

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HIV E HEPATITES VIRAIS**

ONOFRE DE OLIVEIRA BARROS JÚNIOR

**DISFUNÇÃO TUBULAR RENAL EM PACIENTES
RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM INFECÇÃO PELO HIV SEM USO DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE EFICAZ.**

Rio de Janeiro-RJ
2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HIV E HEPATITES VIRAIS**

ONOFRE DE OLIVEIRA BARROS JÚNIOR

Sob Orientação do Professor
Luiz Paulo José Marques

e Co-orientação do Professor
Carlos Perez Gomes

**DISFUNÇÃO TUBULAR RENAL EM PACIENTES
RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM INFECÇÃO PELO HIV SEM USO DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE EFICAZ.**

Dissertação de mestrado submetida
ao Programa de Pós-graduação em
HIV e Hepatites Virais da
Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro como parte dos
requisitos necessários à obtenção do
Grau de Mestre

Rio de Janeiro-RJ
2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Tarsitano, Bruna Caroline

Disfunção tubular renal em pacientes recém-diagnosticados com infecção pelo hiv sem uso de terapia antirretroviral altamente eficaz.

Onofre de Oliveira Barros Júnior. –2017.

x, 86

Orientadores: Luiz Paulo José Marques, Carlos Perez Gomes.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Referências Bibliográficas: . .

1. Capacidade de concentração urinária, acidose tubular renal, HIV, HAART, nefropatia associada ao HIV. – Tese. I. Barros Júnior, Onofre de Oliveira. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. III. Título.

**DISFUNÇÃO TUBULAR RENAL EM PACIENTES
RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM INFECÇÃO PELO HIV SEM USO DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE EFICAZ.**

ONOFRE DE OLIVEIRA BARROS JÚNIOR

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Perez Gomes

Co-orientador:

Prof. Dr. Luiz Paulo José Marques

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação HIV E Hepatites Virais da escola de medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada por:

Luiz Paulo José Marques – UNIRIO/RJ
Presidente, Prof. Dr.

Max Kopti Fakoury – UNIRIO/RJ
Prof. Dr.

Ana Maria Ribeiro dos Santos – UFF/RJ
Prof. Dr.

Rio de Janeiro-RJ
2017

AGRADECIMENTOS

A Deus porque dEle por Ele e para Ele são todas as coisas.

À minha esposa pelo apoio incondicional e paciência durante minha jornada profissional. A minha mãe por ser meu maior exemplo e tutoria e minhas irmãs por tanto apoio, tantas vezes.

À Bruna Tarsitano pela amizade e parceria fundamentais ao projeto em muitos momentos.

Ao Prof Dr Carlos Perez Gomes, pelo auxílio imensurável em todas as etapas. Estar com ele na realização do projeto trouxe para mim oportunidade de crescimento num melhor nível de raciocínio crítico. Vê-lo trabalhar e ensinar é uma chance singular de aprendizado.

Ao Prof Dr Luiz Paulo José Marques, que além do auxílio nesta etapa, modelou o raciocínio nefrológico que tenho, dividindo com generosidade sua sabedoria e experiência. Admiração e agradecimentos que se estendem desde a especialização até esta nova etapa.

A todos os professores da pós-graduação em infecção HIV/AIDS pelo aprendizado.

Ao Laboratório de Fisiopatologia Renal no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho pelo excelente profissionalismo, auxílio e apoio e ao Hospital Universitário Gaffrè e Guinle, que mais uma vez foi local para aprimoramento de minha formação

Aos médicos do ambulatório de infectologia, em especial Dr^a Ivete, pelo auxílio e apoio

Aos pacientes, pela confiança e por terem aceitado participar desse projeto

RESUMO

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação HIV E Hepatites Virais da escola de medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Introdução: Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em todo o mundo. Entre as muitas faces da doença, os rins podem ser acometidos de diversas formas. O espectro atual reconhecido inclui formas clássicas de nefropatia associada ao HIV e outras glomerulopatias por imunocomplexos. No entanto, são raros estudos demonstrando acometimento renal tubular por lesão direta do vírus, especialmente em pacientes sem uso de terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART). **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo foi avaliar a função renal tubular em pacientes assintomáticos e recém-diagnosticados por infecção do HIV ainda sem uso de HAART, afastando possíveis efeitos nefrotóxicos das drogas. **Materiais e Métodos:** Realizamos testes funcionais de concentração após restrição hídrica de 12h e acidificação urinária pré e pós uso de furosemida e fludrocortisona, comparando grupo HIV versus grupo controle sem HIV através dos seguintes métodos: Curva de pH (pHu), pCO₂ e bicarbonato urinário (gasometria), osmolalidade urinária efetiva (Osmu) (ponto de congelamento), amônio urinário (espectrofotometria) e acidez titulável (AT) (NaOH), além de avaliação de pH (pHu EAS) e densidade urinária (Du EAS) em fita reagente de EAS (Uriquest®). Em todos os pacientes aferimos linfócitos CD4, carga viral e taxa de filtração glomerular (TFG) pela fórmula de CKD-EPI. **Resultados:** Ao final do estudo, 22 pacientes assintomáticos (86% homens, 29,1±7,8 anos, 205.643±575.929 cópias/ml, 523±299 céls.CD4/mm³, TFG 135,5±19,7 ml/min/1,73m²) foram avaliados. No grupo controle (n=10), nenhum indivíduo apresentou acidose tubular proximal (ATR_p), acidose tubular distal (ATR_d) ou redução da capacidade de concentração urinária (OSMu<600mOsm/KgH₂O). No grupo HIV, não houve diagnóstico de ATR_p, porém 22,8% não atingiram pHu inferior a 5,30 após teste de acidificação, sendo diagnosticados com ATR_d. Neste subgrupo ATR_d (n=5), não houve elevação significativa de amônio (p=0,536) nem de AT (p=0,718). No subgrupo sem ATR_d (n=17), houve elevação significativa de amônio (p=0,022) e de AT (p=0,013). A medida do pHu EAS teve alta correlação com pHu no subgrupo com ATR_d (r=0,95; p=0,013). No grupo HIV, 36,4% (n=08) apresentaram redução da capacidade de concentração urinária. A medida da Du EAS teve boa correlação com OSMu no subgrupo sem ATR_d (r=0,59; p=0,013). **Conclusão:** Este é o primeiro trabalho que descreve distúrbios tubulares de acidificação e concentração urinárias em pacientes HIV assintomáticos ainda sem uso de HAART. Sugerimos que medidas simples como pH e densidade urinária por fita reagente sejam utilizados para diagnóstico precoce de acometimento da função renal tubular nesta população.

Palavras-chaves: Capacidade de concentração urinária, acidose tubular renal, HIV, HAART, nefropatia associada ao HIV.

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação HIV E Hepatites Virais da escola de medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization, more than 40 million people are infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) worldwide. Among the many faces of the disease, the kidneys can be affected in several ways. The current recognized spectrum includes classic forms of HIV-associated nephropathy and other immune complex glomerulopathies. However, there are few studies demonstrating tubular renal involvement due to direct virus injury, especially in patients without highly active antiretroviral therapy (HAART). **Objectives:** The main objective of this study was to evaluate tubular renal function in asymptomatic and newly diagnostic patients with HIV without HAART, avoiding possible nephrotoxic effects of the drugs. **Materials and Methods:** We performed functional tests of urinary concentration after 12h water restriction and urinary acidification tests before and after use of furosemide and fludrocortisone, comparing HIV group versus control group without HIV through the following methods: pH (upH), pCO₂ and urinary bicarbonate (urine gas), urinary osmolality (uOSM) (freezing point), ammonium (spectrophotometry) and titratable acidity (TA) (NaOH), and also pH and urine specific gravity (U-SG) by dipstick (Uriquest®). In all patients we measured CD4 lymphocytes, viral load and glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI formula. **Results:** At the end of the study, 22 asymptomatic patients (86% men, 29.1±7.8 years, 205.643±575.929 copies/ml, 523±299 cells CD4/mm³, GFR 135.5±19.7 ml/min/1.73m²) were evaluated. In the control group (n=10), no individual presented proximal renal tubular acidosis (pRTA), distal tubular acidosis (dRTA), or decreased urinary concentration (uOSM<600mOsm/kgH₂O). In the HIV group, there was no diagnosis of pRTA, but 22.8% did not reach pHu below 5.30 after acidification test, being diagnosed with dRTA. In the subgroup dRTA (n=5), there was no significant elevation of ammonium (p=0.536) or TA (p=0.718). In the subgroup without dRTA (n=17), there was a significant elevation of ammonium (p=0.022) and TA (p=0.013). The pH (dipstick) measurement had high correlation with pHu in the subgroup with dRTA (r=0.95;p=0.013). In the HIV group, 36.4% (n=8) presented decreased urinary concentration capacity. U-SG measurement had good correlation with uOSM in the subgroup without dRTA (r=0.59;p=0.013). **Conclusion:** This is the first paper describing tubular disorders of urinary acidification and concentration in asymptomatic HIV patients still not using HAART. We suggest that simple measures such as pH and urine specific gravity by dipstick should be used for early diagnosis of renal tubular dysfunction in this population.

Key words: Urinary concentration ability, renal tubular acidosis, HIV, HAART, HIV-associated nephropathy.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01: Estrutura do retrovírus e sua ligação no linfócito.....	20
FIGURA 02: Esquema das células principal e intercalada tipo A no ducto coletor...	30
FIGURA 03: Esquema de diluição (néfron superior) e concentração (néfron inferior) urinarias ao longo do néfron intermediário e distal.....	37
FIGURA 04: Osmômetro.....	43
FIGURA 05: Aparelho de gasometria arterial e urinária.....	44
FIGURA 06: Espectrofotômetro.....	45
FIGURA 07: Bureta com NaOH 0,1% (viragem colorimétrica)	46
FIGURA 08: Protocolo de acidificação urinária.....	46
FIGURA 09: Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo	48

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Curva de pH urinário (gasometria urinária) pós-teste de acidificação no grupo controle	50
GRÁFICO 02: Amonio urinário basal e após 4h do teste de acidificação urinária no grupo controle.....	51
GRÁFICO 03: Acidez titulável basal e após 4h do teste de acidificação urinária no grupo controle	52
GRÁFICO 04: Curva de pH urinário (gasometria urinária) pós-teste de acidificação no grupo de pacientes HIV sem ATRd	53
GRÁFICO 05: Amonio urinário basal e após 4h do teste de acidificação urinária no grupo de pacientes HIV sem ATRd.....	54
GRÁFICO 06: Acidez titulável basal e após 4h do teste de acidificação urinária no grupo de pacientes HIV sem ATRd	55
GRÁFICO 07: Curva de pH urinário (gasometria urinária) pós-teste de acidificação no grupo de pacientes HIV com ATRd	56
GRÁFICO 08: Amonio urinário basal e após 4h do teste de acidificação urinária no grupo de pacientes HIV com ATRd.....	57
GRÁFICO 09: Acidez titulável basal e após 4h do teste de acidificação urinária no grupo de pacientes HIV com ATRd	58
GRÁFICO 10: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre pH urinário (gasometria urinária) e pH ao EAS (colorimetria) no grupo de pacientes HIV sem ATRd	60
GRÁFICO 11: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre pH urinário (gasometria urinária) e pH ao EAS (colorimetria) no grupo de pacientes HIV com ATRd.....	61
GRÁFICO 12: Osmolalidade urinária pós-TRH entre os grupos controle, pacientes HIV sem ATRd e pacientes HIV com ATRd.....	63
GRÁFICO 13: Densidade urinária ao EAS pós-TRH entre os grupos de pacientes HIV sem ATRd (Densidade EAS) e pacientes HIV com ATRd (Densidade EAS ATR)	64

GRÁFICO 14: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre osmolalidade urinaria pós-TRH e densidade urinaria ao EAS pós-TRH no grupo de pacientes HIV sem ATRd.....66

GRÁFICO 15: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre osmolalidade urinaria pós-TRH e densidade urinaria ao EAS pós-TRH no grupo de pacientes HIV com ATRd.....67

LISTA DE TABELAS

TABELA 01. Diagnóstico diferencial das Acidoses tubulares renais.	32
TABELA 02: Valores de referência utilizados:	47
TABELA 03: Tabela de prevalência de ATR distal entre os grupos controle e HIV positivo:	59
TABELA 04: Tabela de prevalência de diminuição da capacidade de concentração urinaria entre os grupos controle e HIV positivo:	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC II	Anidrase carbônica tipo II
AC IV	Anidrase carbônica tipo IV
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AT	Acidez titulável
AT 0h	Acidez titulável na hora "zero" (inicial)
AT 4h	Acidez titulável após a 4ª hora do teste (final)
ATR	Acidose tubular renal
dRTA	Distal renal tubular acidosis
Cr	Creatinina
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
EA	Excreção renal de ácido diária
EAS	Elementos anormais e sedimentoscopia
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FE	Fração de excreção
HAART	Terapia Antiretroviral de Alta Eficiência
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIVAN	Nefropatia pelo HIV
HIVICK	Nefropatia pelo HIV por imunocomplexos
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga
HUGG	Hospital Universitário Gaffree Guinle
IMC	Índice de massa corpórea
NH ₃	Amônia
NH ₄ ⁺	Íon amônio
NH ₄ 0h	Íon amônio na hora "zero" (inicial)
NH ₄ 4h	Íon amônio após a 4ª hora do teste (final)
NH ₄ Cl	Cloreto de amônio
Osm	Osmolalidade
OSMu	Osmolalidade urinária efetiva
OSMs	Osmolalidade sérica
pHu	pH urinário
pH 0h	pH urinário na hora "zero" (inicial)
pH 1h	pH urinário após a 1ª hora do teste
pH 2h	pH urinário após a 2ª hora do teste
pH 3h	pH urinário após a 3ª hora do teste
pH 4h	pH urinário após a 4ª hora do teste (final)
Plaq	Plaquetas
TRH	Teste de restrição hídrica

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE GRÁFICOS	11
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	14
SUMÁRIO	15
1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 HISTÓRIA do HIV/AIDS.....	18
2.2 PATOGENIA gera HIV/AIDS.....	19
2.3 NEFROPATIA PELO HIV.....	21
2.4 ACIDIFICAÇÃO URINARIA E ACIDOSE TUBULAR RENAL.....	24
2.5 CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO URINARIA.....	35
3 OBJETIVOS	39
3.1 GERAL.....	39
3.2 ESPECÍFICOS.....	39
4 MÉTODOS	40
4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	40
4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	41
4.3 MÉTODOS.....	42
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
5 RESULTADOS	48
6 DISCUSSÃO	68
7 CONCLUSÕES	72
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	72
REFERÊNCIAS	75
ANEXOS	82
ANEXO 1- Carta de aprovação do CEP.....	83
ANEXO 2- Apresentação no congresso internacional de nefrologia 2017	
ANEXO 3- Termo de consentimento livre esclarecido.....	84
ANEXO 4- Produção - Algoritmo proposto para abordagem de triagem de pacientes recém-diagnosticados com infecção pelo HIV sem uso de HAART.....	86

1- INTRODUÇÃO

Segundo a World Health Organization (WHO, 2014), mais de 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em todo o mundo.

O HIV ataca o tecido linfóide, gerando depleção de células T em todas as fases da doença, preferencialmente CD4 e CD8 (Brenchley *et al*, 2004; Mehandru *et al*, 2004). Um estudo publicado em 1996 por Mellors e colaboradores sugere que o melhor preditor de progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida estaria relacionado diretamente à carga viral plasmática, mesmo com o número de células T CD4 normal. Os eventos imunológicos e virológicos durante a infecção aguda e precoce do HIV também teriam papel crucial na determinação da rapidez da progressão clínica e no prognóstico de indivíduos infectados (Mellors *et al*, 1996).

Felizmente, através do esquema Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), introduzido em 1996, foi possível observar grande impacto na evolução natural da doença, com diminuição importante na mortalidade, além do abrandamento da progressão e conseqüente menor morbidade (Harling *et al*, 2005). Entretanto, estes pacientes passaram a apresentar diversas complicações de doenças crônicas associadas ou não ao HIV, além de experimentar efeitos colaterais relacionados ao próprio tratamento (BALOW *et al*, 2005).

Entre as muitas faces da doença, os rins podem ser acometidos de diversas formas. No final da década de 80 uma nefropatia específica relacionada à infecção pelo HIV já havia sido descrita entre os primeiros casos de AIDS por Rao e cols (1989). O espectro atual reconhecido de doenças renais inclui formas clássicas de Nefropatia associada ao HIV (HIVAN), como a glomeruloesclerose segmentar e focal causando síndrome nefrótica, outras glomerulopatias por complexos imunes (HIVICK) e a microangiopatia trombótica, mais frequentes em indivíduos não-afrodescendentes, além de hipertensão arterial em alguns pacientes (Wyatt *et al*, 2008).

No entanto, são raros estudos demonstrando acometimento renal tubular por lesão direta do vírus, especialmente em pacientes sem uso de HAART. Alguns

antirretrovirais são sabidamente tóxicos para os túbulos renais e conseqüentemente trabalhos em populações HIV já em uso de HAART são focados nos efeitos nefrotóxicos das drogas, não podendo concluir sobre efeitos diretos do vírus na função renal tubular (Kalyesubula *et al*, 2011)

Sendo assim, o objetivo principal deste estudo foi promover uma avaliação funcional tubular em pacientes assintomáticos e recém-diagnosticados por infecção do HIV ainda sem uso de HAART, afastando assim efeitos nefrotóxicos das drogas. Esta investigação priorizou o diagnóstico de possíveis distúrbios de concentração e acidificação urinárias (como acidose tubular renal (ATR) e seus vários subtipos) através de testes funcionais, comparando o grupo HIV versus grupo controle sem HIV.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História do HIV/AIDS

Acredita-se que o HIV se originou em Kinshasa, na República Democrática do Congo, em torno de 1920, quando o HIV circulava entre espécies de chimpanzés e humanos. Até a década de 1970, não havia dados sólidos de quantas pessoas foram infectadas pelo HIV ou desenvolveram AIDS, tanto pelo desconhecimento do próprio vírus quanto por possíveis transmissões não acompanhadas de sinais ou sintomas visíveis (Mann *et al*, 1989).

Enquanto casos esporádicos de AIDS foram documentados antes de 1970, os dados disponíveis sugerem que a atual epidemia começou do meio para o final da década de 1970. Em 1980, o HIV já havia se espalhado para cinco continentes (América do Norte, América do Sul, Europa, África e Austrália).

Na França, em 1983, a equipe do Instituto Pasteur isolou e caracterizou um retrovírus como causador da AIDS. Perante esta descoberta foi possível validar a transmissão viral da AIDS (Barre-Sinoussi *et al*, 1983). Nesta mesma época houve acometimento de profissionais da saúde, crianças e pessoas do gênero feminino, aumentando a atenção para a transmissão da doença.

No Brasil, os primeiros casos de AIDS confirmados foram em 1982, no estado de São Paulo, e, desde o início da década de 1980 até hoje, aproximadamente 600 mil brasileiros foram diagnosticados com o vírus da AIDS (Ministério da Saúde, 2006).

Em 1986, foi aprovada pelo órgão norte-americano de controle sobre produtos farmacêuticos *Food and Drug Administration* (FDA) a primeira droga antirretroviral, a zidovudina (AZT), que reduzia a carga viral e a mortalidade geral de pacientes infectados pelo HIV. Nesse mesmo ano, no Brasil, foi criado pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e AIDS. No final da década de 80, a Organização das Nações Unidas (ONU) instituiu o dia primeiro de dezembro como dia Mundial de Luta contra a AIDS. Já a década de 90 foi marcada por grandes avanços no tratamento no Brasil, quando a

notificação da AIDS no Sistema Nacional de Notificação de Doenças passou a ser obrigatória, e começou a haver a distribuição gratuita do AZT, além de uso de drogas combinadas.

A distribuição dos medicamentos antirretrovirais permitiu a redução em cerca de 50% da mortalidade por **AIDS** no Brasil, e aumentou em 80% a resolução de doenças oportunistas, o que demonstra um grande ganho na qualidade de vida dos indivíduos que convivem com HIV/AIDS. (PINTO *et al.*, 2007).

Desde 2006 estimula-se o início de HAART de maneira precoce, mesmo com linfócitos T CD4 em níveis mais elevados (El-Sadr *et al*, 2006). Nos últimos anos o tratamento tem sido indicado em pacientes recém-diagnosticados, mesmo com carga viral baixa ou alta contagem de linfócitos CD4. Isso se refere a medidas mundiais de controle de transmissão, também indicadas no Brasil. (Ministério da Saúde, 2013)

2.2 Patogenia geral do HIV/AIDS

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae* (**FIGURA 01**). Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que necessitam, para multiplicar-se, de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode, então, integrar-se ao genoma do hospedeiro (Linhares e Gewandsznajder, 2010).

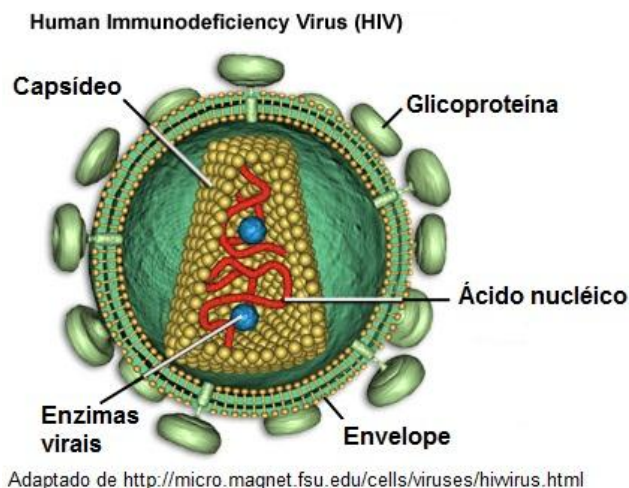


Figura 01 - Estrutura do retrovírus e sua ligação no linfócito (Fonte: Molecular Expressions - Flórida University)

Posteriormente a esta penetração do vírus no organismo do hospedeiro, ocorre o reconhecimento do mesmo pelo sistema imunológico, que imediatamente responde com a produção de anticorpos, porém as frequentes mutações que este vírus sofre limitam a efetividade desta resposta humoral ao longo do tempo. As constantes mutações alteram ainda a capacidade que o HIV tem de resistir aos antirretrovirais e impossibilita a produção de uma vacina efetiva baseada apenas na produção de anticorpos. (Belda Junior, *et al* 2009).

O HIV é bastante lábil no meio externo, sendo inativado por uma variedade de agentes físicos e químicos.

As principais formas de transmissão do HIV são:

- sexual;
- sangüínea (hemotransusão e usuários de drogas);
- vertical (gestação, parto ou por aleitamento).

Além dessas formas mais freqüentes, também pode ocorrer a transmissão ocupacional, ocasionada por acidente de trabalho em profissionais da área da saúde que sofrem ferimentos com instrumentos perfuro cortantes contaminados com sangue de pacientes infectados pelo HIV, sendo um risco aproximado de 0,3% (Cardo *et al*, 1997; Pokhrath *et al*, 2001).

O HIV tem a capacidade de infectar linfócitos através do receptor CD4. Assim a contagem de células T CD4+ em sangue periférico tem implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV, pois é uma medida direta da imunocompetência celular, sendo útil no acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV (Mellors *et al*,1996; Grinspoon *et al* 2005).

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: infecção aguda; fase assintomática, também conhecida como latência clínica; fase sintomática inicial ou precoce e AIDS. A infecção aguda, também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. Seu diagnóstico é pouco realizado, devido ao baixo índice de suspeição, sendo, em sua maioria, retrospectivo. O tempo aproximado entre a exposição e os sintomas é de cinco a 30 dias. É importante ressaltar que na fase inicial de infecção pelo HIV, também conhecida como fase assintomática, e até mesmo na fase sintomática inicial, as manifestações clínicas são mínimas ou mesmo inexistentes, favorecendo a transmissão na comunidade (Ministério da Saúde, 2013).

2.3 Nefropatia pelo HIV

A fisiopatologia da HIVAN ainda é obscura em muitos pontos. São sugeridas hipóteses importantes, tais como a própria invasão de células renais pelo HIV, a doença por imunocomplexos (Green *et al*, 1992), ou por alterações da hemodinâmica renal (Langs *et al*, 1990).

Bruggeman e cols (2000) demonstraram em modelos *in vitro* e *in vivo* evidências claras de que a expressão local do gene do HIV no rim era necessária para o desenvolvimento de HIVAN. Embora a HIVAN possa resultar da expressão de genes virais em podócitos, outros estudos demonstraram que células tubulares

infectadas com HIV também podem desempenhar um papel crucial na patogênese da doença (Ross *et al*, 2006).

Como descreveram D'Agati e cols (1997), o termo nefropatia associada ao HIV é classicamente utilizado para a forma histopatológica típica da doença glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e com mesangiopatias potencialmente relacionadas (como hiperplasia mesangial difusa e doença de lesão mínima). Análises de necropsias de pacientes com HIVAN mostram como características macroscópicas o aumento e edemaciação do órgão. Ao exame histopatológico, são comuns as anormalidades clássicas da GESF em glomérulos, podendo haver ainda uma forma colapsante de GESF com acentuada hipertrofia e hiperplasia de células epiteliais viscerais, formando assim uma coroa sobre os tufo colapsados (D'Agatti *et al*, 1994). Também é frequente o achado de lesão túbulo-intersticial avançada, com atrofia tubular e fibrose em grau desproporcional à lesão glomerular nas avaliações de D'Agati e cols (1994).

Babut e cols (1989) relataram risco aumentado de HIVAN em afro-americanos e sul-africanos. Notadamente estes indivíduos infectados pelo HIV com polimorfismos de genes de apolipoproteína L1 (APOL1) no cromossoma 22 teriam aumento de 50% de desenvolver a forma HIVAN. Tais dados auxiliaram de forma importante na compreensão da epidemiologia da HIVAN e seu padrão de distribuição.

A progressão para insuficiência renal era comumente rápida, levando de semanas a meses, com média de 11 semanas (D'Agatti *et al*, 1994). Crianças frequentemente apresentavam evolução mais lenta que os adultos e a sobrevida era direcionada pela evolução da doença de base, sendo normalmente independente do comprometimento renal (Carbone *et al*, 1989). Um estudo mais recente realizado na França por Lescure e cols (2012) demonstrou prevalência de HIVAN de 29,5% em 88 pacientes com contagem de células CD4 de 217 células/mm³ no momento da biópsia, onde 26,1% tinham GESF não-colapsante e 22,7% GESF colapsante.

A incidência de HIVAN e a progressão para a diálise continuaram a aumentar até o início do uso da HAART em meados da década de 1990. O uso generalizado de HAART reduziu a incidência de doença renal terminal atribuída à

HIVAN, com estabilização de cerca de 800-900 casos por ano nos Estados Unidos (Mallipattu *et al*, 2012).

A HIVICK também é outro tipo de lesão glomerular que ocorre nos pacientes portadores de HIV. A HIVICK é classicamente relacionada às lesões características de nefrite lúpica nestes pacientes, sem evidência sorológica de lúpus eritematoso sistêmico (Booth *et al*, 2016), porém outras formas de glomerulopatias também são classificadas neste grupo, tais como Nefropatia da IgA entre outras. Em biópsias renais de pacientes sem afrodescendência infectados pelo HIV, HIVICK já é mais prevalente do que HIVAN (Agnes *et al*, 2016). Pacientes com HIVICK têm diferentes manifestações renais, dependendo da localização e extensão dos depósitos glomerulares. As lesões de depósito podem diminuir ou mesmo desaparecer em pacientes com baixas cargas virais sendo tratados com HAART (Agnes *et al*, 2016).

Com a diminuição expressiva dos casos de glomerulopatias secundárias ao HIV em pacientes em uso de HAART, atualmente as lesões tubulointersticiais relacionadas à nefrotoxicidade de algumas drogas têm sido mais descritas, tais como injúria renal aguda, lesão tubular proximal e/ou distal, e mesmo progressão para doença renal crônica (Siqueira-Batista *et al*, 2016). O fumarato de tenofovir (TDF), por exemplo, droga atualmente de esquema de primeira linha contra o HIV, possui nefrotoxicidade tubular proximal bem estabelecida, inclusive podendo causar síndrome de Fanconi (COOPER *et al*. 2010) e mesmo toxicidade em nefron distal (Cunha *et al* 2017). Outros antirretrovirais, como abacavir, indinavir, inibidores de protease, etc. também possuem diferentes mecanismos de nefrotoxicidade (Ministério da Saúde, 2008).

2.4 Acidificação urinária e acidose tubular renal

O metabolismo de lipídios, carboidratos e aminoácidos é responsável pela produção diária de ácidos voláteis e não voláteis, que precisam ser excretados a fim

de se manter a homeostase ácido-básica. Gorduras e carboidratos, quando metabolizados, originam H_2O e CO_2 , sendo esse último o principal ácido volátil do organismo, eliminado por difusão através dos pulmões durante a respiração. Já o metabolismo dos aminoácidos e de outras substâncias ácidas presentes na dieta, sobretudo de proteínas, ou provenientes da produção endógena de ácidos, gera uma carga diária em torno de 1mEq/kg/dia de ácidos não passíveis de difusão pulmonar, por isso denominados ácidos não voláteis ou fixos, sendo sua eliminação realizada pelos rins através da urina (KARET, 2011). Antes de serem excretados, esses ácidos fixos são tamponados pelo bicarbonato (HCO_3^-), por proteínas plasmáticas, hemoglobina e pelos ossos.

O controle renal da homeostase acidobásica ocorre através de dois mecanismos principais: regeneração tubular do HCO_3^- filtrado livremente pelos glomérulos, principalmente no néfron proximal, e secreção tubular de íons hidrogênio (H^+), principalmente no néfron distal. A secreção tubular de H^+ permite que o organismo regenere o HCO_3^- filtrado e recupere aquele que foi gasto no tamponamento plasmático de ácidos não voláteis. Através dessa regulação, o pH da urina pode variar de forma fisiológica de 4,5 até valores em torno de 8,0 (KARET, 2011).

O HCO_3^- é livremente filtrado pelos glomérulos e precisa ser reabsorvido ao longo do néfron. Em torno de 80% da reabsorção do HCO_3^- ocorre no túbulo proximal, a qual depende da secreção de H^+ e não do transporte direto de bicarbonato através da membrana apical da célula tubular (SORIANO, 2002). A secreção de H^+ no túbulo proximal ocorre principalmente através do trocador Na^+/H^+ (proteína NHE-3) localizado na membrana apical por transporte ativo secundário, ou seja, impulsionado por um gradiente eletroquímico gerado pela bomba Na^+-K^+ -ATPase basolateral que favorece a passagem de H^+ do meio intracelular da célula epitelial para a luz tubular, em troca do transporte de Na^+ da luz tubular para o meio intracelular. O trocador NHE-3 é responsável pela maior parte da secreção de H^+ no túbulo proximal, sendo a restante (cerca de 25% do total) mediada pela H^+ -ATPase localizada na membrana apical, através de transporte ativo primário. Os íons H^+ secretados reagem com os HCO_3^- filtrados formando H_2CO_3 , o qual é desidratado

pela anidrase carbônica tipo IV (AC IV) presente na borda em escova da célula proximal, formando CO_2 e H_2O . O CO_2 se difunde para o meio intracelular onde é reidratado pela ação da anidrase carbônica tipo II (AC II) formando H_2CO_3 intracelular que se dissocia em H^+ e HCO_3^- . Esse íon H^+ é secretado pelos mecanismos já descritos enquanto o HCO_3^- sai da célula tubular retornando à circulação através de um cotransportador basolateral $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ (NBC-1). Dessa forma, existe uma regeneração de bicarbonato no néfron proximal e não uma reabsorção propriamente dita. A regeneração de HCO_3^- é estimulada por acidose sistêmica, depleção de cloreto, Angiotensina II, catecolaminas e glicocorticóides (MADOX, 1987). Em contrapartida, a reabsorção diminui quando existe aumento do volume extracelular, hiperventilação pulmonar crônica e pelo efeito do paratormônio (PTHrP). A alça de Henle é responsável pela reabsorção de cerca de 15% do bicarbonato filtrado, restando 5% que serão reabsorvidos no ducto coletor, através de combinação com íons H^+ secretados, formando CO_2 e H_2O na luz tubular. O CO_2 por sua vez se difunde para o interior da célula, dando origem ao HCO_3^- que irá para a corrente sanguínea através da membrana basolateral (RIELLA, 2010).

No néfron distal, existe menor aporte de bicarbonato filtrado (cerca de 5%) em virtude da grande reabsorção tubular proximal, de modo que nesse segmento a regeneração de bicarbonato ocorre principalmente por dois mecanismos, que correspondem à titulação de ânions tampões, com destaque para o fosfato (tampão urinário mais abundante), e formação do amônio (NH_4^+), que dependem da secreção de íons hidrogênio. O principal mecanismo de excreção de H^+ no néfron distal se dá através de $\text{H}^+\text{-ATPases}$ presentes na membrana apical das células dos túbulos contornados distais e coletores, ou seja, trata-se de um transporte ativo primário. Esse mesmo transporte também ocorre nas células intercaladas do tipo alfa dos ductos coletores, principais responsáveis pela acidificação urinária (Hamn e Hering-Smith, 1993). Nesse segmento do néfron, o transporte de H^+ ocorre contra um gradiente eletroquímico, através de transporte ativo independente de Na^+ . O H^+ secretado tem origem na dissociação do H_2CO_3 , que por sua vez foi formado pela ação da anidrase carbônica tipo II. Essa dissociação também dá origem a HCO_3^- , que retorna à circulação através do trocador $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ basolateral (AE-1). Também no túbulo distal existem $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ que secretam H^+ , sendo possível que

participem dos mecanismos de acidificação urinária (SORIANO, 2002).

Os principais ácidos não voláteis (ou fixos) gerados pelo metabolismo de uma dieta normal são o ácido fosfórico, proveniente do metabolismo dos fosfolípidios, ácido sulfúrico, a partir de aminoácidos como enxofre, e ácido clorídrico, que vem de aminoácidos catiônicos. A maior parte desse ácido não volátil é tamponada na corrente sanguínea pelo HCO_3^- extracelular. O ácido fosfórico, por exemplo, combina-se no plasma com bicarbonato (tampão) e sódio, numa reação que dá origem a CO_2 , que se difunde pelos pulmões, água e um sal neutro, o fosfato de sódio. Os sais neutros produzidos ainda no plasma são filtrados nos glomérulos, porém não podem ser excretados junto com a urina sem um mecanismo compensatório, já que esta perda resultaria em deficiência do bicarbonato de sódio que participou da reação tampão descrita anteriormente. Nesse ponto, torna-se fundamental a excreção de acidez titulável (AT), permitindo a regeneração do bicarbonato (RIELLA, 2010).

Acidez titulável corresponde à quantidade de H^+ que foi secretado pelas células do túbulo distal e ducto coletor e ligou-se aos sais neutros filtrados pelo glomérulo, dando origem a sais ácidos na urina. O H^+ secretado é gerado indiretamente pela ação da anidrase carbônica tipo II (AC II), que catalisa a reação entre o CO_2 intracelular e a água (H_2O), formando H_2CO_3 , que se dissocia em H^+ e HCO_3^- . O HCO_3^- retorna à corrente sanguínea através do contra-transportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE-1) na membrana basolateral das células intercaladas tipo α do ducto coletor. Ou seja, para cada H^+ produzido e secretado, um novo bicarbonato é formado e regenerado, compensando o HCO_3^- que foi gasto na formação dos sais neutros ainda no plasma. Para calcular a acidez titulável, basta adicionar à urina coletada uma substância alcalina (base forte, como o NaOH) até que o pH da mesma se iguale ao do plasma, em torno de 7,35-7,45, ocorrendo viragem colorimétrica da solução preparada com urina fresca e fenolftaleína (HENDERSON e PALMER, 1914). A quantidade dessa substância adicionada, medida em mililitros, equivale à quantidade de H^+ que foi secretado pelos túbulos e se ligou aos tampões filtrados.

A excreção de acidez titulável não é o único instrumento de que o organismo dispõe para excretar ácido. Outro mecanismo de extrema importância corresponde à excreção de amônio (NH_4^+). Ambos permitem excreção ácida sem acidez urinária

excessiva, sendo apenas 1% dos H^+ secretados eliminados na forma livre.

A **amônia (NH_3)** é produzida principalmente no túbulo contornado proximal a partir do metabolismo do aminoácido glutamina com atuação da enzima glutaminase I (UNWIN e CAPASSO, 2001). Os produtos finais dessa cadeia de reações são dois íons NH_4^+ e dois HCO_3^- . Os íons NH_4^+ são secretados para a luz tubular pelo trocador Na^+/H^+ , ocupando o lugar do H^+ . Já o HCO_3^- produzido é transportado para a corrente sanguínea através do transporte eletrogênico $Na^+/3HCO_3^-$ e pelo trocador Cl^-/HCO_3^- , sendo o primeiro responsável pela maior parte do transporte de bicarbonato. Uma parte do NH_4^+ secretado pelas células do túbulo proximal é reabsorvida ativamente na porção espessa ascendente da alça de Henle, substituindo o K^+ do cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ localizado na membrana apical, deslocando-se para a medula renal, que passa a apresentar uma alta concentração de amônia (SORIANO, 2002). Ocorre reciclagem de uma parcela da amônia reabsorvida, que atravessa o epitélio da porção fina descendente da alça descendente, retornando à luz da mesma, sendo produzido um mecanismo de contracorrente capaz de multiplicar a concentração de amônia na medula. A forma NH_3 , diferente do que ocorre com o NH_4^+ , é capaz de se difundir passivamente para a luz do ducto coletor, ligando-se ao H^+ secretado pelas células intercaladas α , formando-se o NH_4^+ . Como o epitélio é impermeável ao NH_4^+ , ocorre então eliminação do NH_4^+ na forma de sais neutros, como é o caso do cloreto de amônio. É possível perceber que o metabolismo da amônia e sua excreção renal resultam tanto em regeneração de bicarbonato quanto em excreção de ácido. A dosagem do íon amônio pode ser realizada através de espectrofotometria.

Acidose tubular renal (ATR) é definida por uma incapacidade de excreção de uma carga de ácido (H^+) pelos rins ou de reabsorção do HCO_3^- filtrado, comprometendo a manutenção do equilíbrio ácido-base. Distingue-se da acidose urêmica pela presença de taxa de filtração glomerular preservada ou levemente diminuída e por se tratar de uma acidose hiperclorêmica com *Anion Gap* normal (UNWIN e CAPASSO, 2001). A classificação das acidoses tubulares renais compreende 4 tipos. A ATR tipo 1 corresponde à forma distal e é a mais prevalente, podendo ser completa (bicarbonato plasmático diminuído) ou incompleta (concentração plasmática de bicarbonato normal), essa última frequentemente acompanhada de hipopotassemia. A ATR tipo 2 corresponde à acidose proximal e

se caracteriza por comprometimento da reabsorção ou regeneração do HCO_3^- no túbulo proximal. Já a ATR tipo 3 é menos comum e apresenta características das formas distal e proximal, refletindo uma possível imaturidade tubular em crianças. A ATR tipo 4 apresenta-se com hiperpotassemia e é causada por deficiência de aldosterona ou resistência tubular a esse hormônio, ou seja, hipoaldosteronismo real ou aparente, respectivamente (UNWIN e CAPASSO, 2001).

A ATR proximal ou tipo 2 pode ocorrer de forma isolada (primária) ou associada a outros defeitos do túbulo proximal (secundária), sendo exemplos a Síndrome de Fanconi, administração de drogas ou toxinas e decorrente de doenças sistêmicas. As formas hereditárias ou primárias manifestam-se na infância com retardo no crescimento, sendo incomuns raquitismo ou osteomalácia, nefrocalcinose e litíase renal (BRENNER et al, 1982), podendo ser decorrentes de mutações no gene SLC4A4, que codifica o cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC-1). Nessa forma de acidose, a reabsorção de bicarbonato nos túbulos proximais está comprometida, o que resulta em diminuição do limiar de reabsorção de HCO_3^- e aumento da fração de excreção de HCO_3^- (>10-15%) mesmo com nível sérico normal (SORIANO, 2002). Nas fases iniciais, o pH urinário é elevado (>5,5), porém se reduz à medida que a concentração sérica de bicarbonato cai. Isso ocorre porque os mecanismos de acidificação distal da urina encontram-se preservados, de modo que os pacientes com acidose tubular renal proximal podem reduzir o pH para < 5,5, assim como excretar quantidades normais de NH_4^+ . Se for prescrita uma sobrecarga alcalina, o pH se eleva em virtude da grande fração de filtração de HCO_3^- , que costuma ser maior do que 10-15%, porém esse mecanismo é transitório, desaparecendo após a queda da concentração sérica de bicarbonato e retorno da acidemia.

A ATR distal ou tipo 1 caracteriza-se por dificuldade de acidificação distal da urina, não ocorrendo redução do pH urinário na presença de acidemia ou mesmo após uma sobrecarga ácida (SORIANO, 2002). Essa é a forma “clássica” ou secretora da ATR tipo 1 e como a secreção de H^+ encontra-se comprometida, também há diminuição da excreção de NH_4^+ e da acidez titulável urinária. Pode existir uma forma incompleta de ATR distal, que se caracteriza pela presença de nefrocalcinose ou litíase renal sem acidose metabólica, o que se deve a uma compensação por aumento da secreção de NH_4^+ . As etiologias variam de acordo

com a faixa etária. As formas primárias são as mais comuns em crianças e cursam com retardo de crescimento, poliúria, hipercalciúria, litíase renal, nefrocalcinose e hipopotassemia, podendo ser autossômicas recessivas, que também apresentam surdez neurossensorial, ou dominantes, principalmente em consequência de mutações no gene codificador do trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE-1) ou da H^+ -ATPase (BATTLE et al, 2001). Em adultos, a ATR tipo 1 costuma ser causada por hipergamaglobulinemia, doenças autoimunes como Lupus Eritematoso Sistêmico ou Síndrome de Sjögren, doenças genéticas ou doenças sistêmicas como hepatite crônica, cirrose biliar primária, além de rejeição crônica ao enxerto renal (BATTLE et al, 1981). Nessas patologias, pode haver disfunção das H^+ -ATPases ou até mesmo ausência desse transportador na membrana apical das células intercaladas do ducto coletor. Medicamentos prescritos para pacientes que realizaram transplante renal, como a ciclosporina e o tacrolimus também podem causar ATR distal. Na ATR tipo 1, costuma haver potássio sérico normal ou hipopotassemia, porém pode ocorrer uma forma de acidose com hiperpotassemia causada por um defeito na secreção distal de K^+ voltagem dependente, configurando-se a ATR tipo 1 hipercalêmica (Battle et al, 1996). A excreção de NH_4^+ também pode estar comprometida por diminuição do transporte de amônio do túbulo proximal para o interstício medular, em pacientes com nefrocalcinose ou nefrite intersticial (SORIANO, 2002). A FIGURA 1 ilustra a fisiopatologia da forma clássica da ATR tipo 1.

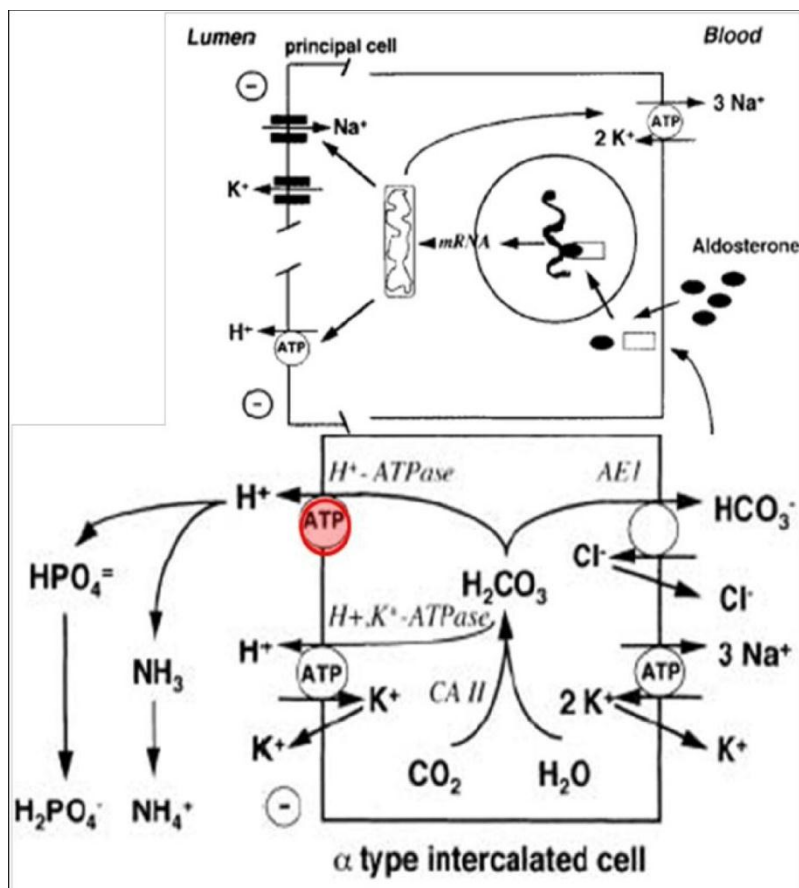


Figura 02. Esquema das células intercalada e principal no túbulo distal. Em destaque a bomba de H^+ -ATPase. Adaptado de JOO *et al.* Ausência da H^+ -ATPase nas células intercaladas na acidose tubular renal clássica em amostras de tecido renal. *Clin Nephrol*,1998.

A ATR tipo 3 cursa tanto com redução da capacidade de reabsorção do HCO_3^- filtrado quanto com incapacidade de acidificação urinária (SORIANO, 2002). Pode ser um distúrbio transitório em crianças com formas primárias de ATR tipo 1 ou estar relacionada a uma deficiência hereditária de anidrase carbônica tipo II (SLY *et al.*, 1985).

Na ATR tipo 4 ou hipercaleêmica o defeito de acidificação urinária está relacionado a um comprometimento da gênese da amônia. Apesar disso, a secreção celular de H^+ encontra-se preservada, o que faz com que ocorra acidificação urinária quando realizada uma sobrecarga ácida, porém com uma taxa líquida de excreção

de ácidos reduzida em virtude da baixa taxa de excreção de NH_4^+ . Outra característica da ATR tipo 4 é a presença de hiperpotassemia, porém não existe acidose voltagem dependente, o que resulta em manutenção capacidade de acidificação urinária em condições de acidose sistêmica. A menor produção de amônia é resultado principalmente da hiperpotassemia, mas também é influenciada pela deficiência de aldosterona ou resistência renal a esse hormônio. A ATR tipo 4 associa-se principalmente ao hipo ou pseudohipoaldosteronismo, não necessariamente na presença de doença renal crônica. Nefrocalcinose e litíase renal não ocorrem nesses casos (SORIANO, 2002). Existem formas hereditárias em crianças como pseudohipoaldosteronismo tipo 1 e pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (ou Síndrome de Gordon) que também cursa com ATR tipo 4 e caracteriza-se por hipertensão arterial, hipercalemia, acidose metabólica e supressão da atividade de renina plasmática (GELLER et al, 1998). Nos adultos, a ATR tipo 4 costuma ser consequência de insuficiência renal crônica leve a moderada causada por Diabetes Mellitus, Lupus Eritematoso Sistêmico ou nefropatia do HIV, também podendo ser induzida por medicamentos (exemplo: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona) ou ocorrer em conjunto com doenças renais tubulointersticiais, situações em que existe uma menor resposta renal à aldosterona e, portanto, secreção reduzida de potássio (SORIANO, 2002).

O diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de Acidose Tubular Renal pode ser orientado de acordo com a TABELA 1 a seguir, adaptada de SORIANO, 2002:

Tabela 01. Diagnóstico diferencial das Acidoses tubulares renais.

	ATR tipo 2	ATR tipo 1		ATR tipo 3	ATR tipo 4 (hipercalêmica)
		“Clássica” ou secretora	Hipercalêmica		
Na presença de acidose metabólica (espontânea ou após sobrecarga ácida)					
K ⁺ plasmático	Normal ou ↓	Normal ou ↓	↑	Normal ou ↓	↑
Anion Gap urinário	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
pH urinário	< 5,5	> 5,5	> 5,5	> 5,5	< 5,5
Excreção de NH ₄ ⁺	Normal	↓	↓	↓	↓
Fração de excreção de K ⁺	Normal ou ↑	↑	↓	↑	↓
Excreção de Ca ²⁺	Normal	↑	↑	↑	Normal ou ↓
Excreção de Citrato	Normal	↓	↓	↓	Normal
Com equilíbrio ácido-base normal (após administração de substância alcalinizante)					
Fração de Excreção de HCO ₃ ⁻	> 10 a 15%	< 5%	< 5%	> 5 a 15%	> 5 a 10%
ΔpCO ₂ (U-S)	> 20 mmHg	< 20 mmHg	> 20 mmHg	< 20 mmHg	> 20mmHg
Outros defeitos tubulares	Frequentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Nefrocalcinose e/ou litíase	Ausentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Ausentes
Envolvimento ósseo	Frequente	Raro	Raro	Raro	Ausente

ΔpCO₂ (U-S) – gradiente de pressão parcial de CO₂ entre a urina e o sangue. NH₄⁺ - amônio; K⁺ – potássio; Ca²⁺ - cálcio; HCO₃⁻ - bicarbonato. Adaptado de SORIANO. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol*, 2002.

O diagnóstico de ATR deve ser considerado quando existir acidose metabólica hiperclorêmica com *Anion Gap* plasmático na faixa normal, aproximadamente entre 8 e 16 mmol/L, em um paciente que não apresente sinais de perda gastrointestinal de bicarbonato, como vômitos, que não esteja utilizando acetazolamida nem tenha ingerido ácidos (SORIANO, 2002). A diferenciação entre uma forma proximal ou distal de ATR pode ser feita através de testes laboratoriais. É importante salientar que nem sempre existe acidose sistêmica ou acidemia no contexto da ATR, ou seja, uma gasometria arterial ou venosa com HCO₃⁻ normal não afasta o diagnóstico (GOMES, 2010).

A reabsorção proximal do bicarbonato pode ser avaliada pela titulação do HCO₃⁻, pelo cálculo da fração de excreção renal de HCO₃⁻ após sobrecarga alcalina e pela relação entre o HCO₃⁻ plasmático e pH urinário durante infusão de HCO₃⁻. A fração de excreção de HCO₃⁻ pode ser calculada após infusão de uma sobrecarga alcalina visando a manter o bicarbonato plasmático em torno de 22 mmol/L (não necessária caso o paciente não apresente acidemia) e caso a mesma seja maior do

que 15% ou se demonstre necessidade de dose alta de bicarbonato infundido para mantê-lo no alvo plasmático descrito, existe evidência de defeito na reabsorção proximal de bicarbonato (SORIANO, 2002).

Defeitos na acidificação urinária distal podem ser detectados através de aferição do pH urinário e da excreção de NH_4^+ e de AT, cálculo do *Anion Gap* urinário e do hiato osmolal urinário, obtenção do pCO_2 urinário após sobrecarga alcalina, cálculo do gradiente transtubular de potássio (TTKG), dosagem do citrato urinário e testes funcionais com estímulo de acidificação urinária para obtenção de pH urinário e excreção de NH_4^+ . O pH urinário mede apenas a atividade do H^+ livre na urina, que representa menos de 1% do hidrogênio excretado no túbulo distal, e apenas sua medida não é suficiente para afastar defeitos de acidificação. Por isso, para investigação de acidose tubular o pH deve ser sempre medido em conjunto com outros testes, tais como dosagem do NH_4^+ e da AT, além do cálculo da fração de excreção de bicarbonato (WRONG, 1991). O *Anion Gap* urinário é calculado com os eletrólitos urinários pela equação $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$, praticamente equivalendo à concentração de NH_4^+ menos a concentração de ânions não medidos, e à medida que a excreção de NH_4^+ aumenta ocorre aumento proporcional de excreção de Cl^- com maior negatização do hiato iônico. O hiato osmolal urinário é a diferença entre a osmolalidade medida efetivamente e a calculada pela fórmula $2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Uréia}/6 + \text{glicose}/18$ e também estima a excreção de NH_4^+ (Hiato osmolal/2). Quando maior que 100 mmol/L reflete excreção preservada de NH_4^+ . O pCO_2 urinário pode ser medido por gasometria de urina, calculando-se o gradiente urina/plasma, ou seja, o delta pCO_2 urina-sangue. Com infusão de NaHCO_3 (ou sem acidemia) o gradiente urinário/plasmático de pCO_2 deve ser acima de 20 mmHg, ou seja, valores menores indicam déficit de secreção de H^+ . Já o gradiente transtubular de potássio (TTKG), calculado pela fórmula: $\text{TTKG} = [(\text{K}^+ \text{ urinário} / \text{K}^+ \text{ plasmático}) / (\text{Osmolalidade urinária} / \text{Osmolalidade plasmática})]$, estima a ação da aldosterona no néfron distal e um valor abaixo de 8 em paciente com hiperpotassemia revela deficiência de excreção renal de potássio. Na avaliação de um paciente com acidose tubular, a dosagem do citrato em urina de 24 horas auxilia no diagnóstico diferencial entre ATR proximal ou distal, encontrando-se normal ou elevado na ATR proximal ou na ATR tipo 4, porém

reduzido na ATR distal, inclusive na forma incompleta. Os testes funcionais visam à avaliação de pH e da excreção de NH_4^+ de maneira otimizada após administração oral (NH_4Cl) ou venosa (sulfato de sódio) de um sal acidificante ou ainda através de administração oral ou venosa de furosemida. Tanto o sulfato quanto a furosemida aumentam o aporte de Na^+ ao ducto coletor e acentuam a eletronegatividade luminal no néfron distal por haver maior reabsorção desse íon, intensificando-se a secreção distal de H^+ e K^+ (SORIANO, 2002).

A administração oral de furosemida com o objetivo de estimular a secreção distal de H^+ através de maior aporte de sódio ao néfron distal foi inicialmente descrita em 1986 por BATLLE, como alternativa à administração oral de NH_4Cl . Alterações no pH urinário em resposta à maior carga de sódio ao néfron distal, como o que ocorre com a administração de furosemida, são mais significativas quando há depleção de sódio ou se existe efeito de um mineralocorticoide administrado previamente. A aldosterona aumenta a densidade de canais de Na^+ na membrana apical das células principais do túbulo distal 15 a 30 min após sua administração, além aumentar a atividade das $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ basolaterais e das $\text{H}^+\text{-ATPases}$ apicais nas células intercaladas tipo α do ducto coletor.

WALSH *et al* (2006) propuseram um protocolo com administração de furosemida e mineralocorticoide em que a associação dos efeitos de ambos seria capaz de desmascarar um defeito de acidificação urinária distal, substituindo o NH_4Cl , cuja administração oral acarreta efeitos colaterais desagradáveis, como náuseas e vômitos. A administração oral simultânea de 40mg furosemida e de 0,1mg fludrocortisona foi então comparada com a administração de NH_4Cl , sendo avaliados os efeitos na acidificação urinária através de medida do pH, na excreção de NH_4^+ , na dosagem de AT, no fluxo urinário e na excreção de eletrólitos. Os resultados demonstraram que a associação da furosemida com a fludrocortisona é tão eficaz e confiável quanto o NH_4Cl para a detecção de defeitos na acidificação distal da urina e praticamente isenta de efeitos colaterais gastrointestinais, além da vantagem de permitir que o teste de acidificação seja completado em menos tempo, já que em cerca de 4 horas já seria possível diferenciar um indivíduo normal de um portador de acidose tubular distal, quando o efeito máximo de acidificação é atingido. Assim

sendo, foi proposto um protocolo com furosemida associado à fludrocortisona por via oral, com a duração de 4 horas, medindo-se o pH urinário logo após a administração das drogas e depois de hora em hora. O teste pode ser finalizado após 4 horas ou antes disso, caso o pH caia para menos do que 5,3, indicando acidificação urinária normal (WALSH et al, 2007).

2.5 Capacidade de concentração urinaria

O rim normal possui elevada capacidade de variar as proporções relativas de soluto e água na urina em resposta fisiológica a diferentes circunstâncias. Se há um déficit de água e a osmolalidade do líquido extracelular se eleva, o rim, em condições normais, excreta urina altamente concentrada. Por outro lado, se há um excesso de água, o rim excreta um grande volume de urina diluída (GUYTON E HALL, 2017)

O filtrado glomerular possui uma osmolalidade semelhante a do plasma. Para excretar um excedente de água, há necessidade de uma diluição do filtrado à medida que ele passa ao longo do túbulo. Esta diluição é obtida pela reabsorção de solutos em escala maior que a água em certos segmentos do sistema tubular renal.

Ainda no túbulo proximal, os solutos e a água são reabsorvidos em proporções equivalentes, ocorrendo pouca ou nenhuma alteração da osmolalidade, ou seja, permanece isosmótico ao plasma. Conforme o líquido flui pela alça de Henle, água é reabsorvida mediante gradiente osmótico favorável e o líquido tubular atinge o equilíbrio com o líquido intersticial adjacente da medula renal, que é bastante hipertônico em relação ao filtrado glomerular inicial. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, ocorre uma reabsorção ávida de sódio, potássio e cloreto, porém essa porção é impermeável à água, mesmo na presença do ADH. Portanto, o líquido tubular torna-se mais diluído à medida que flui pelo ramo ascendente até o início do túbulo distal, ocasionando redução progressiva da sua tonicidade. Dessa forma, independente da presença ou não do ADH, o líquido que deixa o segmento tubular distal inicial é hiposmótico. Quando o líquido flui através do segmento tubular distal final e ducto coletor, há uma reabsorção adicional de sódio.

Na ausência do ADH, esse segmento permanece impermeável à água, fazendo com que o líquido tubular fique ainda mais diluído, ou seja, ainda mais hiposmótico. A falta de reabsorção de água e a manutenção da reabsorção de solutos levam à produção de um grande volume de urina diluída em resposta ao não estímulo do ADH. (GUYTON E HALL, 2017). Sob estímulo do ADH, por outro lado, ocorre reabsorção de água nos ductos coletores através de canais de aquaporinas permitindo concentração urinária quando esta for a resposta fisiológica desejada. **(FIGURA 03).**

Em um paciente com restrição de água, a osmolalidade urinária na primeira urina da manhã normalmente deve estar acima de 600 a 650 mOsm/Kg/H₂O, o que equivale ao dobro da osmolalidade sérica e indica capacidade de concentração urinária relativamente preservada.

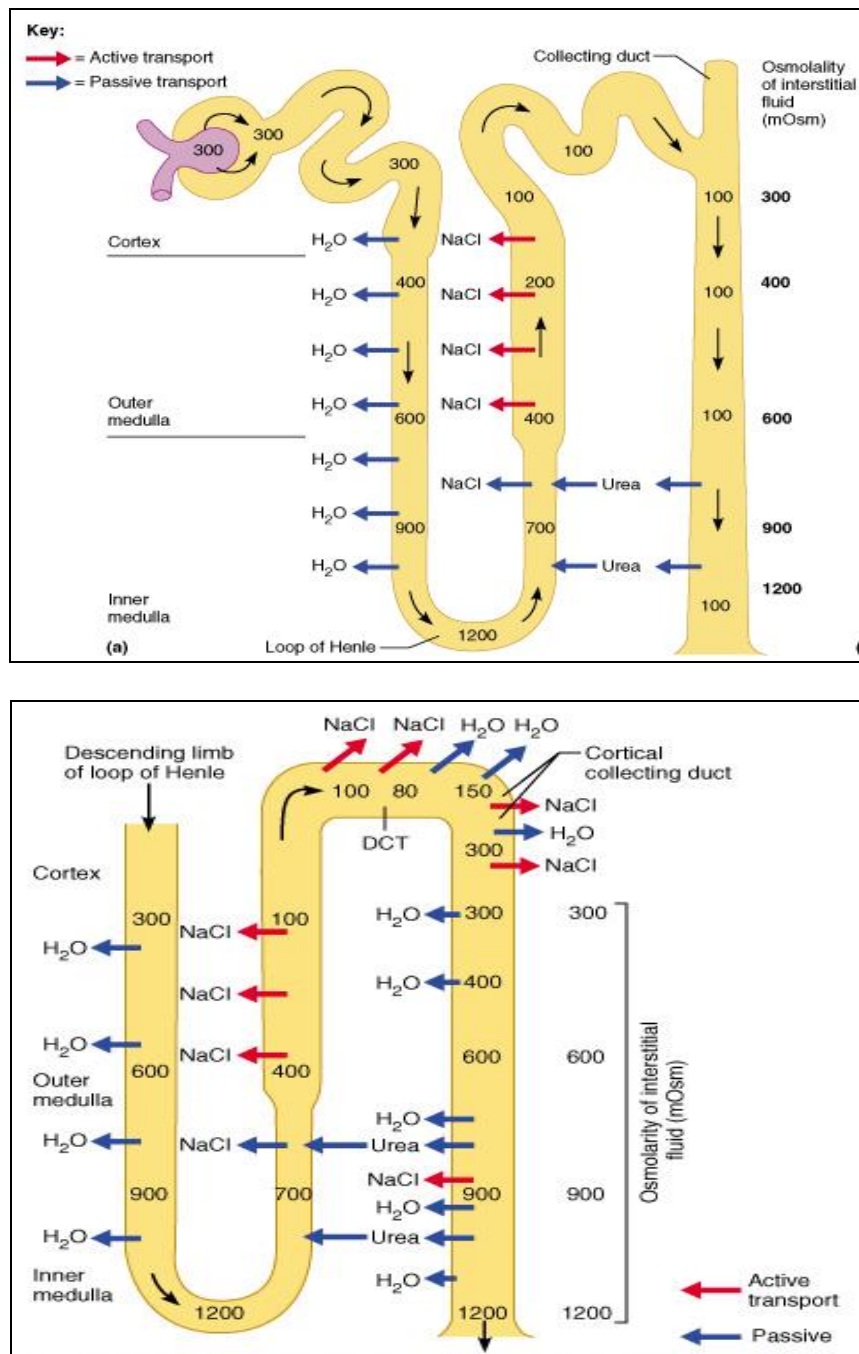


FIGURA 03. Esquema de diluição (néfron superior) e concentração (néfron inferior) urinárias ao longo do néfron intermediário e distal.

Em virtude da escassez de estudos para avaliar a função renal tubular em pacientes assintomáticos recém-diagnosticados pelo HIV e ainda sem uso da

HAART, seria importante analisar possíveis manifestações renais sem o viés da nefrotoxicidade dos antirretrovirais, ou seja, possíveis lesões tubulointersticiais causadas diretamente pelo vírus.

3- OBJETIVOS DO TRABALHO

3.1 GERAL

Avaliar possíveis distúrbios da função renal tubular em pacientes recém-diagnosticados com infecção pelo HIV sem uso de HAART no Hospital Universitário Gaffrè Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

3.2 ESPECÍFICOS

- Investigar a prevalência de distúrbios da acidificação urinaria (ATR proximal ou ATR distal)
- Comparar os subgrupos com e sem diagnóstico de ATR distal em relação à queda de pH urinario, excreções urinarias de amônio e de acidez titulável, em resposta ao teste de acidificação urinaria.
- Correlacionar os valores de pH da fita reagente de EAS com as medidas de pH (gasometria urinaria).
- Avaliar a prevalência de distúrbio da concentração urinaria.
- Correlacionar os valores de densidade da fita reagente de EAS com as medidas de osmolalidade urinaria (ponto de congelamento).
- Desenvolver ferramenta de rastreamento para o diagnóstico de lesão tubular em pacientes portadores de HIV sem uso de HAART

4- PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

Este estudo faz parte do protocolo de pesquisa do ambulatório de HIV do HUGG, submetido ao comitê de ética e pesquisa local sob o número 27411314.0.0000.5257 e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em 22/04/2014 estando disponível no site da Plataforma Brasil (www.saude.gov.br/plataformabrasil) (**Anexo 1**).

A participação dos pacientes foi voluntária e, após explicação sobre os procedimentos do estudo e seus objetivos, os que concordaram em assinar o termo de consentimento esclarecido (TCLE) (**Anexo 2**) foram selecionados, sendo também informados que a qualquer momento poderiam se desligar do projeto.

O estudo não interferiu na conduta médica instituída para os participantes e os exames realizados faziam parte da rotina ambulatorial, desenvolvendo inclusive algoritmo para seu manejo clínico (**Anexo 4**). Todo trabalho foi conduzido de acordo com os termos estabelecidos na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa não envolveu genética humana, reprodução humana, novos fármacos, gestantes, portadores de deficiência mental, embrião/feto e nem pacientes com menos de 18 anos.

4.2 População do estudo

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal com seleção de pacientes que foram recém-diagnosticados (há menos de 30 dias) como portadores de HIV no ambulatório de Imunologia/Infecologia do HUGG. No momento da consulta no ambulatório, os pacientes receberam as informações sobre o estudo e aqueles que preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo receberam agendamento para os testes funcionais no Laboratório de Fisiopatologia Renal localizado no 7º andar no serviço de Nefrologia do HUCFF da UFRJ. Os exames séricos de creatinina (Jaffé modificado), contagem de linfócitos CD4 e carga viral foram processados no Laboratório Central do HUGG.

Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos a seguir:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Infecção confirmada pelo HIV
- Sem uso prévio ou atual de HAART
- Maiores de 18 anos
- Assinatura do TCLE

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Quadro infeccioso em atividade
- Gestantes
- Uso de medicamentos que pudessem interferir na função renal
- Pacientes amputados
- Neoplasias
- História de outras doenças crônicas (hepatopatias, cardiopatias, endocrinopatias, doenças autoimunes)
- TFG < 60ml/min/1,73m²

4.3 Métodos

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de Infectologia do HUGG, quando foram registradas as seguintes variáveis: idade, gênero, cor de pele, peso, altura, comorbidades, contagem de células CD4 e carga viral, além de eventual sintomatologia associada. Neste momento os pacientes receberam agendamento para comparecer em até 7 dias às 07:30h no Laboratório de Fisiopatologia Renal localizado no 7º andar do HUCFF, no serviço de Nefrologia, para realização dos testes funcionais.

Para os testes funcionais de concentração e acidificação urinárias, os pacientes eram orientados a ficar em dieta zero a partir das 19h da véspera dos exames, inclusive sem poder ingerir líquidos neste período de 12 horas, para que fosse caracterizado o teste de restrição hídrica (TRH). Entre 03:30h e 04:00h no dia dos exames, os pacientes desprezavam toda a urina e anotavam a hora, não devendo mais urinar até a chegada ao Laboratório de Fisiopatologia Renal sempre às 07:30h. No momento da chegada, os pacientes esvaziavam espontaneamente a bexiga e coletavam todo o volume de urina (amostra inicial ou basal), permitindo assim o cálculo do fluxo urinário.

A amostra inicial ou basal de urina era usada para diversas medidas: cálculo do fluxo urinário levando em consideração o horário da última micção e o volume medido, dosagem basal de pH urinário (pH 0h), pCO₂, CO₂ total e bicarbonato urinário por gasometria, dosagem de osmolalidade urinária efetiva (Osmu), dosagem de NH₄⁺ urinário (NH₄⁺ 0h) e da AT (AT 0h), além de avaliação de elementos anormais em fita de EAS tipo Uriquest®, incluindo pH (pHu EAS) e densidade urinária (Dens u EAS).

As osmolalidades efetivas na urina foram medidas utilizando o analisador de osmolalidade modelo Micro Sample Osmometer 3320 da marca Advanced Instruments® (EUA) (**FIGURA 4**), que corresponde a um sistema automatizado para trabalhar com volume de amostra de 20 microlitros (ou 0,020 ml), capaz de medir diretamente a osmolalidade em amostras de urina e sangue. O protocolo para medida direta da osmolalidade efetiva na urina consistiu na coleta de 10 ml de urina

do paciente em frasco comum, pipetando-se 0,020 ml de urina para medida no osmômetro. O valor considerado de referência para diagnóstico de preservação da capacidade de concentração urinaria após 12h de jejum absoluto foi $OSMu > 600 \text{mOsm/kgH}_2\text{O}$.



Figura 4. Osmômetro (Micro Sample Osmometer 3320).

A partir desse momento os pacientes recebiam 40mg de Furosemida (01 comprimido) e 0,1mg de Fludrocortisona (01 comprimido) administrados por via oral (protocolo modificado de WALSH *et al*, 2007), e durante 4 horas amostras de urina eram coletadas para gasometria urinaria. Neste período fluido via oral era liberado.

As amostras de urina coletadas na primeira, na segunda e na terceira hora tiveram apenas o pH medido através de gasometria (pH 1h – pH 2h – pH 3h). Na quarta hora, foi novamente calculado o fluxo urinario, medido o pH por gasometria (pH 4h) e dosados o NH_4^+ urinario (NH_4^+ 4h) e a AT (AT 4h). ATR proximal era diagnosticada em caso de bicarbonaturia acentuada, enquanto ATR distal era diagnosticada quando o pH após a administração de furosemida e fludrocortisona não atingisse valores inferiores a 5,3 em qualquer momento da curva de pH.

A medida do pH foi realizada em aparelho de gasometria capaz de receber amostras de urina (**FIGURA 5**).



Figura 5. Aparelho de gasometria arterial e urinaria (AGS 22 Drake).

Para a dosagem do NH_4^+ urinário foi necessário cálculo do fluxo urinário conforme descrito anteriormente. Da urina coletada, retirou-se 01 ml, que foi então diluído a 1:25 com água destilada e deionizada (ADD). Dessa urina diluída 01 ml foi transferido para tubo de ensaio. Logo em seguida, foram adicionadas 02 gotas de Reativo de Iodo 2%, 09 ml de ADD e 01 ml do Reativo de Nessler, sempre agitando a solução a cada substância adicionada. A solução preparada, após 5 min, foi lida em espectrofotômetro (**FIGURA 6**). O aparelho havia sido previamente calibrado, no mesmo dia, com a solução *blank*, cujo preparo era feito com 01 ml de ADD e os reagentes citados, sem adição de urina. O NH_4^+ foi dosado na urina basal (NH_4^+ 0h), coletada na chegada ao laboratório, e na amostra de urina da quarta hora (NH_4^+ 4h).

O valor de referência desse teste foi 28-68 $\mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (MALNIC e MARCONDES, Fisiologia Renal, 1972). Valores baixos de NH_4^+ urinário indicavam comprometimento da secreção de H^+ compatível com ATR tipo 1 ou distal.



Figura 6. Espectrofotômetro.

A AT foi medida empregando-se a técnica de viragem colorimétrica com fenolftaleína, de acordo com os apontamentos de HENDERSON e cols. (1914). O paciente, em jejum de 12 horas, anotava o horário da última micção conforme descrito em relação à dosagem do amônio urinário, pois a medida da acidez titulável também dependeu do cálculo do fluxo urinário. Do volume coletado, 25 ml de urina foram colocados em um frasco de Erlenmeyer. Em seguida, adicionava-se 0,100 ml de fenolftaleína alcoólica 1,0%. Titulou-se a solução em bureta com NaOH 0,1% **(FIGURA 7)** até que ocorresse a viragem colorimétrica, obtendo-se o resultado em mililitros de NaOH, o qual foi então ajustado para o fluxo urinário e a superfície corpórea. A mudança de cor para um padrão róseo indicou que a solução contendo urina e o NaOH acrescentado passou a ser alcalina, marcando então o momento em que os sais ácidos haviam sido titulados pela substância alcalina acrescentada. A dosagem da AT foi também foi realizada tanto na urina basal (AT 0h), coletada pelo paciente na chegada ao laboratório, quanto na amostra de urina coletada na quarta hora (AT 4h).

O valor de referência correspondeu a 21-47 $\mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valores baixos também foram compatíveis com ATR distal ou tipo 1 (HENDERSON *et al*, 1914).



Figura 7. Bureta com NaOH 0,1% (viragem colorimétrica da amostra de urina).

O protocolo completo de acidificação urinária foi realizado de acordo com a **FIGURA 8**, a seguir.

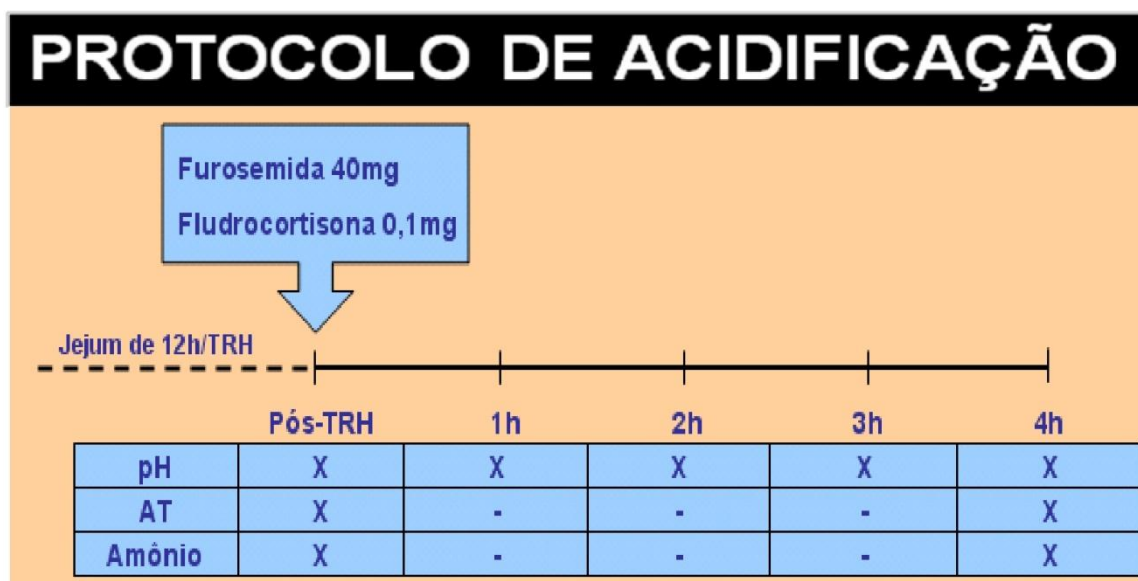


Figura 8. Esquema geral demonstrativo do protocolo de acidificação urinária

Para comparação dos resultados dos testes funcionais, utilizamos como grupo controle (n=10 pessoas saudáveis) sendo gênero masculino (n=8; 80%), cor de pele não-branca (n=15; 68%), media de idade 31.2±5.4, IMC de 23,3±2,9Kg/m².

Segue tabela com valores de referencias utilizados. (TABELA 02)

TABELA 02 – Valores de referencias

Variável	Valor de referência
Carga viral	50.000 – 1.000.000 cópias por mL
Linfócitos CD4	500 – 1200
pH urinário pós-TRH (gasometria)	< 5,3
pH urinário pós-TRH (EAS)*	< 5,5
Osmolalidade urinária pós-TRH	>600mOsm/KgH ₂ O
Densidade urinária (EAS)*	>1,025

*Valores obtidos por curva ROC em pacientes HIV em uso de HAART (Cunha *et al*, 2017)

4.4 Análise estatística

Para comparação entre dois grupos, os valores obtidos foram analisados utilizando-se Teste *t* de Student (pareado e não pareado) para variáveis quantitativas de distribuição simétrica, e Teste de Mann-Whitney e de Wilcoxon para avaliação de dados de distribuição assimétrica.

Para a análise comparativa de evolução laboratorial de 3 ou mais medidas nos mesmos individuos, foram utilizados teste de ANOVA para medidas repetidas (*one-way*) ou o teste de Friedman.

Medidas de correlação (*r* de Pearson) e regressão linear foram usadas com o objetivo de investigar a existência de associação entre variáveis. As diferenças estatísticas foram consideradas significativas quando obtido um valor de $p < 0,05$ (bicaudal). Os softwares utilizados foram MedCalc® e SPSS® v20.

5- RESULTADOS

No período de junho/2016 a fevereiro/2017, foram acompanhadas cerca de quatrocentas consultas no ambulatório de infectologia do HUGG. Cerca de 20 por cento das consultas tratavam se pacientes sem uso de HAART. Selecionamos um total de 36 pacientes. Desses 36 pacientes, 14 pacientes foram excluídos pelos motivos apresentados na **FIGURA 9**.

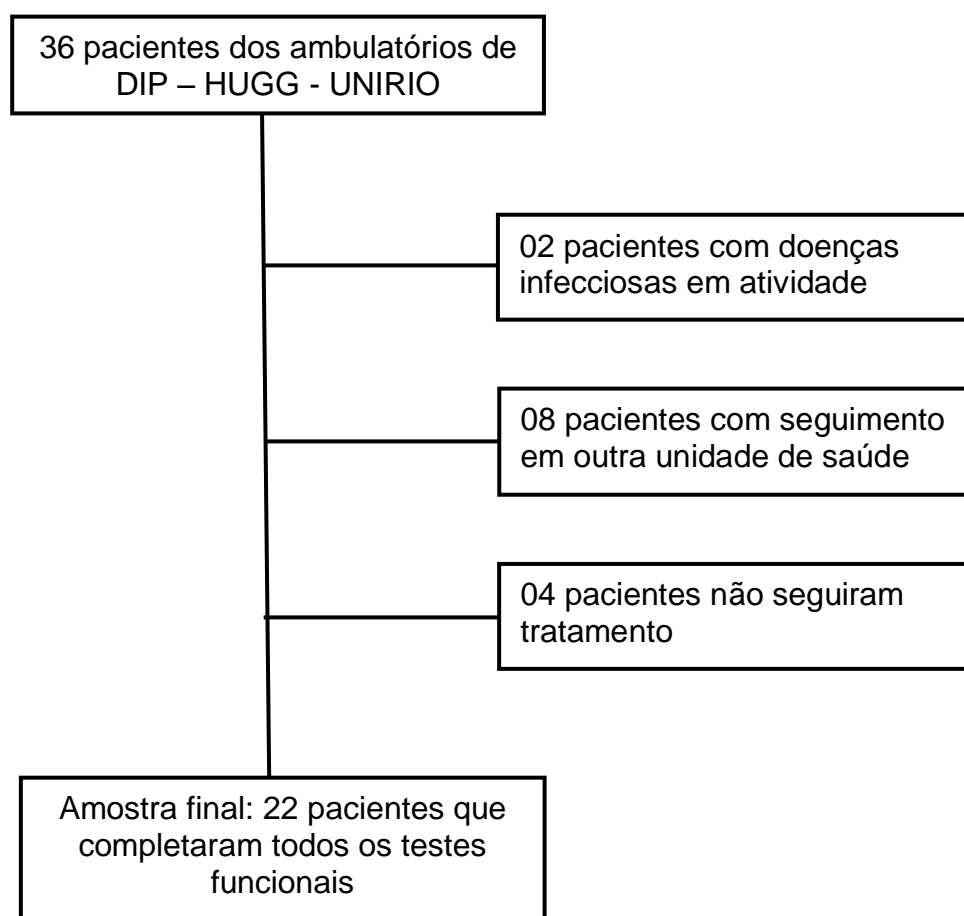


Figura 09. Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo.

Utilizamos 2 grupos de indivíduos para a aplicação dos testes funcionais:

Grupo Controle prévio do Laboratório: Foram estudados 10 pessoas saudáveis sendo em sua maior parte gênero masculino (n=8; 80%), cor de pele não-branca (n=15; 68%), media de idade 31.2 ± 5.4 , IMC de $23.3 \pm 2,9 \text{Kg/m}^2$.

Grupo de pacientes infectados pelo HIV: Foram selecionados como amostra final 22 pacientes, sendo em sua maior parte do gênero masculino (n=19; 86%), cor de pele não-branca (n=15; 68%), media de idade $29,1 \pm 7,8$ anos e com IMC de $26,6 \pm 4,6 \text{Kg/m}^2$. Nestes pacientes a contagem de CD4 foi de $523 \pm 299 \text{ céls/mm}^3$, carga viral de $205.643,9 \pm 575.929,5$ cópias/ml e TFG de $135,5 \pm 19,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ estimada pela fórmula do CKD-EPI. Todos estes pacientes selecionados estavam assintomáticos durante a realização do teste de HIV ou mesmo durante a primeira consulta.

Na investigação de ATR proximal, nenhum individuo do grupo controle (n=10) apresentou bicarbonaturia significativa (acima de 5mmol/L), ou seja, não houve nenhum caso de ATR proximal (ou tipo 2) nesta população.

Nenhum paciente do grupo HIV (n=22) apresentou bicarbonaturia significativa, portanto, também não houve nenhum caso de ATR proximal (ou tipo 2) nesta população.

Na investigação de ATR distal no grupo controle, todos os 10 pacientes conseguiram atingir acidificação urinária, com valores de pHu inferiores a 5,30 (pHurinario $4,79 \pm 0,22$ na quarta hora). Portanto, não houve diagnóstico de ATR distal no grupo controle (**Gráfico 01**).

Grupo controle (n=10)

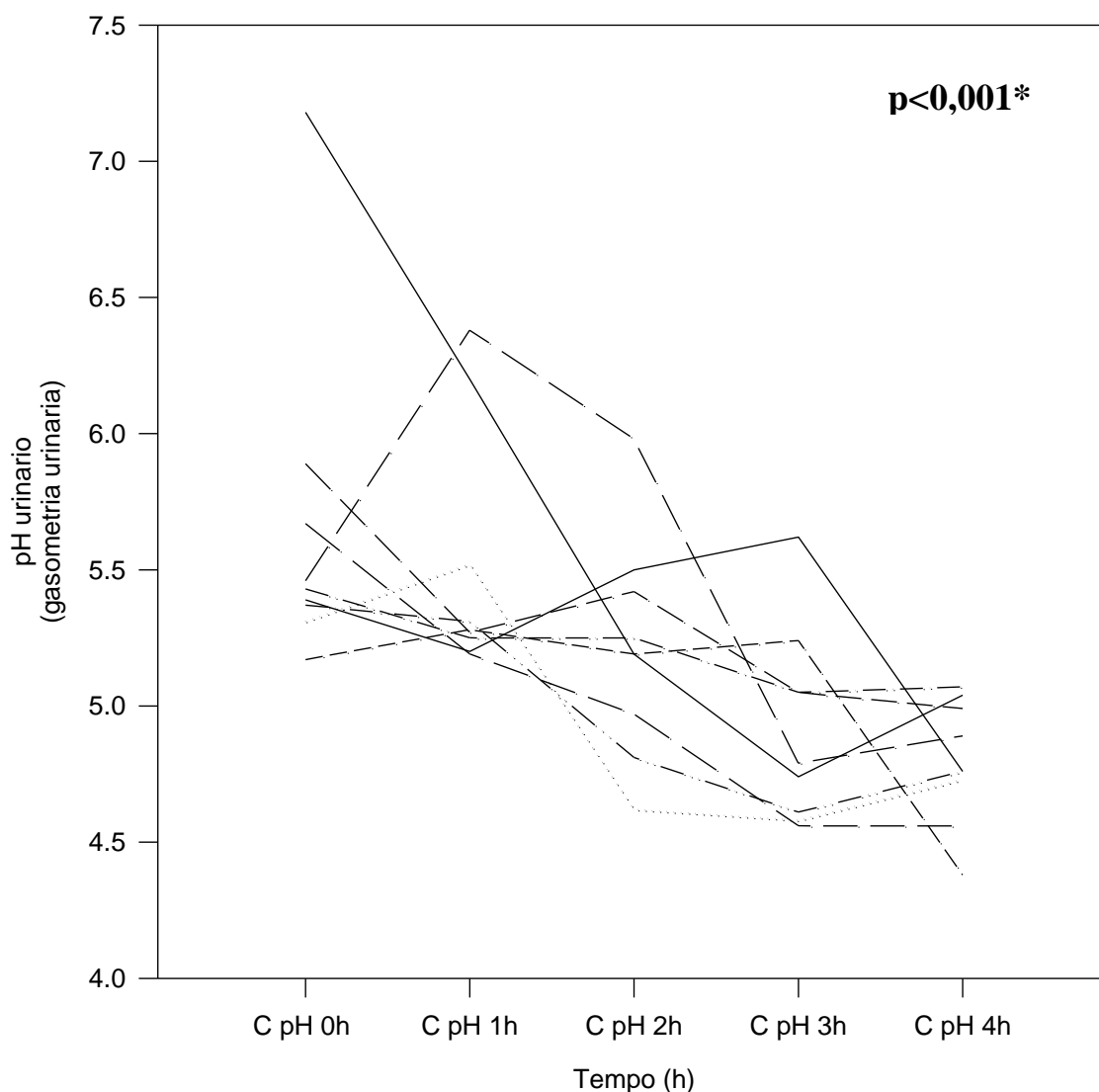


Gráfico 01: Curva de pH urinário (gasometria urinaria) pós-teste de acidificação no grupo controle (n=10). *ANOVA de medidas repetidas

Na dosagem de amônio urinário no grupo controle, houve elevação significativa entre as medidas no período basal e após 4h do teste de acidificação (valor basal: $20,6 \pm 10,2 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valor final: $59,2 \pm 31,7 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).
(Gráfico 02)

Amonio urinario (Controle; n=10)

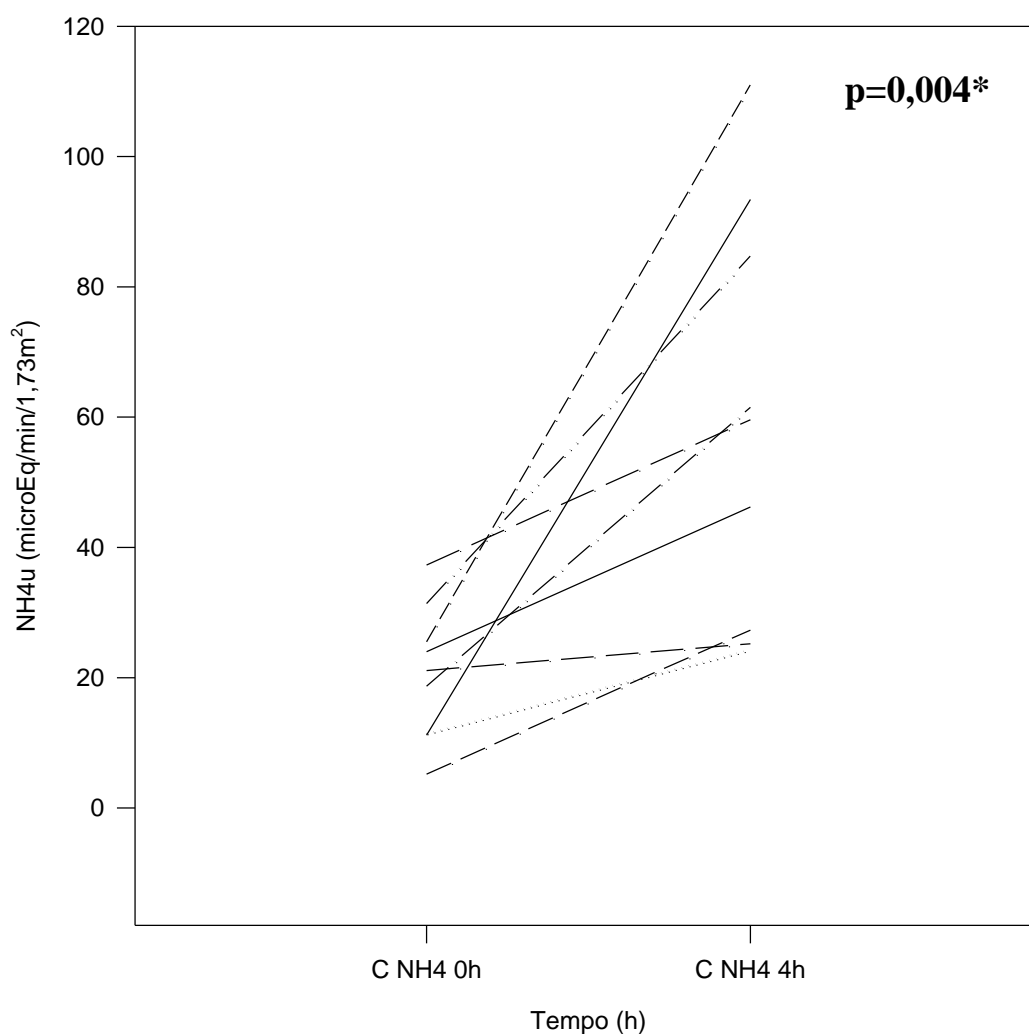


GRÁFICO 02: Amonio urinario basal (C NH₄ 0h) e após 4h do teste de acidificação urinaria (C NH₄ 4h) no grupo controle (n=10). ***Teste T pareado.**

Na dosagem de acidez titulável no grupo controle, houve elevação significativa entre as medidas no período basal e após 4h do teste de acidificação (valor basal: $15,9 \pm 8,8 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valor final: $24,4 \pm 10,3 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).
(Gráfico 03)

Acidez Titulavel (Controle; n=10)

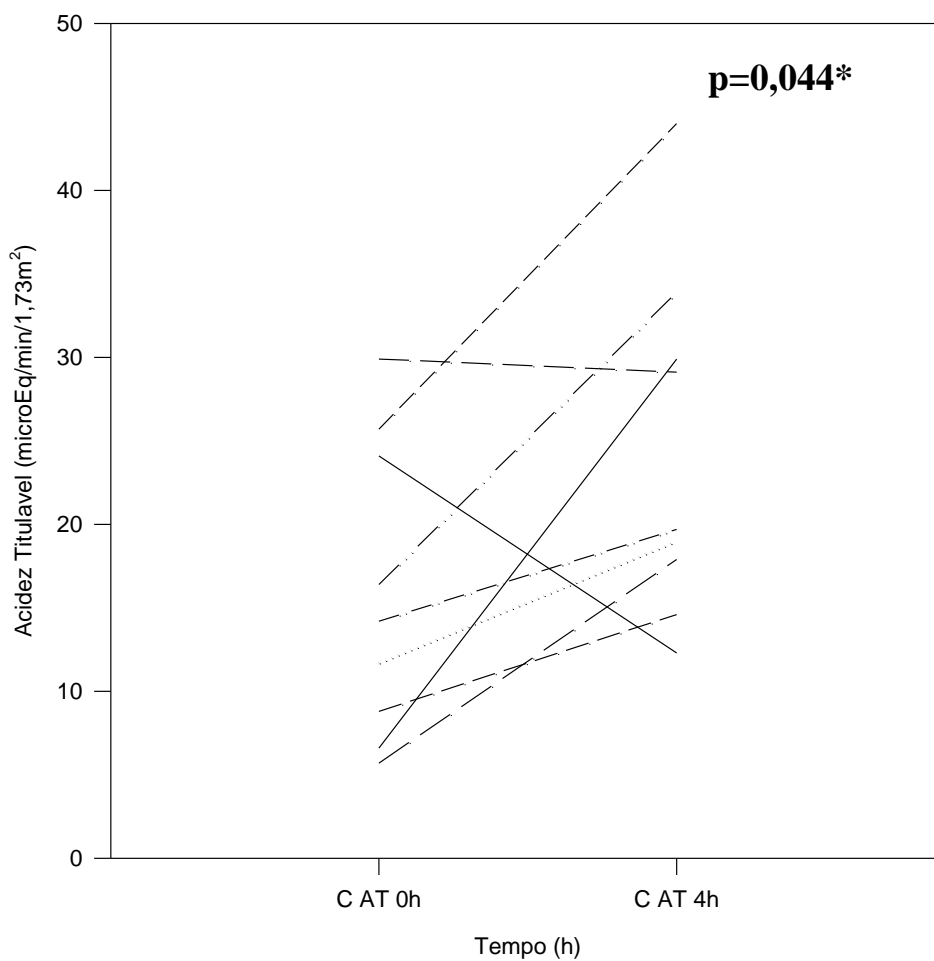


GRÁFICO 03: Acidez titulável basal (C AT 0h) e após 4h do teste de acidificação urinária (C AT 4h) no grupo controle (n=10). ***Teste T pareado.**

Na investigação de ATR distal no grupo HIV (n=22), 17 pacientes (77,2%) conseguiram atingir acidificação urinária, com pelo menos um valor de pH inferior a 5,30, sendo classificados como Grupo HIV sem ATRd. (**Gráfico 04**).

Grupo HIV positivo (sem ATR; n=17)

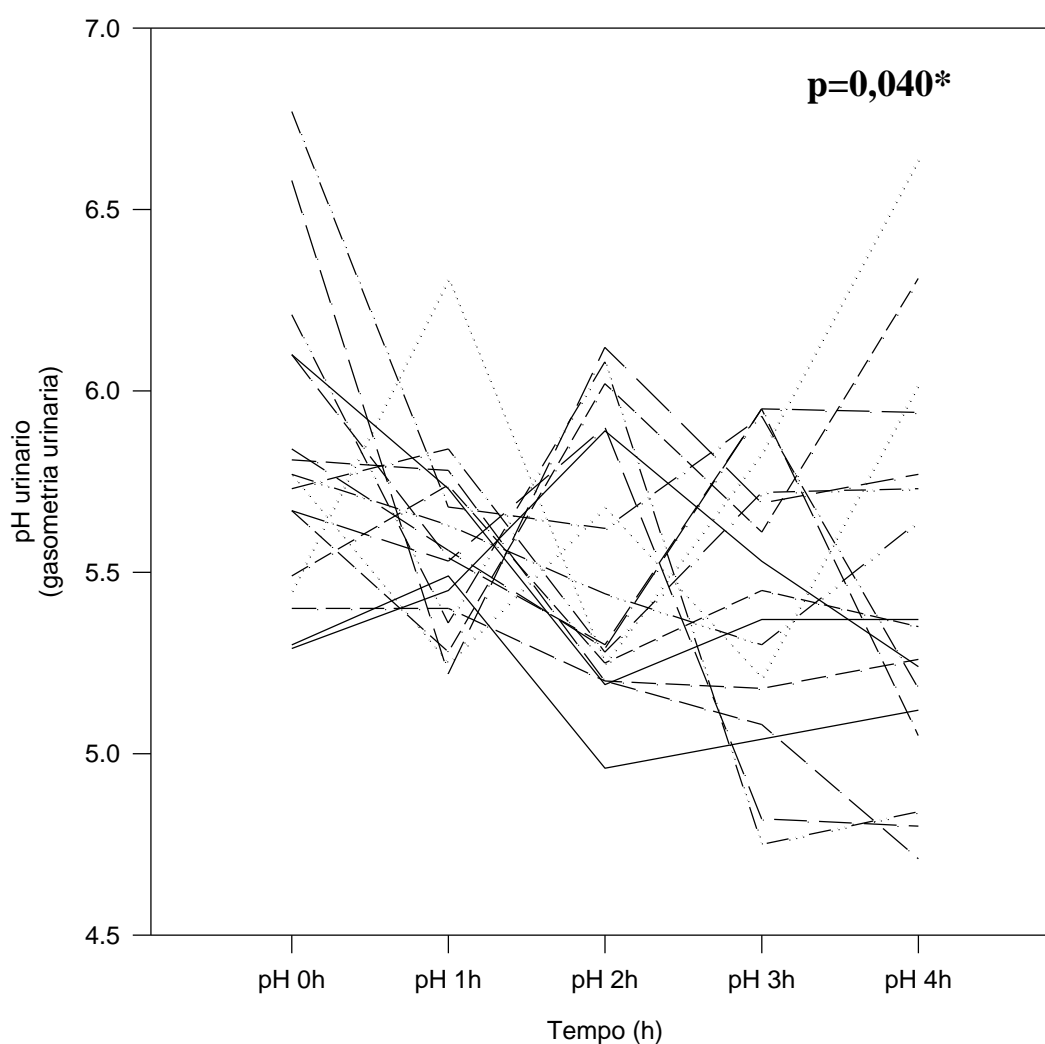


GRÁFICO 04: Curva de pH urinário (gasometria urinaria) pós-teste de acidificação no grupo de pacientes HIV sem ATRd (n=17). *ANOVA de medidas repetidas.

Na dosagem de amônio urinário no grupo HIV sem ATRd (n=17), houve elevação significativa entre as medidas no período basal e após 4h do teste de acidificação (valor basal: $27,5 \pm 22,6 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valor final: $50,4 \pm 28,2 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). (**Gráfico 05**)

Amonio urinario (Grupo HIV sem ATR; n=17)

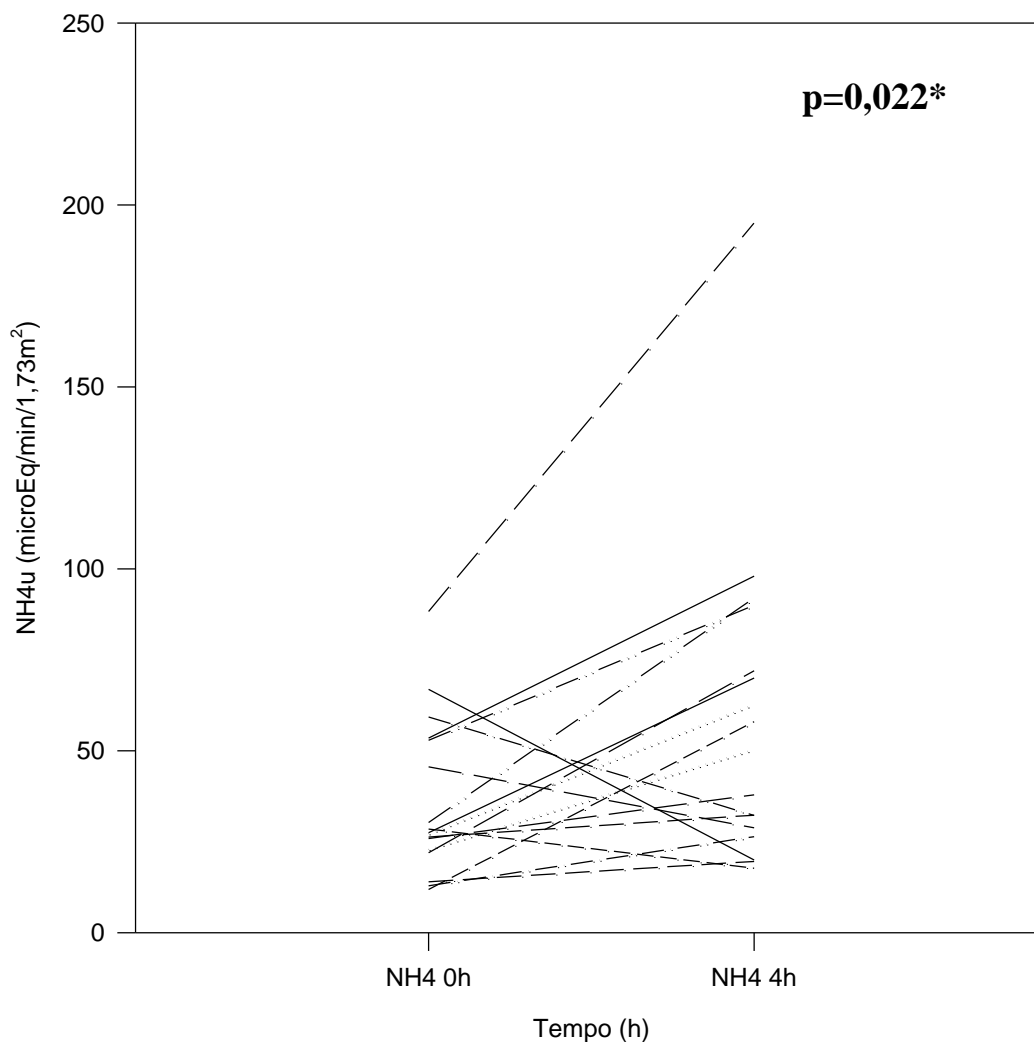


GRÁFICO 05: Amonio urinario basal (C NH₄ 0h) e após 4h do teste de acidificação urinaria (C NH₄ 4h) no grupo de pacientes HIV sem ATRd (n=17). *Teste T pareado.

Na dosagem de acidez titulável no grupo HIV sem ATRd (n=17), houve elevação significativa entre as medidas no período basal e após 4h do teste de acidificação (valor basal: $26,6 \pm 17,5$ $\mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valor final: $38,5 \pm 25,8$ $\mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). (**Gráfico 06**)

Acidez titulavel (Grupo HIV sem ATR; n=17)

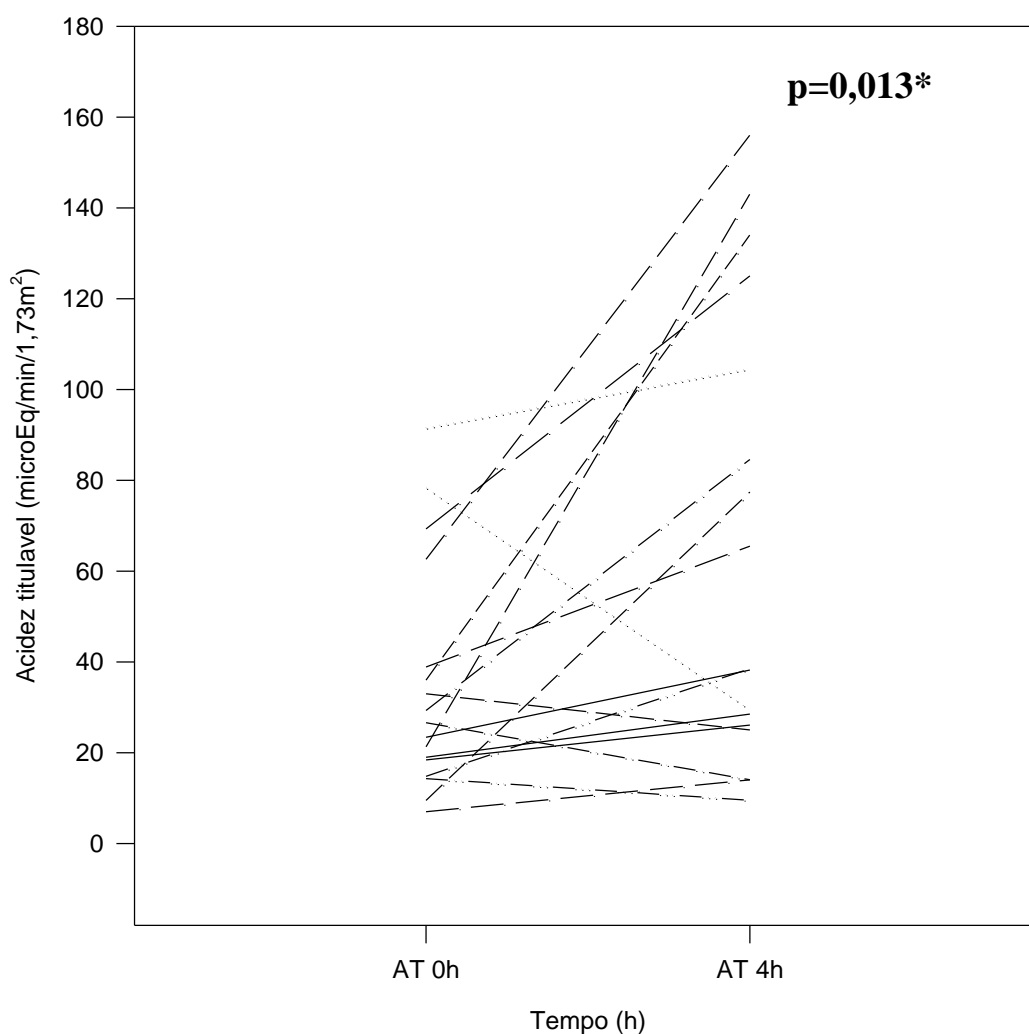


GRÁFICO 06: Acidez titulável basal (AT 0h) e após 4h do teste de acidificação urinaria (AT 4h) no grupo de pacientes HIV sem ATRd (n=17). ***Teste T pareado.**

Na investigação de ATR distal no grupo HIV (n=22), 5 pacientes (22,8%) não conseguiram atingir acidificação urinária, com nenhum valor de pH inferior a 5,30, sendo classificados como Grupo HIV com ATRd (n=5). (**Gráfico 07**).

Grupo HIV positivo (com ATR; n=5)

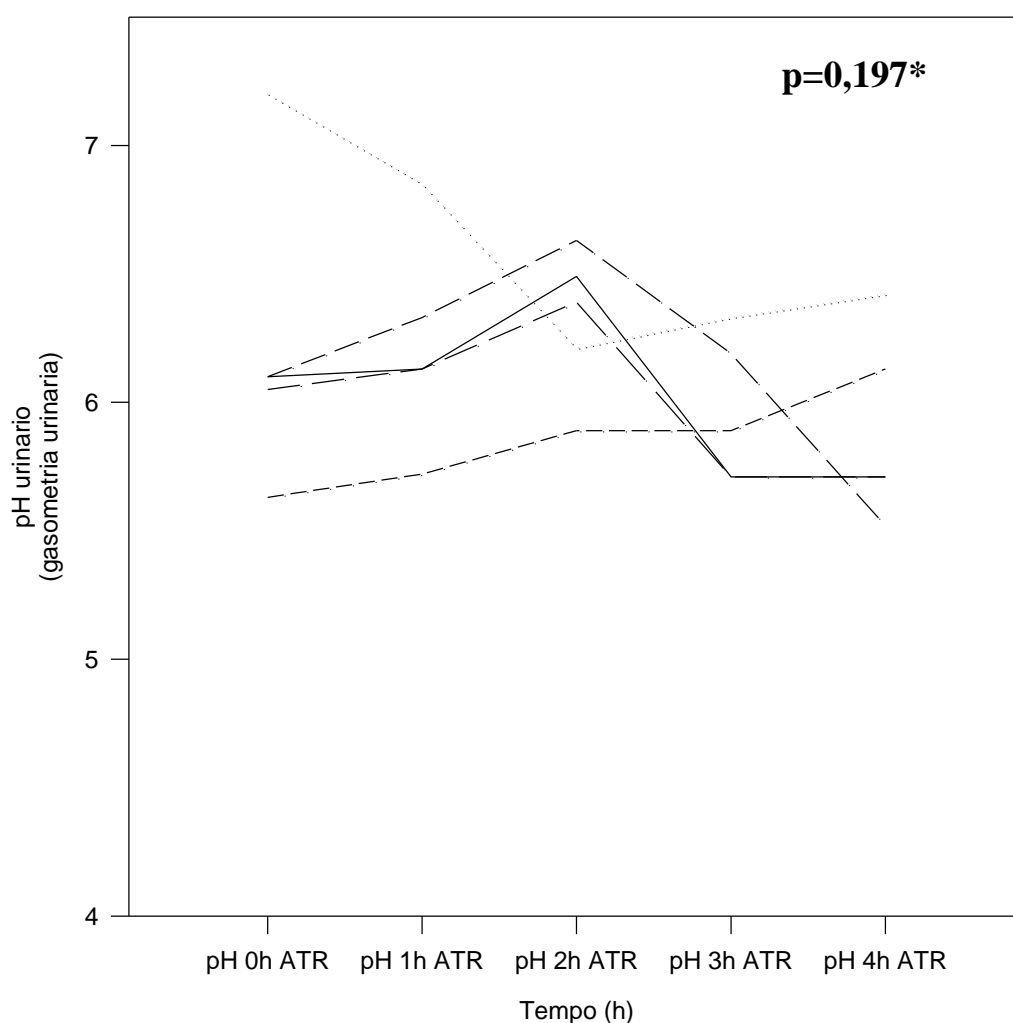


GRÁFICO 07: Curva de pH urinário (gasometria urinaria) pós-teste de acidificação no grupo de pacientes HIV com ATRd (n=5). *ANOVA de medidas repetidas.

Na dosagem de amônio urinário no grupo HIV com ATRd (n=5), não houve elevação significativa entre as medidas no período basal e após 4h do teste de acidificação (valor basal: $35,8 \pm 29,7 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valor final: $47,6 \pm 26,4 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). (**Gráfico 08**)

Amonio urinario (Grupo HIV com ATR; n=5)

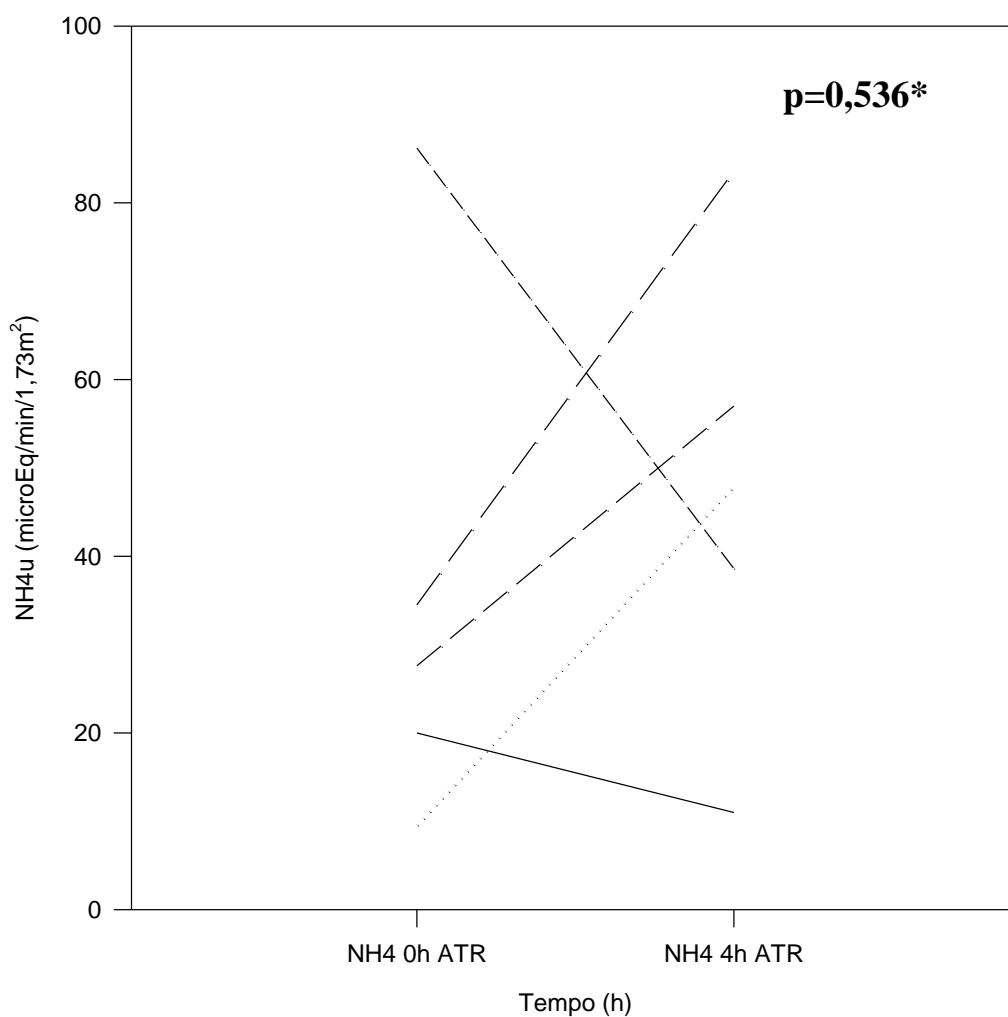


GRÁFICO 08: Amonio urinario basal (NH_4 0h ATR) e após 4h do teste de acidificação urinaria (NH_4 4h ATR) no grupo de pacientes HIV com ATRd (n=5).
*Teste T pareado.

Na dosagem de acidez titulável no grupo HIV sem ATRd (n=5), não houve elevação significativa entre as medidas no período basal e após 4h do teste de

acidificação (valor basal: $97,4 \pm 44,0 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e valor final: $121,6 \pm 117,3 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). (**Gráfico 09**)

Acidez titulavel (Grupo HIV com ATR; n=5)

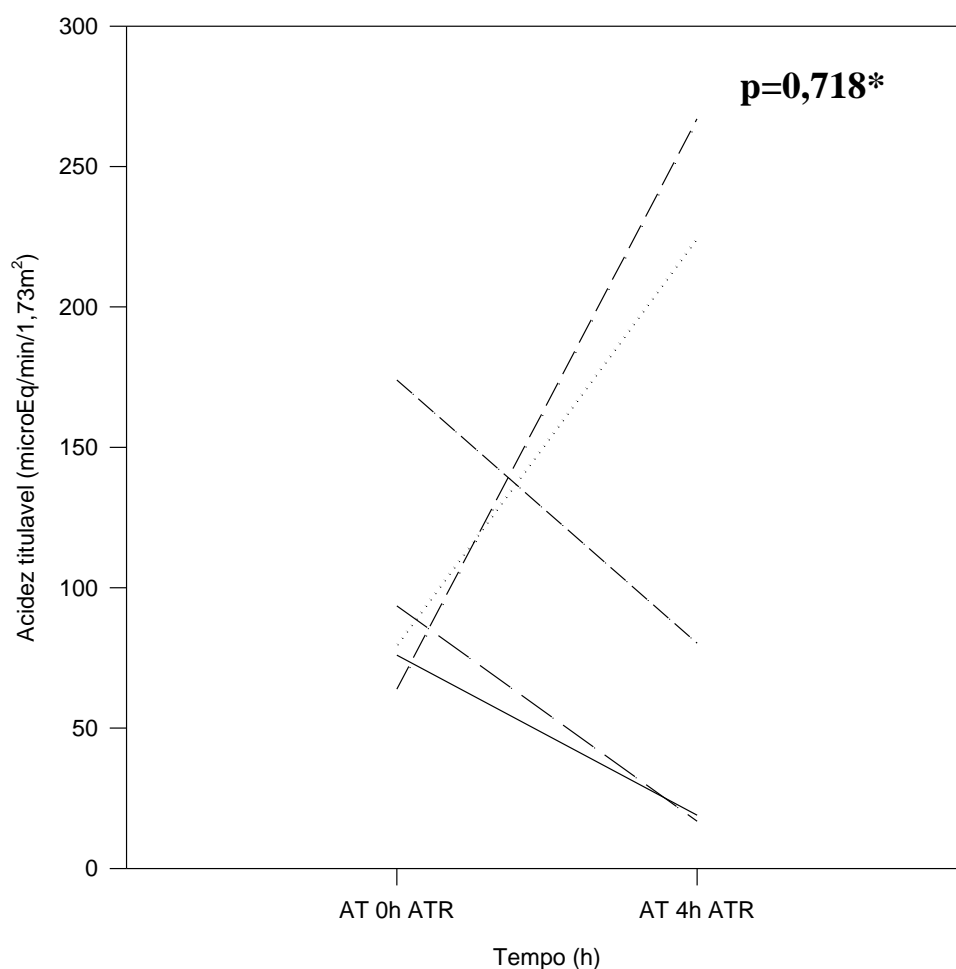


GRÁFICO 09: Acidez titulável basal (AT 0h ATR) e após 4h do teste de acidificação urinaria (AT 4h ATR) no grupo de pacientes HIV com ATRd (n=5). ***Teste T pareado.**

Desta forma, observamos prevalência de 22,8% de ATR distal no grupo de pacientes HIV, enquanto no grupo controle nenhum paciente foi diagnosticado com ATRd (**Tabela 02**).

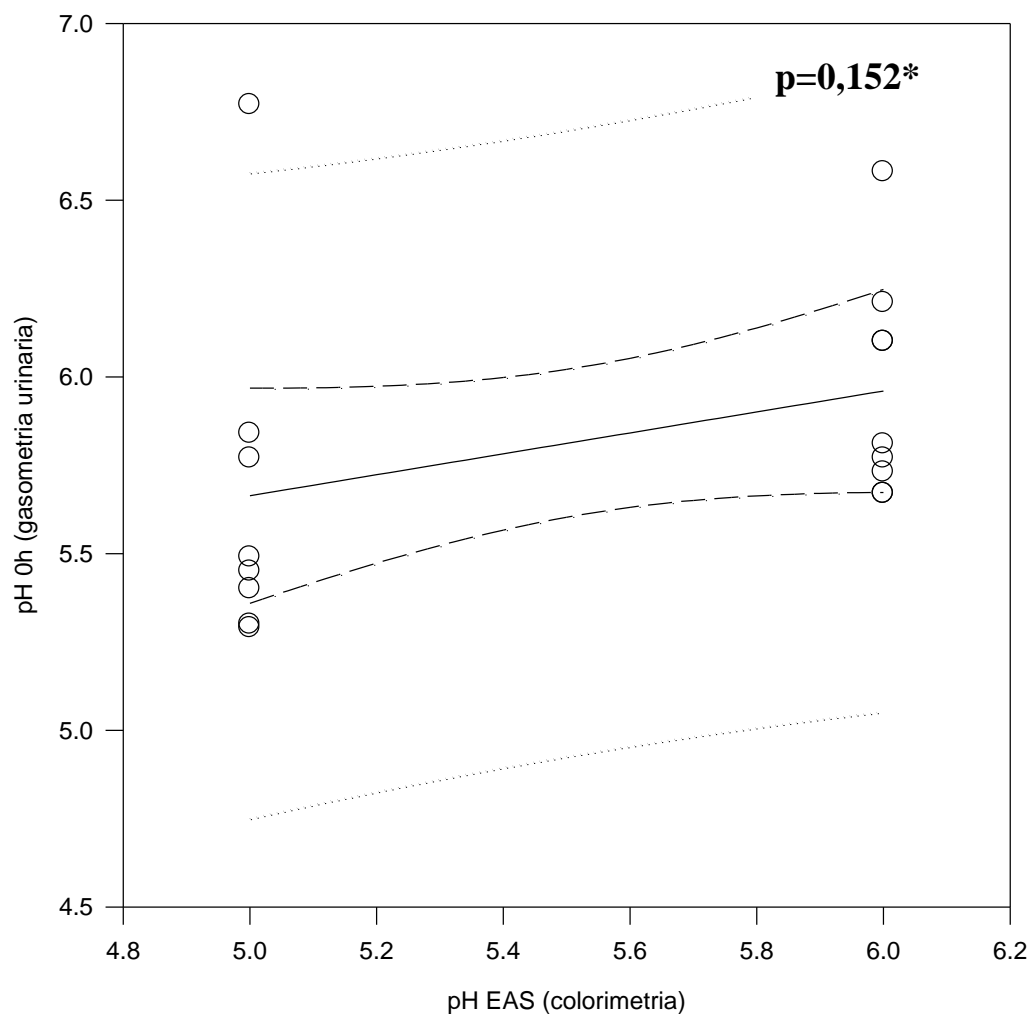
Tabela 02: Tabela 2x2 de prevalência de ATR distal entre os grupos controle e HIV positivo:

	Com ATR distal	Sem ATR distal	p=0,155*
Controle	0	10	10
HIV positivo	5	17	22
	5	27	32

*Teste de Fisher

Para comparação entre os métodos de dosagem de pH urinário aferido por gasometria urinária (padrão-ouro) e de pH urinário observado na fita reagente do EAS, realizamos análises de correlação e regressão linear nos dois grupos de pacientes sem ATRd (n=17) e com ATRd (n=5). Nos **GRÁFICOS 10 e 11** estão representadas as dispersões dos dados com retas e as equações de regressão linear entre estes parâmetros. Houve correlação significativa apenas no grupo com ATRd.

pHu gasometria x pHu EAS (HIV sem ATR; n=17)

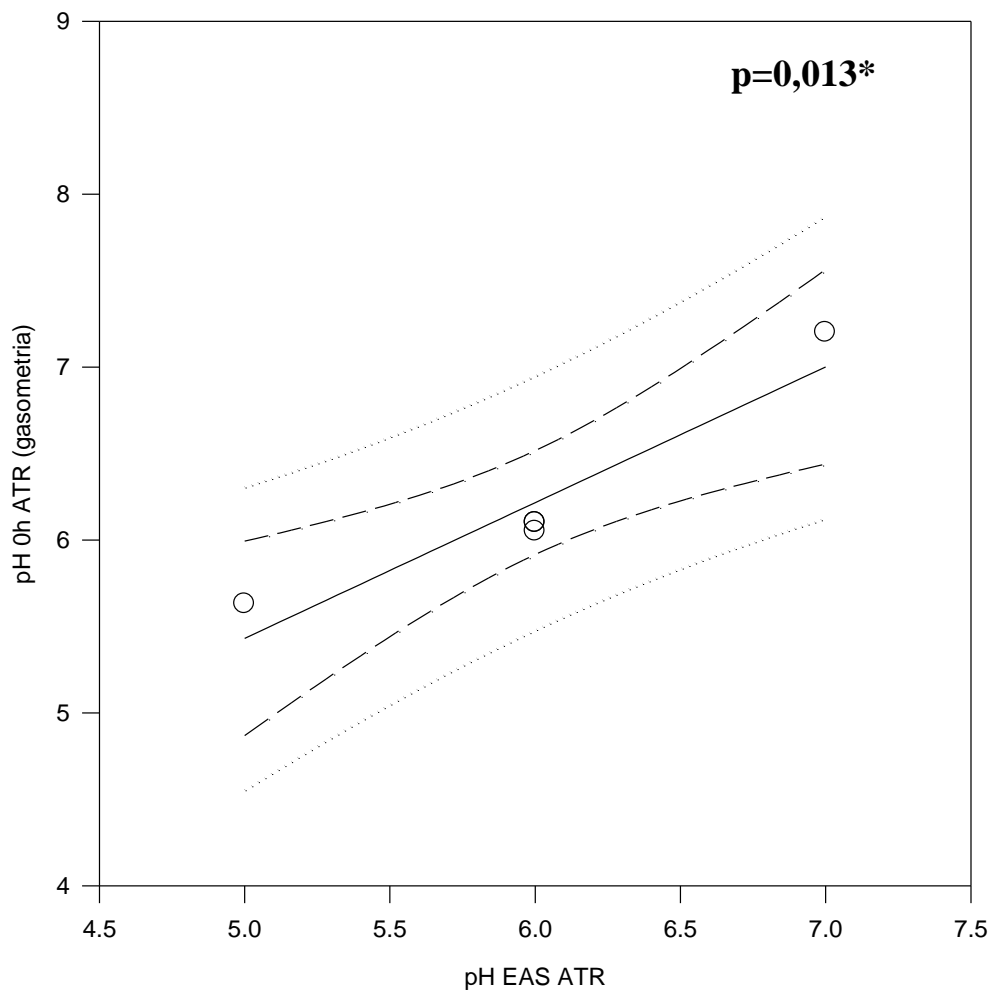


$$\text{pH } 0\text{h} = 4,183 + (0,296 * \text{pH EAS})$$

$$\mathbf{R = 0,363 \quad R^2 = 0,132 \quad R^2_{\text{ajust}} = 0,0739}$$

GRÁFICO 10: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre pH urinário (gasometria urinária) e pH ao EAS (colorimetria) no grupo de pacientes HIV sem ATRd (n=17). *Análise de regressão linear

pHu gasometria x pHu EAS (HIV com ATR; n=5)



$$\text{pH 0h ATR} = 1,506 + (0,785 * \text{pH EAS ATR})$$

$$R = 0,950 \quad R^2 = 0,902 \quad R^2_{\text{ajust}} = 0,870$$

GRÁFICO 11: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre pH urinário (gasometria urinária) e pH ao EAS (colorimetria) no grupo de pacientes HIV com ATRd (n=5). *Análise de regressão linear

Na avaliação de possível diminuição da capacidade de concentração urinaria, realizamos medidas da osmolalidade urinaria após TRH no grupo controle (n=10) e no grupo HIV (n=22). Nenhum individuo do grupo controle foi diagnosticado com queda da capacidade de concentração urinaria. No grupo HIV observamos prevalência de 36,4% (n=08) de redução da capacidade de concentração urinaria no grupo de paciente com HIV. **(Tabela 03).**

Tabela 03: Tabela 2x2 de prevalência de diminuição da capacidade de concentração urinaria entre os grupos controle e HIV positivo:

	Com DC	Sem DC	p=0,035*
Controle	0	10	10
HIV positivo	8	14	22
	8	24	32

*Teste de Fisher

DC: distúrbio de concentração urinaria

Em relação aos valores de OSMu pós-TRH, comparamos posteriormente o grupo controle versus grupo HIV sem ATRd (n=17) e HIV com ATRd (n=5), conforme demonstrado no **Gráfico 12**. As medias de OSMu foram: 968,7±151,8 mOsm/KgH₂O no grupo controle; 819.7±249.2 mOsm/KgH₂O no grupo HIV sem ATRd; 501,4±155,2 mOsm/KgH₂O no grupo HIV com ATRd.

Osmolalidade urinaria pos-TRH (Controle x HIV sem ATR x HIV com ATR)

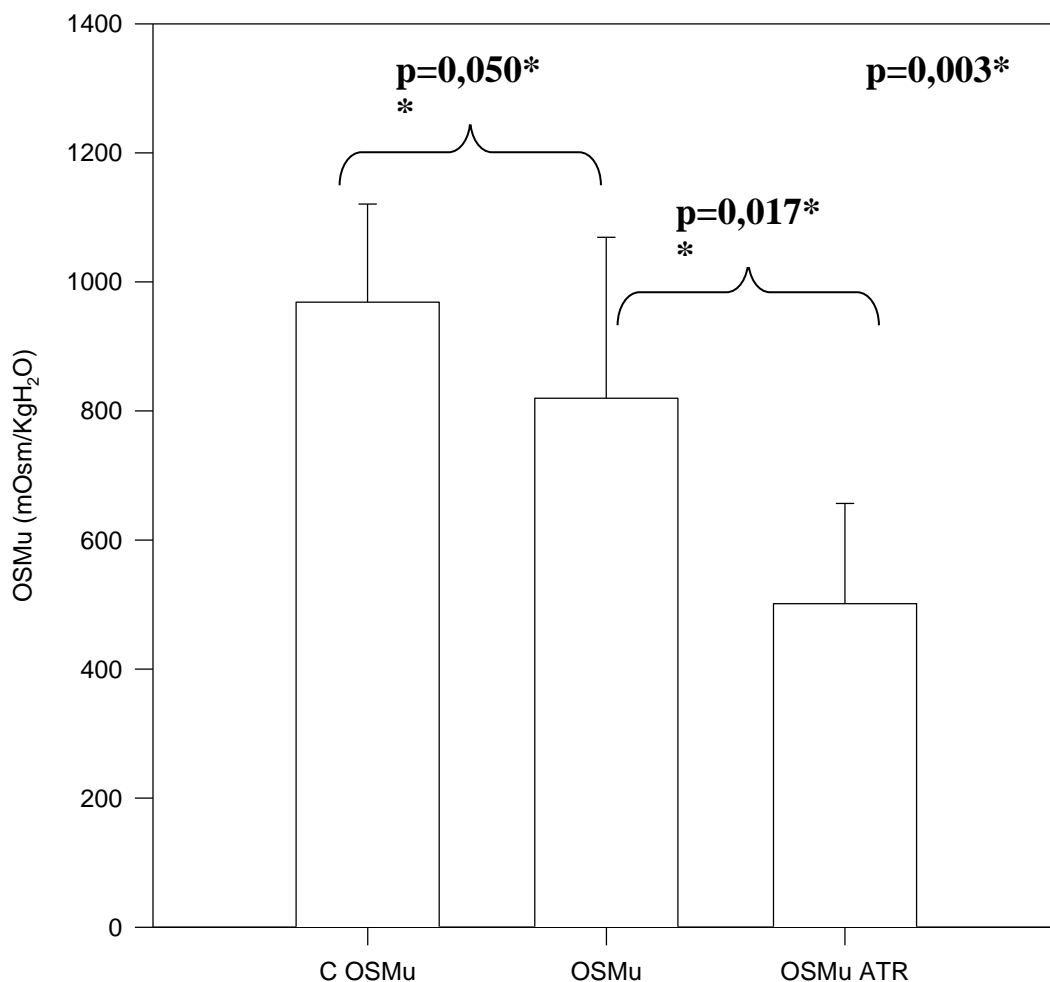


GRÁFICO 12: Osmolalidade urinaria pós-TRH entre os grupos controle (C OSM u) n=10, pacientes HIV sem ATRd (OSM u) n=17 e pacientes HIV com ATRd (OSM u ATR) n=5. * ANOVA; ** Método de Holm-Sidak

Em relação à medida de pH urinário por colorimetria na fita reagente, comparamos os valores de pHu entre grupo HIV sem ATRd com mediana de 1,030 (1,024;1,030) versus grupo HIV com ATRd com mediana de 1,015 (1,014; 1,016).

GRÁFICO 13

Densidade urinaria (EAS) (HIV sem ATR x HIV com ATR)

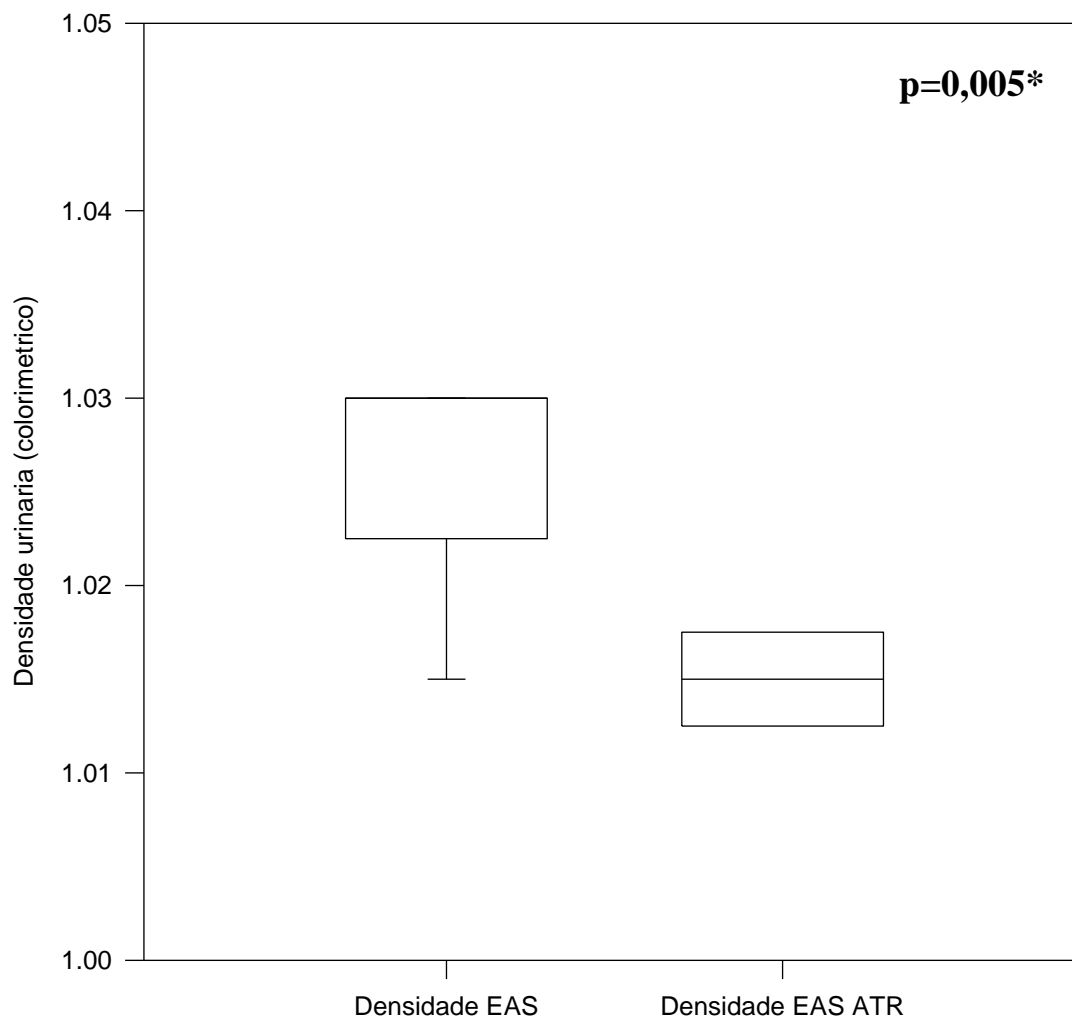
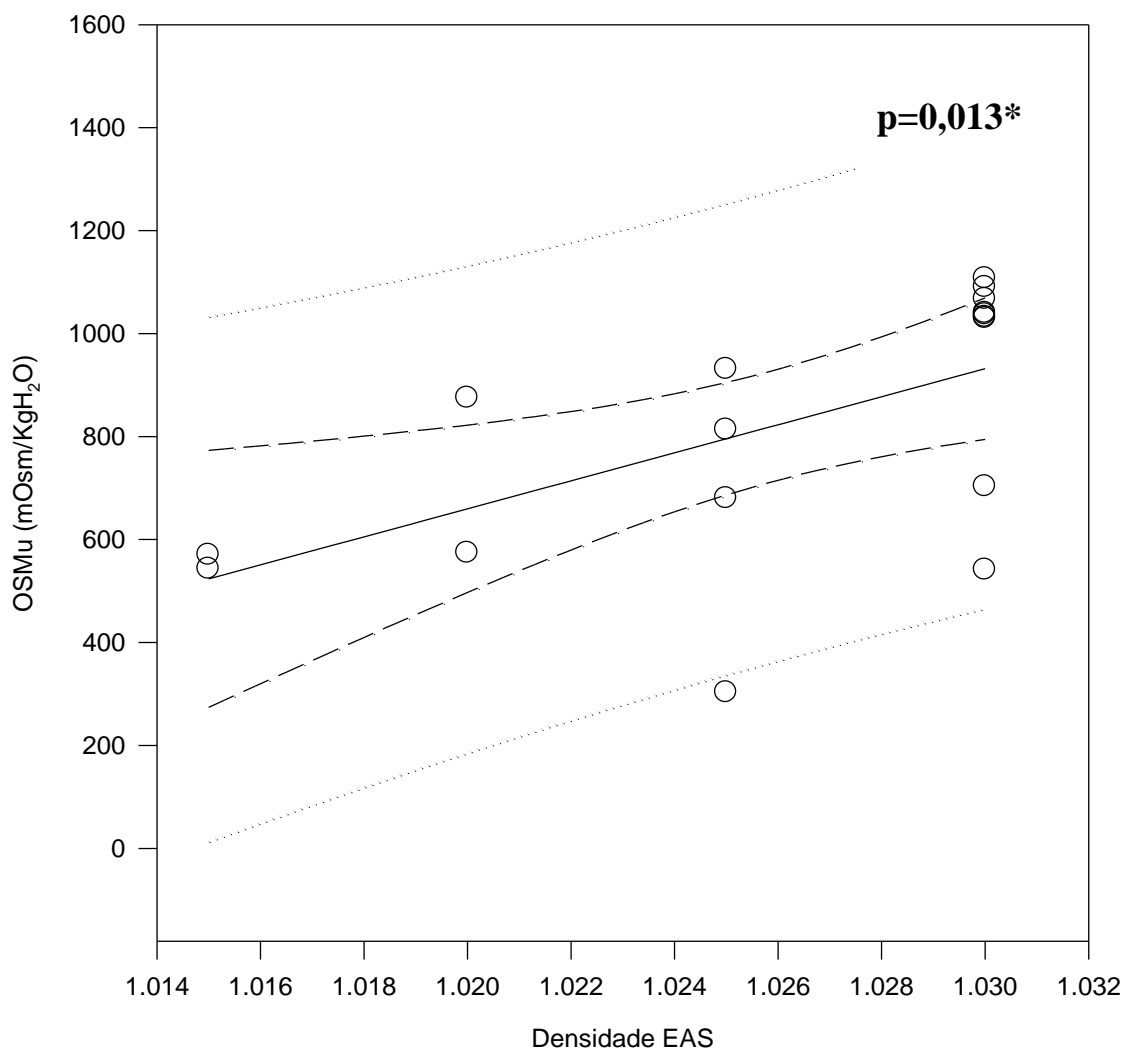


GRÁFICO 13: Densidade urinaria ao EAS pós-TRH entre os grupos de pacientes HIV sem ATRd (Densidade EAS) e pacientes HIV com ATRd (Densidade EAS ATR).
* **Teste de Mann-Whitney**

Para comparação entre os métodos de dosagem de osmolalidade urinária aferida por osmometria (padrão-ouro) e de densidade urinária observada na fita reagente (EAS), realizamos análises de correlação e regressão linear nos dois grupos de pacientes sem ATRd (n=17) e com ATRd (n=5). Nos **GRÁFICOS 14 e 15** estão representadas as dispersões dos dados com retas e as equações de regressão linear entre estes parâmetros. Houve correlação significativa apenas no grupo sem ATRd.

OSMu x Densidade urinaria (EAS) (HIV sem ATR; n=17)

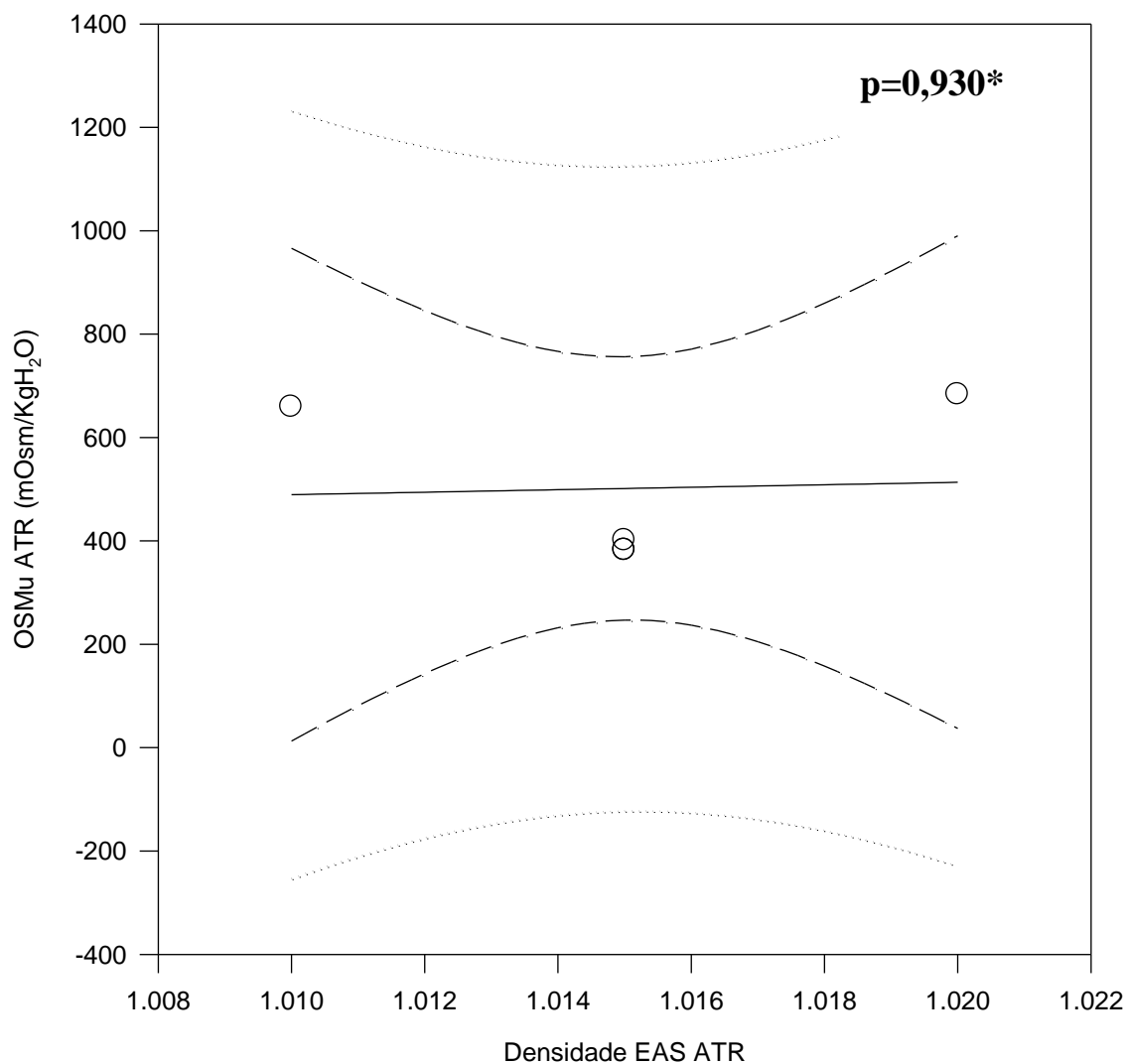


$$\text{OSMu} = -27.092,1 + (27.207,6 * \text{Densidade EAS})$$

$$R = 0,586 \quad R^2 = 0,344 \quad R^2_{\text{ajust}} = 0,300$$

GRÁFICO 14: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre osmolalidade urinária pós-TRH e densidade urinária ao EAS pós-TRH no grupo de pacientes HIV sem ATRd (n=17). *Análise de regressão linear

OSMu x Densidade urinaria (EAS) (HIV com ATR; n=5)



$$\text{OSMu ATR} = -1.934,6 + (2.400,0 * \text{Densidade EAS ATR})$$

$$R = 0,054 \quad R^2 = 0,003 \quad R^2_{\text{ajust}} = 0,000$$

GRÁFICO 15: Gráfico de dispersão com reta de regressão linear entre osmolalidade urinaria pós-TRH e densidade urinaria ao EAS pós-TRH no grupo de pacientes HIV com ATRd (n=5). *Análise de regressão linear

5- DISCUSSÃO

As lesões renais classicamente associadas à infecção pelo HIV mais descritas são as glomerulopatias HIVAN e HIVICK (D'Agati *et al*, 1997; Agnes *et al*, 2016). A HIVAN no período pré-HAART pode inclusive se apresentar como uma alteração clínica sinalizadora para o diagnóstico da infecção (Haddoum *et al*, 1987). Bruggeman e cols (2000) demonstraram em modelos *in vitro* e *in vivo* que a expressão local do gene do HIV no rim era necessária para o desenvolvimento da HIVAN. A demonstração de que a lesão renal pode se apresentar antes da presença de sinais sistêmicos da infecção sugere ação direta do vírus sobre o rim (Guadalupe *et al* 2003). Bouchra e cols (2017) demonstraram, por exemplo, que a espécie de HIV-1 observada no rim é fenotipicamente distinta de outras espécies no sangue, conforme indicado pelo uso de correceptores no próprio tecido renal.

A temporalidade da lesão renal específica pelo HIV é um dado importante. Esta lesão pode ocorrer no período chamado de infecção precoce pelo HIV (anterior à infecção aguda e muito anterior à manifestação de AIDS e seu tratamento). Já em outros tecidos, como linfóide e gástrico, foi possível detectar lesão pelo vírus em momentos próximos ao diagnóstico em pacientes sem HAART e ainda sem desenvolvimento de AIDS ou mesmo sinais de infecção aguda pelo HIV (Guadalupe *et al*, 2003). Estes dados sugerem que o HIV é capaz de causar precocemente lesões teciduais, sem produzir sinais sistêmicos importantes ou mesmo acentuada viremia (Mehandru *et al*, 2004).

Embora a HIVAN, por exemplo, possa resultar da expressão de genes virais em podócitos, tem sido demonstrado que células tubulares também são infectadas pelo HIV e podem desempenhar um papel crucial na patogênese desta forma de acometimento renal (Ross *et al*, 2006). Entretanto, a maioria dos estudos que abordam as lesões tubulares nesta população associam tais lesões à nefrotoxicidade das drogas antirretrovirais no esquema HAART, e não ao efeito direto do HIV sobre os túbulos renais.

Ananworanich e cols (2014) relataram um caso de um paciente idoso com lesão tubular aguda relacionada ao diagnóstico recente de HIV e sem uso de HAART. No entanto, o paciente apresentava vasta sintomatologia com sinais clássicos de infecção aguda pelo HIV (mononucleose *like*). E mesmo na revisão de literatura, em outros casos de lesões tubulares descritas, os pacientes também apresentam sinais sistêmicos de doença como hepatite fulminante ou sinais de lesão renal direta como rabdomiólise, ou seja, são escassos estudos de função tubular renal em pacientes assintomáticos portadores de HIV.

Ainda em comparação a esses autores, com casuística de pacientes sintomáticos e assim com lesão tubular, os pacientes de nossa amostra encontravam-se totalmente assintomáticos, afastando os vieses de complicações infecciosas agudas pelo estado de imunodepressão.

Pelas características dos nossos pacientes em fase de pré-tratamento antirretroviral, encontramos cargas virais séricas elevadas quando comparados a estudos em outros grupos similares (Cunha *et al*, 2017). Apesar de a fase de latência se caracterizar em geral com contagem de linfócitos CD4 superior a 350 cópias/ml, cinco (22,7%) dos nossos pacientes apresentaram resultados inferiores a esse patamar, porém nenhum apresentava sintomas ou sinais de infecções oportunistas.

Interessante notar que a TFG média nos pacientes infectados pelo HIV foi de $135.5 \pm 19.7 \text{ ml/min/1,73m}^2$, demonstrando função renal preservada em nossa população, apesar de relatos de que alterações hemodinâmicas renais já poderiam ser encontradas nesta fase (Langs *et al*, 1990).

Na avaliação da função tubular proximal, para investigar a presença de ATR proximal, nenhum indivíduo do grupo controle ou do grupo de pacientes portadores de HIV apresentou bicarbonaturia significativa, ou seja, não foi diagnosticado nenhum caso clássico de ATR proximal (ou tipo 2) nos pacientes infectados nem na população sadia. Esses dados não divergem da maioria das referências citadas na literatura (MONTANER *et al*, 2007). A lesão tubular proximal tem sido associada principalmente ao uso específico de antirretrovirais, principalmente o fumarato de

tenofovir, que possui nefrotoxicidade tubular proximal bem estabelecida, inclusive podendo causar síndrome de Fanconi (COOPER *et al.* 2010).

Na avaliação da função tubular distal utilizamos teste funcional de acidificação para caracterização da secreção de hidrogênio por pH medido por gasometria urinaria, além das medidas de excreção de amônio urinário e acidez titulável, recursos pouco disponíveis na prática clínica. Como método de indução de acidificação distal, usamos uma forma modificada do protocolo original proposto por WALSH *et al* (2007) como opção em substituição ao clássico teste com cloreto de amônio. O protocolo incluiu o uso furosemida e fludrocortisona em baixa dose como estratégia mais segura para estimular a secreção de prótons no ducto coletor. Desta forma, pacientes que não atingiram pH urinário < 5,3 ao final do uso destas drogas foram caracterizados com ATR distal. Não tivemos nenhum caso de efeitos colaterais causados pela associação furosemida e fludrocortisona, com a vantagem de se evitar o desconforto abdominal causado pelo tradicional uso de cloreto de amônio por via oral.

Na investigação de ATR distal no grupo controle, todos os 10 pacientes conseguiram atingir acidificação urinária, com valores de pHu inferiores a 5,30 (pH urinário $4,79 \pm 0,22$ na quarta hora), sem diagnóstico de ATR distal. Entretanto, no grupo de pacientes infectados pelo HIV, cinco pacientes preencheram critérios diagnósticos de ATR distal, inclusive com incapacidade de aumento significativo da excreção de amônio e de acidez titulável. Esta prevalência de alteração da acidificação distal (22,7%) é inédita na literatura neste perfil de pacientes.

Em relação à avaliação da função renal tubular de concentração urinária, utilizamos o método padrão-ouro para medida de osmolalidade urinaria (ponto de congelamento) após 12h de restrição hídrica (Dorizzi *et al* , 1987). Observamos que os indivíduos do grupo controle não apresentaram nenhuma alteração na capacidade de concentração urinaria. Entretanto, no grupo de pacientes infectados pelo HIV a diminuição da capacidade de concentração urinária osmolalidade urinária <600mOsm/KgH₂O foi uma condição com prevalência elevada, sendo identificada em 8 (36,4%) da população estudada. Este diagnóstico feito precocemente possibilita orientação médica, para que seja evitado o uso de drogas nefrotóxicas

como anti-inflamatórios não-esteroidais e diuréticos, substâncias que podem prejudicar ainda mais a capacidade de concentração urinária.

Ainda não dispomos de dados na literatura, pela escassez de estudos em pacientes infectados pelo HIV pré-tratamento, que corroborem os nossos resultados. Entretanto, como o único fator encontrado em nossa população é a infecção pelo HIV, e como tem sido demonstrado em estudos de investigação de lesões glomerulares que células tubulares também são infectadas pelo HIV (Ross *et al*, 2006), é possível especular que o HIV associado a alterações genéticas específicas e/ou alterações ambientais possa ser o responsável direto pelas alterações funcionais tubulares encontradas.

Como os métodos considerados padrão-ouro e usados neste trabalho para estudo da função tubular só estão disponíveis em laboratórios de pesquisa, comparamos os dados encontrados por estes métodos com os obtidos pela fita reagente do EAS, uma ferramenta simples e amplamente disponível na prática clínica. Apresentamos o objetivo de avaliar variáveis do exame de EAS como opção clínica de rastreamento de lesão tubular em pacientes portadores de HIV sem o uso de HAART. No grupo de pacientes infectados pelo HIV, o pH medido por fita reagente apresentou boa correlação com pH medido por gasometria ($p=0,003$) no subgrupo de pacientes portadores de HIV com ATR distal. Já a medida da densidade urinária EAS teve boa correlação com OSMu no subgrupo de pacientes portadores de HIV sem ATRd. Tais achados apontam para a possibilidade de incluir o EAS na avaliação inicial destes pacientes.

Atualmente, a recomendação dos protocolos se restringe à avaliação específica da lesão renal a partir do uso do HAART (Ministério da Saúde, 2013). Entretanto, sugerimos que a detecção precoce de lesões funcionais tubulares em momento anterior à HAART permitiria escolha de drogas com perfil menos nefrotóxico tubular, porém novos estudos de intervenção seriam necessários para testar esta hipótese.

7- CONCLUSÕES

A prevalência de ATR distal foi 22,8% nesta população. Não observamos casos de ATR proximal.

O subgrupo de pacientes com diagnóstico de ATR distal apresentou queda significativa do pH urinário sem aumento significativo da excreção de NH_4^+ e de acidez titulável em resposta ao protocolo de acidificação urinária. O subgrupo sem ATR distal não apresentou queda significativa do pH urinário nem aumento significativo da excreção de NH_4^+ e de acidez titulável em resposta ao protocolo de acidificação urinária.

A medida do pH por fita reagente de EAS teve boa correlação com pH medido por gasometria apenas no subgrupo com ATR distal.

A prevalência de redução da capacidade de concentração urinária foi de 36,4% nesta população.

A medida da densidade por fita reagente de EAS teve boa correlação com Osm medida por osmometria apenas no subgrupo sem ATR distal.

8- LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo apresentou limitações quanto à sua amostra, unicêntrica, podendo ser considerada pequena (n=22), porém mesmo assim foram detectadas diferenças estatísticas muito significativas.

Não foram realizadas medidas séricas e de excreção urinária de solutos para cálculos de frações de excreção de solutos e mesmo de proteinúria, albuminúria, entre outras proteínas de baixo peso molecular. Também não foi dosado citrato urinário. Todas estas medidas auxiliariam no diagnóstico de lesão tubular proximal ou distal, porém o foco do trabalho foi na avaliação funcional de concentração e acidificação urinárias, e neste aspecto, utilizamos as medidas consideradas atualmente como padrão-ouro.

Outras análises laboratoriais mais acuradas, como novos biomarcadores urinários de lesão tubular (tipo NGAL) não foram realizadas pelo alto custo e por não serem o objetivo desse estudo.

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agnes B. Fogo, MD et al, HIV-Associated Immune Complex Kidney Disease (HIVICK) Am J Kidney Dis.68(2):e9-e10, 2016

Ananworanich et al.: Acute tubular nephropathy in a patient with acute HIV infection: review of the literature. AIDS Research and Therapy 2014 11:34.

Ayasolla, K.R., et al., Tubular cell phenotype in HIV-associated nephropathy: Role of phospholipid lysophosphatidic acid, Exp. Mol. Pathol. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.06.004>

Babut G et al. Zidovudine and Nephropathy with HIV Infection. Ann Intern Med. 11: 856-857,1989

Barre-Sinoussi F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science, v. 220, p. 868-871, 1983.

Belda Jr. W, Shiratsu R, Pinto V. Abordagem nas doenças sexualmente transmissíveis. An Bras Dermatol. 2009;84(2):151-59

Biolo A, Seligman BGS, Sprinz E, Rowlands-Jones SL. In: Sprinz E, Finkelsztejn A, et al. Rotinas em HIV e AIDS. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul, p. 26-9, 1999.

Blashill AJ, Vander Wal JS. The Role of Body Image Dissatisfaction and Depression on HAART Adherence in HIV Positive Men: Tests of Mediation Models. AIDS and Behavior, v. 14, n. 2, p. 280–288, 2010.

Boletim Epidemiológico Aids e DST. Programa Nacional de DST e Aids, V.2, N. 1, 2005.

Bouchra Zerhouni-Layachi, et al. Dual tropism of HIV-1 envelopes derived from renal tubular epithelial cells of patients with HIV-associated nephropathy, *AIDS* 2006, Vol 20 No 4

Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Aids e DST, 2005

Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim epidemiológico AIDS. Brasília-DF, Ano III, nº 1, Jan a Jun/ 2006 a. p. 3-5.

Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:2079–2087. [PubMed: 11053484]

Cantor KP, Weiss SH, Goedert JJ, Battjes RJ. HTLV-I/II seroprevalence and HIV/HTLV coinfection among U.S. intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991; 4:460–467. [PubMed: 2016683]

Carbone J, D'Agati V, Cheng JT. Course and prognosis of HIV associated nephropathy. *Am J Med.* 87: 389-395, 1989

Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, Appel GB. Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med.* 1989; 87:389–395. [PubMed: 2801729]

Cardo DM, Culver HD, Ciesielski AC, Srivastava UP, Ruthanne M, Abiteboul D, Heptonstall J, Path MRC, Ippolito G, Lot F, Mckibben SP, Bell D. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *New Engl. Med.*, v. 337, n. 21, p. 1485-1490, 1997.

Cooper, R.D.. *et al.* Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, v.51, n.5, p. 496-505, 2010.

Cunha T. *et al.* Tenofovir-Related distal tubular acidosis in HIV infected patients, SA-PO895, American Society of Nephrology Congress, 2017

D'Agati V, Appel GB. HIV Infection and The Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 138-152.

D'Agati V. The many masks of focal glomerulosclerosis. *Kidney Int.*; 46: 1223-1241,1994.

Departamento de IST, AIDS, Hepatites virais. Tratamento antirretroviral. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pcdt/7> > Acesso em 10 de fev. 2014

Departamento de IST, AIDS, Hepatites virais. HIV foi descoberto em 1984. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pcdt/7> > Acesso em 27 de out. 2004

Dollie at al, HIV infects glomerular endothelial and mesangial but not epithelial cells in vitro *Kidney International* (1992) 41, 956–960;

Dorizzi R, Pradella M, Bertoldo S, Rigolin F. Refractometry, test strip, and osmometry compared as measures of relative density of urine. *Clin Chem.* 1987;33(1):190

Franceschini et al, Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1526-31.

Green DR, Resnick L, Bourgoignie JJ. HIV effects glomerular endothelial and mesangial cell but not epithelial cell in vitro. *Kidney Int.* 41:956-960,1992.

J.W. Booth et al, HIVICK: clinical characteristics and outcomes, *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 2099–2107 doi: 10.1093/ndt/gfv436

Kalyesubula R., Perazella M. A., Nephrotoxicity of HAART, AIDS Research and Treatment Volume 2011, Article ID 562790, 11 pages

Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2882–2890, doi: 10.1681/ASN.2014050469

Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2882–2890, doi: 10.1681/ASN.2014050469.

Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2129–2137, doi: 10.1681/ASN.2011040388.

Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2129–2137, doi: 10.1681/ASN.2011040388.

Langs C et al. Rapid Renal Failure in Aids Associated Focal Glomerulosclerosis. *Arch Intern Med.* 150: 287-292,1990.

Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2349–2355, doi: 10.1093/ndt/gfr676.

Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2349–2355, doi: 10.1093/ndt/gfr676.

Linhares, Sergio e Gewandsznajder, Fernando. Os seres vivos. Biologia Hoje, São Paulo. Ática, 2010.

Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.*, v. 200, n. 6, p. 761-770, 2004.

Mellors JW, Rinaldo CRJ, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, v. 272, n. 5265, p.1167-1170, 1996.

Ministério da Saúde, Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV, Série manuais nº 2 - 7ª Edição, 2008

Mochel A et al, Aspectos da função renal em portadores do vírus da imunodeficiência humana *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31(2):179-186, mar-abr, 1998.

Mocroft A, Vella S, et al: Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, v. 352, p.1725–1730, 1998.

Odden MC et al, Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med.* 2007 Nov 12;167(20):2213-9.

Paul M. Sharp e Beatrice H. Hahn Origins of HIV and the AIDS Pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011.

PINTO, Agnes Caroline S et al. Compreensão da Pandemia da Aids nos Últimos 25 Anos. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Brasil*, v. 1, n. 19, p.45-50, 2007.

Pokhrath H. HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection. *Br Med Bull*, v. 58, p. 109-27, 2001.

Post at al, Recent developments in HIV and the kidney *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009,22:43–48

Programa nacional de DST e AIDS. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br> >; Acesso em 21 de jul. 2008.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014

Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984; 310:669– 673. [PubMed: 6700641]

Rao TKS, Friedman EA. AIDS (HIV)-associated nephropathy; does it exist? *American Journal of Nephrology* 9:441-453, 1989

Rao TKS. Clinical features of human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Kidney International* 35 (suppl):S13-S18, 1991.

Ross MJ, Fan C, Ross MD, Chu TH, Shi Y, et al. HIV-1 infection initiates an inflammatory cascade in human renal tubular epithelial cells. *J Acqui Immune Defic Syndr*. 2006; 42:1–11.

Schechter M. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/Aids): Manifestações Renais. In: Schechter M & Marangoni DV eds. *Doenças Infecciosas: Conduta diagnóstica e Terapêutica* 2a. edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.

Selik, R.M et al, Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29(4): p. 378-87.

Siqueira-Batista R, et al. Nefropatia associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Editorial Moreira Jr*. Acesso: jun, 2016

Siqueira-Batista R, Ramos Júnior R. Biologia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Med*. 70: 573-576,1996.

Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Souza Junior PR, Pascom AR, Esteves MA. Situação da Aids no Brasil: uma análise de indicadores para o monitoramento da epidemia. In Ministério da Saúde/SVS/PN-DST e Aids. *Monitoraids*. Brasília (DF); 2004

Trullas, J.C., et al., Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008. 24(10): p. 1229-35.

Unaid. Global aids response progress reporting 2016. Disponível em < https://aidsreportingtool.unaids.org/static/docs/GARPR_Guidelines_2016_EN.pdf > Acesso em 15 de abr 2016.

UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update. 2014 Available from:
<http://www.unaids.org/epi/2014>.

Winston et al, HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int.* 1999 Mar;55(3):1036-40.

Wyatt, C.M., et al., The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*, 2009. 75(4): p. 428-34.

10- ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do CEP

O projeto de pesquisa encontra-se identificado sob código 27411314.0.0000.5257 e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em 22/04/2014 estando disponível no site da Plataforma Brasil (www.saude.gov.br/plataformabrasil)

The screenshot displays the 'DETALHAR PROJETO DE PESQUISA' page in the Plataforma Brasil system. The header includes the logo, navigation buttons (Público, Pesquisador, Alterar Meus Dados), and user information (Carlos Perez Gomes - Pesquisador | V3.0). The main content area shows project details for 'DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA', including the title, researcher name, area, version, CAAE, submission date, institution, and current status. A 'COORDENADOR' stamp is visible. Below this is a table with project summary data and a 'HISTÓRICO DE TRÂMITES' table detailing the project's progress through various stages.

COMPROVANTE DE RECEPÇÃO
PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_578096

PO	Nome do Pesquisador	Versão	Data de Submissão	Data de Avaliação	Status	Outros
PO	Luiz Paulo José Marques	2	16/09/2015	26/10/2015	Aprovado	Não

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
PO	26/10/2015 14:02:59	Parecer liberado	2	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	PESQUISADOR	
PO	26/10/2015 06:09:53	Parecer do colegiado emitido	2	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	26/10/2015 06:09:15	Parecer do relator emitido	2	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	26/10/2015 06:03:57	Aceitação de Elaboração de Relatório	2	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	21/09/2015 09:51:53	Confirmação de Indicação de Relatório	2	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	21/09/2015 09:44:40	Indicação de Relatório	2	Secretária	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	21/09/2015 09:43:45	Aceitação do PP	2	Secretária	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	16/09/2015 15:20:24	Submetido para avaliação do CEP	2	Pesquisador Principal	PESQUISADOR	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	
PO	11/09/2015 12:04:23	Parecer liberado	1	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	PESQUISADOR	
PO	11/09/2015 09:43:28	Parecer do colegiado emitido	1	Coordenador	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO	

Anexo 2 – APRESENTAÇÃO NO CONGRESSO INTERNACIONAL DE NEFROLOGIA 2017



Distal renal tubular acidosis in newly diagnosed HIV patients in the absence of anti-retroviral therapy

Authors: Luiz Paulo José Marques¹, Onofre Barros¹, Bruna Tarsitano¹, Caroline de Azevedo Martins¹, Carlos Perez Gomes^{1,2}

¹ Renal Unit of Gaffrêe and Guinle University Hospital-Department of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro State (UNIRIO), ²Nephrology Division, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

ISN Academy. Marques L. Apr 22, 2017; 178003

Introduction

Glomerular diseases are well established in association with HIV infection. While tubular alterations such as distal renal tubular acidosis (dRTA) has been described in HIV patients mainly related to nephrotoxicity by drugs used in Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Despite this, there are no studies evaluating dRTA in HIV patients before starting HAART. This study analyzed the presence of dRTA in newly diagnosed patients with HIV in the absence of anti-retroviral drugs compared to healthy individuals.

Methods

22 asymptomatic HIV patients (19 males, 29.0±7.8 yo, 523±299 CD4 cells, viral load of 217,065±590,407 HIV RNA copies/ml) with normal GFR estimated by CKD-EPI equation (eGFR) of 96.6 ± 4.3ml/min/1.73m² were compared to 10 age-matched healthy individuals. Both HIV and control groups were submitted to fluid restriction for 12 hours and received 40mg of furosemide and 0.1mg of fludrocortisone, following the acidification test proposed by Walsh *et al* (2007). We measured the following parameters: hourly urinary pH (0h to 4h) by potentiometry, urinary ammonium (uNH₄⁺) by spectrophotometry and urinary titratable acidity (uTA) by NaOH (0h and 4h). The diagnosis of dRTA was established when the urinary pH was higher than 5.3 in all measurements. Before inclusion in the study, an informed consent was signed by all participants.

Results

There was no significant difference between HIV and control groups in terms of gender, age, ethnicity, or eGFR. 5 of 22 HIV patients were diagnosed with dRTA and all control individuals had normal acidification tests. HIV patients without dRTA (n=17) showed increase in uNH₄⁺ (p=0.022) and in uTA (p=0.013), unlike HIV patients diagnosed with dRTA that showed no significant increase neither in uNH₄⁺ (p=0.536) nor in uTA (p=0.718). In all cases with dRTA, the serum bicarbonate was normal, featuring an incomplete presentation.

Conclusions

The prevalence of incomplete dRTA in HIV patients was 22,7%. This is the first study suggesting a possible direct action of HIV on renal tubules causing dRTA in newly diagnosed HIV patients. Subsequent studies will be necessary to corroborate this hypothesis.

Original Abstract Number: WCN17-0892

Abstract Title: Distal renal tubular acidosis in newly diagnosed HIV patients in the absence of anti-retroviral therapy

Poster Presentation Date: 22/04/2017

Number of your Poster Board: SAT-284

Anexo 3 – Termo de consentimento livre esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE GUINLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você é portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a infecção pelo HIV e o uso de medicamentos para o controle da infecção podem ocasionar alterações nutricionais e lesão nos rins. Por esta razão, estamos lhe convidando a participar desse estudo clínico que tem como objetivo principal avaliar a presença dessas alterações. Os resultados obtidos terão como benefício o diagnóstico precoce e o início de tratamento quando necessário.

Este tipo de estudo é necessário para aumentar os conhecimentos médicos sobre as causas que predispõe o aparecimento de doença renal, o comportamento e as complicações clínicas que essa infecção pode ocasionar nos pacientes portadores do vírus, por isso a sua participação é importante. Caso você participe, Os materiais biológicos (sangue e urina) coletados serão prontamente descartados após análise dos mesmos, de acordo com as normas de segurança de descarte de material biológico hospitalar:

1 Os exames de sangue e urina serão realizados através de coleta ou entrega no laboratório do hospital. A coleta de sangue será mediante punção de veia do antebraço, conforme coleta habitual de sangue periférico pelo laboratório central, seguida de compressão local por 2 minutos. Pode haver desconforto local no momento da coleta devido a introdução da agulha. A coleta de urina será feita por você no domicílio e entregue ao laboratório central no dia da coleta do sangue.

2 As medidas antropométricas e a bioimpedância, para avaliar o estado nutricional serão realizadas durante a consulta no ambulatório.

3. Já os testes que dependem de coleta horária de urina e densitometria óssea / microtomografia computadorizada tridimensional serão realizados reespectivamente nos Laboratórios de Fisiopatologia Renal e Endocrinologia, localizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), 7º andar, Serviço de Nefrologia/Endocrinologia. O comparecimento aos serviços serão previamente agendados, com marcação de data e hora. Será necessário que você, no dia anterior aos exames, fique em jejum a partir das 20 horas. Há o desconforto de não poder ingerir inclusive líquidos até chegar ao laboratório no dia seguinte. Entre 03:30h e 04:00h da manhã do dia dos exames, você precisará desprezar toda a urina e anotar a hora, não devendo mais urinar até chegar ao laboratório no HUCFF onde fará os testes. O horário de chegada ao laboratório será estabelecido para as 07:30h. No momento da chegada, será necessário que você esvazie espontaneamente a bexiga (urine completamente) e, a partir desse momento, será iniciada a coleta de urina de hora em hora, sendo que antes disso você receberá 40mg da medicação Furosemida (1 comprimido) e 0,1mg de Fludrocortisona (1 comprimido) administrados por via oral, de acordo com o protocolo de referência internacional para pesquisa da acidificação da urina. Você precisará permanecer no hospital durante aproximadamente 5 horas contadas do momento de sua chegada. Após a coleta da primeira urina às 07:30h, você poderá ingerir livremente água e alimentos que serão garantidos pelo pesquisador. Os exames que serão realizados pelo laboratório central serão solicitados nas consultas ambulatoriais, já que a maioria faz parte da avaliação laboratorial rotineira.

4. Serão também considerados no estudo os dados das consultas ambulatoriais, medicações em uso e outras doenças que a pessoa já saiba que tenha. Todos vocês terão acesso aos resultados de seus exames e terão oportunidade de realizar acompanhamento no ambulatório de Nefrologia do HUGG, se necessário.

5. Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis que podem ser encontrados no HUGG 3º andar, Serviço de Nefrologia, telefone 2264-5844. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG no 4º andar, telefone 2264-5177, email cephugg@gmail.com. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) recebe e avalia projetos de pesquisa envolvendo seres humanos e animais.

Foi criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos e científicos.

10. A sua participação nessa pesquisa é voluntária você não receberá nenhum pagamento em dinheiro, como também, não terá nenhuma despesa e, saiba que, se por qualquer motivo, você não quiser participar ou tiver que interromper o programa antes de seu término, isso em nada interferirá no seu atendimento nesse hospital. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com informações obtidas de outros pacientes, não sendo divulgada a identidade de nenhum paciente. Os resultados dos exames e os dados da pesquisa são de inteira responsabilidade do pesquisador e poderão ser publicados em revistas científicas. Não haverá nenhuma remuneração para que você participe do estudo.

11. Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das condições de realização do estudo acima citado, que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com o pesquisador responsável e tive tempo adequado para refletir sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade (sigilo) e esclarecimento permanente. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário bem como garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

12. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento nessa instituição.

13. As folhas deste termo de consentimento livre e esclarecido que não contiverem assinaturas serão rubricadas tanto pelo sujeito da pesquisa quanto pelo pesquisador responsável. Além disso, será fornecida uma cópia do mesmo ao sujeito da pesquisa e outra ficará com o pesquisador responsável.

Data: ____/____/____

Nome do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo 4 – Produção - Algoritmo proposto para abordagem de triagem de pacientes recém-diagnosticados com infecção pelo HIV sem uso de HAART

Segundo a World Health Organization (WHO, 2014), mais de 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em todo o mundo.

Entre as muitas faces da doença, os rins podem ser acometidos de diversas formas.

As lesões renais classicamente associadas à infecção pelo HIV mais descritas são as glomerulopatias como a nefropatia pelo HIV ou a lesão por imunocomplexos. No entanto, outras lesões, tubulares, podem ser observadas.

. Esta lesão pode ocorrer no período chamado de infecção precoce pelo HIV (anterior à infecção aguda e muito anterior à manifestação de AIDS e seu tratamento). Já em outros tecidos, como linfóide e gástrico, foi possível detectar lesão pelo vírus em momentos próximos ao diagnóstico em pacientes sem HAART e ainda sem desenvolvimento de AIDS ou mesmo sinais de infecção aguda pelo HIV.

Estes dados sugerem que o HIV é capaz de causar precocemente lesão tecidual, sem produzir sinais sistêmicos importantes ou mesmo acentuada viremia.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a função renal tubular em pacientes assintomáticos e recém-diagnosticados por infecção do HIV ainda sem uso de HAART, afastando possíveis efeitos nefrotóxicos das drogas.

A prevalência de acidose tubular renal distal foi 22,8% e a prevalência de redução da capacidade de concentração urinária foi de 36,4% nesta população.

Atualmente, a recomendação dos protocolos se restringe à avaliação específica da lesão renal a partir do uso do HAART (Ministério da Saúde, 2013). Entretanto, sugerimos que a detecção precoce de lesões funcionais tubulares em momento anterior à HAART permitiria escolha de drogas com perfil menos nefrotóxico tubular, porém novos estudos de intervenção seriam necessários para testar esta hipótese.

Dessa forma, sugerimos o fluxograma abaixo como forma de triagem dos pacientes recém-diagnosticados por infecção do HIV ainda sem uso de HAART.

