga viral recente).

4.5 Critérios de exclusão

- a) gravidez;
- b) PVHIV e portador de diabetes mellitus;
- d) PVHIV com doença renal prévia.

4.6 Cálculo do tamanho da amostra

A amostra foi estimada para um desenho de estudo do tipo caso-controle, tendo como exposição principal o uso de tenofovir. Os parâmetros da amostra foram determinados pelo estudo francês de Dauchy *et al.* (2011), do qual estimou a frequência de uso de tenofovir de

84,6% no grupo com TRP e frequência de 62,7% de uso de tenofovir no grupo sem TRP. Com um nível de 95% de confiança e poder do estudo de 80%, a amostra foi estimada em 62 indivíduos para Casos (com TRP) e 62 indivíduos para Controle (sem TRP).

4.7 Variáveis

As variáveis abaixo relacionadas são classificadas em variável dependente e variáveis independentes.

4.7.1 Variável dependente

No Quadro 1 descrevemos o conceito, conceito operacional e a categorização da variável dependente.

Quadro 1 - Variável dependente.

VARIÁVEL DEPENDENTE	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Tubulopatia renal proximal (TRP)	PVHA em tratamento ARV, com e sem tenofovir, atendidos no ambulatório de um hospital de referência que apresentarem diagnóstico de tubulopatia renal proximal.	Segundo as seguintes referências Gara <i>et al.</i> (2012), Dauchy <i>et al.</i> (2011) e Rodríguez-Nóvoa (2009) e da European Aids Clinical Society (2019): a) glicosúria em não diabéticos (níveis de glicose na urina maior que 15mg/dL); b) acidose metabólica (sangue venoso pH ≤ 7.34 e bicarbonato (soro) ≤ 22 mmol/l); c) fração de fosfato excretado (fósforo na urina x volume de urina) maior que 20%; d) reabsorção tubular do fósforo ($1 - [(valor\ do\ fósforo\ na\ urina \times valor\ da\ creatinina\ no\ soro) / (valor\ do\ fósforo\ no\ soro \times valor\ da\ creatinina\ na\ urina)]) < 0,77$ mmol/l); e) $\beta 2$-microglobulinúria / Creatinina (valor de $\beta 2$ -microglobulina / creatinina na urina $> 0,3$ mg / l); f) fração do ácido úrico excretado ($[(valor\ de\ ácido\ úrico\ na\ urina \times valor\ de\ creatinina\ no\ soro) / (valor\ de\ creatinina\ na\ urina \times valor\ de\ ácido\ úrico\ no\ soro)] \times 100 > 15\%$. Para a tubulopatia renal proximal ser definida é necessário a presença de pelo menos duas dessas anormalidades.	1- Sim (com tubulopatia renal proximal). 1- Não (sem tubulopatia renal proximal).

Fonte: A autora

4.7.2 Variáveis independentes

Nos quadros a seguir descrevemos os conceitos, conceitos operacionais e a categorizações das variáveis independentes, classificadas de acordo com suas características:

4.7.2.1 Variáveis relacionadas aos dados antropométricos

No Quadro 2 descrevemos as variáveis relacionadas aos dados antropométricos.

Quadro 2 - Variáveis relacionadas aos dados antropométricos.

VARIÁVEL QUANTO AOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS													
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO										
idade	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data de realização da entrevista. Variável qualitativa ordinal.	Idade contada em anos completos. Variável quantitativa contínua, mas que foi categorizada em quatro faixas de idade tomando-a em variável qualitativa ordinal.	1- 18-25anos 2- 26-40 anos 3- 41-59anos 4> 60 anos.										
sexo	Gênero biológico do paciente.	Condição de nascimento em: Masculino/Homem ou Feminino/Mulher.	1- Masculino 2-Feminino										
índice de massa corpórea (IMC)	Condição do entrevistado com relação ao seu índice de massa corpórea. É o índice recomendado para a medida da obesidade em nível populacional e na prática clínica.	Calcular o IMC do PVHA por meio da fórmula abaixo IMC = Peso kg/(altura m)² = Kg/ m2 Valores de referência: <table><tr><th>IMC</th><th>Diagnóstico</th></tr><tr><td>< 18,5</td><td>baixo peso</td></tr><tr><td>≥ 18,5 e < 25</td><td>Adequado ou Eutrófico</td></tr><tr><td>≥ 25 e <30</td><td>sobrepeso</td></tr><tr><td>≥30</td><td>obesidade</td></tr></table> Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 76 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde)	IMC	Diagnóstico	< 18,5	baixo peso	≥ 18,5 e < 25	Adequado ou Eutrófico	≥ 25 e <30	sobrepeso	≥30	obesidade	1-baixo peso 2-Adequado/eutrófico 3-sobrepeso 4-obesidade
IMC	Diagnóstico												
< 18,5	baixo peso												
≥ 18,5 e < 25	Adequado ou Eutrófico												
≥ 25 e <30	sobrepeso												
≥30	obesidade												
Pressão arterial	Condição do entrevistado com relação a sua pressão arterial (sistólica e diastólica)	Aferição da pressão arterial (sistólica e diastólica) por meio de monitor automático de pressão arteial não invasivo, modelo HEM-7113BR OMRON (aprovado pela SBC). Valores de referência ≥ 140 e/ou 90 mmHg (7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2017/SBC)	1- PA sistólica 2- PA diastólica										

Fonte: A autora

4.7.2.2 Variáveis relacionadas às condições socioeconômicas

No Quadro 3 descrevemos as variáveis relacionadas às condições socioeconômicas.

Quadro 3 - Variáveis relacionadas às condições socioeconômicas.

VARIÁVEL QUANTO A CONDIÇÃO SOCIOECONÔMICA			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
raça/cor	Cor ou raça autodeclarada pela pessoa durante entrevista. Variável nominal.	Investigou-se a cor ou raça declarada pela pessoa, com base em categorias registradas no IBGE* que inclui as seguintes opções de resposta: Branca - para a pessoa que se declarou branca; Preta - para a pessoa que se declarou preta; Amarela - para a pessoa que se declarou de cor amarela (inclui-se nesta categoria a pessoa que se declarou de origem oriental: japonesa, chinesa, coreana etc.); Parda - para a pessoa que se declarou parda. Indígena - para a pessoa que se declarou indígena ou índia. Esta classificação se aplica tanto aos indígenas que vivem em terras indígenas como aos que vivem fora delas.	1 – Branca 2 – Preta 3 – Amarela 4 – Parda 5 – Indígena
Nível de Instrução	Informação da série e do nível ou grau que a pessoa está frequentando ou havia frequentado e da sua conclusão.	Entrevistado declara seu nível de instrução durante entrevista utilizando critérios do IBGE*. Sem instrução e fundamental incompleto - para a pessoa que nunca frequentou escola ou creche, ou que frequentava ou frequentou creche, curso pré-escolar, classe de alfabetização ou curso de alfabetização de jovens e adultos; frequentava curso de ensino fundamental; frequentou curso elementar; ou frequentou, mas não concluiu, curso de ensino fundamental, 1o grau ou médio 1o ciclo; Fundamental completo e médio incompleto - para a pessoa que concluiu curso de ensino fundamental, 1o grau ou médio 1o ciclo; frequentava da 1a a 3a série de curso de ensino médio; ou frequentou, mas não concluiu, o ensino médio ou 2o grau; Médio completo e superior incompleto - para a pessoa que frequentava a 3a série do ensino médio; concluiu o ensino médio, 2o grau ou médio 2o ciclo; ou frequentava ou frequentou, mas não concluiu, curso superior; Superior completo - para a pessoa que concluiu curso superior; ou frequentava ou frequentou curso de mestrado, doutorado ou especialização de nível superior; ou Não determinado - para a pessoa com informações que não permitissem a sua classificação.	1–Sem instrução e fundamental incompleto 2–Fundamental completo e médio incompleto 3–Médio completo e superior incompleto 4–Superior completo 5 – Não determinado
Trabalhou em atividade remunerada	Condição do entrevistado quanto a atividade remunerada	Entrevistado declara a sua ocupação e se recebe remuneração	1--Sim 2- ão

Fonte: A autora

4.7.2.3 Variáveis relacionadas aos hábitos de vida

No Quadro 4 descrevemos as variáveis relacionadas aos hábitos de vida.

Quadro 4 - Variáveis relacionadas aos hábitos de vida.

(Continua)

VARIÁVEIS QUANTO AOS HÁBITOS DE VIDA			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Tabagismo (Centers for Diseases Control and Prevention-CDC)	Condição do entrevistado quanto ao hábito de fumar.	Entrevistado se autodeclara quanto ao hábito de fumar de acordo com classificação Centers for Diseases Control and Prevention-CDC Fumante atual - Um adulto que fumou 100 cigarros em sua vida e que atualmente fuma cigarros. A partir de 1991 este grupo foi dividido em fumantes "diárias" e "somedays" fumantes. Fumante diários: Um adulto que fumou pelo menos 100 cigarros em sua vida, e que agora fuma todos os dias. Anteriormente chamado de "fumante regular". Somedays fumante - Um adulto que fumou pelo menos 100 cigarros em sua vida, que fuma agora, mas não fuma todos os dias. Anteriormente chamado de "fumante ocasional". Ex-fumante: Um adulto que fumou pelo menos 100 cigarros em sua vida, mas que tinha parado de fumar no momento da entrevista. Nunca fumante - Um adulto que nunca fumou, ou que tenha fumado menos de 100 cigarros em sua vida. Tabagismo desconhecido	1 - Fumante atual 2 - Nunca fumante 3 - Ex-fumante 4-Tabagismo desconhecido
Consumo de bebida alcóolica (ref internacional)	Grau de consumo de álcool declarado pelo entrevistado.	Grau de consumo de álcool declarado pelo entrevistado e classificado de acordo com o National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA): Consumo moderado •Homem - não mais que 4 doses em um único dia e não mais que 14 doses por semana. •Mulher - não mais que 3 doses em um único dia e não mais que 7 doses por semana. Beber pesado episódico - consumo de grandes quantidades de álcool (para mulheres 4 doses e para homens 5 doses) em curto espaço de tempo (cerca de 2h). Uso pesado - consumir mais do que a dose diária (4 doses para homens e 3 para mulheres) ou semanal (14 doses para homens e 7 para mulheres).	1 - Consumo moderado 2 - Beber pesado episódico 3 - Uso pesado
Frequência de uso de maconha	Classificação da frequência de uso de maconha declarada pelo entrevistado.	Entrevistado declara frequência de uso e o entrevistador se baseia em adaptação da classificação do Projeto Diretrizes - Abuso e Dependência da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2012. • Nunca usou; • Uso intermitente e limitado - provou ou faz uso ocasional (festas ou ocasiões específicas) de maconha; • Uso semanal - consome maconha menos de 2 vezes na semana. • Uso diário - consome maconha todos os dias;	Nunca usou 2- Uso intermitente e limitado 3-Uso semanal 4- Uso diário
Uso de cocaína	Classificação da frequência de uso de cocaína declarada pelo entrevistado.	Entrevistado declara frequência de uso e o entrevistador se baseia em adaptação da classificação do Projeto Diretrizes - Abuso e Dependência da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2012. • Nunca usou; • Uso intermitente e limitado - provou ou faz uso ocasional (festas ou ocasiões específicas) de maconha; • Uso semanal - consome cocaína menos de 2 vezes na semana; • Uso diário - consome cocaína todos os dias	1-Nunca usou 2-Uso intermitente 3-Uso semanal 4-Uso diário
Uso de crack	Classificação da frequência de uso de crack declarada pelo entrevistado.	Entrevistado declara frequência de uso e o entrevistador se baseia em adaptação da classificação do Projeto Diretrizes - Abuso e Dependência da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2012. • Nunca usou; • Uso intermitente e limitado - provou ou faz uso ocasional (festas ou ocasiões específicas) de crack; • Uso semanal - consome crack menos de 2 vezes na semana. • Uso diário - consome crack todos os dias	1-Nunca usou 2-Uso intermitente 3-Uso semanal 4-Uso diário

Quadro 4 - Variáveis relacionadas aos hábitos de vida

(Conclusão)

VARIÁVEIS QUANTO AOS HÁBITOS DE VIDA			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Uso de drogas injetáveis	Classificação da frequência de uso de drogas injetáveis declarada pelo entrevistado.	Entrevistado declara frequência de uso e o entrevistador se baseia em adaptação da classificação do Projeto Diretrizes – Abuso e Dependência da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2012: • Nunca usou; • Uso intermitente e limitado – provou ou faz uso ocasional (festas ou ocasiões específicas) de drogas injetáveis; • Uso semanal – faz uso de drogas injetáveis menos de 2 vezes na semana. • Uso diário – faz uso de drogas injetáveis todos os dias.	1-Nunca usou 2-Uso intermitente 3-Uso semanal 4-Uso diário

Fonte: A autora

4.7.2.4 Variáveis relacionadas às comorbidades pré-existentes

No Quadro 5 descrevemos as variáveis relacionadas às comorbidades pré-existentes.

Quadro 5 - Variáveis relacionadas às comorbidades pré-existentes

(continua)

VARIÁVEIS QUANTO AS COMORBIDADES PRÉ-EXISTENTES			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Transtornos mentais	Informação do entrevistado de ser portador de transtornos mentais.	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de transtorno mental; • Não ter diagnóstico de transtorno mental; • Não saber.	1- Sim (tem transtornos mental); 2-Não (não tem transtorno mental); 3-Ignorado.
Doença autoimune	Informação do entrevistado de ser portador de doença autoimune.	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de doença autoimune; • Não ter diagnóstico de doença autoimune • Não saber.	1- Sim (Tem doença autoimune); 2-Não (não tem doença autoimune); 3-Ignorado.
Doença cardiovascular	Informação do entrevistado de ser portador de doença cardiovascular	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de doença cardiovascular; • Não ter diagnóstico de doença cardiovascular; • Não saber.	1- Sim (Tem doença autoimune); 2-Não (não tem doença autoimune); 3-Ignorado.
Doença hepática	Informação do entrevistado de ser portador de doença hepática	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de doença hepática; • Não ter diagnóstico de doença hepática; • Não saber.	1- Sim (Tem doença hepática); 2-Não (não tem doença hepática); 3-Ignorado.
Osteoporose	Informação do entrevistado de ser portador de doença hepática	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de osteoporose; • Não ter diagnóstico de osteoporose; • Não saber.	1-Sim (tem osteoporose); 2-Não (não tem osteoporose); 3-Ignorado.
Osteoporose	Informação do entrevistado de ser portador de doença hepática	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de osteoporose; • Não ter diagnóstico de osteoporose; • Não saber.	1-Sim (tem osteoporose); 2-Não (não tem osteoporose); 3-Ignorado.
Doença no pulmão	Informação do entrevistado de ser portador de doença no pulmão.	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de doença pulmonar; • Não ter diagnóstico de doença pulmonar; • Não saber.	1-Sim (tem doença pulmonar); 2-Não (não tem doença pulmonar); 3-Ignorado.
Câncer	Informação do entrevistado de ter diagnóstico de câncer.	Entrevistado declara: • Ter diagnóstico de câncer; • Não ter diagnóstico de câncer; • Não saber.	1-Sim (tem câncer); 2-Não (não tem câncer); 3-Ignorado.

Fonte: A autora

4.7.2.5 Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV

No Quadro 5 descrevemos as variáveis relacionadas à infecção pelo HIV.

Quadro 5 - Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV

(continua)

VARIÁVEIS QUANTO A INFECÇÃO PELO HIV			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Tempo de diagnóstico	Tempo desde o ano de diagnóstico sorológico de HIV até a data da entrevista.	Faixa de tempo desde o ano de diagnóstico sorológico de HIV	1 – Menos de 6 meses 2 – De 6 meses a 1 ano 3 – De 1 ano a 3 anos 4 – Mais de 3 anos
Esquema de TARV atual	Medicamentos antirretrovirais utilizados	Medicamento antirretroviral definido para o tratamento registrado no prontuário do entrevistado. Medicamentos que consta no Quadro 1 – Antirretrovirais e suas doses, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, Ministério da Saúde, 2014. Serão classificados em dois grupos: esquema de ARV com tenofovir e esquema de ARV sem tenofovir. ARV: 1 – Abacavir (ABC) 2 – Atazanavir (ATV) 3 – Darunavir (DRV) 4 – Dolutegravir (DTG) 5 – Efavirenz (EFZ) 6 – Enfuvirtida (ENF/T20) 7 – Etravirina (ETR) 8 – Fosamprenavir (FPV) 9 – Lamivudina (3TC) 10 – Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 11 – Maraviroque (MVQ) 12 – Nevirapina (NVP) 13 – Raltegravir (RAL) 14 – Ritonavir (RTV) 15 – Saquinavir (SQV) 16 – Tenofovir (TDF) 17 – Tipranavir (TPV) 18 – Zidovudina + Lamivudina (AZT + 3TC) 19 – Zidovudina (AZT) 20 – Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF + 3TC + EFZ) 21 – Tenofovir + Lamivudina (TDF + 3TC)	1- Sim (esquema TARV com tenofovir); 2-Não (esquema TARV sem tenofovir).
Tempo de uso de TARV	Tempo desde o início do TARV até a data da entrevista.	Faixa de tempo desde o ano do início do TARV	1 – Mais de 6 meses 2 – De 6 meses a 1 ano 3 – De 1 ano a 5 anos 4 – De 5 a 10 anos
Contagem de linfócitos T CD4+ NADIR	Quantificação do marcador de superfície celular CD3 associado a CD4.	Quantificação de linfócitos T CD4+ registrada no prontuário do PVHA, através do “MultiTEST CD3/CD4/CD8/CD45-BD e Tru COUNT Tubes CD3/CD4/CD8/CD45-B”. Aprovado pelo Ministério da Saúde	1 - >1000 2 – 500-1000 3 – 500 – 350 4 – 350-200 5 - <200
Carga viral do HIV Mais alta	Número de cópias do HIV-RNA quantificadas no soro	Quantificação de cópias do HIV-RNA no soro do PVHA registrada no prontuário, através do “Kit de Amplificação-Carga Viral HIV-1 – ABBOTT; Kit de Extração – Sample Purific- CV HIV1- ABBOTT. Aprovado pelo Ministério da Saúde.	1 – Indetectável 2 – até 1.000cópias/ml 3 – 1.000 - 10.000cópias/ml 4 – 10.000 a 100.000cópias/ml 5 - >100.000 cópias/ml.

Quadro 5 - Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV

(continua)

VARIÁVEIS QUANTO A INFECÇÃO PELO HIV			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Testagem para Hepatite B	Resultado de triagem por meio de Teste Rápido para hepatite B.	Teste Hepatite B na PVHA através do uso do “kit HBsAg cobas® 4000 analyzer – ROCHE. Aprovado pelo Departamento de HIV/aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. São possíveis os seguintes resultados: Não Reagente (< 1.0 S/CO) Reagente (>= 1.0 S/CO) Indeterminado	1 – Não Reagente 2 – Reagente 3 – Indeterminado
Testagem para Hepatite C	Resultado de triagem por meio de Teste Rápido para hepatite C.	Teste para Hepatite C na PVHA através do uso do “kit Anti-HCV cobas® 4000 analyzer – ROCHE”. Aprovados pelo Ministério da Saúde. São possíveis os seguintes resultados: Não Reagente (< 1.0 S/CO) Reagente (>= 1.0 S/CO) Indeterminado	1 – Não Reagente 2 – Reagente 3 – Indeterminado
Testagem para Sífilis	Resultado de triagem por meio de Teste para sífilis	Teste para determinação de anticorpos (reaginas) no soro ou plasma por flocação para diagnóstico da sífilis, através do “kit ImunoTest Sífilis VDRL- RenyLab”. São possíveis os seguintes resultados: Reação Negativa Reação Fracamente positiva Reação Positiva	1 – Reação Negativa 2 – Reação Fracamente positiva 3 – Reação Positiva

Fonte: A autora

4.7.2.6 Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos nefrotóxicos e outros de uso concomitante com a TARV nos últimos 12 meses

No Quadro 6 estão as variáveis relacionadas ao uso de medicamentos.

Quadro 6 - Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos nefrotóxicos e outros de uso concomitante com a TARV nos últimos 12 meses

(continua)

VARIÁVEIS QUANTO AO USO DE DROGAS NEFROTÓXICAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Aminoglicosídeos	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de aminoglicosídeos nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado aminoglicosídeos nos últimos 12 meses: -Usou; -não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3- Não sabe informar
Anfotericina	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de anfotericina nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado anfotericina nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar
Polimixina E	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de polimixina E nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado polimixina nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3- Não sabe informar
Sulfonamida	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de sulfonamida nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado sulfonamida nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar

Quadro 6 - Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos nefrotóxicos e outros de uso concomitante com a TARV nos últimos 12 meses

(conclusão)

VARIÁVEIS QUANTO AO USO DE DROGAS NEFROTÓXICAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Pentamidina	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de pentamidina nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado pentamidina nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar
Vancomicina	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de vancomicina nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado vancomicina nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar
Contraste com iodo	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de contraste iodo nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado contraste de iodo nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar
Diuréticos	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de diuréticos nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado contraste de iodo nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar
Anti-hipertensivos	Informação do entrevistado de ter feito ou não uso de anti-hipertensivos nos últimos 12 meses.	Entrevistado declara ter usado ou não ter usado contraste de iodo nos últimos 12 meses: -Usou; -Não usou	1-Sim (usou) 2-Não (não usou) 3-Não sabe informar

Fonte: A autora

4.7.2.7 Variáveis relacionadas à exames laboratoriais

No Quadro 7 descrevemos as variáveis relacionada à exames laboratoriais

Quadro 7- Variáveis relacionada à exames laboratoriais.

(continua)

VARIÁVEIS RELACIONADAS À EXAMES LABORATORIAIS			
Dosagem no sangue			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Sódio (Na)	Resultado de triagem por meio de teste para dosagem de sódio. Método: eletrodo íon seletivo	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800i X1- WIENER LAB. Valor de referência: 134 – 149 mmol/L	1- Acima do VR 2- Abaixo do VR 3- Normal
Potássio (k)	Resultado de triagem por meio de teste para dosagem de potássio. Método: eletrodo íon seletivo	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: 3,6 - 5,5 mmol/L	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Ácido úrico	Resultado de triagem por meio de teste para dosagem de ácido úrico. Método cinético enzimático	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: H: 2,5 – 6,0 mg/d L M: 2,0 – 5,0 mg/d L	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal

Quadro 7- Variáveis relacionada à exames laboratoriais.

(continuação)

VARIÁVEIS RELACIONADAS À EXAMES LABORATORIAIS			
Dosagem no sangue			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Creatinina	Resultado de triagem por meio de teste para dosagem de creatinina. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: H: 0,7 – 1,3mg/dL M:0,5 – 1,1mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Cloro	Resultado de triagem por meio de teste para dosagem de cloro. Método: eletrodo íon seletivo	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: 78 - 95mmol/L	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Colesterol total	Resultado de triagem por meio de teste para dosagem de colesterol total. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Normal: Abaixo de 200mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Normal
Colesterol HDL	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Normal: acima de 40mg/dL	1- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Colesterol LDL	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Normal: abaixo de 115mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Normal
Colesterol VLDL	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Normal: abaixo de 240mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Normal
Triglicerídeos	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico enzimático	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Normal: abaixo de 150mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Normal
Fósforo	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Adultos: 2,4 - 5,1mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Hemoglobina glicada	Resultado de triagem por meio de teste. Método: Imunoturbidimetria	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: 4,8 - 5,9%	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Ureia	Resultado de triagem por meio de teste. Método: cinético ultra violeta	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: 10 - 50mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal

Quadro 7- Variáveis relacionada à exames laboratoriais.

(conclusão)

VARIÁVEIS RELACIONADAS À EXAMES LABORATORIAIS			
Dosagem na urina recente (os resultados dos testes foram corrigidos pelo valor da creatinina na urina)			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Ácido úrico	Resultado de triagem por meio de teste. Método cinético enzimático	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: H: < 40 anos: 9,0 - 63,0 mg/dL; =>40 anos: 6,0 - 114,0 mg/dL M: <40 anos: 6,0 - 71,0mg/dL; =>40 anos: 4,0 - 93,0mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Albumina	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Acima de 30mg/mmol (corrigido pela creatinina: A/C)	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Creatinina	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: H: 94 - 40mL/min/1,73m ² M: 72 - 110mL/min/1.73m ²	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Fósforo	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: 40 a 136mg/dL	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal
Proteínas totais	Resultado de triagem por meio de teste. Método: colorimétrico	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Valor de referência: Acima de 30mg/mmol (corrigido pela creatinina P/C)	1- Acima do máximo VR 2- Abaixo do mínimo VR 3- Normal

Fonte: A autora

4.7.2.8 Variáveis relacionadas aos marcadores específicos de diagnóstico da TRP

No Quadro 8 descrevemos as variáveis relacionada aos marcadores específicos de diagnóstico da TRP.

Quadro 8 - Variáveis relacionada aos marcadores específicos de diagnóstico da TRP.

(continua)

VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS MARCADORES ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO DA TRP			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Bicarbonato (PCO ₂) ou HCO ₃ atualizado	Resultado de triagem por meio de teste. Método: potenciométrico	Teste de Gasometria venosa realizada pelo RAPIDPoint * 500 - SIEMENS. Valor de referência: ≤ 22mmol/L	1- Sim (≤ 22 mmol/L) 2-Não
Ph do sangue venoso - Gasometria	Resultado de triagem por meio de teste. Método: potenciométrico	Teste de Gasometria venosa realizada pelo RAPIDPoint * 500 - SIEMENS. Valor de referência: ≤ 7.34	1- Sim (≤ 7.34) 2-Não
Glicosúria	Resultado de triagem por meio de teste. Método: cinético enzimático	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do Advia 1800-SIEMNS. Valor de referência: Maior que 15mg/dL	1- Sim (acima 15mg / dL) 2-Não
B2-microglobulina (urina)	Resultado de triagem por meio de teste. Método: quimioluminescência	Testes de química clínica realizado através do uso dos kits do IMMULITE 2000 Beta-2 Microglobulin, Siemens Healthcare Diagnostics. Valor de referência: 0.0 - 0.3mg/L	1- Sim (acima de 0.3mg/L) 2-Não

Quadro 8 - Variáveis relacionada aos marcadores específicos de diagnóstico da TRP.

(conclusão)

VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS MARCADORES ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO DA TRP			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Fração do ácido úrico excretado	Resultado da equação	Equação: $\left(\frac{\text{valor de ácido úrico na urina} \times \text{valor de creatinina no soro}}{\text{valor de creatinina na urina} \times \text{valor de ácido úrico no soro}} \right) \times 100$ Valor de referência: >15%	1- Sim (acima do 15%) 2-Não
Fração de fósforo excretado	Resultado da equação	Equação: $\frac{\text{PO4 (U)} \times \text{Creatinina(S)}}{\text{PO4 (S)} \times \text{Creatinina(U)}} \times 100$ Valor de referência: maior que 20 %	1-Sim (acima de 20%) 2-Não
Reabsorção tubular do fósforo	Resultado da equação	Equação: $\left(1 - \frac{\text{valor do fósforo na urina} \times \text{valor da creatinina plasmática}}{\text{valor do fósforo no plasma} \times \text{valor da creatinina na urina}} \right) \times 100$ Valor de referência: $\leq 0,77 \text{ mmol/L} = 77\%$	1- Sim (abaixo de 82%) 2- Não

Fonte: A autora

4.7.2.9 Variável relacionada à taxa de filtração glomerular (TFG)

No Quadro 9 descrevemos as variáveis relacionadas aos resultados da taxa de filtração glomerular (TFG).

Quadro 9 - Variáveis relacionadas à taxa de filtração glomerular (TFG).

VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS MARCADORES ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO DA TRP			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Taxa de filtração glomerular-TFG	Resultado da equação Glomerular Filtration Rate (GFR_EPI creatinine) CKD is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/m2 for 3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies. CKD = Chronic Kidney Disease. GFR = Glomerular Filtration Rate. SOURCE: KDIGO Guidelines for CKD 2012	Equação: $\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^a \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$ where Scr is serum creatinine, k is 0.7 for females and 0.9 for males, a is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum and max indicates the maximum. Valores de referência: 1- Estágio 1(normal): igual ou maior que 90 2- Estágio 2: 60-89 3- Estágio 3: 30-59 4- Estágio 4: 15-29 5- Estágio 5(falha no rim): <15 ou diálise	1-Sim (acima de 89) 3- Não

Fonte: A autora

4.7.2.10 Variáveis relacionadas à farmacogenética do tenofovir

No Quadro 10 descrevemos as variáveis relacionadas à farmacogenética do tenofovir

Quadro 10 - descrevemos as variáveis relacionadas à farmacogenética do tenofovir.

VARIÁVEL QUANTO A FARMACOGENÉTICA DO TENOFOVIR			
VARIÁVEL	CONCEITO	CONCEITO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Polimorfismos dos genes (SNP'S): transportadores de nucleósidos concentrados e análogos <i>CNT2/SLC28</i>	Genotipagem para identificar polimorfismos nos genes <i>CNT2/SLC28A2</i> , mediadores do efluxo do TDF, associados a tubulopatia renal proximal	Genotipagem das PVHA, realizada pelo método PCR em tempo real: Taqman® (sondas genéticas) da Life Technology; Análise da associação dos polimorfismos: - Com a TRP - Com os marcadores específicos da TRP	1-Sim (presença da associação) 2-Não (ausência da associação)
Polimorfismos dos genes (SNP'S): <i>MPR2/ABCC2</i> , <i>MRP4/ABCC4</i> e <i>MRP7/ABCC10</i>	Genotipagem para identificar polimorfismos nos genes <i>MPR2/ABCC2</i> , <i>MRP4/ABCC4</i> e <i>MRP7/ABCC10</i> , mediadores efluxo do TDF, associados a túbulopatia proximal.	Genotipagem das PVHA, realizada pelo método PCR em tempo real: Taqman® (sondas genéticas) da Life Technology; Análise da associação dos polimorfismos: - Com a TRP - Com os marcadores específicos da TRP	1-Sim (presença da associação) 2-Não (ausência da associação)

Fonte: A autora

4.8 Operacionalização da pesquisa

4.8.1 Protocolos operacionais, treinamentos e definição dos instrumentos para coleta de dados

Seguindo as referências da literatura, definimos os protocolos e os instrumentos para registro das informações que seriam coletadas de acordo com as variáveis definidas no estudo. Nos protocolos definimos onde, o que e como iríamos obter a informação. Os instrumentos definidos para coleta de dados foram: o questionário (anexo A) com informações sobre uso de medicamentos que continham fósforo, cálcio, vitamina D, anti-inflamatórios, diuréticos; procedência; condição sócio-econômica; hábitos de vida, comorbidades; quanto a infecção pelo HIV; dados antropométricos e a ficha clínica (anexo B) com dados da infecção pelo HIV, histórico de TARV, CD4 e carga viral, histórico de uso de medicamentos, resultados dos exames solicitados, dos marcadores específicos para TRP, taxa de filtração glomerular e definição do diagnóstico de TRP.

4.8.2 Métodos de coleta

A seleção das PVHIV elegíveis para o estudo, foi realizada através de checagem de prontuários na véspera da consulta médica e aplicação de check-list com critérios de exclusão. Eleitos, foram convidadas a participar após orientações e esclarecimentos quanto aos objetivos e benefícios do estudo, antes ou após a consulta médica. Aqueles que concordaram em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido TCLE (anexo C).

Foi aplicado um questionário (anexo A), mediante entrevista pessoal, de forma privativa e individual. Aferido a pressão e medição do IMC. Dados da ficha clínica (anexo B) foram extraídos do prontuário, do SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos, siclom.aids.gov.br) e SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV, siscel.aids.gov.br). Em seguida realizada as devidas orientações e o aprazamento da coleta de sangue em jejum e da urina recente, realizada no ambulatório de infectologia por uma profissional técnica de laboratório. As amostras foram processadas no material coletado e encaminhadas para realização de gasometria venosa, análises no laboratório do HC e para o laboratório de Biologia Molecular - Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami (LIKA) para realização da extração do DNA e posterior genotipagem. Os resultados das análises realizadas e o diagnóstico da TRP foram registradas na ficha clínica (anexo B).

4.8.3 Padronização das técnicas

Quantificação de linfócitos T CD4+ registrada no prontuário realizada por citometria de fluxo pelo kit “BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4 com BD Trucount™ Tubes”. Quantificação de cópias do HIV-RNA, através do “Kit de Amplificação-Carga Viral HIV-1 – ABBOTT; Kit de Extração – Sample Purific- CV HIV1- ABBOTT. Teste de Gazometria venosa realizada pelo RAPIDPoint * 500 - SIEMENS. Os testes de química clínica foram realizados com os” kits do CMD 800iX1- WIENER LAB. Teste para sífilis através do através do “kit ImunoTest Sífilis VDRL- RenyLab”. Teste para HBV através do kit HBsAg cobas® 4000 analyzer – ROCHE e teste para HCV, através do uso do kit Anti-HCV cobas® 4000 analyzer – ROCHE.

4.8.4 Seleção de SNP's e genotipagem TaqMan

Genes e SNP's foram selecionados através da pesquisa na literatura e critérios funcionais (CALCAGNO *et al.*, 2015; OWEN; KHOO, 2004; PUSHPAKOM, 2011; RODRIGUEZ-NÓVOA, 2009). Selecionamos 8 SNP's, associados ao transporte do TDF: ABCC2 (rs717620, assay ID: C_2814642_10; rs2273697, assay ID: C_22272980_20; rs3740066, assay ID: C_11214910_20; rs8187710, assay ID: C_22272567_30), ABCC4 (rs1059751, assay ID: C_7461507_30; rs3742106 assay ID: C_8059522_1_), ABCC10 (rs2125739, assay ID: C_16173668_10) e SLC28A2 (rs11854484, assay ID: C_3079502_10). Utilizamos o “National Center for Biotechnology Information” (NCBI), na ferramenta variant effect predictor (VEP), para identificarmos as sondas. O DNA foi extraído através do uso do kit de extração Wizard® Genomic DNA Purification Kit, seguindo as instruções do fabricante (Promega, Madison, Wisconsin, EUA). Todos os SNPs foram genotipados com a tecnologia de sondas TaqMan na plataforma de PCR em tempo real ABI 7500 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EUA), com o protocolo: desnaturação inicial a 95°C por 10 min, seguida por 35 ciclos de amplificação (desnaturação a 95°C por 15s e anelamento/extensão a 60°C por 1 min). O ABI 7500 fez a discriminação dos genótipos e estes foram exportados para uma planilha no Excel.

4.9 Processamento dos dados

Os dados após coletados foram digitados num banco de dados construído em uma planilha do Excel - 2019, após revisão dos formulários pelo pesquisador principal e digitados com dupla entrada de dados, onde foram comparadas as digitações, para minimizar erros de digitação. Após a correção dos erros, foi realizada uma análise de consistência dos dados para minimizar possíveis erros de preenchimento do formulário. As correções pertinentes à validação da digitação e análise de consistência foram realizadas pelo pesquisador principal.

4.10 Análise dos dados

Inicialmente foram descritas as características dos casos e controles e comparadas as características pelo teste Qui-quadrado de Pearson quando a variável era qualitativa e o teste T de Student quando as variáveis eram quantitativas. Foi estimada a medida de associação Odds Ratio para a relação da tubulopatia renal proximal e o uso de tenofovir com intervalo

de confiança ao nível de 95%, essa associação foi ajustada pelos possíveis fatores de confusão, para isso foi aplicada uma regressão logística multivariada. Foram elegíveis como variáveis de confusão as variáveis com significância estatística abaixo de 20%, na comparação entre casos e controles. O software utilizado na análise foi o stata versão 14.0.

4.11 Análise estatística dos polimorfismos

Comparações entre os grupos caso e controle foram realizadas através do teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado para variáveis qualitativas e Mann-Whitney para variáveis quantitativas. Contagem e frequência de alelos e genótipos foram obtidas por contagem direta. Conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg também foi avaliado através do teste Qui-quadrado. Todos os testes foram bilaterais. Foi estimada a medida de associação Odds Ratio para a relação da tubulopatia renal proximal e o uso de tenofovir com intervalo de confiança ao nível de 95%. Os polimorfismos e variáveis clínicas e epidemiológicas foram inseridos num modelo de regressão logística multivariada para examinar todas as variáveis em conjunto, de maneira a controlar por efeitos de confusão. Foram elegíveis como variáveis de associação aquelas com significância estatística abaixo de 20%, na comparação entre casos e controles. O software utilizado na análise foi o R versão 3.5.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, pelo parecer número CAAE 57970616.3.0000.5208 (anexo C).

Foi assegurado também que os dados pessoais e resultados dos exames dos pacientes fossem confidenciais e utilizados apenas para fins científicos, de forma que não permitisse a identificação dos participantes da pesquisa. Este estudo não apresentou conflitos de interesse.

Os dados coletados nesta pesquisa referentes a questionários e ficha clínica ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora no endereço AV. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, HC-UFPE, Setor de Infectologia, pelo período mínimo de 5 anos.

6 RESULTADOS

Os dados obtidos a partir deste estudo resultaram em dois artigos para publicação apresentados no seguimento abaixo. O artigo 1 foi submetido à revista PLOs One e o artigo 2 à revista Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

6.1 Artigo 1 - Avaliação da tubulopatia renal proximal em pessoas vivendo com HIV no Nordeste do Brasil: um estudo de caso-controle

Este artigo verificou a associação entre a tubulopatia renal proximal relacionada ao tenofovir em PVHIV, considerando as características socio econômicas e clínicas.

Resumo

O tenofovir (TDF) é um antirretroviral bastante utilizado no tratamento de pessoas que vivem com o HIV (PVHIV), além disso, nos últimos anos há uma demanda no seu uso como uma das drogas, juntamente com a Entricitabina, na profilaxia pré-exposição. Por outro lado, o mesmo tem sido associado a efeitos adversos renais. Este estudo estimou o risco e verificou a associação entre o uso de tenofovir com o desenvolvimento da tubulopatia renal proximal (TRP) e comparou o risco do desenvolvimento da TRP em tratados e não tratados com TDF e sua associação a diversas características: socioeconômicas e clínicas. Trata-se de um estudo do tipo caso-controle. Os “casos” preencheram os critérios para o diagnóstico da TRP. Este foi determinado na presença de duas ou mais destas anormalidades: glicosúria em não diabéticos; acidose metabólica; fração da excreção de ácido úrico e fósforo aumentada, reabsorção tubular do fósforo diminuída e β 2-microglobulinúria. Das 204 PVHIV, 38 (18,5%) PVHIV preencheram os critérios para o diagnóstico de TRP, 64,2% eram homens, com idade média de 43,2 anos e uso de TARV em média de 5 anos. Em uma análise multivariada, o uso de TDF por mais de três anos (OR=4,84; p=0,026) e os indivíduos de maior idades (OR=1,06; p=0,002) apresentaram associação com o risco de desenvolver TRP. Nadir de CD4 < 200 cel/mm³; uso de sulfonamida; diuréticos; anti-hipertensivos foram mais frequentes nas PVHIV com TRP. O aumento da excreção de β 2microglobulina, da fração do ácido úrico excretado e a diminuição da reabsorção do fósforo tubular apresentaram maior percentual nos indivíduos com TRP, em relação aos outros marcadores específicos para TRP, sugerindo uma possível utilização no monitoramento dos pacientes sob uso de TDF para a detecção precoce da TRP. Diante de um tratamento contínuo, o monitoramento com marcadores sensíveis é o caminho mais criterioso para preservação da função renal dos PVHIV.

Palavras-chaves: HIV. Tubulopatia renal proximal. Tenofovir.

Introdução

O Tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato - TDF) é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo que compõe o esquema inicial para o tratamento antirretroviral nos consensos dos EUA, Europa, Eurásia, Brasil e outros países (BHIVA, 2016; NIH, 2019; WHO, 2018; BRASIL, 2018). O TDF é excretado pelos rins, por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa (CALZA et al., 2012) e apresenta como principal evento adverso a tubulopatia renal proximal (TRP), a qual pode estar associada ao desenvolvimento de diabetes insípido, síndrome de Fanconi, insuficiência renal aguda, perda de fosfato e remodelamento ósseo (BOKENKAMP et al., 2011).

O uso contínuo do tenofovir torna as pessoas que vivem com HIV (PVHIV) vulneráveis ao aparecimento da tubulopatia renal proximal. A disfunção tubular proximal relacionada ao tenofovir precede as alterações na filtração glomerular, o que mostra a importância da avaliação de marcadores específicos para sua detecção (COOPER et al., 2010; DAUCHY et al., 2011; NISHIJIMA et al., 2017).

Cooper et al. (2010) elaborou uma metanálise e revisão sistemática incluindo estudos que avaliaram a exposição ao TDF e o desenvolvimento da tubulopatia renal proximal. No estudo, observou-se uma grande heterogeneidade estatística: pouco deles detalharam o esquema utilizado e não informaram doenças ósseas existentes. Em muitos, a exposição ao TDF era de períodos curtos. Ainda com relação à metanálise, um estudo de caso e uma coorte sugeriram que a tubulopatia renal, induzida pelo TDF, pode ocorrer nos primeiros meses de exposição. Dauchy et al. (2011) em estudo transversal sugere estudos que avaliem a exposição ao TDF em períodos mais prolongados. Hall et al. (2012) e Nishijima et al. (2013) avaliaram, as metodologias para diagnóstico e marcadores com especificidade para TRP.

É importante salientar que há carência de informações sobre dados clínicos e uso de medicamentos nefrotóxicos, em estudos que buscam a associação entre a tubulopatia renal induzida por TDF (HAMZAH et al., 2017).

Desta forma, considerando o número reduzido de estudos com marcadores específicos para TRP, a escassez de estudos em populações latinas e em PVHIV e períodos mais longos de exposição ao TDF, que foi introduzido para uso clínico em 2001 nos EUA e em 2008 no Brasil, propõe-se a realização deste estudo com o objetivo de estimar o risco e identificar os fatores associados ao desenvolvimento da TRP em PVHIV em uso de tenofovir.

Materiais e Métodos

População estudada

Apresentamos um estudo caso-controle, no qual participaram 204 PVHIV em tratamento antirretroviral, atendidos no Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Nordeste – Brasil, entre novembro de 2016 a dezembro de 2018. Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, em uso de terapia antirretroviral (TARV) há pelo menos seis meses e apresentando carga viral indetectável. Excluíram-se os portadores de diabetes mellitus; doença renal pré-existente; submetidos à suplementação de fósforo, cálcio e/ou vitamina D e os indivíduos em uso de anti-inflamatórios não hormonais.

A TRP foi definida pela presença em amostras de urina recente e do soro/plasma de duas ou mais destas alterações: glicosúria em não diabéticos (níveis de glicose na urina menor que 15mg/dL); acidose metabólica (sangue venoso pH ≤ 7.34 e bicarbonato (soro) ≤ 22 mmol/l); reabsorção tubular do fósforo ($1 - \frac{(\text{valor do fósforo na urina} \times \text{valor da creatinina no soro})}{(\text{valor do fósforo no soro} \times \text{valor da creatinina na urina})} \leq 0,77$ mmol/l; $\beta 2$ -microglobulinúria / Creatinina ($\frac{\text{valor de } \beta 2\text{-microglobulina}}{\text{creatinina na urina}} > 0,3$ mg /l); fração do ácido úrico excretado ($\frac{(\text{valor de ácido úrico na urina} \times \text{valor de creatinina no soro})}{(\text{valor de creatinina na urina} \times \text{valor de ácido úrico no soro})} \times 100 > 15\%$ (GARA et al., 2012; DAUCHY et al., 2011; RODRÍGUEZ-NÓVOA et al, 2009; EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY, 2019).

Foram definidos como casos aqueles que preencheram os critérios de diagnóstico de TRP e controles, os que não preencheram os critérios. A seleção da população do estudo foi realizada através da busca de dados clínicos nos registros médicos. Aqueles que aceitaram participar do estudo responderam questionário estruturado, tiveram aferidas as medidas antropométricas, pressão arterial e coletadas as amostras de sangue e urina em jejum para diagnóstico laboratorial.

Foram avaliadas as variáveis relacionadas a dados antropométricos (idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), condições socioeconômicas (raça/cor, estado civil, nível de instrução), hábitos de vida (tabagismo, consumo de bebida alcoólica, uso de maconha, uso de crack, uso de drogas injetáveis); comorbidades pré-existentes (transtornos mentais, doença autoimune, doença cardiovascular, doença hepática, osteoporose, doença pulmonar, câncer), infecção pelo HIV (tempo de diagnóstico, regime de TARV atual, tempo de uso da TARV, contagem de linfócitos TCD4+/nadir, carga viral do HIV), diagnóstico de infecção por hepatite B e C, diagnóstico sorológico de sífilis, exposição concomitante de outros fármacos, testes bioquímicos urinários e séricos e cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) que foi estimada usando a equação Glomerular Filtration Rate (GFR_EPI creatinine) (Global Organization Developing and Implementing Evidence Based Clinical Practice Guidelines in

Kidney Disease - KDIGO).

Informações quanto à contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação da carga viral do HIV-1 foram obtidas a partir dos registros médicos. Os testes foram realizados, respectivamente, por citometria de fluxo com o kit BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4 (BD Biosciences, USA) e RealTime PCR com o Kit de Amplificação-Carga Viral HIV-1 (Abbott, USA). Ensaios de Gasometria venosa foram realizados pelo RAPID Point 500 (Siemens – Germany) – e os de bioquímica clínica, através do sistema automatizado CMD 800iX1 (Wiener, Argentina).

O diagnóstico sorológico da sífilis foi realizado através do kit ImunoTest Sífilis VDRL (RenyLab – Brasil), enquanto para a detecção do HBsAg e anti-HCV foram utilizados os kits HBsAg, Anti-HCV e Anti-HBC IgG, todos como ensaios automatizados do cobas® 4000 analyzer (ROCHE, USA), respectivamente.

Aspectos éticos

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – CAAE 57970616.3.0000.5208. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

Inicialmente foram descritas as características dos casos e controles e comparadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson para as variáveis qualitativas e o teste t de Student para as quantitativas. Foi estimada a medida de associação Odds Ratio para a relação da TRP e o uso de tenofovir com intervalo de confiança ao nível de 95%, essa associação foi ajustada pelos possíveis fatores de confusão e para isso foi aplicada uma regressão logística multivariada. Foram elegíveis como variáveis de confusão as variáveis com significância estatística abaixo de 20%, na comparação entre casos e controles. O software utilizado na análise foi o stata versão 14.0.

Resultados

Características das PVHIV

Foram incluídos 204 indivíduos, dos quais 38 (18,5%) caracterizavam-se como casos e

166 controles, conforme a presença ou não de critérios diagnósticos de TRP. Dos 204 pacientes, 131 eram homens (64,2%) com média de idade de 43,2 anos. A maioria eram pardos (61,3%). A média do IMC foi de 24,8. A média de tempo de uso de TARV foi de 4,3 anos e 76,5% dos esquemas atuais de ARV usados pela PVHIV continham TDF.

Média de idade foi mais elevada no grupo de casos (49,3 anos) e apesar do uso de maconha ter sido mais frequente no grupo controle, não houve significância estatística ($p=0.056$) (Tabela 1). Indivíduos do grupo de casos (diagnosticados com TRP) apresentaram menor IMC, estavam mais propensos a pertencer ao grupo com contagem recente de linfócitos $\text{TCD4}^+ < 350/\text{mm}^3$, também eram menos expostos a TARV contendo Efavirenz e eram menos frequentes no grupo com tempo de infecção por HIV menor que três anos (Tabela 2). Indivíduos com TRP apresentaram relação estatística significativa com nadir de linfócitos $\text{T CD4}^+ < 200 \text{ células}/\text{mm}^3$ e maior exposição a diuréticos e anti-hipertensivos (Tabela 3).

Em relação as variáveis definidoras de TRP e a taxa de filtração glomerular, aquelas que se mostraram mais frequentes entre os pacientes com TRP comparados aos sem TRP foram a fração do ácido úrico excretado com 73,7% dos pacientes com TRP tendo valores acima de 15%, similar a Beta2-microglobulina com 73,7% dos casos de TRP acima de 0,3mg/L, assim como os níveis de Reabsorção tubular do fósforo (61,3% dos pacientes abaixo do VR) e a Taxa de filtração glomerular, onde 63,2% dos pacientes com TRP apresentaram valores acima ou igual de 90% (tabela 4).

A exposição ao TDF se mostrou associada a TRP quando a exposição foi por mais de três anos, sendo a OR igual a 4,84 vezes quando ajustada a associação pelos possíveis fatores de confusão. Observa-se que, apesar de não significativo, há um aumento do risco de TRP quando há um aumento no tempo de exposição ao TDF (Tabela 5).

Discussão

Os resultados deste estudo de caso-controle mostraram, através de análise multivariada, associação da TRP com idade e uso de TDF por mais de três anos. Paradoxalmente, o regime ARV contendo 2ITRN + 1IP/r não apresentou aumento do risco.

No estudo de Dauchy et al. (2011), a prevalência da TRP estimada foi de 6,5%, enquanto no de Rodríguez-Nóvoa et al. (2009) foi de 17%, coincidindo com a encontrada no presente estudo de 18,5%, onde semelhantes marcadores específicos e definidores da TRP foram utilizados. Vários métodos para diagnosticar a TRP tem sido empregados, mas

utilizamos os critérios estabelecidos por estudos publicados anteriormente (GARA et al., 2012; DAUCHY et al., 2011; RODRÍGUEZ-NÓVOA et al., 2009; EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY, 2019; NISHIJIMA et al., 2013). No presente estudo, a TRP foi definida por critérios laboratoriais, por meio de marcadores específicos e seu diagnóstico confirmado quando dois ou mais destes marcadores específicos estiveram presentes: glicosúria em não diabéticos, acidose metabólica, aumento da fração do ácido úrico excretado, aumento da fração de fósforo excretado, diminuição da reabsorção tubular do fósforo e aumento da excreção de β 2microglobulina. Além destes marcadores, avaliou-se a taxa de filtração glomerular.

A TFG apresentou valores abaixo da normalidade nas PVHIV diagnosticadas com TRP, o que reforça a importância do monitoramento precoce da TRP. Para Pushpakom et al (2011), a β 2microglobulina e o fósforo são considerados marcadores sensíveis na disfunção tubular, quando comparados com a creatinina sérica e albumina urinária, estas são principais indicadores da doença glomerular. No estudo de Likanonsakul et al. (2016), aproximadamente 20% das 273 PVHIV que receberão TARV, contendo TDF, apresentaram β 2microglobulinúria. Ele também encontrou associação entre a β 2microglobulinúria com o menor IMC destes pacientes. Nishijima et al. (2013) analisou a acurácia em marcadores específicos para o diagnóstico de TRP, em pacientes recebendo TDF, a β 2microglobulina apresentou o melhor resultado, 100% de sensibilidade e 89% de especificidade em relação aos outros marcadores analisados, a α 1microglobulina (100% - 87%), N-acetyl-b-D-glucosaminidase - NAG (90% - 86%), a fração do fósforo excretada - FFE (63% - 94%) e fração do ácido úrico excretada - FAUE (79% - 70%).

Na TRP, o dano tubular é muitas vezes multifatorial, idade avançada, peso, polimorfismos nos genes que codificam os transportadores de drogas nos túbulos, menor contagem de células TCD4, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos e/ou medicamentos com excreção renal por meio da secreção tubular e a exposição prolongada ao TDF são todos fatores importantes no desfecho (RODRIGUEZ-NÓVOA et al., 2009; DAUCHY et al., 2011; CHAN et al., 2017; PUSHPAKOM et al., 2011; JAFARI et al., 2014). Nadir de células TCD4 abaixo de 200 cel/mm³ e o valor mais recente abaixo de 350 céls/mm³ apresentaram uma maior proporção no grupo que desenvolveu TRP. É importante destacar que as PVHIV que receberam diuréticos e anti-hipertensivos estiveram mais presentes no grupo de casos.

A exposição ao TDF por mais de três anos apresentou associação com o desenvolvimento da TRP e esse risco aumentou conforme o tempo de exposição ao fármaco.

Nishijima et al. (2017) apresentou um risco de 2,4 vezes maior de desenvolver a TRP em 3 anos de exposição ao TDF, o qual foi menor quando comparado ao deste estudo 4,84 (1,20 - 19,4). Os resultados de Nishijima et al. (2017) sugeriram que a TRP relacionado ao uso de TDF persiste após descontinuação quando o uso de TDF excede por mais de 2 anos. Esses achados enfatizam a importância do monitoramento, pois a TRP é considerada um marcador precoce da diminuição da função renal.

A associação entre a idade e o desenvolvimento da TRP foi um fator de risco apresentado em outros estudos (RODRÍGUEZ-NÓVOA et al., 2009; PUSHPAKOM et al., 2011; NISHIJIMA et al., 2017; CHAN et al., 2017). Embora neste estudo o IMC não apresentou associação quando ajustado pelos possíveis fatores de confusão, ambos os fatores podem contribuir com a redução do clearance do TDF (RODRÍGUEZ-NÓVOA et al., 2009).

Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo como a necessidade de um número maior de participantes, da análise dos polimorfismos envolvidos no transporte de TDF, análise da farmacocinética do TDF e uma análise mais detalhada do histórico de uso de TARV. Desta forma, este estudo apresentou associações importantes com relação ao tempo de exposição ao TDF e a idade. Diante de uma população envelhecendo, de um tratamento contínuo, o monitoramento com marcadores sensíveis é o caminho mais criterioso para preservação da função renal dos PVHIV. A continuidade de estudos nessa área é de grande necessidade, visto que a disfunção renal limita o uso da terapia antiviral, imprescindível para o tratamento da hepatite B e do HIV.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado por recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) protocolo N° 9554744302964149.

Referências

- Bokenkamp A, Ludwig M. Disorders of the Renal Proximal Tubule. *Nephron Physiol.* 2011;118(1):1-6. <https://doi.org/10.1159/000320880> PMID: 21071982
- British Hiv Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Letchworth: BHIVA; 2016.
- Calza L. Renal Toxicity Associated with Antiretroviral Therapy. *HIV Clin Trials.* 2012; 13(4):189-211. <https://doi.org/10.1310/hct1304-189> PMID: 22849961
- Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications, new formulations, and a new prodrug. *Curr Opin Nephrol*

Hypertens. 2018; 27(2):102-112. doi: 10.1097/MNH.0000000000000392 PMID: 29278542

Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(5):496-505. <https://doi.org/10.1086/655681> PMID: 20673002

Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, Bonnet F, Rigother C, Mehse N, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2011; 80(3):302-309. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.124> PMID: 21544066

European Aids Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0. London: EACS; 2019

Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake Liang T, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(11):1317-1325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05093.x> PMID: 22506503

Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57(5):773-780. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.01.022> PMID: 21435764

Hamzah L, Jose S, Booth JW, Hegazi A, Rayment M, Bailey A, et al. Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate, *J Infect*. 2017; 74(5):492-500. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.01.010> PMID: 28130143

Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Tenofovir induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(9):1029-1040. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1712-z> PMID: 24958564

Kidney Disease Improving Global Outcomes. Guidelines. Bélgica: Kdigo; 2017

Likanonsakul S, Suntisuklappon B, Nitiyanontakij R, Prasithsirikul W, Nakayama EE, Shioda T, et al. A single-nucleotide polymorphism in ABCC4 is associated with tenofovir-related beta2-microglobulinuria in Thai patients with HIV-1 infection. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0147724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147724> PMID: 26807589

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018

National Institutes of Health. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Washington: Department of Health and Human Services; 2019. [cited 2020 Jan 9]. Available from: Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 5 ago. 2019

Nishijima T, Mutoh Y, Kawasaki Y, Tomonari K, Kikuchi Y, Gatanaga H, et al. Cumulative exposure of TDF is associated with kidney tubulopathy whether it is currently used or discontinued. *AIDS*. 2018; 32(2):179-188. doi: 10.1097/QAD.0000000000001667 PMID: 29028660

Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, et al. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced

kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother.* 2013; 19(5):850-857. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0576-y> PMID: 23467792

Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic Variants of ABCC10, a Novel Tenofovir Transporter, Are Associated With Kidney Tubular Dysfunction. *J Infect Dis.* 2011; 204(1):145-153. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir215> PMID: 21628669

Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(11):e108-116. <https://doi.org/10.1086/598507> PMID: 19400747

World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: WHO; 2018

Tabela 1 - Comparação das características biológicas, socioeconômicas e hábitos de vida das PVHIV com e sem TRP.

Características	Geral (n = 204)	Com TRP (n = 38)	Sem TRP (n = 166)	p-valor
Idade (média ±dp)	43,2 ± 11,5	49,3 ± 12,4	41,8 ± 10,9	<0,001
Sexo: masculino	131 (64,2%)	21 (55,3%)	110 (66,3%)	0,202
Sócioeconômicas				
Raça				
Branca	53 (26,0)	5 (13,2%)	48 (28,9%)	0,134
Preta	26 (12,7)	6 (15,8%)	20 (12,1%)	
Parda	125 (61,3)	27 (71,0%)	98 (59,0%)	
Escolaridade				
De 0 a 11 anos	104 (51,0%)	22 (57,9%)	82 (49,4%)	0,345
12 anos ou mais	100 (49,0%)	16 (42,1%)	84 (50,6%)	
Hábitos de vida				
Tabagismo				
Sim	40 (19,6%)	7 (18,4%)	33 (19,9%)	0,347
Nunca fumou	98 (48,0%)	15 (39,5%)	83 (50,0%)	
Parou de fumar	66 (32,4%)	16 (42,1%)	50 (30,1%)	
Etilismo: Sim	111 (54,4%)	22 (57,9%)	89 (53,6%)	0,633
Drogas ilícitas				
Maconha	32 (15,8%)	2 (5,4%)	30 (18,1%)	0,056
Cocaína	5 (2,5%)	0 (0%)	5 (3,0%)	0,587
Crack	3 (1,5%)	0 (0%)	3 (1,8%)	1,000
Cola	3 (1,5%)	0 (0%)	3 (1,8%)	1,000

Fonte: A autora

Nota: dP, desvio padrão; TRP, tubulopatia renal proximal.

Tabela 2 - Comparação das características relacionadas a comorbidades, IMC, Pressão arterial, tempo de infecção pelo HIV, Tempo de TARV, TARV atual com TDF e sem TDF, ARV usados e CD4 atual das PVHIV com e sem TRP.

Características	Com TRP (n = 38)	Sem TRP (n = 166)	OR (IC 95%)	p-valor
Comorbidades				
Transtornos mentais	10 (27,0%)	35 (21,1%)	1,38 (0,61 – 3,13)	0,511
Doença autoimune	3 (8,1%)	6 (3,6%)	2,35 (0,56 – 9,88)	0,213
HAS	7 (18,9%)	22 (13,2%)	1,53 (0,60 – 3,89)	0,373
Doença no fígado	4 (10,8%)	18 (11,0%)	0,98 (0,31 – 3,09)	1,000
Osteoporose/osteopenia	2 (5,4%)	9 (5,4%)	1,00 (0,20 – 4,82)	1,000
Câncer	1 (2,7%)	5 (3,0%)	0,89 (0,10 – 7,89)	1,000
IMC (média ±DP)	24,0± 3,7	25,7± 4,6	0,90 (0,82 – 0,99)	0,032
Pressão arterial				
Sistólica (mediana (P ₂₅ ; P ₇₅))	120 (110; 140)	120 (110; 130)	1,01 (0,99 – 1,03)	0,845
Diastólica (mediana (P ₂₅ ; P ₇₅))	75 (68; 80)	77 (70; 80)	1,00 (0,97 – 1,03)	0,863
Tempo de HIV (em anos)	6,6 (3,2; 7,8)	4,6 (2,7; 7,5)	1,10 (1,00 – 1,22)	0,076
Menos de 3 anos	7 (18,4%)	50 (30,1%)	Referência	0,049
De 3 a 5 anos	5 (13,2%)	39 (23,5%)	0,92 (0,27 – 3,11)	0,888
Mais de 5 anos	26 (68,4%)	77 (46,4%)	2,41 (0,97 – 5,98)	0,057
Tempo TARV (em anos) (mediana (P ₂₅ ; P ₇₅))	4,3 (1,8; 6,7)	4,0 (2,3; 7,5)	1,02 (0,91 – 1,16)	0,693
Uso de TDF				
Não	8 (21,0%)	43 (25,9%)	Referência	-
Sim	30 (79,0%)	123 (74,1%)	2,47(0,71 - 8,58)	0,155
Drogas ARV				
ABC	2 (5,3%)	6 (3,6%)	1,48 (0,29 – 7,64)	0,644
3TC	34 (89,5%)	138 (83,1%)	1,72 (0,55 – 7,20)	0,332
AZT + 3TC	16 (42,1%)	81 (48,8%)	0,76 (0,35 – 1,64)	0,456
EFZ	23 (60,5%)	136 (81,9%)	0,34 (0,15 – 0,79)	0,004
NVP	3 (7,9%)	3 (1,8%)	4,65 (0,59 – 35,9)	0,080
ATV/r	9 (23,7%)	39 (23,5%)	1,01 (0,38 – 2,43)	0,980
DRV	3 (7,8%)	9 (5,4%)	1,49 (0,25 – 6,39)	0,471
LPV/r	9 (23,7%)	30 (18,1%)	1,41 (0,53 – 3,46)	0,427
RTV	9 (23,7%)	34 (20,5%)	1,20 (0,45 – 2,93)	0,663
DTG	2 (5,3%)	7 (4,2%)	1,26 (0,12 – 7,00)	0,675
CD4 atual				
< 350 cel/mm ³	8 (21,6%)	22 (13,2%)	Referência	0,023
350 a 500 cel/mm ³	9 (24,3%)	18 (10,8%)	1,37 (0,44 – 4,29)	0,583

Fonte: A autora

Nota: DP, desvio padrão; TRP, tubulopatia renal proximal; IMC, índice de massa corpórea; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corpórea; ARV, antirretroviral; TDF, tenofovir; 3TC, lamivudina; AZT, zidovudina; EFZ, efavirenz; ATV/r, atazanavir/ritonavir; ABC, abacavir; DDI, didanosina; NVP, nevirapina; DRV, darunavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; RTV, ritonavir; DTG, daltgravir.

Tabela 3 - Comparação das características relacionadas a infecção pelo HIV das PVHIV com TRP e sem TRP

Características	Com TRP (n = 38)	Sem TRP (n = 166)	OR (IC 95%)	p-valor
Relacionadas a infecção pelo HIV				
CD4 nadir				
< 200 cel/mm ³	23 (62,2%)	56 (33,7%)	Referência	0,005
200 a 350 cel/mm ³	6 (16,2%)	40 (24,1%)	0,37 (0,11 – 1,04)	0,040
Mais de 350 cel/mm ³	8 (21,6%)	70 (42,2%)	0,28 (0,10 – 0,71)	0,003
Co-infecções				
Hepatite B (Anti-HBC IgG)	5 (17,2%)	29 (22,5%)	0,72 (0,20 – 2,07)	0,535
Sífilis	6 (15,8%)	23 (14,2%)	1,17 (0,36 – 3,27)	0,802
Uso de drogas nefrotóxicas				
Sulfonamida	10 (26,3%)	23 (13,9%)	2,22 (0,84 – 5,49)	0,060
Vancomicina	2 (5,3%)	12 (7,2%)	0,71 (0,07 – 3,43)	0,665
Diuréticos	5 (13,2%)	4 (2,4%)	6,13 (1,23 – 32,2)	0,004
Anti-hipertensivo	6 (15,8%)	7 (4,2%)	4,26 (1,09 – 15,8)	0,008

Fonte: A autora

Nota: TRP, tubulopatia renal proximal; OR, odds ration; IC, intervalo de confiança.

Tabela 4 - Comparação das variáveis relacionadas aos marcadores específicos da TRP e Taxa de filtração glomerular -TFG em PVHIV com e sem TRP.

Laboratório	Com TRP (n = 38)	Sem TRP (n = 166)	OR (IC 95%)	p-valor
Acidose metabólica				
Não	28 (73,7%)	147 (89,6%)	Referência	-
Sim	10 (26,3%)	17 (10,4%)	3,09 (1,28 – 7,44)	0,012
FAUE				
0 a 15%	10 (26,3%)	153 (92,2%)	Referência	-
> 15%	28 (73,7%)	13 (7,8%)	33,0 (12,1 – 91,8)	<0,001
β 2-microglobulina				
Até 0,3mg/L	10 (26,3%)	144 (86,7%)	Referência	-
> 0,3 mg/L	28 (73,7%)	22 (13,3%)	18,3 (7,3 – 47,5)	<0,001
RTF (VR: ≤0,77mmol/L=77%)				
Não	16 (38,7%)	166 (100%)	Referência	-
Sim	22 (61,3%)	0 (0%)	Não calculado	<0,001
TFG				
≥ 90 mL/min	24 (63,2%)	145 (87,3%)	Referência	<0,001
De 60 a 89 mL/min	9 (23,7%)	21 (12,7%)	2,14 (0,78 – 5,48)	0,083
De 30 a 59 mL/min	4 (10,5%)	0 (0%)	Não calculado	-
De 15 a 29 mL/min	1 (2,6%)	0 (0%)	Não calculado	-
< 15 mL/min	0 (0%)	0 (0%)	Não calculado	-

Fonte: A autora

Nota: TRP, tubulopatia renal proximal; OR, odds ration; FAUE, fração do ácido úrico excretado; RTF, reabsorção tubular do fósforo; TFG, taxa de filtração glomerular.

Tabela 5 - Análise multivariada da associação da exposição ao Tenofovir e a ocorrência de TRP ajustados pelos fatores de confusão.

Exposição	OR (IC 95%)	p-valor	OR Ajustado (IC 95%)	p-valor
Uso do TDF				
Não usou	Referência	-	Referência	-
Menos de 1 ano	1,75 (0,36 – 8,67)	0,489	1,66 (0,31 – 8,91)	0,554
Entre 1 e 3 anos	2,09 (0,57 – 7,71)	0,268	2,75 (0,70 – 10,8)	0,146
Mais de 3 anos	3,62 (0,96 – 13,7)	0,057	4,84 (1,20 – 19,4)	0,026
Covariadas				
Idade	1,06 (1,03 – 1,09)	0,001	1,06 (1,02 – 1,09)	0,002
IMC	0,91 (0,82 – 0,99)	0,034	0,88 (0,79 – 0,99)	0,026
Esquema TARV				
2ITRN+1ITRNN	Referência	-	Referência	-
2ITRN+1IP ou IP/R	0,67 (0,31 – 1,43)	0,300	0,64 (0,27 – 1,50)	0,303

Fonte: A autora

Nota: TDF, tenofovir; OR, odds ration; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corpórea; TARV tratamento antirretroviral; ITRN, inibidor da transcriptase reversa nucleotídeo; ITRNN, inibidores de transcriptase reversa não nucleotídeo; IP, inibidores de protease.

6.2 Artigo 2 - Caso-controle para avaliar a tubulopatia renal proximal relacionada ao tenofovir em pessoas vivendo com HIV: um estudo farmacogenético

Este artigo verificou a associação entre os SNPs nos genes codificadores de transportadoras de drogas relacionados ao transporte do TDF: *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10* e *SLC28A2*, e a tubulopatia renal proximal, além da associação entre a TRP e características socioeconômicas e clínicas.

Resumo

A tubulopatia renal proximal (TRP) induzida por TDF é um desafio na prática clínica, visto que o TDF é um dos antirretrovirais mais utilizados. Este estudo, do tipo caso-controle, verificou a associação entre os SNPs nos genes codificadores de transportadoras de drogas relacionados ao transporte do TDF: *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10* e *SLC28A2*, e a tubulopatia renal proximal, além da associação entre a TRP e características socioeconômicas e clínicas. Os “casos” preencheram os critérios de diagnóstico para TRP, determinado na presença de duas ou mais destas anormalidades: glicosúria em não diabéticos; acidose metabólica; fração da excreção de ácido úrico e fósforo aumentada, reabsorção tubular do fósforo diminuída e β 2-microglobulinúria. Analisamos oito polimorfismos de um único nucleotídeo nos genes: *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10* e *SLC28A2*. A genotipagem foi realizada com a tecnologia de sondas TaqMan na plataforma de PCR em tempo real. Das 204 PVHIV, 38 (18,5%) PVHIV

preencheram os critérios para o diagnóstico de TRP, 64,2% eram homens, com idade média de 49 anos e uso de TARV em média de 5 anos. Na análise multivariada, indivíduos com maior idade, o uso do TDF, de IP's, anti-hipertensivos e anticonvulsivantes apresentaram associação com risco de desenvolver a TRP. O aumento da excreção da β 2microglobulina foi associado com os genótipos: A/G do rs8187710 do *ABCC2* (p-valor=0.003) e os genótipos dos SNPs *ABCC4*: A/G do rs1059751 (p-valor 0.023), G/G do rs1059751 (p-valor=0.030) e C/C do rs3742106 (p-valor= 0.041), e o aumento do fração do fósforo excretado foi associado com o genótipo C/T do SNP rs3740066 do *ABCC2* (p-valor 0.0041). Desta forma, estes resultados apontam uma relação importante dos SNP's associados a estes marcadores e as alterações na função do túbulo renal proximal. Sugerindo uma possível utilização destes marcadores nos pacientes sob uso de TDF para a detecção precoce dos pacientes sob risco de TRP.

Palavras chaves: HIV. Tubulopatia renal proximal. Tenofovir. Farmacogenética

Introdução

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) é um pró-fármaco do tenofovir (TFV) amplamente utilizado no tratamento do HIV e vírus da hepatite B (HBV) e, mais recentemente, como integrante na Profilaxia Pré-Exposição do HIV-1 (PrEP) (CHAN, 2017). É o antirretroviral (ARV) mais usado no mundo (CALCAGNO, 2015) e recomendado como parte dos esquemas de tratamento de primeira linha ou de resgate (BHIVA, 2016; NHI, 2019; WHO, 2018; BRASIL, 2018). O Tenofovir é excretado pelos rins, por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa (CALZA, 2012). A tubulopatia renal proximal (TRP) é uma das reações adversas relacionadas ao seu uso e está associada ao desenvolvimento da síndrome de Fanconi, insuficiência renal aguda, perda de fosfato e remodelamento ósseo (BOKENKAMP, 2011; CALCAGNO, 2015). Segundo Hall e al. (2011), a nefrotoxicidade associada ao TDF é o motivo mais comum para encaminhamento de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) aos serviços renais especializados. Comorbidades (hepatite C, diabetes), baixo peso, idade avançada, administração concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos, baixa contagem de linfócitos T CD4+ e duração da terapia antirretroviral (TARV) são fatores de risco associados à disfunção tubular pelo TDF (CALZA, 2012). Além disso, vários estudos têm revelado a associação da disfunção renal tubular (Kidney Tubular Dysfunction – KTD) e polimorfismos em genes relacionados ao transporte do tenofovir em células tubulares (transportes-encoding genes) (RODRIGUEZ-NOVOA et al., 2009; PUSHPAKOH et al., 2011; CALCAGNO et al., 2015; LIKANONSAKUL et al., 2016; DANJUMA et al., 2018).

A entrada de tenofovir nas células tubulares através da membrana basolateral envolve os transportadores de ânions orgânicos - OAT1 e OAT3 que são codificados pelos genes transportadores de soluto *SLC22A6* e *SLC22A8*. As proteínas multidrogas resistentes (MRP2

codificado pelo gene *ABCC2*, MRP4 codificada pelo gene *ABCC4* e MRP7 codificado pelo gene *ABCC10*) são expressas na superfície apical das células tubulares e estão associadas ao efluxo do tenofovir para o lúmen renal (MOSS, 2014). Polimorfismos (SNP's) de nucleotídeo único dos genes que codificam proteínas transportadoras estão sendo estudados para elucidar seus papéis na tubulopatia induzida pelo TDF visto que a gravidade da nefrotoxicidade do tenofovir varia muito entre indivíduos (NISHIJIMA, 2015). Estudo realizado na Espanha por Rodriguez-Novoa et al. (2009), mostrou associação do polimorfismo (SNP's) relacionado ao gene *ABCC2*, alelo - 24C > T (rs717620) com a tubulopatia renal proximal relacionada ao uso do tenofovir. Contudo, num estudo de população japonesa, o *ABCC2*-24C > T e 1249G > não apresentou associação com desfechos renais clinicamente importantes em PVHIV, iniciando tratamento com TDF (NISHIJIMA et al., 2015). Moss (2014), em sua revisão sobre os transportadores de drogas em PVHIV, cita um estudo que associou SNP's gene *ABCC4*-669C > T (rs899494) com a toxicidade renal induzida por TDF, porém, estudos de Izzedine (2006) e Rodriguez-Novoa et al. (2009) não encontraram a mesma associação estatística. Pushpakom et al. (2011), em estudo *in vitro*, sugerem que variantes genéticas do *ABCC10* podem contribuir para a toxicidade tubular renal com o TDF, entretanto são necessários estudos em humanos para confirmar esses achados pré-clínicos (MALLAYASAMY, 2019). Os *transportadores concentrados de nucleosídeos* - *CNT SLC28A1* e *SLC28A2* são expressos na superfície apical do túbulo renal proximal e são conhecidos por transportar a zidovudina (MOSS, 2014). Cusato (2019) avaliou, *in vitro*, a relação desse transportador (CNT) com relação ao transporte do tenofovir e não encontrou associação.

A “Rede Nacional de Farmacogenética” (REFARGEN) estimula a interação de pesquisadores brasileiros em farmacogenética e farmacogenômica e mantém arquivos de dados farmacogenéticos da população brasileira. Esta é composta por mais de 200 milhões de pessoas, altamente heterogênea do ponto de vista genético, como consequência de cinco séculos de mistura entre nativos americanos, europeus e africanos. Essa heterogeneidade coloca desafios à extrapolação dos dados da farmacogenética de outras populações para brasileiros e possivelmente para a adoção das diretrizes da “Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics” (CPIC) no Brasil (RODRIGUES-SOARES, 2019). Dados sobre SNP's dos transportadores de drogas, relacionados ao transporte do TDF, associados à tubulopatia renal proximal na população do nordeste brasileiro não constam nos arquivos da REFARGEN o que torna importante o atual estudo farmacogenético. Diante disso, o presente estudo foi elaborado para investigar a associação entre o SNP's nos genes codificadores de transportadoras de drogas *ABCC2*,

ABCC4, *ABCC10* e *SLC28A2*, relacionados ao transporte do TDF e a tubulopatia renal proximal, definida por marcadores específicos, em PVHIV na região metropolitana do Recife (Nordeste – Brasil).

Material e Métodos

População estudada

Realizou-se um estudo caso-controle que incluiu 204 PVHIV em tratamento antirretroviral, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) de 2016 a 2018. Os critérios de inclusão foram: idade maior ou igual a 18 anos; início da TARV a partir de 2008 ou até há seis meses da data da seleção para a pesquisa; adesão ao tratamento (carga viral indetectável ou < Limite Mínimo); não ser portador de diabetes ou doença renal pré-existente.

Os “casos” foram definidos a partir dos critérios de diagnóstico para TRP e os “controles” foram aqueles sem TRP. As PVHIV foram selecionadas no momento das consultas ambulatoriais. Os eleitos receberam as orientações pertinentes quanto à pesquisa e aqueles que aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foi aplicado um questionário, mediante entrevista, e realizadas as medições antropométricas, aferição da pressão arterial e agendamento da coleta da urina e sangue em jejum. Os materiais biológicos (sangue e urina) foram analisados nos laboratórios de análises clínicas do Hospital das Clínicas e no Departamento de Genética, ambos da Universidade Federal de Pernambuco.

As variáveis associadas ao risco de desenvolvimento de TRP foram analisadas quanto a: gênero; idade; dados antropométricos (peso, altura, índice de massa corpórea-IMC); condições socioeconômicas (raça/cor, estado civil, nível de instrução); hábitos de vida (tabagismo, consumo de bebida alcoólica, uso de maconha, uso de crack, uso de drogas injetáveis); morbidades pré-existentes (transtornos mentais, doença autoimune, doença cardiovascular, doença hepática, osteoporose, doença pulmonar, câncer); infecção pelo HIV (tempo de diagnóstico, esquema de TARV atual, tempo de uso da TARV, contagem de linfócitos TCD4+/NADIR, carga viral do HIV mais alta, infecção pelo HBV, infecção pelo HCV, sífilis); drogas nefrotóxicas e uso de outros fármacos concomitantemente à TARV; exames bioquímicos urinários e séricos (Ph do sangue venoso creatinina, ácido úrico, bicarbonato, beta-2-microglobulina, fósforo, glicose); taxa de filtração glomerular (TFG) e genotipagem dos SNP's.

Definições

- I. Tubulopatia renal proximal (TRP): Os critérios utilizados para o diagnóstico da TRP foram determinados a partir da presença de duas destas anormalidades em amostras de urina recente e soro/plasma: glicosúria em não diabéticos (níveis de glicose na urina maior que 15mg/dL); acidose metabólica (sangue venoso pH ≤ 7.34 e bicarbonato (soro) ≤ 22 mmol/l); reabsorção tubular do fósforo ($1 - [(\text{valor do fósforo na urina} \times \text{valor da creatinina no soro}) / (\text{valor do fósforo no soro} \times \text{valor da creatinina na urina})] \leq 0,77$ mmol/l; $\beta 2$ -microglobulinúria / Creatinina (valor de $\beta 2$ -microglobulina / creatinina na urina $> 0,3$ mg /l); fração do ácido úrico excretado ($[(\text{valor de ácido úrico na urina} \times \text{valor de creatinina no soro}) / (\text{valor de creatinina na urina} \times \text{valor de ácido úrico no soro})] \times 100) > 15\%$ (GARA, 2012; DAUCHY, 2011; NÓVOA, 2009; European Aids Clinical Society, 2019).
- II. Taxa de filtração glomerular (TFG): A TFG foi estimada usando a equação Glomerular Filtration Rate (GFR_EPI creatinine) (Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO. Guideline 2012).

Medidas Laboratoriais

Informações quanto à contagem de linfócitos T CD4⁺ e quantificação da carga viral do HIV-1 foram obtidas a partir dos registros médicos. Os testes foram realizados, respectivamente, por citometria de fluxo com o kit BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4 (BD Biosciences, USA) e RealTime PCR com o Kit de Amplificação-Carga Viral HIV-1 (Abbott, USA). Ensaios de Gasometria venosa foram realizados pelo RAPIDPoint500 (Siemens – Germany) e os de bioquímica clínica, através do sistema automatizado CMD 800iX1 (Wiener, Argentina).

Seleção e genotipagem dos SNP's

Oito SNP's associados ao transporte do TDF foram selecionados de acordo com critérios funcionais estabelecidos em estudo anteriores (CALCAGNO, 2015; OWEN, 2004; PUSHPAKOM, 2011; RODRIGUEZ-NÓVOA, 2009): *ABCC2* (rs717620, rs2273697, rs3740066, rs8187710), *ABCC4* (rs1059751, rs3742106), *ABCC10* (rs2125739) e *SLC28A2* (rs11854484). Utilizou-se o “National Center for Biotechnology Information” (NCBI), na

ferramenta variant effect predictor (VEP), para a identificação das sondas de ácido nucléico. O DNA foi extraído através do uso do kit de extração Wizard® Genomic DNA Purification Kit, seguindo as instruções do fabricante (Promega, EUA). Todos os SNPs foram genotipados com a tecnologia de sondas TaqMan na plataforma de PCR em tempo real ABI 7500 (Thermo Fisher Scientific, EUA), com o protocolo: desnaturação inicial a 95 °C por 10 min, seguida por 35 ciclos de amplificação (desnaturação a 95 °C por 5s e anelamento/extensão a 60 °C por 1 min).

Aspectos éticos

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e aprovada com o protocolo nº. CAAE 57970616.3.0000.5208. Todos os participantes assinaram Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido.

Análise estatística

Comparações entre os grupos caso e controle foram realizadas através do teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado para variáveis qualitativas e Mann-Whitney para variáveis quantitativas. Contagem e frequência de alelos e genótipos foram obtidas por contagem direta. Conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg também foi avaliado através do teste Qui-quadrado. Todos os testes foram bilaterais. Foi estimada a medida de associação Odds Ratio para a relação da tubulopatia renal proximal e o uso de tenofovir com intervalo de confiança ao nível de 95%. Os polimorfismos e variáveis clínicas e epidemiológicas foram inseridos num modelo de regressão logística multivariada para examinar todas as variáveis em conjunto, de maneira a controlar por efeitos de confusão. Foram elegíveis como variáveis de associação aquelas com significância estatística abaixo de 20%, na comparação entre casos e controles. O software utilizado na análise foi o R versão 3.5.0.

Resultados

Características dos pacientes

Foram obtidas análises genotípicas dos SNP's associados ao transporte do TDF de 188

PVHIV dos 204 participantes do estudo. Dos quais, 38 (18.5%) preencheram os critérios para o diagnóstico de TRP (casos). A maioria dos indivíduos foram do sexo masculino (64.2%) e de cor parda (62.2%). A média de idade foi de 45.6 + DP 2.0 anos e a média do Índice de Massa Corporal (IMC) foi de 24.5 + DP 4,75. O tempo médio de uso do TARV foi de 55.3 + DP 35.7 meses e 58.4% das PVHIV, incluídas no estudo, tinham o TDF prescrito desde o primeiro esquema antirretroviral, enquanto em 75.4%, este antirretroviral foi prescrito naqueles dispostos ao segundo esquema de TARV.

As PVHIV portadoras de TRP apresentaram maior idade (p -valor= 0.001) e menor IMC (p -valor= 0.04) comparada com as do grupo controle (sem TRP). Outras variáveis, tais como grau de escolaridade e uso de drogas lícitas e ilícitas não apresentaram relação estatística à presença de TRP (Tabela 1). A tabela Suplementar 1 relaciona as características clínicas e medicações utilizadas pelos pacientes em relação à presença de TRP. As comorbidades mais frequentes nas PVHIV, avaliadas na pesquisa, foram as doenças cardiovasculares e psiquiátricas, enquanto as medicações mais utilizadas foram sulfonamidas, anti-hipertensivos e antidepressivos. Não houve associação estatística entre as comorbidades presentes nas PVHIV e a TRP. Entretanto, na análise univariada, o uso de diuréticos, anti-hipertensivos e anticonvulsivantes foram estatisticamente associadas com a presença de TRP, interessante, a mesma associação foi revelada com o uso de vitaminas. Na época da pesquisa, o tempo médio de diagnóstico do HIV era de 60.8 ($\pm$ 37.3) meses para as PVHIV com TRP e 64.9 ($\pm$ 34.8) meses para os sem TRP. Em relação ao tempo de tratamento antirretroviral, o tempo médio foi de 56.8 ($\pm$ 36.6) meses e 53.8 ($\pm$ 34.8) meses para os pacientes com e sem TRP, respectivamente. Não houve diferença estatística significativa entre os indivíduos com ou sem TRP, ao serem avaliados quanto ao esquema de TARV que incluía ou não o TDF. Por outro lado, revelou-se fraca associação ($p=0.04$) quando as PVHIV utilizavam o primeiro esquema da TARV com um IP (Tabela Suplementar 2).

Avaliação dos SNPs relativos à TRP

A distribuição dos genótipos *ABCC2*, *ABCC4*, *ABCC10* e *SLC28A2* nas PVHIV com ou sem TRP está representada na tabela 2. Todas as frequências genotípicas estavam em conformidade ao equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os polimorfismos analisados não apresentaram associação com o risco do desenvolvimento da TRP. Uma análise exploratória de frequências alélicas dos SNPs também foi realizada quanto à presença de TRP, porém nenhuma associação foi detectada (Tabela 3). Com o efeito de aprofundarmos o conhecimento

sobre o papel dos SNPs na influência de marcadores de bioquímica clínica específicos para a TRP, realizou-se uma análise de regressão linear, que apresentou as seguintes associações estatísticas: O genótipo C/T do SNP rs3740066 do gene *ABCC2* esteve associado com o aumento de ácido úrico excretado na urina (p-valor= 0.002) e aumento da fração do fósforo excretado (p-valor 0.0041). O genótipo T/T do rs11854484 do gene *SLC28A2* também esteve associado ao aumento de ácido úrico excretado na urina (p-valor=0.027). O genótipo T/T do rs3740066 do gene *ABCC2* esteve associado com menor concentração venosa de bicarbonato (p-valor= 0.012). Alguns genótipos estiveram associados com o aumento de excreção da β 2-microglobulina: genótipos A/G do rs8187710 do gene *ABCC2* (p-valor=0.003), genótipos A/G do rs1059751 (p-valor 0.023), G/G do rs1059751 (p-valor=0.030) e C/C do rs3742106 (p-valor= 0.041), todos do gene *ABCC4* (Tabela 4).

Análise multivariada

Os polimorfismos e variáveis clínicas e epidemiológicas associadas à TRP foram inseridos num modelo de regressão logística multivariada. O modelo revelou que o sexo masculino esteve associado a uma proteção contra a tubulopatia (OR=0.26, IC95%=0.07-0.97, p=0.04). Os fatores associados com maior risco de tubulopatia incluíram: uso de anti-hipertensivos (OR=12.4, IC 95%:1.4-113.04, p=0,03), anticonvulsivantes (OR=61.1, IC 95%: 3.35-1113.4, p=0.005), Tenofovir (OR=12.9, IC 95%:1.49-113.1, p=0.02) e o uso de inibidores de protease (OR=3.30, IC%:1.07-10.16, p=0.03). Os polimorfismos nos genes investigados não apresentaram associação com o desenvolvimento da tubulopatia quando controlado pelas outras variáveis (Tabela 5).

Discussão

A TRP foi diagnosticada em 18.5% das PVHIV (38/188), das quais a maioria eram homens (64%) e de pele parda (62.5%). Em relação ao tratamento antirretroviral com o TDF, 58% das PVHIV haviam o utilizado desde o primeiro esquema terapêutico, enquanto 75% dos mesmos o utilizavam durante o segundo esquema. O estudo demonstrou que a TRP, em PVHIV sob tratamento antirretroviral, estava associada ao uso do TDF, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos e inibidores de protease. Os polimorfismos nos genes investigados não apresentaram associação com o desenvolvimento da TRP. Entretanto, propôs-se verificar, de uma forma mais detalhada, a possível influência dos SNPs estudados com a disfunção tubular,

através de análise de regressão linear entre os mesmos e marcadores bioquímicos específicos para diagnóstico da TRP individualmente. Desta forma, verificou-se uma associação dos SNPs do *ABCC2* (10, rs3740066, CT, 99844450) e do *SLC28A2* (15, rs11854484, C/T, 45253280) com o aumento de ácido úrico excretado na urina e do *ABCC2* (10, rs3740066, TT, 99844450) com a diminuição do bicarbonato venoso. Os SNPs que apresentaram associação com o aumento de excreção da β 2-microglobulina foram: *ABCC2* (10, rs8187710, AG, 99851537); *ABCC4* (13, rs1059751, AG, 95020696); *ABCC4*(13, rs1059751, GG, 95020696) e *ABCC4* (13, rs3742106, CC, 95021537) e o aumento da FFE foi associada com *ABCC2* (10, rs3740066, CT, 99844450).

No estudo de Dauchy et al. (2011), a prevalência da TRP estimada foi de 6,5%, enquanto no de Rodríguez-Nóvoa et al. (2009) foi de 17%, coincidindo com a encontrada no presente estudo de 18,5%. Indivíduos mais velhos e com menor IMC apresentaram associação com a TRP, corroborando com os dados de Rodríguez-Nóvoa et al. (2009), que afirmou que ambos os fatores estão associados a uma redução no clearance do TDF. A administração do TDF e de IPs foram associados ao desenvolvimento da TRP, o que também foi relatado por Mizushina et al. (2018). Estudos anteriores (KIS et al., 2010; CALCAGNO et al., 2015; MOSS et al., 2014; CHAN et al., 2018) atribuem o uso concomitante do TDF com IPs, potencializado pelo ritonavir (RTV), ao aumento de TDF no plasma, com possível proporcional aumento de seus efeitos adversos. Segundo Moss et al. (2014), um provável mecanismo de interferência da farmacocinética do TDF por IPs é que os mesmos possam impedir a remoção do TDF do túbulo renal proximal, através da inibição dos transportadores renais da droga. O uso de anti-hipertensivos e anticonvulsivantes também foi associado ao maior risco do desenvolvimento da TRP. Os anti-hipertensivos apresentam transportadores de efluxo semelhantes aos relacionados ao TDF (MRP2 e MRP4). Estes transportadores são influentes na eliminação de fármacos, quando a secreção tubular é a principal via (IVANYUK et al., 2017).

A análise farmacogenética mostrou que nenhum dos 8 SNP's estudados foram associados a TRP, divergindo do estudo de Rodríguez-Nóvoa et al. (2009), que encontrou associação com *ABCC2*, e dos estudos de Pushpakom et al. (2011) e Calcagno et al. (2015) nos quais a presença de TRP esteve associada com *ABCC10*. Todavia, tais estudos diferem do nosso em relação ao desenho, o tipo de população estudada e aos critérios de definição da TRP. Além disso, é importante salientar que é desconhecido o modelo genético adequado para avaliação do efeito dos SNPs em relação à nefrotoxicidade induzida pelo TDF (NISHIJIMA et al., 2015) e, outros fatores além dos SNP's podem influenciar no desenvolvimento da TRP.

Entretanto, a avaliação farmacogenética mostrou que alguns SNPs estão associados, individualmente, a alterações nos marcadores bioquímicos da TRP. Segundo Pushpakom et al. (2011), a β 2microglobulina e o fósforo são os marcadores mais sensíveis da disfunção tubular. A β 2microglobulina urinária é filtrada livremente, sendo absorvida e catabolizada nos túbulos renais proximais. Altos níveis na urina indicam condições patológicas envolvendo o túbulo renal proximal. Cerca de 75% do fosfato filtrado é reabsorvido pelos túbulos proximais (MARSHALL et al., 2014). Assim, o aumento da fração de fósforo excretado (FFE) é sugestiva de lesão tubular proximal (LUCAS et al., 2014), além disso, o mesmo é um dos principais marcadores ligados à tubulopatia pelo TDF e está entre os 3 critérios que definem a síndrome de Fanconi (PUSHPAKOM et al., 2011). O aumento da excreção da β 2microglobulina foi associado com os SNP's *ABCC2* rs8187710 "AG", *ABCC4* rs1059751 "AG" e "GG" e *ABCC4* rs3742106 "CC" e o aumento do Fração do fósforo excretado foi associado com os SNP's *ABCC2* (10, rs3740066, CT, 99844450). Tais achados neste estudo somam-se aos polimorfismos associados ao aumento da excreção de β 2microglobulina e da FFE, encontrados em estudos de Rodríguez-Nóvoa et al. (2009) (*ABCC2*, posição 3972, genótipo CC com a β 2microglobulina e a *ABCC4* posição 669, genótipo CC com a excreção do fósforo na urina); Pushpakom et al. (2011) (*ABCC10*, rs9349256 associado ao aumento da excreção da β 2microglobulina e do fósforo na urina) e Likanonsakul et al. (2016) (o alelo C, posição 4976 do *ABCC4* associado a β 2microglobulinúria).

Nosso estudo mostrou associação do *ABCC2* rs37400066 "CT" com o aumento da excreção do ácido úrico na urina, enquanto Rodríguez-Nóvoa et al. (2009) demonstrou associação com *ABCC4* 4131 genótipo TG/GG. O aumento da excreção do ácido úrico também foi associado ao *SLC28A2* rs11854484 "TT". Por outro lado, algumas limitações metodológicas do estudo devem ser consideradas, tais como: a necessidade de um número maior de participantes, aumento do número de polimorfismos estudados e análise da farmacocinética do TDF.

Este estudo apresentou associações importantes dos marcadores específicos da TRP, particularmente a β 2microglobulina, com os SNPs *ABCC2* rs8187710 "AG", *ABCC4* rs1059751 "AG" e "GG" e *ABCC4* rs3742106 "CC", sugerindo uma possível utilização nos pacientes sob uso de TDF, para a detecção precoce dos pacientes em risco de TRP. Dessa forma, é importante o aprofundamento do conhecimento dos mecanismos farmacogenéticos e farmacocinéticos do tenofovir em relação à disfunção tubular proximal, visto que a nefrotoxicidade é um importante limitador do seu uso para o tratamento do HBV e do HIV, além do TDF ser um dos antirretrovirais mais utilizados no mundo.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado por recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) protocolo Nº 9554744302964149.

Referências

- Bokenkamp. A, Ludwig M. 2011. Disorders of the Renal Proximal Tubule. *Nephron Physiol* 118:1-6.
- British Hiv Association. 2016. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). BHIVA, Letchworth, HD.
- Calcagno A, Cusato J, Marinaro L, Trentini L, Alcantarini C, Mussa M, Simiele M, D'Avolio A, Di Perri G, Bonora S. 2015. Clinical pharmacology of tenofovir clearance: a pharmacokinetic/pharmacogenetic study on plasma and urines. *Pharmacogenomics j* 16:514-518.
- Calza L. 2012. Renal Toxicity Associated Associated with Antiretroviral Therapy HIV Therapy. *HIV Clin Trials* 13:189-211.
- Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. 2017. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications. new formulations. and a new prodrug. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 27:102-112.
- Cusato J, Calcagno A, De Nicolò A, Mogyrosi K, D'Avolio A, Di Perri A, Bonora S. 2019. Tenofovir Alafenamide and Tenofovir Disoproxil Fumarate are not transported by Concentrative Nucleoside Transporter 2. *Diagn Microbiol Infect Dis* 94:202-204.
- Danjuma MI, Egan D, Abubeker IY, Post F, Khoo S. 2018. Polymorphisms of tenofovir disoproxil fumarate transporters and risk of kidney tubular dysfunction in HIV-positive patients: genetics of tenofovir transporters. *Int J STD AIDS* 29:1384-1389.
- Dauchy FA1, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, Bonnet F, Rigotherier C, Mehsen N, Miremont-Salamé G, Cazanave C, Greib C, Dabis F, Dupon M. 2011. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 80:302-309.
- European Aids Clinical Society. 2019. EACS Guidelines version 10.0. EACS, London, UK.
- Ezinga M, Wetzels JF, Bosch ME, van der Ven AJ, Burger DM. 2014. Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma concentration. *Antivir Ther* 19:765-771.
- Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake Liang T, Ghany MG, Hoofnagle JH. 2012. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol Ther* 35:1317-1325.
- Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. 2011. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 57:773-780.

Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. 2017. Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 56:825-892.

Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallé C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG. 2006. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 194:1481-1491.

Kidney Disease Improving Global Outcomes. 2017. Guidelines. Kdigo, Bélgica.

Kis O, Robillard K, Chan GN, Bendayan R. 2010. The complexities of antiretroviral drug-drug interactions: role of ABC and SLC transporters. *Trends Pharmacol Sci* 31:22-35.

Labarga P, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Rodríguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, Rivas P, Albalater M, Blanco F, Moreno V, Vispo E, Soriano V. 2009. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *Aids* 23: 689-696.

Likanonsakul S, Suntisuklappon B, Nitiyanontakij R, Prasithsirikul W, Nakayama EE, Shioda T, Sangsajja C. 2016. A single-nucleotide polymorphism in ABCC4 is associated with tenofovir-related beta2-microglobulinuria in Thai patients with HIV-1 infection. *PLoS One* 11: e0147724.

Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC. 2014. 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* 59:96-138.

Mallayasamy S, Penzak SR. 2019. Pharmacogenomic Considerations in the Treatment of HIV Infection, p. 227-245. In: Lam YWF, Scot AS (ed), *Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation*, 2 nd ed, Academic Press, Cambridge.

Ministério da Saúde. 2018. Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Ministério da Saúde, Brasília, DF.

Mizushima D, Nguyen DTH, Nguyen DT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, van Kinh N, Oka S. 2018. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. *J Infect Chemother* 24:549-554.

Moss DM, Neary M, Owen A. 2014. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. *Front Pharmacol* 5:248.

National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. 2017. Variant effect predictor. National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD.

National Institutes of Health. 2019. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services, Washington, DC.

Nishijima T, Hayashida T, Kurosawa T, Tanaka N, Oka S, Gatanaga H. 2015. Drug transporter genetic variants are not associated with TDF-related renal dysfunction in patients with HIV-1 infection: a Pharmacogenetic study. *PloS one* 10: e0141931.

Owen A, Khoo SH. 2004. Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral agents. *J HIV Ther* 9: 97-101.

Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, Hopper-Borge E, Bonora S, Di Perri G, Back DJ, Khoo S, Pirmohamed M, Owen A. 2011. Genetic Variants of ABCB10, a Novel Tenofovir Transporter, Are Associated With Kidney Tubular Dysfunction. *J Infect Dis* 204:145-153.

Rede Nacional de Farmacogenética. 2010. Dados Farmacogenéticos. Retrieved from https://www.refargen.org.br/rubrique.php?id_rubrique=45. Retrieved 17 October 2019.

Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. 2019. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 124:538-549.

Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, Cuenca L, González-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A. 2009. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 48:e108-e116.

World Health Organization. 2018. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization, Geneva.

You G, Morris ME (ed). 2014. *Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition*. 2nd ed, John Wiley & Sons, Nova Jersey.

Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, Calmy A, Cavassini M, Weber R, Battegay M, Bucher HC. 2012. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *Aids* 26:567-575.

Tabela 1 – Características sociodemográficas das PVHIV de acordo com a presença ou ausência de TRP.

Características	Com TRP* (n=38)	Sem TRP (n=166)	OR (IC95%)	p-valor
Sexo				
masculino	21 (55,3%)	110 (66,3%)	0,63 (0,29 - 1,38)	0,63
Idade (média ± dp) anos	49,1 ± 1,04	42,1 ± 11,5	-	0,001*
IMC ^Ω (média ± dp)	23,6 ± 5,0	25,7 ± 4,6	-	0,04*
Raça/cor				
Branca	5 (13,2%)	47 (28,3%)		
Parda	28 (73,7%)	99 (59,6%)		0,15
Preta	5 (13,2%)	20 (12,0%)		
Instrução				
Sem instrução	16 (42,1%)	48 (28,9%)		
Fundamental completo	6 (15,8%)	34 (20,5%)		0,27
Médio completo	14 (36,8%)	60 (36,1%)		
Superior completo	2 (5,3%)	24 (14,5%)		
Tabagismo				
Nunca	15 (39,5%)	83 (50,0%)		
Parou	16 (42,1%)	50 (30,1%)		0,34
Sim	7 (18,4%)	33 (19,9%)		
Álcool				
Moderado	21 (55,3%)	89 (53,6%)		
Pesado	1 (2,6%)	0 (0,0%)		0,19
Maconha				
Nunca	35 (92,1%)	136 (81,9%)		
Ocasionalmente	2 (5,3%)	28 (16,9%)		
Semanalmente	0 (0,0%)	1 (0,6%)		0,09
Diariamente	0 (0,0%)	1 (0,6%)		
Cocaína				
Sim	0 (0,0%)	5 (3,0%)		0,59
Não	37 (97,4%)	161 (97,0%)		
Sem informação	1 (2,6%)	0 (0,0%)		
Crack				
Sim	0 (0,0%)	3 (1,8%)		
Não	37 (97,4%)	163 (98,2%)		1
Injetáveis				
Sim	0 (0,0%)	3 (1,8%)		
Não	37 (97,4%)	163 (98,2%)		1

Fonte: A autora

Nota: *(Teste de Mann-Whitney); *TRP: Tubulopatia Renal Proximal; [§]OR, Odds-ratio; IMC^Ω, Índice de Massa Corporal.

Tabela Suplementar 1 – Características Clínicas e medicações utilizadas pelas PVHIV de acordo com a presença ou ausência de TRP.

				(continua)
Características	Com TRP [•]	Sem TRP	OR [§] (IC95%)	p-valor
	(n=38)	(n=166)		
Doença psiquiátrica				
Sim	10 (27,03%)	34 (20,6%)	1,42 (0,56-3,41)	0,39
Não	27 (72,97%)	131 (79,4%)		
Doença autoimune				
Sim	3 (8,11%)	6 (3,6%)	2,34 (0,36-11,63)	0,21
Não	34 (91,89%)	160 (96,4%)		
Doença cardiovascular				
Sim	7 (18,92%)	22 (13,3%)	1,52 (0,50-4,13)	0,43
Não	30 (81,08%)	144 (86,7%)		
Osteoporose				
Sim	2 (5,41%)	9 (5,4%)	1,00 (0,10-5,13)	1,00
Não	35 (94,59%)	157 (94,6%)		
Medicamentos utilizados				
Sulfonamida				
Sim	10 (26,3%)	23 (13,9%)	2,21 (0,84-5,50)	0,08
Não	28 (73,7%)	143 (86,1%)		
Vancomicina				
Sim	2 (5,3%)	12 (7,2%)	0,71 (0,07-3,43)	1,00
Não	36 (94,7%)	154 (92,8%)		
Diuréticos				
Sim	5 (13,2%)	4 (2,4%)	6,06 (1,23-32,27)	0,01
Não	33 (86,8%)	162 (97,6%)		
Antihipertensivos				
Sim	8 (21,1%)	9 (5,4%)	4,60 (1,42-14,69)	0,005
Não	30 (78,9%)	157 (94,6%)		
Tuberculostáticos				
Sim	3 (7,9%)	10 (6,0%)	1,34 (0,22-5,55)	0,71
Não	35 (92,1%)	156 (94,0%)		
Estatinas				
Sim	3 (7,9%)	12 (7,2)	1,10 (0,19-4,38)	1,00
Não	35 (92,1%)	154 (92,8%)		
Ansiolíticos				
Sim	4 (10,5%)	8 (4,8%)	2,31 (0,48-9,24)	0,24
Não	34 (89,5%)	158 (95,2%)		

Tabela Suplementar 1 – Características Clínicas e medicações utilizadas pelas PVHIV de acordo com a presença ou ausência de TRP.

				(conclusão)
Características	Com TRP*	Sem TRP	OR [§] (IC95%)	p-valor
	(n=38)	(n=166)		
Antidepressivos				
Sim	4 (10,5%)	14 (8,4%)	1,28 (0,29-4,41)	0,75
Não	34 (89,5%)	152 (91,6%)		
Fenofibrato				
Sim	2 (5,3%)	7 (4,2%)	1,26 (0,12-7,00)	0,68
Não	36 (94,7%)	159 (95,8%)		
Anticonvulsivante				
Sim	4 (10,5%)	3 (1,8%)	6,31 (1,02-45,03)	0,02
Não	34 (89,5%)	163 (98,2%)		
Vitaminas				
Sim	6 (15,8%)	6 (3,6%)	4,94 (1,24-19,81)	0,01
Não	32 (84,2%)	160 (96,4%)		
Anti-inflamatórios				
Sim	-	4 (2,4%)	0 (0-6,69)	1,00
Não	38 (100,0%)	162 (97,6%)		

Fonte: A autora

Nota: ^{*}TRP, Tubulopatia Renal Proximal; [§]OR, Odds-ratio.

Tabela Suplementar 2 - Tempo de diagnóstico e terapia antirretroviral PVHIV de acordo com a presença ou ausência de TRP.

Características			OR* (IC95%)	(continua) p-valor
	Com TRP [*] (n=38)	Sem TRP (n=166)		
Tempo de diagnóstico HIV/meses (média ± dp)	60,8 ± 37,3	64,9 ± 42,9		0,83*
Tempo em TARV[‡]/em meses (média ± dp)	56,8±36,6	53,8 ± 34,8		0,63*
Trocas de esquemas de TARV				
Nenhuma	15 (39,5%)	81 (48,8%)		0,56
Uma	20 (52,6%)	66 (39,8%)		
Duas	3 (7,9%)	17 (10,2%)		
Três	0 (0,0%)	2 (1,2%)		
Esquemas TARV (incluindo ou não o TDF[®])				
Primeiro				
com TDF	24 (63,2%)	89 (53,6%)	1,48 (0,68-3,32)	0,37
sem TDF	14 (36,8%)	77 (46,4%)		

Tabela Suplementar 2 - Tempo de diagnóstico e terapia antirretroviral PVHIV de acordo com a presença ou ausência de TRP.

				(conclusão)
Características	Com TRP [*]	Sem TRP	OR* (IC95%)	p-valor
	(n=38)	(n=166)		
Segundo				
com TDF	17 (73,9%)	67 (77,0%)	0,85 (0,27-2,98)	0,78
sem TDF	6 (26,1%)	20 (23,0%)		
Terceiro				
com TDF	2 (66,7%)	15 (78,9%)	0,55 (0,02-39,24)	1
sem TDF	1 (33,3%)	4 (21,1%)		
Quarto				
com TDF	-	1 (50,0%)	-	-
sem TDF	-	1(50,0%)		
Esquemas TARV com inibidores de protease (IP)				
Primeiro				
com IP	12 (31,6%)	26 (15,7%)	2,47 (1,01-5,88)	0,04
sem IP	26 (68,4%)	140 (84,3%)		
Segundo				
com IP	9 (39,1%)	45 (51,7%)	0,60 (0,21-1,68)	0,35
sem IP	14 (60,9%)	42 (48,3%)		
Terceiro				
com IP	1 (33,3%)	15 (78,9%)	0,15 (0,01-3,54)	0,17
sem IP	2 (66,7%)	4 (21,1%)		
Quarto				
com IP	-	-	-	-
sem IP	-	2 (100,0%)		

Fonte: A autora

Nota: *TRP, Tubulopatia Renal Proximal; *OR, Odds-ratio; IC, intervalo de confiança; TARV, tratamento antirretroviral; TDF, tenofovir; IP, inibidor de protease.

Tabela 2 – Frequência genotípica dos SNPs relacionados ao transporte do TDF e a presença ou ausência de TRP em PVHIV.

Gene	Cromosomo	SNP	SNP Transição/Substituição	Posição	Genótipos	Com TRP (n=38)	Sem TRP (n=166)	χ^2	p-valor
ABCC2	10	rs717620	C/T	99782821	TT	1 (3,0%)	3 (2,0%)	0,20	0,91
					CT	8 (24,2%)	34 (22,5%)		
					CC	24 (72,7%)	114 (75,5%)		
ABCC2	10	rs2273697	A/G	99804058	AA	0 (0,0%)	6 (3,9%)	1,36	0,51
					AG	9 (27,3%)	42 (27,5%)		
					GG	24 (72,7%)	105 (68,6%)		
ABCC2	10	rs3740066	C/T	99844450	TT	5 (15,6%)	18 (11,8%)	0,84	0,66
					CT	15 (46,9%)	65 (42,5%)		
					CC	12 (37,5%)	70 (45,8%)		
ABCC2	10	rs8187710	A/G	99851537	AA	0 (0,0%)	2 (1,3%)	1,51	0,47
					AG	3 (9,4%)	25 (16,4%)		
					GG	29 (90,6%)	125 (82,2%)		
ABCC4	13	rs1059751	A/G	95020696	GG	2 (6,3%)	4 (2,6%)	1,86	0,39
					AG	17 (53,1%)	97 (63,4%)		
					AA	13 (40,6%)	52 (34,0%)		
ABCC4	13	rs3742106	A/C	95021537	CC	7 (21,9%)	20 (13,2%)	2,21	0,33
					AC	16 (50,0%)	72 (47,7%)		
					AA	9 (28,1%)	59 (39,1%)		
ABCC10	6	rs2125739	C/T	43445127	CC	2 (6,1%)	15 (9,9%)	0,56	0,6
					CT	14 (42,4%)	58 (38,2%)		
					TT	17 (51,5%)	79 (52,0%)		
SLC28A2	15	rs11854484	C/T	45253280	TT	5 (15,6%)	30 (19,9%)	0,42	0,81
					CT	17 (53,1%)	72 (47,7%)		
					CC	10 (31,3%)	49 (32,5%)		

Fonte: A autora

Nota: TRP, tubulopatia renal proximal; SNP, single nucleotide polymorphism; χ^2 , quiquadrado.

Tabela 3 - Frequências alélicas com p-valor do teste de associação genética.

Gene	Cromossomo	SNP	SNP Transição / Substituição	Posição	Alelos	Com TRP	Sem TRP	OR	IC de 95%		p-valor
						(n=76)	(n=332)		Limite inferior	Limite superior	
ABCC2	10	rs717620	C/T	99782821	T	10 (15,2%)	40 (13,2%)	1,17	0,49	2,56	0,69
					C	56 (84,8%)	262 (86,8%)				
ABCC2	10	rs2273697	A/G	99804058	A	9 (13,6%)	54 (17,6%)	0,74	0,30	1,62	0,59
					G	57 (86,4%)	252 (84,4%)				
ABCC2	10	rs3740066	C/T	99844450	T	25 (39,1%)	101(33,0%)	1,30	0,71	2,34	0,39
					C	39 (60,9%)	205 (67,0%)				
ABCC2	10	rs8187710	A/G	99851537	A	3 (4,7%)	29 (9,5%)	0,47	0,09	1,58	0,33
					G	61 (95,3%)	275 (90,5%)				
ABCC4	13	rs1059751	A/G	95020696	G	21 (32,8%)	105 (34,3%)	0,93	0,50	1,71	0,89
					A	43 (67,2%)	201 (65,7%)				
ABCC4	13	rs3742106	A/C	95021537	C	30 (46,9%)	112 (37,1%)	1,50	0,83	2,67	0,16
					A	34 (53,1%)	190 (62,9%)				
ABCC10	6	rs2125739	C/T	43445127	C	18 (27,3%)	88 (28,9%)	0,92	0,48	1,72	0,88
					T	48 (72,7%)	216 (71,1%)				
SLC28A2	15	rs11854484	C/T	45253280	T	27 (42,2%)	132 (43,7%)	0,94	0,52	1,68	0,89
					C	37 (57,8%)	170 (56,3%)				

Fonte: A autora

Nota: TRP, tubulopatia renal proximal; SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ration; IC, intervalo de confiança.

Tabela 4 - Modelo de regressão linear dos SNPs relacionados ao transporte renal do TDF com marcadores bioquímicos específicos da TRP e TFG.

(continua)

Bioquímica clínica	ABCC2 rs717620		ABCC2 rs2273697		ABCC2 rs3740066		ABCC2 rs8187710	
	CT Coef, β (p-valor)	TT Coef, β (p-valor)	AA Coef, β (p-valor)	AG Coef, β (p-valor)	CT Coef, β (p-valor)	TT Coef, β (p-valor)	AA Coef, β (p-valor)	AG Coef, β (p-valor)
Ácido úrico (U)	-0,044 (0,15)	0,247 (0,639)	0,514(0,275)	-0,379(0,036)	0,554 (0,002)	-0,32 (0,907)	0,485 (0,486)	0,058(0,790)
Fósforo (U)	-0,333 (0,146)	-0,183(0,764)	0,001(0,998)	-0,294(0,157)	0,173 (0,395)	-0,200 (0,529)	0,128 (0,873)	-0,026(0,918)
Bicarbonato	0,045 (0,834)	0,818 (0,150)	-0,571(0,258)	-0,247(0,204)	-0,329 (0,083)	-0,749 (0,012)	1,236 (0,098)	-0,398(0,094)
Glicose (U)	0,182 (0,394)	0,178(0,756)	0,114(0,822)	-0,144(0,466)	-0,237 (0,219)	-0,093 (0,755)	-0,569 (0,448)	-0,147(0,538)
FAUE	-0,328 (0,132)	0,046(0,937)	-0,019(0,971)	-0,053(0,787)	0,075 (0,698)	-0,256 (0,399)	-0,074 (0,922)	-0,275(0,253)
β 2-Microglobulina	-0,327 (0,127)	0,036(0,950)	-0,230(0,652)	-0,331(0,089)	0,080 (0,675)	0,024 (0,937)	-0,732 (0,331)	0,708 (0,003)
FFE	-0,356 (0,089)	-0,464(0,406)	0,303(0,543)	-0,126(0,510)	0,388 (0,004)	0,264 (0,369)	0,335(0,648)	-0,219(0,347)
RTF	0,155 (0,458)	0,333(0,552)	-0,484(0,334)	0,082(0,669)	-0,267 (0,159)	-0,234(0,428)	-0,188(0,798)	0,227(0,331)
TFG	-0,114 (0,495)	0,127(0,777)	-0,188(0,637)	0,160(0,293)	0,000 (1,000)	0,159(0,498)	-0,040 (0,946)	0,125(0,502)

Tabela 4 - Modelo de regressão linear dos SNPs relacionados ao transporte renal do TDF com marcadores bioquímicos específicos da TRP e TFG.

Bioquímica clínica	(conclusão)							
	ABCC4 rs1059751		ABCC4 rs3742106		ABCC10 rs2125739		SLC28A2 rs11854484	
	AG Coef, β (p-valor)	GG Coef, β (p-valor)	AC Coef, β (p-valor)	CC Coef, β (p-valor)	CC Coef, β (p-valor)	CT Coef, β (p-valor)	CT Coef, β (p-valor)	TT Coef, β (p-valor)
Ácido úrico (U)	0,034 (0,861)	0,186 (0,683)	- 0,299(0,079)	- ,023(0,935)	-0,462(0,114)	-0,221(0,168)	0,098(0,562)	0,500 (0,027)
Fósforo (U)	- 0,049(0,827)	- 0,478 (0,364)	0,108(0,580)	- 0,156(0,630)	-0,124(0,713)	0,012(0,949)	-0,048(0,805)	-0,304(0,242)
Bicarbonato	0,096(0,646)	0,368 (0,450)	- 0,126(0,488)	0,196(0,518)	-0,206(0,510)	0,310(0,073)	0,030(0,869)	-0,147(0,542)
Glicose (U)	0,322(0,129)	0,125 (0,800)	- 0,165(0,372)	0,508(0,097)	-0,013(0,967)	-0,142(0,417)	0,089(0,633)	0,453(0,068)
FAUE	- 0,175(0,410)	- 0,143 (0,774)	- 0,129(0,489)	- 0,201(0,513)	0,238(0,457)	0,200(0,256)	-0,108(0,563)	-0,047(0,849)
β -2 Microglobulina	0,480 (0,023)	1,079 (0,030)	- 0,171(0,352)	0,622 (0,041)	-0,426(0,178)	0,110(0,525)	0,259(0,159)	0,185(0,447)
FFE	- 0,091(0,658)	0,699 (0,148)	0,119(0,511)	- 0,019(0,950)	0,235(0,447)	0,311(0,070)	-0,148(0,412)	-0,230(0,335)
RTF	- 0,052(0,802)	- 0,046 (0,924)	-0,125(0,491)	- 0,172(0,562)	-0,390(0,210)	-0,217(0,207)	0,066(0,715)	0,045(0,850)
TFG	0,134(0,415)	0,369 (0,341)	0,027(0,850)	0,085(0,719)	-0,354(0,154)	-0,242(0,077)	0,150(0,295)	0,309(0,106)

Fonte: A autora

Nota: Coef β , coeficiente Beta; U, urina; FAUE, fração de Ácido úrico excretado; FFE, fração de fósforo excretado; RTF, reabsorção tubular do fosforo; TFG, taxa de filtração glomerular.

Tabela 5 - Análise multivariada da associação dos polimorfismos relacionados ao transporte do TDF, variáveis clínicas, epidemiológicas e a ocorrência da TRP ajustado pelos fatores de confusão.

Características	OR	IC de 95%		p-valor ajustado
		Limite inferior	Limite superior	
Sexo Masculino	0,2638	0,0720	0,9669	0,0443
Cor branca	0,3589	0,0806	1,5990	0,1789
Cor preta	0,3948	0,0706	2,2085	0,2901
Sem instrução	0,1704	0,0348	0,8346	0,0290
Ensino Fundamental completo	0,1936	0,0373	1,0047	0,0507
Ensino Superior completo	0,1622	0,0170	1,5496	0,1142
Idade (em anos)	1,1317	1,0617	1,2063	0,0001
IMC	0,7288	0,6069	0,8751	0,0007
Uso de diuréticos	2,5294	0,1385	46,2042	0,5313
Uso de anti-hipertensivos	12,3780	1,3554	113,0375	0,0258
Uso de anticonvulsivantes	61,0890	3,3516	1113,4525	0,0055
Uso de TDF	12,9996	1,4938	113,1271	0,0201
Uso de IP	3,3020	1,0735	10,1565	0,0372
Genótipo CC do rs717620	referência			
Genótipo CT do rs717620	0,3005	0,0723	1,2492	0,0981
Genótipo TT do rs717620	0,4051	0,0136	12,0465	0,6016
Genótipo GG do rs2273697	referência			
Genótipo AA do rs2273697	0,0000	0,0000	inf	0,9926

Tabela 5 - Análise multivariada da associação dos polimorfismos relacionados ao transporte do TDF, variáveis clínicas, epidemiológicas e a ocorrência da TRP ajustado pelos fatores de confusão.

Características	OR	IC de 95%		(conclusão) p-valor ajustado
		Limite inferior	Limite superior	
Genótipo AG do rs2273697	0,3431	0,0827	1,4242	0,1407
Genótipo CC do rs3740066	referência			
Genótipo CT do rs3740066	1,2586	0,3658	4,3298	0,7152
Genótipo TT do rs3740066	2,6437	0,3715	18,8125	0,3315
Genótipo GG do rs8187710	referência			
Genótipo AA do rs8187710	0,0000	0,0000	Inf	0,9949
Genótipo AG do rs8187710	0,1476	0,0208	1,0442	0,0553
Genótipo AA do rs1059751	referência			
Genótipo AG do rs1059751	0,7000	0,1844	2,6574	0,6003
Genótipo GG do rs1059751	1,2024	0,0766	18,8787	0,8956
Genótipo AA do rs3742106	referência			
Genótipo AC do rs3742106	1,2111	0,2966	4,9449	0,7896
Genótipo CC do rs3742106	1,3292	0,1796	9,8346	0,7805
Genótipo CC do rs2125739	referência			
Genótipo CT do rs2125739	0,5775	0,0593	5,6262	0,6364
Genótipo TT do rs2125739	1,7669	0,5202	6,0017	0,3616
Genótipo CC do rs11854484	referência			
Genótipo CT do rs11854484	0,7828	0,2282	2,6856	0,6970
Genótipo TT do rs11854484	0,6332	0,1046	3,8329	0,6189

Fonte: A autora

Nota: OR, odds ration; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corpórea; TDF, tenofovir; IP, inibidor de protease.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que:

- a) A TRP foi diagnosticada em 18,5% das PVHIV e o TDF foi associado com um risco 12 vezes maior com o desenvolvimento da tubulopatia, A exposição ao TDF, por mais de três anos, apresentou um risco cerca de 5 vezes maior associado a TRP e esse risco aumentou conforme o tempo de exposição ao fármaco;
- b) O uso concomitante de anticonvulsivantes apresentou um risco 61 vezes maior, os anti-hipertensivos 12 vezes maior e o uso de inibidores de protease um risco 3 vezes maior, na comparação com pessoas sem TRP. A elevação da idade e o IMC diminuído podem ser considerados fatores de risco;
- c) As associações dos marcadores específicos da TRP com os SNP's foram: a do *ABCC2* (10, rs3740066, CT, 99844450) e do *SLC28A2* (15, rs11854484, C/T, 45253280) com o aumento de ácido úrico excretado na urina e do *ABCC2* (10, rs3740066, TT, 99844450) com a acidose metabólica. Os SNPs que apresentaram associação com o aumento de excreção da β 2-microglobulina foram: *ABCC2* (10, rs8187710, AG, 99851537); *ABCC4* (13, rs1059751, AG, 95020696); *ABCC4* (13, rs1059751, GG, 95020696) e *ABCC4* (13, rs3742106, CC, 95021537) e o aumento da FFE foi associada com *ABCC2* (10, rs3740066, CT, 99844450). Associações sugestivas, em especial a β 2microglobulina, sugerindo a sua utilização nas PVHIV sob uso de TDF, para a detecção precoce dos pacientes sob risco de TRP;
- d) Diante de uma população envelhecendo, de um tratamento contínuo, o monitoramento com marcadores sensíveis é o caminho mais criterioso para preservação da função renal dos PVHIV. Assim como, o uso cauteloso de medicamentos que têm a secreção tubular como principal via de eliminação. Já que a disfunção renal limita o uso da terapia antiviral, imprescindível para o tratamento do HIV;
- e) No contexto da farmacoepidemiologia antirretroviral, a “polifarmácia” é comum nas PVHIV, assim como a cronificação da doença, desse modo, precisamos estar atentos às reações adversas e interações dos medicamentos, elas podem afetar tanto a resposta terapêutica como levar ao desenvolvimento de toxicidades. A nossa sociedade baseia o tratamento medicamentoso como principal para todos os males. Tanto os médicos, como os pacientes exigem o uso de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Rubem. **O retorno e terno**. 29. ed. Campinas, SP: Papirus, 2011. 173 p.
- ANDERSON, P. L. *et al.* Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v. 66, n. 2, p. 240-250, 2011.
- BACK, D. *et al.* Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. **Aids**, London, v. 16, p. S5-S37, 2002.
- BARDITCH-CROVO, P. *et al.* Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 10, p. 2733-2739, 2001.
- BOFFITO, M. *et al.* Lack of pharmacokinetic drug interaction between tenofovir disoproxil fumarate and nelfinavir mesylate. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 49, n. 10, p. 4386-4389, 2005.
- BOKENKAMP, A.; LUDWIG, M. Disorders of the Renal Proximal Tubule. **Nephron physiology**, Basel, v. 118, n. 1, p. 1-6, 2011.
- BORST, P. *et al.* Multidrug resistance associated proteins 3, 4 and 5. **European journal of physiology**, Berlin, v. 453, p. 661-673, 2007.
- BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. **Prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRITISH HIV ASSOCIATION. **BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)**. Letchworth: BHIVA, 2016.
- CALCAGNO, A. *et al.* Clinical pharmacology of tenofovir clearance: a pharmacokinetic/pharmacogenetic study on plasma and urines. **Pharmacogenomics journal**, Avenet, v. 16, n. 6, p. 514, 2015.
- CALZA, L. Renal Toxicity Associated with Antiretroviral Therapy. **HIV clinical trials**, St. Louis, v. 13, n. 4, p. 89-211, 2012.
- CANO-SOLDADO, P.; PASTOR-ANGLADA, M. Transporters that translocate nucleosides and structural similar drugs: structural requirements for substrate recognition. **Medicinal research reviews**, New York, v. 32, n. 2, p. 428-457, 2012.
- CASADO, J. L. *et al.* Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients receiving tenofovir. **Aids**, London, v. 30, n. 2, p. 231-239, 2016.
- CASADO, J. L. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients.

AIDS reviews, Barcelona, v. 14, n. 3, p. 179-187, 2012.

CASADO, J. L. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: understanding at the end. **AIDS reviews**, Barcelona, v. 18, n. 2, p. 59-68, 2016.

CHAN, L. *et al.* Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications, new formulations, and a new prodrug. **Current opinion in nephrology and hypertension**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 102-112, 2017.

CHEVALIER, R. L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, Bethesda, v. 311, n. 1, p. F145-F161, 2016.

CRESSEY, T. R.; LALLEMANT, M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. **Infection, genetics and evolution**, Amsterdam, v. 7, n. 2, p. 333-342, 2007.

DANJUMA, M. I. *et al.* Polymorphisms of tenofovir disoproxil fumarate transporters and risk of kidney tubular dysfunction in HIV-positive patients: genetics of tenofovir transporters. **International journal of STD & AIDS**, London, v. 29, n. 14, p. 1384-1389, 2018.

DAUCHY, F. A. *et al.* Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. **Kidney international**, New York, v. 80, n. 3, p. 302-309, 2011.

DEL PALACIO, M.; ROMERO, S.; CASADO, J. L. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. **AIDS reviews**, Barcelona, v. 14, n. 3, p. 179-87, 2012.

DUWAL, S.; SCHÜTTE, C.; VON KLEIST, M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Reverse Transcriptase Inhibitor Tenofovir and Prophylactic Efficacy against HIV-1 Infection. **Plos One**, San Francisco, 2012. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0040382>. Acesso em: 17 jul. 2014.

ERRASTI-MURUGARREN, E.; PASTOR-ANGLADA, M. Drug transporter pharmacogenetics in nucleoside-based therapies. **Pharmacogenomics**, London, v. 11, n. 6, p. 809-841, 2010.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. **EACS Guidelines**. version 10.0. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Acesso em: 22 mar. 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee Medicinal Product for Human Use. **Tenofovir**. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR/Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf. Acesso em: 20 jun. 2019.

EZINGA, M. *et al.* Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma concentration. **Antiviral therapy**, London, v. 19, n. 8, p. 765-771, 2014.

FERNANDEZ-FERNANDEZ, B. *et al.* Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. **AIDS: research and treatment**, New York, v. 2011, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119412/pdf/ART2011-354908.pdf>. Acesso em: 15 set. 2014.

- GARA, N. *et al.* Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, New York, v. 35, n. 11, p. 1317-1325, 2012.
- GARCÍA MARTÍN, F.; ARRIBA DE LA FUENTE, G. Tubulopatías. **Medicine**, Barcelona, v. 10, n. 80, p. 5395–5404, may 2011.
- GARCIA-POSE, A.; ESPINOSA, L. Tubulopathies. **Anales de Pediatría Continuada**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 249-257, 2008.
- HALL, A. M. *et al.* Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. **American journal of kidney diseases**, New York, v. 57, n. 5, p. 773-780, 2011.
- HAMZAH, L. *et al.* Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. **Journal of infection**, London, v. 74, n. 5, p. 492-500, 2017.
- JAFARI, A. *et al.* Tenofovir induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. **European journal clinical pharmacology**, Berlin, v. 70, n. 9, p. 1029-1040, 2014.
- KARRAS, A. *et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 36, n. 8, p. 1070-1073, 2003.
- KEARNEY, B. P.; FLAHERTY, J. F.; SHAH, J. Tenofovir disoproxil fumarate. **Clinical pharmacokinetics**, New York, v. 43, n. 9, p. 595-612, 2004.
- KOHLER, J. J. *et al.* Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters. **Laboratory investigation**, Baltimore, v. 91, n. 6, p. 852-858, 2011.
- LABARGA, P. *et al.* Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. **Aids**, London, v. 23, n. 6, p. 689-696, 2009.
- LIMA, M. G. *et al.* Indicadores relacionados ao uso racional de medicamentos e seus fatores associados. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, supl. 2, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51s2/pt_0034-8910-rsp-S1518-51-s2-87872017051007137.pdf. Acesso em: 20 nov. 2019.
- LUCAS, G. M. *et al.* 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. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 59, n. 9, p. e96-138, Nov. 2014.
- MARSHALL, W.; LAPSLEY, M. **Clinical Biochemistry Metabolic and Clinical Aspects**. 3th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2014.
- MASEREEUW, R.; RUSSEL, F. G. M. Therapeutic implications of renal anionic drug transporters. **Pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 126, n. 2, p. 200-216, 2010.
- MICHAUD, V. *et al.* The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. **Pharmacological reviews**, Baltimore, v. 64, n. 3, p. 803-833, 2012.

MOSS, Darren M. *et al.* Simulating intestinal transporter and enzyme activity in a physiologically based pharmacokinetic model for tenofovir disoproxil fumarate. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 61, n. 7, p. e00105-17, 2017.

MOSS, Darren M.; NEARY, Megan; OWEN, Andrew. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. **Frontiers in pharmacology**, Lausanne, v. 5, p. 248, Nov. 2014.

NAGLE, M. A. Analysis of three-dimensional systems for developing and mature kidneys clarifies the role of OAT1 and OAT3 in antiviral handling. **Journal biological chemistry**, Baltimore, v. 286, n. 1, p. 243-251, 2011.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (Estados Unidos). Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV**. Washington: Department of Health and Human Services, 2019. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2019.

NIGAM, S. K. *et al.* Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 10, n. 11, p. 2039-2049, 2015.

NISHIJIMA, T. *et al.* Drug transporter genetic variants are not associated with TDF-related renal dysfunction in patients with HIV-1 infection: a Pharmacogenetic study. **PloS One**, San Francisco, v. 10, n. 11, p. e0141931, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

OWEN, A.; KHOO, S. H. Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral agents. **Journal of HIV therapy**, London, v. 9, n. 4, p. 97, 2004.

OWEN, R. P. *et al.* Genetic analysis and functional characterization of polymorphisms in the human concentrative nucleoside transporter, CNT2. **Pharmacogenetics and genomics**, Hagerstown, v. 15, n. 2, p. 83-90, 2005.

PUSHPAKOM, S. P. *et al.* Genetic Variants of ABCC10, a Novel Tenofovir Transporter, Are Associated With Kidney Tubular Dysfunction. **The Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 204, n. 1, p. 145-153, 2011.

RAY, A. S. *et al.* Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. **Antimicrobial agents**, Washington, v. 50, n. 10, p. 3297-3304, Oct. 2006.

RIUS, M. *et al.* Prostanoid transport by multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4) localized in tissue of the human urogenital tract. **Journal urology**, Baltimore, v. 174, n. 6, p. 2409-2414, 2005.

RODRÍGUEZ-NÓVOA, S. *et al.* Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 48, n. 11, p. e108-e116, Dec. 2009.

SALVAGGIO, S. E. *et al.* Clinical and genetic factors associated with kidney tubular

dysfunction in a real-life single centre cohort of HIV-positive patients. **BMC infectious diseases**, London, v. 17, n. 1, p. 396, Jun. 2017.

SMEETS, P. H. *et al.* Contribution of multidrug resistance protein 2 (MRP2/ABCC2) to the renal excretion of p-aminohippurato (PAH) and identification of MRP4 (ABCC4) as a novel PAH transporter. **Journal of the American Society Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 11, p. 2828-2835, 2004.

TUN-YHONG, W. *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate is a new substrate of ATP-binding cassette subfamily C member 11. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 61, n. 4, p. e01725-16, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365707/>. Acesso em: 20 ago. 2019.

UWAI, Y. *et al.* Renal transport of adefovir, cidofovir and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). **Pharmacological research**, London, v. 24, p. 811-815, 2007.

VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate) tablets: Product monograph. Including patient medication information. Foster City: Gilead Sciences, 2018. Disponível em: http://www.gilead.ca/application/files/1915/2970/4534/Viread_English_PM_e131863-GS-0035.pdf. Acesso em: 20 mar. 2019.

WEISS, J. *et al.* Inhibition of MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, and MRP3/ABCC3 by nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Drug Metabolism and Disposition**, Switzerland, v. 35, n. 3, p. 340-344, 2007.

YOU, G.; MORRIS, M. E. **Drug transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition**. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014.

ZIMMERMANN, A. E. *et al.* Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 42, n. 2, p. 283-290, 2006.

IV-HÁBITOS DE VIDA (tabagismo)			
26. Você fuma cigarros atualmente ☐ 1. Sim 2. Nunca fumei 3. Parou de fumar 8. Não informado			
V- HÁBITOS DE VIDA (ingestão de bebida alcoólica)			
27. Você gosta de (consumir) bebida alcoólica? 1. Sim ☐ 2. Não		28. Quando você bebe, você tem 1. Consumo moderado: Homens - Não mais de 4 doses em um único dia e não mais de 14 doses por semana . Mulheres - não mais de 3 doses em um único dia e não mais do que 7 doses por semana ; 2. Beber pesado episódico: consumo de grandes quantidades de álcool. Homens -5 doses e mulheres 4 doses em curto espaço de tempo- 2 horas ; 3. Uso pesado: consumir mais do que a dose diária (4 doses para homens e 3 para mulheres) ou semanal (14 doses para homem e 7 doses para mulheres). ☐	
29. Você já experimentou?			
29.1-MACONHA 1-Nunca usei ☐ 2- Uso intermitente e limitado (uso ocasional, em festas ou ocasiões específicas) 3-Consome semanalmente 4-Consome todos os dias.	29.2-COCAÍNA 1-Nunca usei ☐ 2- Uso intermitente e limitado (uso ocasional, em festas ou ocasiões específicas) 3-Consome semanalmente 4-Consome todos os dias.	29.3-CRACK 1-Nunca usei ☐ 2- Uso intermitente e limitado (uso ocasional, em festas ou ocasiões específicas) 3-Consome semanalmente 4-Consome todos os dias.	29.4-Drogas injetáveis 1-Nunca usei ☐ 2- Uso intermitente e limitado (uso ocasional, em festas ou ocasiões específicas) 3-Consome semanalmente 4-Consome todos os dias.
V-COMORBIDADES PRÉ-EXISTENTES			
30-Você fez ou está fazendo uso de medicamentos para transtornos mentais (ex. depressão, distúrbios de humor) ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado		31-Você já teve diagnosticado por seu médico algum tipo de transtorno mental. ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado	
32-Você fez ou está fazendo uso de medicamentos para algum tipo de doença auto-imune. São ex. a tireoidite de Hashimoto (glândula tireóide), a anemia perniciosa (estômago), a doença de Addison (glândulas supra-renais) e a diabetes tipo 1 (pâncreas).Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a Artrite Reumatóide (AR) e o Síndrome de Sjögren (SS). ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado		33-Você já teve diagnosticado por seu médico de algum tipo de doença auto-imune. São ex. a tireoidite de Hashimoto (glândula tireóide), a anemia perniciosa (estômago), a doença de Addison (glândulas supra-renais) e a diabetes tipo 1 (pâncreas).Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a Artrite Reumatóide (AR) e o Síndrome de Sjögren (SS). ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado	
34-Você fez ou está fazendo uso de medicamentos para doença cardiovascular/ hipertensão arterial sistêmica-HAS ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado		35-Você já teve diagnosticado por seu médico para doença cardiovascular/ hipertensão arterial sistêmica-HAS ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado	
36-Você fez ou está fazendo uso de medicamentos para doença no fígado , como ex: hepatite. ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado		37-Você já teve diagnosticado por seu médico para doença no fígado, como hepatite. ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado	
38- Você fez ou está fazendo uso de medicamentos para osteoporose ou osteopenia ou osteomalácia. ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado		39-Você já teve diagnosticado por seu médico para osteoporose ou osteopenia ou, osteomalácia. ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado	
40-Você fez ou está fazendo uso de medicamentos para algum tipo de câncer. ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado		41-Você já teve diagnosticado por seu médico de câncer ☐ 1.Sim 2.Não 8.Ignorado	

VI-QUANTO A INFECÇÃO PELO HIV(prontuário)										
42-Há quanto tempo você tem o diagnóstico sorológico de HIV? Desde ____/____/____	43-Tempo total: ____anos ____meses									
44-Há quanto tempo você iniciou o tratamento com antirretroviral Desde ____/____/____	45- Tempo total: ____anos ____meses									
46-Qual o esquema de tratamento antirretroviral (TARV) utilizado atualmente por você? 1 – Abacavir (ABC) 2 – Atazanavir (ATV) 3 – Darunavir (DRV) 4 – Didanosina (ddI) 5 – Dolutegravir (DTG) 6 – Efavirenz (EFZ) 7 – Enfuvirtida (ENF/T20) 8 – Etravirina (ETR) 9 – Fosamprenavir (FPV) 10 – Lamivudina (3TC) 11-Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 12 Maraviroque (MVQ)	13 – Nevirapina (NVP) 14 – Raltegravir (RAL) 15 – Ritonavir (RTV) 16 – Saquinavir (SQV) 17 – Tenofovir (TDF) 18 – Tipranavir (TPV) 19 – Zidovudina + Lamivudina (AZT + 3TC) 20 – Zidovudina (AZT) 21 – Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF + 3TC + EFZ) 22 – Tenofovir + Lamivudina (TDF + 3TC) Esquema de tratamento antirretroviral <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>									
VI- DADOS ANTROPOMÉTRICOS										
47-Peso/ Kg <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				48-Altura/m <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						
49-Índice de massa corpórea – IMC = Peso/Altura: 1- baixo peso (<18,5) 2-intervalo normal (18,5-24,9) 3-sobrepeso (25- 29,9) <table border="1"><tr><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr></table> 4-obesidade classe I (30-30,9) 5-obesidade classe II (35-39,9) 6- obesidade classe III (>40)			-		50- Pressão arterial <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			x		
		-								
		x								

2-FICHA DE COLETA DE DADOS					
ESTUDO DE CASO-CONTROLE PARA AVALIAR A TUBULOOPATIA RENAL PROXIMAL RELACIONADA AO TENOFOVIR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS					
I-DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV					
51-Qual a data do primeiro teste anti-HIV reagente? 1- ____/____/____ 8-Sem registro	52-O paciente teve aids? 1-.Sim 2-Não 8-Sem registro	53- Qual o critério de definição de aids? 1- Clínico 2- CD4 de 201 a 350cel/mm³ 3- Cd4 <200 cel/mm³ 8- Sem registro 9-Não se aplica			
54-Registro de tratamento antirretroviral. Qual a combinação de classes do esquema atual? 1- 2ITRN+1ITRNN 2-2ITRN+1IP 3-2ITRN+IP/R 4-1ITRN+1ITRNN+1IP 5-1ITRN+1ITRNN=1IP/R 6-1ITRN+1IP/R+1IF 7-Outros 9-Não se aplica					
II-HISTÓRICO DE USO DE TARV					
55- Histórico de drogas antirretrovirais					
55.1-Droga	55.2-Data		55.1-Drogas	55.2-Data	
	55.2.1-Início	55.2.2-Término		55.2.1-Início	55.2.2-Término
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeos (ITRN) 55.1.1-Abacavir-ABC-Ziagen 55.1.2-Didanosina-ddi-Videx 55.1.3-Entricitabina-FTC-Entriva 55.1.4-Lamivudina-3TC-Epivir 55.1.5-Tenofovir-TDF-Viread 55.1.6-Zalcitabina-DDC-Hivid 55.1.7-Zidovudina+Lamivudina-AZT+3TC-Biovir 55.1.8-Zidovudina-AZT-Retrovir	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (ITRNN) 55.1.9-Efavirenz-EFZ-Stocrin 55.1.10-Nevirapina-NVP-Viramune Inibidor de Protease- (IP) 55.1.11-Amprenavir/Ritonavirr-APV/r-Agenerase 55.1.12-Atazanavir-ATV-Reyataz 55.1.13-Atazanavir/Ritonavir-ATV/r 55.1.14-Darunavir-DRV-Prezista 55.1.15-Lopinavir/Ritonavir-LPV/r-Kaletra 55.1.16-Nefinavir-NFV-Viracept		55.1.17-Ritonavir-RTV-Norvir 55.1.18-Saquinavir-SQV-Invirase 55.1.19-Saquinavir/Ritonavir-SQV/r 55.1.20-Tipranavir-TPV-Aptivus Inibidor da Integrase 55.1.21-Raltegravir-RAL-Isentress 55.1.22-Dolutegravir Inibidor de Fusão 55.1.23-Enfuvirtida-ENF ou T-20-Fuzeon Inibidor de CCR5 55.1.24-Maraviroc-MVC-Celsentri		

- EXAMES LABORATORIAIS							
60-Dosagens no sangue:							
Tipo	Valor de referência:	Resultado :	Data	Tipo	Valor de referência:	Resultado	Data:
60.1-Na	134- 49mmol/L	60.1.1	60.1.2- _/_/_	60.11- Triglicerídeos	<150 mg/dL	60.11.1	65.11.2 _/_/_
60.2-K	3,6 – 5,5mmol/L	60.2.1	60.2.2 _/_/_	60.12 Fósforo	Adultos : 2.4 – 5.1 mg/dl	65.12.1	65.12.2 _/_/_
60.3- Acido úrico	H=2.5 – 6.0 mg/dL M= 2.0 – 5.0	60.3.1	60.3.2- _/_/_	60.13-Glicose Para TRP<7,0mmol/l =126,3mh/dL	70-99mg/dL	60.13.1	60.13.2 _/_/_
60.4 Bicarbonato (PCO ₂) ou HCO ₃ atualizado	22 a 29mmol/L	60.4.1	60.4.2 _/_/_	60.14-HBS-Ag- (antígeno superficial da hepatite B)	Não reagente: < 1.0 S/CO Reagente: ≥1.0 S/CO	60.14.1	60.14.2
				60.15-Anti-HBC IgG		60.15.1	60.15.2
60.5-Creatinina	Homens: 0.7 à 1.3 mg/dl Mulher: 0.5 à 1.1 mg/dl	60.5.1	60.5.2- _/_/_	60.16 Anti-HCV/ Teste rápido		60.16.1	60.16.2
60.6-Cloro	78 – 95mmol/L	60.6.1	60.6.2 _/_/_	60.17- Hemoglobina glicada	4.8- 5.9%(DCCT)	60.17.1	60.17.2 _/_/_
60.7 Colesterol total	0-200 mg/dL	60.7.1-	60.7.2 _/_/_	60.18-Ph do sangue venoso: Gazimetria	≤ 7.34	60.18.1	60.18.2 _/_/_
60.8 Colesterol HDL	>40 mg/dL	60.8.1	60.8.2 _/_/_	60.19-Ureia	10 – 50mg/dL	60.19.1-	60.19.2- _/_/_
60.9 Colesterol LDL	0-115 mg/dL	60.9.1	60.9.2 _/_/_	60.20-VDRL (Teste de sífilis)	Não reagente	6.20.1	60.20.2 _/_/_
60.10 Colesterol VLDL	0-240 mg/dL	60.10.1	60.10.2 _/_/_				
61-Dosagens na urina recente:							
Tipo	Valor de referência:	Resultado :	Data	Tipo	Valor de referência:	Resultado	Data:
61.1-Ácido Úrico	H < 40anos- 9.0 a 63.0 mg/dL; =>40 anos-6.0 a 114.0 mg/dL M <40 anos- 6.0 a 71.0mg/dL; =>40 anos-4.0 a 93.0mg/dL	61.1.1	61.1.2 _/_/_	61.4-Beta 2 microglobulina	0.0 a 0.3mg/L	61.4.1-	61.4.2 _/_/_
				61.5-Fósforo	40 – 136mg/dL	61.5.1-	61.5.2- _/_/_
61.2-Albumina (corrigida)= Albumina/creatinina	Correção pela creatinina: Inferior a 30.0 mcg/mg creatinina	61.2.1- A= C= A/C=	61.2.2 _/_/_	61.6-Glicosúria	1 -15mg/dL	61.6.1	61.6.2 _/_/_
61.3-Creatinina	H= 94 –140mg/dL M=72 –110mg/dL Pardini H<40 - 24-392mg/dL H>=40- 22-328mg/dL M<40-16-327 M>=40-15-278mg/dL	61.3.1-	61.3.2 _/_/_	61.7-Proteína (corrigida) =proteína/creatinina	Obs: Urina 24hs 30 – 140mg/24hs	61.7.1- P= C= P/C=	61.7.2 _/_/_

62- Marcadores da TRP					
Tipo	Equação e valor de referencia	Cálculo/ resultado	TRP		Data
			Sim	Não	
62.1- Bicarbonato (PCO ₂) ou HCO ₃ atualizado	22 a 29mmol/L	62.1.1	62.1.2	62.2.3	62.2.4 __/__/__
62.2-Ph do sangue venoso: Gazimetria	≤ 7.34	62.2.1	62.2.2	62.2.3	62.2.4 __/__/__
62.3- Glicosúria	1 -15mg/dL	62.3.1	62.3.2	62.3.3	62.3.4 __/__/__
62.4- Fração do ácido úrico excretado	(((valor de ácido úrico na urina x valor de creatinina no soro / (valor de creatinina na urina x valor de ácido úrico no soro)) x 100). VR= 0 – 10 % - TRP (Dauchy) >15%	62.4.1	62.4.2	62.4.3	62.4.4 __/__/__
62.5- Beta2-microglobulina /creatinina (urina)	Beta2 microglobulina / creatinina. TRP (Dauchy)VR: >0,3mg/L	62.5.1	62.5.2	62.5.3	62.5.4 __/__/__
62.6-Fração de fósforo excretado	PO ₄ (U)xCreatinina(S)/ PO ₄ (S)xCreatinina(U)=X100 VR: 10 – 20 %	62.6.1	62.6.2	62.6.3	62.6.4 __/__/__
62.7- Reabsorção tubular do fósforo	(1- [(valor do fósforo na urina X valor da creatinina plasmática) / (valor do fósforo no plasma X valor da creatinina na urina)]). VR: 82 – 95% TRP (Dauchy) ≤ 0,77mmol/L=77%	62.7.1	62.7.2	62.7.3	62.7.4 __/__/__
63-Taxa de filtração glomerular - TFG					
Método	Valor de referência	Equação	Resultado		Data
63.1-TFG: Modification of Diet in Renal Disease Study Group- MDR-4	63.1.1 Estágio 1(normal): igual ou maior que 90 63.1.2 Estágio 2: 60-89 63.1.3 Estágio 3: 30-59 63.1.4 Estágio 4: 15-29 63.1.5 Estágio 5(falha no rim): <15 ou diálise	GRF_mdr4-S = (175 X Cr ^{-1.104} X age ^{-0.203} X GNF X ETF)	63.2		63.3 __/__/__
64-Exame farmacogenético					
Resultados			Valor de referência	Data	
64.1-Polimorfismo dos genes-SNP's que codificam OAT1 e OAT3:			Presença das SNP's: Sim Ausência das SNP's: Não	64.3-Data:	
64.1.1-OAT1	Descrição das SNP'S:	64.1.1.1-Sim ☐ 64.1.1.2-Não ☐		__/__/__	
64.1.2-OAT3	Descrição das SNP'S	64.1.2.1-Sim ☐ 64.1.2.2-Não ☐			
64.2-Polimorfismo dos genes-SNP's que codificam MRP2, MRP4 e MRP5					
64.2.1-MRP2		64.2.1.1- Sim ☐ 64.2.1.2-Não ☐			
64.2.2-MRP3		64.2.2.1-Sim ☐ 64.2.2.2-Não ☐			
64.2.3-MRP4		64.2.3.1-Sim ☐ 64.2.3.2-Não ☐			
VI DIAGNÓSTICO DE DA TUBULOPATIA RENAL PROXIMAL-TRP					
65. Apresentou ☐ TRP:		66.			
65.1-Sim		Data __/__/__			
65.2-Não					
65.8-Sem informação					
65.9-Não se aplica					

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido o (a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa:

“COORTE PROSPECTIVA PARA AVALIAR INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À TUBULOOPATIA RENAL PROXIMAL RELACIONADA AO TENOFOVIR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:	Rita de Cassia Albuquerque Soares
TELEFONE:	(81) 999770293
E-MAIL	cassiares@yahoo.com.br
PESQUISADORA PARTICIPANTE:	Heloísa Ramos Lacerda de Melo
TELEFONE:	(81)2126-3902 (81) 99213-3885
E-MAIL	helramos@terra.com.br
PESQUISADOR PARTICIPANTE	Lucas André Cavalcanti Brandão
TELEFONE	(81) 99282-1852
E-MAIL	lucabrand@gmail.com

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa porque é paciente que faz tratamento no ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas. Este documento é chamado termo de consentimento livre e esclarecido, que contém informações sobre a pesquisa. Após ler este termo e discutir suas dúvidas com a equipe responsável pelo estudo, você decidirá se quer ou não participar. Se quiser, você, duas testemunhas e um dos pesquisadores assinarão e datarão duas vias deste documento. Uma delas ficará com você e outra ficará arquivada com os pesquisadores.

É importante que você saiba que sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não, a qualquer momento sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico ou para o seu tratamento.

Por que esta pesquisa está sendo feita e quais são os objetivos?

Esta pesquisa busca verificar a associação entre o uso de tenofovir com o desenvolvimento da tubulopatia renal proximal, em pessoas que vivem com HIV/aids- PVHA. Este estudo será importante porque possibilitará o conhecimento da frequência com que ocorre esta reação adversa com relação a toxicidade renal que possa ocorrer e ainda viabilizar o monitoramento desta ocorrência.

O que eu deverei fazer se decidir participar da pesquisa?

Você terá que fazer inicialmente exames de sangue e de urina de 24 horas para saber se não tem doença renal pré-existente e para poder participar da pesquisa. Terá que responder um questionário principal no início do estudo, o preenchimento deste questionário poderá exigir até meia hora do seu tempo. Você terá que fazer exames de sangue, de urina de 24 horas e responder às perguntas do formulário de monitoramento para registro dos acontecimentos que poderão surgir no decorrer do acompanhamento com seis meses, com 1 ano, com 1 ano e meio e com dois anos de participação no estudo.

Eu corro algum risco por participar deste estudo?

Sua participação será responder a uma entrevista por meio de um questionário principal com perguntas fechadas e responder as perguntas do formulário de monitoramento nos 4 encontros estabelecidos no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias-DIP, do Hospital das Clínicas da UFPE, de forma privada.

Você será orientado com relação a coleta de sangue e de urina de 24 horas e receberá o recipiente onde será colocada a urina. A coleta de sangue será realizada no laboratório de análises clínicas do hospital das clínicas da UFPE, onde será entregue o recipiente com a urina de 24 horas coletada. Pode ocorrer na coleta de sangue dor e formação de hematomas no local da punção, caso a dor e vermelhidão no local persista nos procure (telefone da pesquisadora responsável 999770293).

Eu terei algum benefício por participar deste estudo?

Os resultados poderão ser de utilidade para melhorar o tratamento das pessoas portadoras do HIV. Sua participação neste estudo não interferirá no tratamento que você está recebendo nem no acompanhamento habitual que realiza no hospital. Além disso, você terá benefícios diretos com a sua participação, como acompanhamento mais próximo dos profissionais que fazem parte do serviço e da equipe de pesquisadores, maior número de consultas, melhor detecção de problemas e dificuldades relativas à sua patologia com consequentemente maior resolutividade, acesso a exames médicos altamente especializados e de alto custo não disponíveis na rede pública e/ou privada. A participação é

voluntária, as pessoas não serão remuneradas em dinheiro. Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo. Os exames e consultas, assim como qualquer atendimento não serão pagos pelo voluntário

Minhas informações pessoais serão divulgadas?

Os dados do estudo são confidenciais e apenas terão acesso a eles os pesquisadores envolvidos no estudo, o pessoal autorizado que analisará os dados, o comitê de ética que aprova a realização da pesquisa (COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO). Nenhum resultado desta pesquisa divulgará dados pessoais que possam identificá-lo(a). Os resultados desta pesquisa serão analisados e possivelmente publicados em revistas médicas, mas em momento algum seu nome será exposto ou divulgado. Toda a informação será registrada de forma anônima. Este material será arquivado de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos, e será guardado por cinco anos. Depois dos cinco anos os formulários serão destruídos (queimados). As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas nos computadores e arquivos da sala do grupo de pesquisa (epidemiologia, manifestações clínicas da infecção pelo HIV/Aids, complicações da terapia anti-retroviral e resistência viral na infecção pelo HIV/Aids), localizada no oitavo andar do HOSPITAL DAS CLÍNICAS /UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE) – Av. Prof. Moraes Rego 1235, Cidade Universitária - Recife (Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias-DIP), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Quem devo procurar em caso de dúvidas?

O Sr.(a) pode a qualquer momento tirar suas dúvidas sobre esta pesquisa, agora ou mais tarde, e para isso deverá entrar em contato com a pesquisadora Rita de Cassia Albuquerque Soares, nos telefones: **999770293, 985583919, 21263800 (as ligações podem ser a cobrar)** e e-mail: **cassiares@yahoo.com.br**.

Informamos que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde – UFPE, que toda nova pesquisa a ser feita com o material será submetida novamente para aprovação deste CEP e, quando for o caso, da CONEP (Res. CNS nº Resolução 466/12 e suas complementares).

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/
CPF/_____

abaixo assinado, concordo em participar do estudo como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Local e data _____

Assinatura do voluntário ou responsável:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

02 testemunhas (imparciais)

Nome: _____

Assinatura: _____

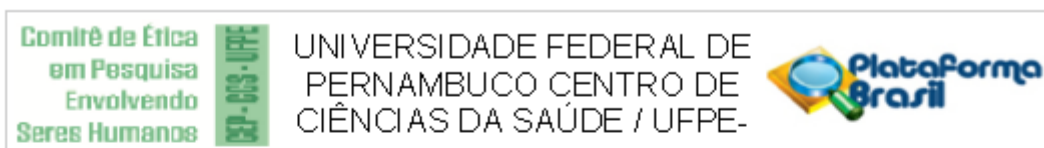
Data_____/_____/_____

Nome: _____

Assinatura: _____

Data_____/_____/_____

ANEXO D – PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COORTE PROSPECTIVA PARA AVALIAR INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À TUBULOPATIA RENAL PROXIMAL RELACIONADA AO TENOFOVIR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Pesquisador: Rita de Cassia Albuquerque Soares

Área Temática: Genética Humana;

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 57970616.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.770.059

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa apresentada na Oficina de Projetos de Teses de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - Centro de Ciências da Saúde, sob orientação da Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda, com a participação do Hospital das Clínicas da UFPE. Será um estudo epidemiológico de coorte prospectivo em pessoas que vivem com HIV/aids, tratadas e não tratadas com tenofovir, atendidos em dois hospitais de referência. Serão acompanhados desde o início do estudo por dois anos para que se possa avaliar o desenvolvimento ou não da tubulopatia renal proximal e a associação desta com fatores sócio-econômicas, hábitos de vida, comorbidades pré-existentes, infecção pelo HIV, uso de drogas nefrotóxicas e a farmacogenética do tenofovir. O tamanho da amostra estimado foi de 92 pacientes em uso de tenofovir expostos) e 92 pacientes sem o uso de tenofovir (não expostos). A amostra para a coorte foi estimada tendo como exposição principal o tempo de uso do Tenofovir, referidos no trabalho de Dauchy et al. (2011).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral - estimar a incidência e verificar a associação entre o uso de tenofovir e a condição

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepcos@ufpe.br

ANEXO E – SOLICITAÇÃO DE EXAME

 SERVIÇO DE INFECTOLOGIA HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFPE	HOSPITAL DAS CLÍNICAS SERVIÇO DE INFECTOLOGIA SOLICITAÇÃO DE EXAMES	 Hospital das Clínicas UFPE																				
1-Nome do Paciente: _____																						
2-Data de nascimento ____/____/____	3-CPF _____ - ____	4-Sexo <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30px; text-align: center;">M</td> <td style="width: 30px; text-align: center;">F</td> </tr> </table>	M	F																		
M	F																					
5-Número de identificação da pesquisa <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											6- Número do prontuário. <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											
7- Nome da mãe _____																						
Exames																						
No Sangue																						
1- Na (Na) 2- K (K) 3-Ácido úrico (AC) 4-Creatinina (C) 5-Cloro (CL) 6-Colesterol total e frações (CTF) 7- Triglicerídeos (TRI) 8-Fósforo (P)	9-Glicemia(G) 10-HBS-Ag (HBSAg) 11- Anti-HBC IgG (CORE) 12- Anti-HCV (HCV) 13-Hemoglobina glicada (HBG) 14-Ureia (U) 15-VDRL (VDRL)																					
Na urina recente																						
16-Ácido Úrico (ACU) 17- Microalbuminúria (MALB) 18-Creatinina (CU) 19-Fósforo (PU)	20- Glicosúria (GU) 21-Proteínas totais (PTU) 22-RAC 23- Sumário-EAS																					
20-Médico solicitante: _____ CRM: _____																						
22-Data: ____/____/____																						

ANEXO F - ORIENTAÇÃO SOBRE A COLETA DOS EXAMES

ORIENTAÇÃO SOBRE A COLETA DOS EXAMES

Data:

Lugar:

Hora:

AS COLETAS DE URINA E DE SANGUE SERÃO REALIZADAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

ESVAZIAR A BEXIGA AO ACORDAR

EM CASA FAZER HIGIENE E ASSEIO

HOMENS - lavar as mãos e o pênis, retraindo o prepúcio (pele), enxugar e secar com a toalha limpa.

MULHERES - lavar as mãos, afastar os grandes lábios, lavar região genital e anal, secar de frente para trás, com toalha limpa.

IMPORTANTE NÃO ESTAR NO PERÍODO MENSTRUAL E NÃO ESTAR USANDO POMADAS E CREMES VAGINAIS.

PARA COLETA DE SANGUE: JEJUM OBRIGATÓRIO DE 12 HORAS.