

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS
INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

JACKELYNE ALVES DE MEDEIROS VILELA

**INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES HIV/AIDS
HOSPITALIZADOS**

Campo Grande - MS

2022

JACKELYNE ALVES DE MEDEIROS VILELA

**INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES HIV/AIDS
HOSPITALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago.

Campo Grande, MS

2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

JACKELYNE ALVES DE MEDEIROS VILELA

Injúria renal aguda em pacientes HIV/AIDS hospitalizados

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA:

Prof.^a Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Presidente)

Prof.^a Dr.^a Sandra Maria do Vale Leone de Oliveira
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Titular)

Prof.^a Dr.^a Elsa Alidia Petry Gonçalves
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Titular)

Aprovada em: 25/11/2022

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por trilhar meu caminho, me sustentar, capacitar, me dar sabedoria e paciência para que eu pudesse finalizar essa importante etapa em minha vida.

Não poderia iniciar essa dedicatória sem realçar a insubstituível importância da minha família em minha vida. Ao meu esposo, Marcelo, que compartilha comigo cada momento. Agradeço hoje e sempre por seu amor, incentivo, por me ajudar em todas as etapas, pela paciência e por me incentivar na busca de conhecimento. A minha amada filha, Julia, por sempre se preocupar e orar pedindo a Deus que me abençoasse com força e inspiração. Vocês me inspiraram a ser mais do que sempre fui. Nosso amor é o elo que nos une e nos unirá para sempre.

Aos meus pais, Joel e Marta, por todo amor que dedicaram e por toda educação que me proporcionaram. Vocês são meu exemplo de vida e meu alicerce de sustentação. Minha irmã Jorcilene, mulher forte e admirável, sempre pronta a me apoiar em tudo. A todos os meus familiares, obrigada por desejarem sempre o melhor para mim.

Agradeço minha orientadora, Anamaria Mello Miranda Paniago, por aceitar conduzir meu trabalho de pesquisa. Pessoa de extrema competência, que acreditou em minha capacidade de aprender e me ensina brilhantemente sobre a vida acadêmica. Quanto eu aprendi com você. Nunca me esquecerei de como me acolheu. Muito obrigada.

Aos meus amigos da UTI Adulto HUMAP, Vanessa, Fernanda, Roberta, Thaís, Mariana, Eline, Waldir, Paula, Rosimeire, Nathália e Sabrina, que sempre me incentivaram e torceram por mim. Obrigada por toda a força, pelas ausências e principalmente pela compreensão.

Agradeço aos meus amigos médicos (Marco Aurélio, Jean, Tânia, Lilian, Cynthia, Deusdete e Patrícia) e residentes da UTI adulto, que sempre me atendiam em minhas solicitações: “assina um pedido exame para mim?” Não poderia me esquecer das médicas Letícia e Carolina, residentes da DIP, que me deram um apoio sem igual e tantos outros que contribuíram para que eu alcançasse meu objetivo.

Agradeço aos meus amigos da nefrologia, Lígia, Tâmara e Yuri, que considero profissionais exemplares, na qual me espelho.

Ao Hospital Universitário e todos os setores por onde passei que me ajudaram a desenvolver a minha pesquisa.

Ao Programa de Pós- graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal e Mato Grosso do Sul, por todo o apoio para a finalização deste trabalho.

“E ao olhar para trás, tudo que passou, venho agradecer quem comigo estava”

Ninguém vence sozinho... OBRIGADA A TODOS.

"Não temas, pois estou contigo; não desanime, porque eu sou o seu Deus; Eu vou te fortalecer, eu vou te ajudar, eu vou te sustentar com minha mão direita justa." Isaías 41:10

Injúria renal aguda em pacientes HIV/AIDS hospitalizados

RESUMO

Pacientes infectados pelo HIV são mais vulneráveis à Injúria Renal Aguda (IRA). O objetivo desse estudo foi estimar a incidência e analisar fatores associados à IRA em pacientes recém diagnosticados com HIV/AIDS hospitalizados, bem como o seu impacto no tempo de hospitalização e óbito. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de novembro de 2020 a abril de 2022. Foram incluídos prospectivamente pacientes que tiveram diagnóstico de HIV/AIDS durante a hospitalização e que não faziam uso de TARV. A IRA foi diagnosticada e classificada de acordo com os critérios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Foram incluídos 63 pacientes. A maioria homem (n= 47; 74,6%), com mediana de 42 anos de idade [Q1; Q3 29; 53] e de contagem de CD4+ de 40,5 células/mm³ [Q1; Q3 25,0; 104]. Quase todos (n= 59; 93,7%) apresentavam alguma doença oportunística, sendo as mais frequentes: tuberculose (n= 25; 39,7%), neurotoxoplasmose (n=17; 27%), pneumocistose (n= 15; 23,8%), leishmaniose visceral e criptococose (n=10; 15,9%). A incidência acumulada de IRA foi de 65,1% (IC 95%). O tempo mediano para IRA foi de 5 dias [Q1; Q3 2; 14] após a internação. Variáveis associadas à IRA foram: baixa contagem de células CD4+, criptococose, uso de anfotericina B, uso de droga vasopressora e necessidade de suporte ventilatório. Quinze (36,6%) atingiram a classificação mais elevada de IRA (KDIGO 3) e as principais causas foram sepse e nefrotoxicidade. Oito pacientes (53,3%) foram submetidos à hemodiálise. Pacientes com IRA permaneceram mais tempo internados do que os sem IRA com média de 16,8 dias (DP 10,7) VS 32,4 dias (DP 12,8) (p<0,001). Os resultados mostram que a incidência de IRA em pacientes hospitalizados com HIV/AIDS é elevada e aqueles que apresentam IRA apresentam o dobro do tempo de hospitalização. Medidas de prevenção de doenças oportunísticas, especialmente das que demandem o uso de anfotericina B desoxicolato, como a criptococose, podem impactar na redução de IRA em pacientes HIV/AIDS hospitalizados. **Palavras-chave:** AIDS. CD4+. Hospitalização. Nefrotoxicidade.

Acute kidney injury in hospitalized HIV/AIDS patients

ABSTRACT

HIV-infected patients are more vulnerable to Acute Kidney Injury (AKI). The aim of this study was to estimate the incidence and analyze factors associated with Acute Kidney Injury (AKI) in hospitalized HIV/AIDS patients, as well as their impact on the length of hospital stay. The study was carried out at the Maria Aparecida Pedrossian University Hospital, from November 2020 to April 2022. Patients who were diagnosed with HIV/AIDS during hospitalization and who were not on ART were prospectively included. AKI was diagnosed and classified according to the Kidney Disease Improving: Global Outcomes (KDIGO) criteria. Sixty-three patients were included. The most of them were men (n=47; 74.6%) and the median age and CD4+ count were 42 years [Q1;Q3 29; 53] and 40.5 [Q1; Q3 25.0; 104], respectively. Almost all (n= 59; 93.7%) had some opportunistic disease, the most frequent being: tuberculosis (n=25; 39.7%), neurotoxoplasmosis (n=16; 25.4%), pneumocystosis (n= 15; 23.8%), visceral leishmaniasis and cryptococcosis (n=10; 15.9%). The cumulative incidence of AKI was 65.1% (95% CI). The median time to AKI was 5 days [Q1; Q3 2; 14] after admission. Variables associated with AKI were: low CD4+ cell count, cryptococcosis, use of amphotericin B, use of vasopressor drugs and need for ventilatory support. Fifteen (36.6%) achieved the highest AKI classification (KDIGO 3) and the main causes were sepsis and nephrotoxicity. Eight patients (53.3%) underwent hemodialysis. Baseline CD4+ cell count was a variable that showed association with AKI (p=0.032). Patients with AKI were hospitalized longer than those without AKI, with a mean of 16.8 days (SD 10.7) VS 32.4 days (SD 12.8) (p<0.001). Amphotericin B use was independently associated with the development of AKI during hospitalization. The results showed that the incidence of AKI in hospitalized patients with HIV/AIDS is high and that those with AKI have twice the hospitalization time. Measures to prevent opportunistic diseases, especially those that require the use of amphotericin B deoxycholate, such cryptococcosis, can impact on the reduction of AKI in hospitalized HIV/AIDS patients.

Keywords: AIDS. Acute kidney injury. CD4+. Hospitalization. Nephrotoxicity.

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Pacientes com infecção pelo HIV segundo variáveis clínico-demográficas e ocorrência de Injúria Renal Aguda (IRA). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022.

Tabela 2 – Pacientes com infecção pelo HIV segundo medicamentos utilizados durante a internação e ocorrência de Injúria Renal Aguda (IRA). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022.

Tabela 3 – Pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados segundo a ocorrência e classificação de Injúria Renal Aguda (IRA) e óbito. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022. N=63.

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1—Tempo para desenvolver Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022.

Figura 2— Curva de sobrevida de pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados segundo a ocorrência de Injúria Renal Aguda (IRA). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022. Curva em azul: sem IRA; em verde: com IRA.

LISTA DE SIGLAS

3TC – Lamivudina
AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
AmB – Anfotericina B
APOL1 – Apolipoproteína L1
CDC – Centro de controle e prevenção de doenças
CEP – Comitê de ética em pesquisa com seres humanos
CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DRC – Doença renal crônica
DTG – Dolutegravir
ESRD – Estágio final da doença renal
FR – Função renal
GESF – Glomeruloesclerose segmentar focal colapsante
HCV – Vírus da hepatite C
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
HIVAN – Nefropatia associada ao HIV
HIVICK – Doença Renal do Complexo Imune associada ao HIV
HUMAP – Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
IBPs – Inibidores da bomba de prótons
IO – Infecções oportunistas
IRA – Injúria renal aguda
KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
LV – Leishmaniose visceral
MDRD – *Modification of diet renal disease*
NRTI – Nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa
PVHA – Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*
T CD4+ - Linfócitos T
TARV – Terapia antirretroviral
TB – Tuberculose
TDF – Tenofovir

TFG – Taxa de filtração glomerular

TRS – Terapia renal substitutiva

UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

UNAIDS – *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

UTI – Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 15 |
| 2.1 | HIV/AIDS | 15 |
| 2.2 | Infecções oportunistas (IO) | 17 |
| 2.3 | Alterações Renais em PVHA | 19 |
| 2.3.1 | Doença Renal Crônica em PVHA | 20 |
| 2.3.2 | Nefropatia associada ao HIV (HIVAN) | 21 |
| 2.3.3 | Doença Renal do Complexo imune associada ao HIV (HIVICK) | 22 |
| 2.3.4 | Injúria Renal Aguda em PVHA..... | 22 |
| 2.3.5 | Rabdomiólise no HIV..... | 25 |
| 2.3.6 | Nefrotoxicidade no HIV | 26 |
| 2.3.7 | Sepse e IRA no HIV | 28 |
| 3 | OBJETIVOS | 30 |
| 4 | PACIENTES E MÉTODOS | 31 |
| 4.1 | Desenho do estudo | 31 |
| 4.2 | Local e período do estudo | 31 |
| 4.3 | Critérios de inclusão | 31 |
| 4.4 | Critérios de Exclusão | 31 |
| 4.5 | Variáveis e desfechos | 31 |
| 4.6 | Definições..... | 32 |
| 4.6.1 | Definição e classificação de IRA..... | 32 |
| 4.6.2 | Definição sepsis e nefrotoxicidade..... | 32 |
| 4.6.3 | Definição de recuperação da função renal..... | 32 |
| 4.7 | Análise estatística | 32 |
| 4.8 | Aspectos éticos | 33 |
| 5 | RESULTADOS | 34 |
| 6 | DISCUSSÃO | 39 |
| 7 | CONCLUSÃO | 45 |

| | | |
|---|---|----|
| 8 | REFERÊNCIAS | 46 |
| | APÊNDICE A – Instrumento para coleta de dados | 55 |

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que 37,7 milhões de pessoas estavam vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo em 2020 e desde o início da epidemia, 79,3 milhões foram infectadas. Casos de infecções recentes pelo HIV somaram 1,5 milhões e 680 mil pessoas morreram de doenças relacionadas à Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em 2020 (UNAIDS, 2022).

Com a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV) em 1996, a infecção pelo HIV deixou de ser uma doença rapidamente fatal e tornou-se uma doença crônica, que requer cuidados prolongados. Apesar da estratégia de oferta de testes para toda a população e do tratamento universal para todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), ainda são frequentes as infecções por HIV diagnosticadas tardiamente, durante uma hospitalização por complicações relacionadas ao HIV/AIDS (AZOULAY *et al.*, 2020).

Tem chamado à atenção a frequência de PVHA hospitalizadas que apresentam alterações renais, em especial a IRA, que acomete de 14,8% a 66%, muitas vezes com necessidade de terapia dialítica (LOPES *et al.*, 2013; RANDALL *et al.*, 2015). Além de comprometer a condição clínica da PVHA, a IRA pode aumentar o tempo de internação hospitalar, o risco de óbito e os custos hospitalares.

Entre as principais causas de IRA, estão a nefrotoxicidade causada pelo uso de medicamentos nefrotóxicos que juntamente com condições sépticas elevam as chances de desenvolvimento de IRA e aumenta o risco de morte em 1,7 vezes (LOPES *et al.*, 2013; PU *et al.*, 2018).

Além das graves complicações que estão relacionadas à infecção pelo HIV e às infecções oportunistas (IO), a IRA pode agravar ainda mais a situação clínica desses pacientes. Desta forma, o conhecimento da frequência e fatores de risco associados à IRA em pacientes com HIV/AIDS hospitalizados, podem contribuir para reduzir sua morbiletalidade, impacto no tempo de hospitalização e de custos hospitalares de PVHA.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HIV/AIDS

O HIV é um retrovírus que infecta células do sistema imunológico humano destruindo ou prejudicando a função das células T CD4+ e macrófagos, componentes-chave do sistema imunológico celular, resultando na depleção progressiva dessas células e consequente imunodeficiência celular grave.

O HIV é transmitido principalmente por meio de relações sexuais, transfusões de sangue, compartilhamento de agulhas intravenosas, transmissão vertical durante o parto (mãe para o filho) e amamentação. O processo da infecção pelo HIV apresenta-se em fases, na qual compreende: transmissão viral, soroconversão aguda, síndrome retroviral aguda, recuperação e soroconversão, infecção crônica assintomática e infecção sintomática pelo HIV ou AIDS (WAYMACK & SUNDARESHAN, 2021).

Em 1981 o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos publicou um artigo sobre cinco casos raros de uma infecção pulmonar em homossexuais causados por *Pneumocystis carinii*. Este documento foi considerado o primeiro relato sobre a AIDS (CDC, 1981). Desde então, iniciou-se uma corrida na busca por medicamentos e nos últimos 40 anos, mais de 30 drogas antirretrovirais foram aprovadas para o tratamento de PVHA, juntamente com um extenso conjunto de estratégias para a prevenção e tratamento de doenças associadas ao HIV (EISINGER & FAUCI, 2018).

Desde o início da epidemia da AIDS, mais de 70 milhões de pessoas foram infectadas e desde então, acredita-se que mais de 30 milhões de pessoas morreram de alguma doença relacionada à AIDS (UNAIDS, 2022). Apesar dos esforços, a AIDS ainda não tem cura, porém pode ser controlada com uso de terapia antirretroviral combinada, prolongando significativamente a vida das pessoas infectadas pelo HIV. No entanto, segundo dados do UNAIDS (2022), a morte relacionada à AIDS teve uma diminuição de 47% no ano de 2020 quando comparada ao ano de 2010.

Em 2014 a UNAIDS lançou a estratégia de meta 90-90-90 para o controle da epidemia, que consistia em até o ano de 2020, ter 90% das PVHA com diagnóstico, 90% dos diagnosticados em tratamento e 90% dos em tratamento com supressão viral (UNAIDS, 2014). Para atender à estratégia, o Ministério da Saúde do Brasil oferece teste rápido de HIV a todos os usuários na rede básica de saúde (programa “Fique

Sabendo”) e a todas as gestantes (Rede Cegonha) para oportunizar diagnóstico precoce (BRASIL, 2017); (BRASIL, 2019). Dessa forma, a terapia antirretroviral (TARV) é indicada para todas as pessoas adultas diagnosticadas com HIV independentemente do estado clínico e contagem de células CD4+ (COHEN *et al.*, 2016; WHO, 2016) e todos que estão sendo tratados são acompanhados com exames de carga viral do HIV para avaliar a supressão viral, que é o alvo do tratamento.

Essa estratégia torna-se importante uma vez que a maioria dos infectados pelo HIV progridem para AIDS na primeira década após a infecção e os pacientes que recebem TARV têm sua expectativa de vida aumentada em 10 anos após o início da AIDS, enquanto a maioria dos pacientes que não recebem TARV morre dentro de dois anos do início da AIDS (POOROLAJAL *et al.*, 2016). Além disso, pacientes em supressão viral, ou seja, com a carga viral do HIV indetectável, deixam de serem transmissores do vírus (CDC, 2020).

A AIDS não tem cura, mas a doença pode ser controlada pelo uso da TARV. Recomenda-se o início da TARV tão logo o diagnóstico de HIV tenha sido realizado, porém, existem algumas situações em que o início do tratamento é contra- indicado, como por exemplo, a presença de IO em curso e diagnóstico ainda incerto do HIV (SAAG *et al.*, 2018).

Grandes avanços foram alcançados nos últimos anos que refletiram na diminuição da mortalidade e hospitalização entre PVHA. No entanto, apesar dos esforços, observa-se que a hospitalização ainda é uma preocupação e mesmo com a oferta de testes diagnósticos e tratamento precoce para pessoas recém diagnosticadas, as taxas de hospitalizações entre essa população ainda é preocupante (NAVON, 2018). Idade relativamente avançada, baixo nível educacional e diagnóstico tardio são considerados fatores de risco para hospitalização em PVHA (ŞENOĞLU *et al.*, 2019).

Mais da metade dos indivíduos hospitalizados, com diagnóstico recente de HIV, possuem ao menos alguma doença definidora da AIDS. A baixa contagem de células CD4+ tem sido associada a hospitalização entre esses pacientes e essa condição é reflexo do diagnóstico tardio e atraso no início da TARV em pessoas recém infectadas pelo HIV (CHANTO & KIERTIBURANAKUL, 2020). Além disso, o diagnóstico tardio e o tratamento tardio aumentam a morbidade e mortalidade pelo HIV, refletindo assim nos custos de saúde e aumento da transmissibilidade (LAZARUS *et al.*, 2013).

2.2. Infecções oportunistas (IO)

A imunossupressão na AIDS favorece o surgimento de infecções por determinados agentes oportunistas que demandam uma resposta imune celular das células CD4+ para seu controle, assim a ocorrência de infecções oportunistas se constitui na principal complicação em PVHA. Entre as doenças relacionadas à AIDS (CDC, 1992), as mais frequentes no Brasil são tuberculose, toxoplasmose e pneumocistose.

A tuberculose (TB) é a IO mais frequente em PVHA e a principal causa de mortalidade e morbidade. A adesão ao tratamento da TB é um fator importante, uma vez que, o abandono ou falha no tratamento, pode levar a multirresistência e a um aumento das hospitalizações. A TB como causa de hospitalizações em PVHA pode atingir de 8,1% a 41,0% e, é também responsável por 27,3% das mortes em pacientes hospitalizados e infectados pelo HIV (FORD *et al.*, 2016). PVHA tem 19 vezes mais chance de desenvolver a forma ativa da doença do que pessoas não infectadas e a ativação da doença pode ser controlada através de terapia preventiva e acesso a TARV (AHMED *et al.*, 2021).

A toxoplasmose é outra IO importante em PVHA, acomete pessoas imunossuprimidas e, é uma das principais causas de lesões cerebrais focais (neurotoxoplasmose) nesta população. A profilaxia para prevenir neurotoxoplasmose é recomendada em PVHA quando a contagem de células CD4+ é menor que 100/mm³ e que possuem IgG positivo para toxoplasmose (BRASIL, 2013). Após a introdução da TARV, houve uma redução significativa na incidência da toxoplasmose no Brasil, diminuindo de 43,6/1000 pessoas por ano para 4,0/1000 pessoas por ano, no entanto, essa incidência ainda permanece maior quando comparada a incidências de outros países de alta e média renda (COELHO *et al.*, 2014). Além disso, a neurotoxoplasmose como causa de mortalidade em PVHA pode atingir 15%, sendo assim, uma das principais causas de morte entre PVHA (FORD *et al.*, 2015).

Outra grande preocupação são as infecções fúngicas que são as principais responsáveis pelas IO em PVHA quando em estágios avançados da doença. As infecções causadas por *Pneumocystis*, criptococose, histoplasmose aumentam a taxa de mortalidade em pacientes infectados (LIMPER *et al.*, 2017).

A pneumocistose é uma grave infecção fúngica e uma importante causa de infecções pulmonares, hospitalizações e morte. Desde os primeiros relatos da doença, o agente causador da pneumocistose era conhecido como *Pneumocystis carinii*, mais

tarde, devido a diferenças na sequência de DNA desse organismo em diferentes hospedeiros, foi renomeada e passou a ser chamado de *Pneumocystis jirovecii* (STRINGER *et al.*, 2002). Porém, mesmo antes dessa nova nomenclatura, diversos estudos foram publicados. Uma análise realizada pelo CDC em 1982, dentre os casos notificados de AIDS, a *Pneumocystis carinii*, com ou sem outras IO, estava presente em 51% dos casos (CDC, 1982). Outro estudo realizado nos Estados Unidos com os primeiros 1000 casos de AIDS demonstrou que a infecção por *Pneumocystis carinii* e outras IOs foram responsáveis por mais de 40% dos óbitos entre pacientes infectados (JAFFE *et al.*, 1983). Em uma recente revisão sistemática e meta-análise, os autores reportaram uma prevalência de 24% de *Pneumocystis jirovecii* em pacientes HIV positivos internados e com sintomas respiratórios. Nesse mesmo estudo, os autores ainda demonstraram que em pacientes ambulatoriais e sintomáticos respiratórios, a prevalência foi de 14% (WILLS *et al.*, 2021).

Outra importante infecção fúngica é a criptococose causada por duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus Gatti*. A espécie *Cryptococcus neoformans* acomete principalmente pessoas imunocomprometidas principalmente os pulmões e sistema nervoso central (SNC), podendo afetar também qualquer órgão na forma disseminada da doença (GUSHIKEN *et al.*, 2021). O tratamento da criptococose envolve o uso de drogas antifúngicas. No entanto, o uso dessas drogas pode comprometer a função dos rins, como é o caso da anfotericina B desoxicolato e fluconazol. Dessa forma, recomendam-se formulações lipídicas da anfotericina B como forma de atenuar seus efeitos nefrotóxicos (TRAGIANNIDIS *et al.*, 2021). No Brasil, o Ministério da Saúde disponibilizou a anfotericina B complexo lipídico para tratamento da criptococose em PVHA. Essa medida pode reduzir os efeitos nefrotóxicos nessa população (BRASIL, 2022).

A coinfeção leishmaniose visceral (LV) e HIV têm sido amplamente discutidas isso porque a LV acelera o desenvolvimento da AIDS em pacientes com HIV e a AIDS pode aumentar o risco de infecção pela LV em até 1000 vezes. A incidência de casos da coinfeção LV/HIV tem aumentado nos últimos anos e o Brasil é considerado uma região endêmica para os casos de LV. A letalidade em pacientes PVHA é cerca de três vezes maior do que em pessoas não infectadas pelo HIV (SOUSA-GOMES *et al.*, 2017). Além disso, um estudo realizado na Etiópia por Hailu e colaboradores (2021) demonstrou que a coinfeção LV/HIV é um fator de risco independente para o desenvolvimento de IRA e esses pacientes são seis vezes mais propensos a

desenvolver IRA em comparação com pacientes com LV e HIV negativos (HAILU *et al.*, 2021).

No Brasil, a LV é considerada IO na AIDS e é recomendada a profilaxia secundária para todos os pacientes com contagem de células CD4+ menor que 350 LT-CD4+/mm³ após o tratamento de LV (BRASIL, 2018). O uso regular de TARV pode contribuir significativamente para o declínio dos casos de LV em PVHA, porém a coinfeção ainda é uma preocupação em alguns países com alta carga de LV e condições como virulência parasitária, estado nutricional, idade, genética do hospedeiro e reposta imunológica são responsáveis por contribuir para o avanço da coinfeção (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2014).

Em um estudo realizado na Índia, 299 pacientes foram acompanhados por até dois anos após o início da TARV. Mais da metade dos pacientes apresentavam pelo menos uma IO, sendo as principais: candidíase oral, tuberculose pulmonar, diarreia, meningite criptocócica e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e mediana de células CD4+ de 68 células/mm³. Presença de IO e contagem de células CD4+ <50 células/mm³ no início da TARV foram associados à baixa recuperação imunológica em dois anos (TILAK *et al.*, 2019).

2.3. Alterações Renais em PVHA

Desde a descoberta do HIV, ele foi rapidamente associado a doenças renais. Podemos classificar essas alterações como alterações pré- era TARV e pós era TARV. As principais alterações renais ocorridas antes da introdução da TARV estavam diretamente relacionadas ao HIV na forma glomeruloesclerose segmentar focal colapsante, manifestando-se também como doença renal do complexo imune e microangiopatia trombótica. Após a era TARV e as mudanças nos padrões de vida das PVHA, onde foi possível melhorar a expectativa de vida e qualidade de vida desse pacientes, surgiram às alterações renais associadas ao uso de drogas para tratar distúrbios do HIV e o aumento de doenças crônicas como diabetes e hipertensão que são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia tanto em pacientes com HIV quanto na população em geral (RIVERA & HASHMI, 2022). Consequentemente, alterações renais em pacientes internados, tornaram-se relativamente comuns e podem acometer até cinco vezes mais pessoas infectadas pelo HIV do que a população não infectada (VERMA & SINGH, 2019).

Existem diversas patologias renais no cenário do HIV. Swanepoel e colaboradores (2018) classificam essas patologias como: 1. Dominante glomerular (podocitopatias e doença glomerular mediada por imunocomplexos) 2. Dominante túbulo intersticial (lesão tubulointersticial no cenário de HIVAN clássico, lesão tubular aguda/necrose tubular aguda, nefrite tubulointersticial induzida por outras drogas que não seja TARV, infecção direta do parênquima renal por patógenos, inflamação tubulointersticial relacionada à disfunção imunológica, outra inflamação tubulointersticial no contexto do HIV) 3. Dominante vascular (microangiopatia trombótica no cenário do HIV, arteriosclerose) e 4. Outros, no cenário de infecção pelo HIV (nefropatia diabética, nefrosclerose relacionada à idade) (SWANEPOEL *et al.*, 2018).

2.3.1. Doença Renal Crônica em PVHA

A lesão renal com perda lenta e progressiva da função dos rins pode ser chamada de doença renal crônica (DRC). Nesse quadro há uma anormalidade da estrutura renal ou função renal (FR) que persiste por mais de três meses, com implicações para a saúde. A DRC também pode ser classificada baseada na causa, alterações na taxa de filtração glomerular (TFG) e albuminúria (KDIGO, 2012b).

A IRA está associada a um risco aumentado de desenvolver DRC na população em geral (SOTO *et al.*, 2016). Em PVHA, essa condição também pode levar a DRC, principalmente devido a condições que são comuns a população em geral, tais como hipertensão e diabetes e condições relacionadas a própria infecção pelo HIV, como por exemplo, nefropatia associada ao HIV (HIVAN) e doença renal do complexo imune associada ao HIV (HIVICK). Além disso, a DRC contribui para uma elevada taxa de mortalidade em PVHA (HALLE *et al.*, 2019); (BOOTH *et al.*, 2016).

A DRC tem uma alta prevalência em PVHA e a forma como é feito o diagnóstico da DRC pode mudar de acordo com a região e critério utilizado. Em uma meta-análise, onde foram incluídos mais de 60 estudos de todo o mundo, usando a equação Modification of Diet Renal Disease (MDRD), a prevalência global de DRC foi de 6,4% em PVHA e 4,8% utilizando a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Nesse mesmo estudo, observou uma prevalência ainda maior na população africana, atingindo cerca de 7,9 das PVHA. Isso se deve ao aumento da expectativa de vida após a introdução da TARV e a presença de

comorbidades, tais como hipertensão e diabetes, que contribuem para o aumento da DRC em PVHA (EKRIKPO *et al.*, 2018).

2.3.2. Nefropatia associada ao HIV (HIVAN)

A nefropatia associada ao HIV ainda é responsável por agravar o quadro da PVHA, sendo fortemente associada à alta mortalidade. Os primeiros relatos ocorreram em 1984 e demonstraram uma série de casos de proteinúria nefrótica em pessoas com AIDS, principalmente em afro-americanos e curso da doença em estágio avançado. Achados provenientes de biópsia renal demonstraram glomeruloesclerose segmentar focal colapsante (GESF) com dilatação microcística tubular, infiltração leucocitária, fibrose intersticial e proliferação de podócitos levando a rápida progressão da doença renal (HORY *et al.*, 1988).

Noventa por cento dos pacientes com HIVAN são pessoas descendentes de africanos e pode se desenvolver em qualquer idade. Essa condição geralmente manifesta-se pela síndrome nefrótica, podendo elevar os níveis de creatinina sérica evoluindo rapidamente para o estágio final da doença renal (ESRD). Pacientes com a variante do alelo apolipoproteína L1 (APOL1) têm incidência aumentada para o desenvolvimento da HIVAN, principalmente naqueles que são afro-americanos (FOGO *et al.*, 2016b).

Muitos estudos têm demonstrado a associação entre APOL1 com o desenvolvimento da HIVAN. A APOL1 é um dos seis membros da família de genes APOL no cromossomo 22 humano. As variantes da APOL1, G1 e G2, estão significativamente associados ao desenvolvimento de doença renal crônica em geral e em particular a HIVAN. Afro-americanos infectados pelo HIV, quando recebem essas duas variações da APOL1, tem risco 29 vezes maior de desenvolver HIVAN (FRIEDMAN & POLLAK, 2021); (DE LAROCHE *et al.*, 2017; GOYAL & SINGHAL, 2021).

2.3.3. Doença Renal do Complexo imune associada ao HIV (HIVICK)

A Doença Renal do Complexo Imune associada ao HIV é caracterizada pela presença de depósitos imunes glomerulares em imunocoloração e, ou, microscopia eletrônica de biópsias renais (FOGO *et al.*, 2016a). É uma alteração renal comum entre PVHA e semelhantemente a HIVAN, a HIVICK é predominante em afro-

americanos e acomete cerca de 21% de PVHA que apresentam maior exposição a terapia antirretroviral, carga viral mais baixa e contagem de células CD4+ e TFG maiores, sendo menos provável de evoluir para o estágio final da doença renal (CAMPOS *et al.*, 2016). A suscetibilidade da HIVICK está associada a fatores de interação entre hospedeiro-patógeno, idade, sexo, genética, patogenicidade viral, duração da infecção e resposta imune, além de estado nutricional, fatores sócioeconômicos e acesso ao tratamento. Clinicamente, a HIVICK pode manifestar-se com diminuição da função renal, hipertensão, hematúria e proteinúria (NOBAKHT *et al.*, 2016).

Em uma coorte de pacientes do Hospital Johns Hopkins, dos 139 pacientes que realizaram biópsia renal, a HIVICK estava presente em 59,7%. Ainda que pacientes com HIVICK tenham menor probabilidade de desenvolver o ESRD quando comparado a HIVAN, esse estudo demonstrou que 32% dos pacientes com HIVICK evoluíram para o estágio final da doença renal (FOY; ESTRELLA; LUCAS; TAHIR *et al.*, 2013). Em geral a HIVICK aparece após alguns anos do diagnóstico do HIV. Em uma coorte do Reino Unido, os pacientes com HIVICK desenvolveram a doença com mediana de 6,2 anos após o diagnóstico de HIV. Esse mesmo estudo demonstrou ainda que se a TARV for iniciada em tempo oportuno e adotadas medidas de controle da pressão arterial é possível melhorar a função renal de pacientes com HIVICK (BOOTH *et al.*, 2016).

2.3.4. Injúria Renal Aguda em PVHA

No decorrer dos últimos anos, os estágios da IRA têm sido classificados por meios de critérios. No ano de 2012, foi proposto o sistema de classificação Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute Kidney Injury Work Group. Este sistema de classificação abrange outros dois critérios anteriormente utilizados para definição da IRA. A IRA é definida como um aumento de 0,3 mg/dL da creatinina sérica basal dentro de 48h ou aumento de 1,5 vezes na creatinina sérica basal, que se sabe ou que se presume ser aquela dos últimos sete dias, ou redução do débito urinário para menos que 0,5mL/Kg durante 6h. Divididos em três estágios, 1, 2 e 3 a classificação da IRA compreende o aumento da creatinina sérica a partir da linha de base (KDIGO, 2012a).

| CLASSIFICAÇÃO KDIGO INJÚRIA RENAL AGUDA | | |
|--|---|---|
| Kidney Disease: Improving Global Outcomes | | |
| Estágios | Creatinina sérica | Débito urinário |
| 1 | ≥ 0,3 mg/dL ou aumento de 1,5–1,9 da creatinina basal | < 0,5 mL/kg/h por 6–12 horas |
| 2 | ≥ 2 a 2,9 vezes da creatinina basal | < 0,5 mL/kg/hora por ≥ 12 horas |
| 3 | ≥ 4,0 mg/dL ou > 3 vezes da creatinina basal | < 0,3 mL/kg/h por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 h |

Adaptado Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.

A IRA pode ser classificada com pré-renal, renal e pós-renal. A IRA pré-renal está associada à baixa perfusão renal e TFG. Essa situação ocorre devido quadros de hipovolemia, vasodilatação periférica, queda da pressão arterial e alterações na função cardíaca. As causas mais comuns de IRA relacionada a baixa perfusão são a sepse, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e antiinflamatórios não esteroides. Em geral, a IRA renal acomete o glomérulo ou túbulo, e incluem as porções intersticiais ou vasculares do rim. E por fim, a IRA pós-renal é caracterizada pela obstrução do fluxo urinário, incluindo bexiga neurogênica, fibrose retroperitoneal e tumor da bexiga, próstata e câncer cervical (MERCADO *et al.*, 2019).

A IRA é uma complicação grave principalmente em pacientes hospitalizados. A incidência de IRA em pacientes internados acomete cerca 10% a 15% de todas as causas de internação e em pacientes críticos a incidência de IRA pode triplicar. A IRA pode ocorrer como resultado do agravamento de outras situações clínicas, como por exemplo, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e sepse (RONCO *et al.*, 2019).

Complicações renais no âmbito do HIV têm sido frequentemente relatadas, tornando-se uma das principais causas de morbiletalidade nesses pacientes. A incidência de IRA em pacientes hospitalizados e infectados pelo HIV é alta e pode chegar em 66%. Além dos conhecidos fatores de risco; tais como, idade avançada, sexo masculino, afrodescendência, hipertensão, diabetes, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), baixa albumina sérica, baixo índice de massa corporal, doença cardiovascular, doença hepática crônica e hipomagnesemia; há os fatores de risco específicos da infecção pelo HIV, que incluem: contagem de células CD4+ < 200 células/ μ L, carga viral > 10.000 cópias/mL, história de exposição à TARV e doenças

definidoras da AIDS. Além desses, fatores de risco relacionados à nefrotoxicidade também precisam ser considerados, como o uso de antirretrovirais, antibióticos, antivirais, antifúngicos, antiinflamatórios não-esteróides e exposição ao contraste (GAMEIRO *et al.*, 2019).

As causas de IRA em PVHA são complexas e multifatoriais e podem piorar a condição clínica do paciente quando apresentam estágio avançado da infecção pelo HIV e presença de IOs. Um estudo realizado na Índia, mostrou que as principais causas de IRA foram: hipovolemia, causas multifatoriais e sepse. Cerca de 40% desses pacientes estavam em estágio avançado da infecção pelo HIV, 60% tinham contagem de células CD4+ menor que 200 células/ μ L e a mortalidade foi relacionada a infecções oportunistas (PRAKASH *et al.*, 2015).

O número de PVHA que necessita de internação tem aumentado ao longo dos anos e a IRA é uma das principais causas de hospitalização. Em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV, a IRA foi responsável por cerca de 25,4% de todas as internações por doença renal e foi mais frequente em pacientes com AIDS do que em PVHA sem AIDS. Este estudo ainda demonstrou que mesmo com a introdução da TARV, a incidência de IRA não diminuiu e que PVHA devem ser consideradas uma população de alto risco para doenças renais (LOUIS *et al.*, 2019).

Pacientes que evoluem com IRA durante a internação tem uma elevada taxa de mortalidade, principalmente quando atingem os estágios mais elevados de IRA (KDIGO 2 e KDIGO 3). Além disso, quando a terapia renal substitutiva (TRS) é necessária, a taxa de mortalidade aumenta ainda mais. Em um estudo realizado na China, foram incluídos 285 pacientes infectados pelo HIV. A mortalidade foi de 39,5% e 60,9% naqueles que evoluíram para o estágio 1 e estágios 2 e 3 da IRA, respectivamente. Contudo, os pacientes que necessitaram de terapia renal substitutiva, tiveram maior taxa de mortalidade e 79,5% morreram durante a internação (PU *et al.*, 2018).

2.3.5. Rabdomiólise no HIV

A rabdomiólise é a destruição da fibra muscular e, é causada pela quebra e necrose do tecido muscular. Esse fenômeno libera o conteúdo intracelular na corrente sanguínea. Uma das complicações mais comuns da rabdomiólise é o desenvolvimento de IRA, uma vez que o acúmulo do conteúdo intracelular sobrecarrega os rins. No entanto, esse mecanismo ainda não está bem esclarecido e

pode estar ligado a vasoconstrição renal, lesão tubular direta e isquêmica e obstrução tubular (CABRAL *et al.*, 2020).

A rabiomiólise é comum entre PVHA e a IRA ocorre principalmente naqueles que apresentam os estágios mais avançados da doença. A presença da infecção pelo HIV é um fator de risco importante por si só e a incidência de rabiomiólise em pacientes infectados pelo HIV é 10 vezes maior nessa população quando comparado a população não infectada e quadros de infecções são a etiologia mais comum. Além disso, pacientes com rabiomiólise que desenvolvem IRA permanecem mais tempo hospitalizados e a mortalidade pode ocorrer em 25% quando há a presença de rabiomiólise e IRA (KOUBAR *et al.*, 2017).

2.3.6. Nefrotoxicidade e HIV

A nefrotoxicidade é umas das principais causas de IRA em PVHA. A infecção pelo HIV bem como as infecções oportunistas requerem o uso de uma gama de drogas para o seu tratamento. As drogas antirretrovirais, antimicrobianos e antifúngicos são frequentemente associadas ao desenvolvimento de IRA devido à sua nefrotoxicidade (WEARNE *et al.*, 2020).

A busca por avanços no tratamento permitiu o desenvolvimento de drogas antirretrovirais e desde a introdução da terapia, mais de 30 drogas foram aprovadas para o tratamento de pessoas infectadas pelo HIV. O ciclo de vida do HIV é caracterizado por sete etapas e dessa forma existem cinco classes de antirretrovirais que atuam em etapas distintas do seu ciclo. Atualmente é recomendado que a TARV seja combinada com inibidor de transferência de fita integrase e inibidores da transcrição reversa como tratamento de primeira escolha para a maioria das PVHA (ATTA *et al.*, 2019).

A Organização Mundial da Saúde recomenda o início da TARV para todas as PVHA, independente do estado clínico da pessoa e da contagem de células CD4+. O esquema de primeira escolha para tratamento em adultos e adolescentes incluem tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG) (WHO, 2021).

Um estudo que avaliou a função renal de pacientes HIV positivos que receberam diferentes regimes de TARV durante um período de 24 meses de acompanhamento, revelou que esquemas contendo TDF aumentam a incidência de disfunção renal (AYDIN *et al.*, 2021).

O TDF é um dos nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTI). Sua utilização, combinada com outras classes de antirretrovirais, permite o tratamento e prevenção da infecção pelo HIV. A toxicidade mitocondrial do TDF pode levar a disfunção tubular renal. Pacientes em regimes baseados em TDF apresentaram risco 1,7 vezes maior de disfunção renal quando comparados a pacientes em regimes não baseados em TDF. Estágio avançado do HIV, idade acima de 50 anos, diabetes mellitus e o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas apresentam-se como fatores importantes para o desenvolvimento de disfunção renal em pacientes infectados pelo HIV e em uso de TDF (LEE *et al.*, 2019; DEBEB *et al.*, 2021).

Além dos antirretrovirais, outras drogas utilizadas no tratamento das IOs ou em sua prevenção e tratamento em quadros sépticos, têm ação nefrotóxica. Notavelmente a vancomicina, aminoglicosídeos e polimixinas são considerados potencialmente nefrotóxicos e podem causar necrose tubular aguda e apoptose celular (PETEJOVA *et al.*, 2020).

Outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos são utilizados para o tratamento de IO em PVHA. Amicacina, um aminoglicosídeo muito usado no passado para infecções bacterianas, é parte do esquema alternativo para o tratamento de tuberculose em pacientes com hepatopatia e para tuberculose droga resistente.

Cotrimoxazol (CMX), a associação de sulfametoxazol com trimetoprim, é prescrito para praticamente todas as PVHA com menos que 200 células CD4+/mm³. Tem sido apontado como indutor de IRA em até 5% dos que o utilizam, incluindo PVHA usando CMX em doses terapêuticas e profiláticas (FRASER *et al.*, 2012).

A anfotericina B desoxicolato é uma droga muito utilizada no tratamento de infecções oportunistas de PVHA, tais como leishmaniose, candidíase esofágica, criptococose e histoplasmose. Contudo, ela tem um notável potencial nefrotóxico e seu efeito nos rins se dá após a infusão, causando vasoconstrição das arteríolas renais aferentes, consequentemente uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e diminuição da TFG. Apesar da anfotericina B desoxicolato ter alta afinidade para se ligar ao ergosterol fúngico, seu mecanismo não é seletivo e também se liga às células renais. A fim de atenuar seu efeito nefrotóxico, formulações lipídicas foram desenvolvidas e são usadas na prática clínica, como por exemplo, a anfotericina B complexo lipídico e anfotericina lipossomal, que agem de forma seletiva, atingindo os locais desejáveis do sítio de infecção, desviando do tecido renal (HAMILL, 2013).

Ainda, é necessário atentar-se para outras classes de medicamentos não antimicrobianos, muito utilizadas em pacientes hospitalizados, tais como inibidores da bomba de prótons (IBPs) que aumentam o risco de IRA em duas vezes em relação a pacientes que não receberam IBPs (SUTTON *et al.*, 2019).

A função renal de pacientes em uso de TARV, antimicrobianos, antifúngicos e outras drogas deve ser monitorada. O monitoramento da TFG permite o ajuste da dosagem conforme sua estimativa. Além disso, hidratar adequadamente durante a antibioticoterapia, evitar o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos e avaliação diária das indicações dessas drogas, podem prevenir a nefrotoxicidade (MORALES-ALVAREZ, 2020).

2.3.7. Seps e IRA no HIV

A seps e é uma das principais complicações que podem levar a IRA principalmente em pacientes hospitalizados (HOSTE; BAGSHAW; BELLOMO; CELY *et al.*, 2015). A seps e como causa de IRA pode variar de 40% a 50% em pacientes internados e a associação seps e/IRA contribui para os piores desfechos, ou seja, maior risco de morte e maior tempo de internação (PEERAPORN RATANA *et al.*, 2019).

Além de ser um importante fator de risco para desenvolvimento de IRA em pessoas não infectadas pelo HIV, a seps e em PVHA também é considerada uma grande preocupação e a IRA pode atingir quase 20% em PVHA diagnosticadas com seps e (KIMWERI *et al.*, 2021). Vários estudos têm demonstrado a relação seps e/IRA em PVHA hospitalizadas. Lopes e colaboradores (2013) demonstraram a ocorrência de 14,8% de IRA em PVHA hospitalizadas, com a seps e sendo a condição mais prevalente em pacientes com IRA e que conseqüentemente tiveram maior tempo de permanência hospitalar e maior necessidade de internação em Unidade de terapia intensiva (UTI) (LOPES; MELO; RAIMUNDO; FRAGOSO *et al.*, 2013). Em um outro estudo realizado no Brasil por Luna e colaboradores (2016), observou-se que a principal causa de IRA em PVHA hospitalizadas foram seps e e choque circulatório e que 22,9% dos pacientes necessitaram de terapia renal substitutiva (TRS) e que o choque séptico é um fator de risco independente para mortalidade (LUNA *et al.*, 2016).

O conhecimento da fisiopatologia e etiologia da IRA, principalmente acerca do monitoramento da função renal em PVHA é um desafio e a chave para o diagnóstico

precoce e intervenção em tempo oportuno. O manejo da IRA pode ainda reduzir o tempo de hospitalização e custo hospitalares.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Estimar a incidência e analisar fatores associados à Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes HIV/AIDS hospitalizados, bem como o seu impacto no tempo de hospitalização e óbito.

Objetivos específicos

- Avaliar a taxa de incidência e densidade de incidência de IRA durante a internação;
- Identificar as principais causas de IRA;
- Analisar fatores associados ao risco de IRA nesses pacientes;
- Analisar o impacto da IRA no tempo para alta e para óbito.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, epidemiológico, observacional, prospectivo e analítico, de uma coorte de pacientes diagnosticados com HIV/AIDS durante hospitalização para avaliar incidência e fatores associados à IRA.

4.2. Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS. O HUMAP é uma unidade hospitalar Federal, terciária, funcionando como referência para o tratamento de doenças infecciosas e parasitárias no Estado. O HUMAP abriga vários programas de residência médica, entre eles de infectologia.

A coleta de dados e a inclusão de pacientes deram-se início em 01 de novembro de 2020 a 01 de abril de 2022.

4.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, hospitalizados, cujo diagnóstico de infecção pelo HIV/AIDS foi realizado durante a hospitalização, com ou sem infecção oportunística.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos aqueles com história prévia de doença renal crônica, IRA prévia e os que já haviam iniciado terapia antirretroviral (TARV).

4.5. Variáveis e desfechos

As variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais foram obtidas utilizando-se um instrumento próprio para a coleta dos dados (APENDICE A). Os exames foram realizados conforme rotina da instituição e conforme protocolo de tratamento da HIV/AIDS.

Os pacientes foram seguidos durante sua hospitalização até a alta ou óbito.

Os seguintes desfechos foram avaliados: incidência de IRA e óbito durante a hospitalização.

4.6. Definições

4.6.1. Definição e classificação de IRA

A IRA em pacientes hospitalizados e recém diagnosticados com HIV foi diagnosticada e classificada conforme as diretrizes do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) que é definida como um aumento $\geq 0,3$ mg/dl da creatinina sérica (SCr) em 48 horas ou um aumento de aumento de 1,5 vezes na SCr basal, que se sabe ou que se presume ser aquela dos últimos sete dias.

KDIGO 1 - Aumento da creatinina sérica de 1,5 - 1,9 vezes a linha de base ou $\geq 0,3$ mg/dl.

KDIGO 2 - Aumento da creatinina sérica de 2,0-2,9 vezes a linha de base.

KDIGO 3 - Aumento da creatinina sérica de 3 vezes a linha de base ou $\geq 4,0$ mg/dl ou início de RRT ou em pacientes <18 anos uma queda na TFG de 35 ml/min/1,73m².

4.6.2. Definição sepse e nefrotoxicidade

Sepse - Foi considerado um caso com sepse se assim definido pelo médico assistente e registrado no prontuário.

Nefrotoxicidade– Foi considerado nefrotoxicidade quando após a administração de uma droga sabidamente nefrotóxica o paciente evolui com IRA.

4.6.3. Definição de recuperação da função renal

Definiu-se recuperação da IRA como diminuição de 50% ou mais nos níveis de creatinina plasmática em relação ao nível pico. (MOON *et al.*,2013).

4.7. Análise estatística

A taxa de incidência acumulada foi calculada com o número de pacientes que desenvolveram IRA no numerador e o total de pacientes incluídos no denominador multiplicado por 100. A taxa de densidade de incidência foi calculada como a razão entre o número de pacientes que desenvolveram IRA e a quantidade de pacientes-dia no período do estudo multiplicado por 100, para uma população dinâmica (COSTA & KALE, 2009).

A análise estatística de variáveis numéricas foi realizada como teste T Student e U de Mann-Whitney, para aquelas com distribuição normal e não normal

respectivamente. O teste de normalidade de Shapiro Wilk foi utilizado para avaliar se a distribuição é normal ou não-normal.

Para análise de variáveis categóricas utilizou-se o Qui-quadrado e o teste exato de Fisher. A significância foi fixada em $p \leq 0,05$.

Curva de Kaplan Meier e Log Rank foram utilizados para analisar os tempos para desenvolvimento de IRA e para óbito.

4.8. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos (CEP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. O protocolo desse estudo foi aprovado com o número do parecer: 4.317.528 e CAAE n° 33573120.9.0000.0021.

5. RESULTADOS

Foram incluídos 63 pacientes. A maioria era homem (n= 47; 74,6%), a mediana de idade foi 42 anos [Q1; Q3 29; 53] e contagem mediana de células CD4+ foi de 40,5 células/mm³ [Q1; Q3 25,0; 104]. Quase todos (n= 59; 93,7%) apresentavam alguma doença oportunística, sendo as mais frequentes: tuberculose (n= 25; 39,7%), neurotoxoplasmose (n=17; 27,0%), pneumocistose (n= 15; 23,8%), leishmaniose visceral e criptococose (n=10; 15,9%). (Tabela 1).

A contagem de células CD4+ basal foi uma variável que mostrou associação à IRA (p=0,032), assim como a ocorrência de criptococose (p= 0,012), uso de droga vasoativa (p= 0,041) e ventilação mecânica (p= 0,029) (Tabela 1).

Tabela 1. Pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados segundo variáveis clínico-demográficas e ocorrência de Injúria Renal Aguda (IRA). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022.

| VARIÁVEIS | TOTAL | INJÚRIA RENAL AGUDA | | p |
|---|-----------------------|---|---|---------------|
| | | SIM (n = 41) n (%) ou mediana [Q1;Q3] | NÃO (n = 22) n (%) ou mediana [Q1;Q3] | |
| Sexo masculino | 47 (74,6) | 33 (80,5) | 14 (63,6) | 0,143 |
| Idade | 42,0 [29,0- 53,0] | 40,0 [28,0 – 53,0] | 42,5 [31,0– 51,0] | 0,650 |
| Sífilis | 26 (41,3) | 14 (37,8) | 12 (60,0) | 0,109 |
| CD4+ (células/mm ³) | 40,5 [25,0- 104,0] | 37 [25 – 69,5] | 104 [31,0 – 226] | 0,032 |
| CD4<100 células/mm ³ (n=50) | 31 (62,0%) | 28 (90,3) | 9 (47,4) | 0,002* |
| CV em Log 10 | 5,3 [3,7- 5,9] | 5,3 [3,7- 5,9] | 5,3 [4,3- 5,8] | 0,712 |
| Infecções oportunistas | | | | |
| Tuberculose | 25 (39,7) | 16 (39,0) | 9 (40,9) | 0,884 |
| Neurotoxoplasmose | 17 (27,0) | 11 (26,8) | 6 (27,3) | 0,970 |
| Pneumocistose | 15 (23,8) | 11 (26,8) | 4 (18,2) | 0,442 |
| Criptococose | 10 (15,9) | 10 (24,4) | 0 (0,0) | 0,012 |
| Leishmaniose visceral | 10 (15,9) | 9 (22,0) | 2 (9,1) | 0,302* |
| Droga Vasopressora | 22 (34,9) | 18 (43,9) | 4 (18,2) | 0,041 |
| Ventilação Mecânica | 26 (41,3) | 21 (51,2) | 5 (22,7) | 0,029 |
| Covid19 | 04 (12,9) | 4 (18,20) | 0 (0,0) | 0,295 |

CD4+: contagem de células CD4+; CV: carga viral; Log: logaritmo; IQR: intervalo interquartil
Análises: teste: U- Mann-Whitney; qui-quadrado; *teste exato de Fisher. Em negrito valor de p com significância estatística.

Em relação aos medicamentos utilizados na internação, a anfotericina B desoxicolato ($p < 0,001$) e o fluconazol quando administrado com anfotericina B desoxicolato ($p < 0,001$) foram associados à IRA (Tabela 2).

Tabela 2. Pacientes com infecção pelo HIV segundo medicamentos utilizados durante a internação e ocorrência de Injúria Renal Aguda (IRA). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022.

| MEDICAMENTOS | IRA SIM (n= 41) n (%) | IRA NÃO (n= 22) n (%) | P |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Amicacina | 14 (34,2) | 3 (13,7) | 0,080 |
| Anfotericina B desoxicolato | 22 (53,7) | 0 (0,0) | <0,001* |
| Anfotericina B formulação lipídica | 10 (24,4) | 2 (9,1) | 0,188* |
| CMX | 32 (78,0) | 18 (81,8) | 1,000* |
| Azitromicina | 39 (95,1) | 19 (86,4) | 0,333* |
| Ganciclovir | 10 (24,4) | 3 (13,6) | 0,515* |
| Ceftriaxone | 20 (48,8) | 8 (36,4) | 0,344 |
| Polimixina B | 7 (17,1) | 2 (9,1) | 0,476* |
| RHZE | 19 (46,3) | 12 (54,6) | 0,535 |
| Fluconazol | 26 (63,4) | 5 (22,7) | 0,002* |
| Fluconazol sem anfotericina B desoxicolato | 9 (22,0) | 5 (22,7) | 1,000* |
| Fluconazol com anfotericina B desoxicolato | 17 (41,5) | 0 (0,0) | <0,001* |
| TARV | 16 (25,4) | 10 (24,4) | 0,802 |

IRA: injúria renal aguda; CMX: cotrimoxazol; RHZE: rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol; OR: odds ratio; AOR: odds ratio ajustado; TARV: terapia antirretroviral. Análises: qui-quadrado ou *teste exato de Fisher. Em negrito valor de p com significância estatística.

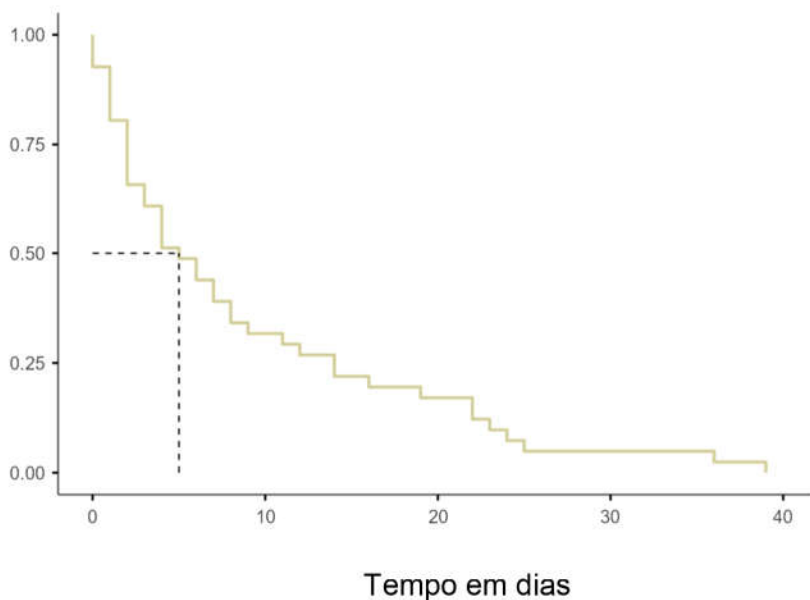
Quarenta e um pacientes evoluíram para IRA durante a internação e a incidência acumulada foi de 65,1% (IC 95% 52,8% – 75,7%). Os 63 pacientes geraram 758 pacientes-dia e a taxa estimada de densidade de incidência de IRA nos pacientes HIV/AIDS hospitalizados foi de 5,4 por 100 pessoas-dia (IC 95% 3,8-7,0 casos por 100 pessoas-dia).

Dos pacientes que evoluíram com IRA, 14 (34,1%), 12 (29,3%) e 15 (36,6%) foram classificados nos estágios KDIGO 1, KDIGO 2 e KDIGO 3, respectivamente (Tabela 3).

As principais causas de IRA naqueles que evoluíram para KDIGO 3 foram sepse (86,7%) e nefrotoxicidade (20,0%). Dos 15 pacientes que desenvolveram o estágio mais avançado de IRA (KDIGO 3), 08 pacientes (53,3%) foram submetidos à hemodiálise.

O tempo mediano para IRA foi de 05 dias [Q1;Q3 2; 14] após a internação (figura 1).

Figura 1. Tempo para desenvolver Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022.



Dezoito pacientes entre os 41 (43,9%) que apresentaram IRA evoluíram com recuperação da função renal. Houve associação entre a recuperação da função renal e estágio KDIGO ($p= 0,049$).

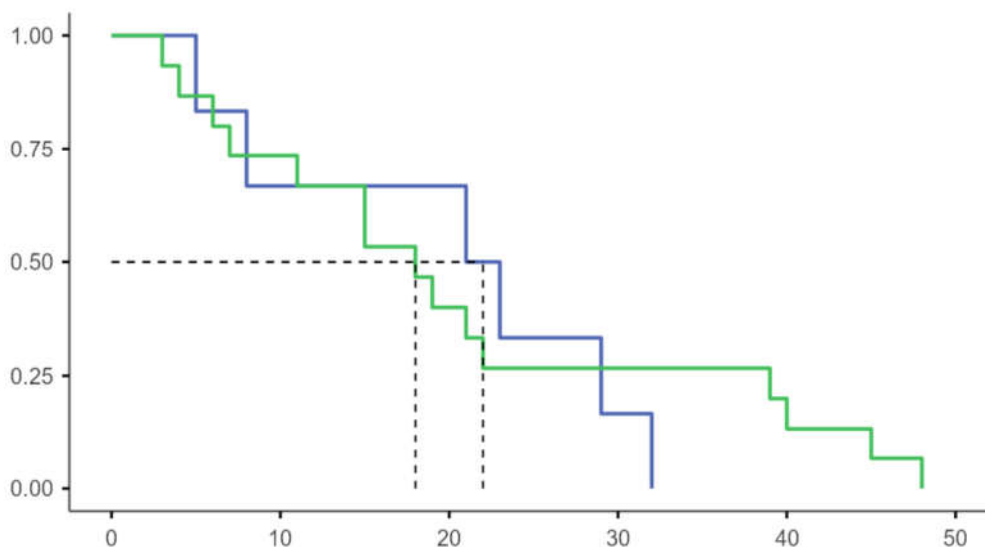
Vinte e um pacientes (33,3%) evoluíram para óbito durante a hospitalização e não houve associação entre desenvolver IRA e proporção de óbito (36,6% dos que tinham IRA morreram vs 27,3% dos que não tinham, $p=0,455$), no entanto a gravidade da IRA esteve associada ao óbito (Tabela 3). O tempo para o óbito não diferiu entre os dois grupos (figura 2).

Tabela 3. Pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados segundo a ocorrência e classificação de Injúria Renal Aguda (IRA) e óbito. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022. N=63.

| IRA | ÓBITO NÃO n= 42 N (%) | ÓBITO SIM n= 21 N (%) | p |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| IRA NÃO (n=22) | 16 (38,1) | 6 (28,6) | 0,455 |
| IRA SIM (n=41) | 26 (61,9) | 15 (71,4) | |
| KDIGO 1 (n=14) | 13 (50,0) | 1 (6,7) | < 0,001* |
| KDIGO 2 (n=12) | 9 (34,6) | 3 (20,0) | |
| KDIGO 3 (n=15) | 4 (15,4) | 11 (77,3) | |

Análises: Teste do χ^2 e *Prova exata de Fischer. Em negrito valor de p com significância estatística.

Figura 2. Curva de sobrevivência de pacientes com infecção pelo HIV hospitalizados segundo a ocorrência de Injúria Renal Aguda (IRA). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande/MS. De novembro de 2020 a abril de 2022. Curva em azul: sem IRA; em verde: com IRA.



Tempo para óbito em dias. Log rank: $p= 0,774$

Além disso, entre os 42 que não morreram, os que desenvolveram IRA permaneceram mais tempo internados do que os sem IRA, com média de 16,8 dias (DP 10,7) VS 32,4 dias (DP 12,8) ($p= <0,001$).

6. DISCUSSÃO

Esta coorte de pacientes recém diagnosticados com HIV internados revela uma elevada incidência de IRA especialmente entre aqueles mais imunossuprimidos, mais críticos e que usaram anfotericina B e fluconazol.

A IRA é uma complicação comum entre pacientes HIV hospitalizados e está associada aos piores desfechos (RANDALL *et al.*, 2015). Neste estudo a incidência acumulada e a densidade de incidência de IRA foram muito elevadas (65,1% e 5,4 casos por 100 pacientes-dia, respectivamente). A incidência de IRA em pacientes HIV recém diagnosticados hospitalizados tem variado de 18% a 66%, diferindo de acordo com o desenho do estudo, características dos pacientes e definição da IRA (RANDALL *et al.*, 2015; LOPES *et al.*, 2011; PU *et al.*, 2018; SEEDAT *et al.*, 2017).

O tempo para desenvolver IRA desde a admissão foi de cinco dias [Q1;Q3 2;14]. Um estudo retrospectivo realizado por Lopes e colaboradores (2013) demonstrou que a mediana para ocorrência de IRA em pacientes infectados pelo HIV admitidos no Hospital Santa Maria de Lisboa foi de oito dias (LOPES *et al.*, 2013). No entanto, esse estudo não excluiu os pacientes que faziam uso de TARV o que pode ter contribuído para que o tempo para desenvolver IRA fosse maior do que o encontrado em nossa análise. Além disso, pacientes incluídos no estudo não apresentavam hipertensão ou diabetes, conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA (GAMEIRO *et al.*, 2019).

Observa-se, portanto, que a piora da função renal ocorreu em um curto espaço de tempo após a admissão. O aumento de 0,3mg/dL da creatinina sérica, mesmo estando dentro dos parâmetros de normalidade, ainda não tem sido valorizado na prática clínica como indicador de IRA o que pode atrasar ou subdiagnosticar essa condição aumentando assim a morbiletalidade. Assim, a avaliação por parte dos médicos nefrologistas deve ser feita o mais cedo possível antes que o paciente atinja os estágios mais avançados de IRA. Dessa forma, criar uma ferramenta que possibilite o monitoramento da creatinina sérica e emita um alerta nos estágios iniciais do declínio da função renal, pode contribuir para um diagnóstico precoce, avaliação rápida da equipe de nefrologia bem como oportunizar o manejo da IRA.

Outra importante questão é que a progressão da IRA no paciente HIV/AIDS está associada à gravidade clínica do paciente e à baixa contagem de células CD4+.

A contagem de CD4+ basal menor do que 100 células/mm³ foi uma variável associada à IRA. A maioria dos nossos pacientes apresentavam contagem de CD4+ abaixo de 250 células/mm³, mostrando que o diagnóstico de infecção por HIV tem sido realizado tardiamente, em estágio de AIDS. Além disso, a imunodeficiência é um fator de risco potencial para o desenvolvimento de IRA. Em um estudo prospectivo de uma coorte de 56.823 pessoas infectadas pelo HIV em São Francisco, observaram um risco duas vezes maior de IRA em quem tinha contagem de CD4+ menor do que 200 células/mm³ (LI *et al.*, 2012). Por outro lado, Randall e colaboradores (2015), em sua coorte prospectiva de 184 pessoas infectadas pelo HIV, admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva de Londres, não demonstraram associação entre IRA e contagem de células CD4+. Talvez, o resultado divergente desses dois estudos pode estar relacionado aos diferentes tamanho de amostras e condições clínicas dos pacientes.

Outra importante complicação da baixa contagem de CD4+ é o surgimento das IOs. As principais IOs observadas no presente estudo foram tuberculose, neurotoxoplasmose, pneumocistose, leishmaniose visceral e criptococose. Um estudo realizado na Tailândia, de uma coorte de 148 pacientes recém diagnosticados com HIV e hospitalizados, mostrou que as principais IOs foram pneumocistose, tuberculose e criptococose (CHANTO & KIERTIBURANAKUL, 2020). Em nosso estudo, a criptococose (p=0,012) foi associada à IRA. No entanto, a ocorrência da IRA pode estar relacionada à nefrotoxicidade dos medicamentos utilizados para tratar essas IOs em curso do que a própria IO.

O potencial nefrotóxico de algumas drogas utilizadas no tratamento de IOs são amplamente conhecidos. Nós observamos que o uso de AmB desoxicolato e fluconazol foram associadas ao desenvolvimento de IRA.

A AmB desoxicolato tem um custo muito menor quando comparada às formulações lipídicas e por isso ainda é mais utilizada no tratamento de infecções fúngicas no Brasil e em outros países com poucos recursos (ROCHA *et al.*, 2015; TUON *et al.*, 2019). O uso da AmB desoxicolato é a primeira escolha para o tratamento de criptococose no hospital do estudo e a anfotericina B lipossomal somente é liberada para tratamento de pacientes com LV. No entanto, o Ministério da Saúde passou a disponibilizar a anfotericina B complexo lipídico para PVHA com meningite criptococócica e demais formas de neurocriptococose (BRASIL, 2022). Essa medida

pode contribuir para a diminuição dos casos de IRA em pacientes que fazem tratamento de infecções fúngicas, em especial doenças causadas por *Cryptococcus*.

Pacientes que usaram fluconazol sem anfotericina B desoxicolato não apresentaram maior frequência de IRA. O fluconazol é uma droga também antifúngica utilizada no tratamento de criptococose e candidíase e geralmente é bem tolerado e praticamente não tem potencial intrínseco para nefrotoxicidade (TRAGIANNIDIS *et al.*, 2021).

A nefrotoxicidade também pode ocorrer pelo uso de TARV. Pacientes em uso de TARV tem maiores chances de desenvolver IRA, principalmente aqueles que usam o tenofovir que é uma das drogas de escolha para o tratamento (SEEDAT *et al.*, 2017). O uso da TARV não foi associado à IRA em nosso estudo ($p= 0,802$). Cabe ressaltar que os pacientes incluídos no estudo não faziam uso da TARV no momento da admissão e os 41,3% dos pacientes que iniciaram TARV durante a hospitalização, o fizeram após pelo menos duas semanas do tratamento da IO. Esta é uma recomendação para evitar a síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (BRASIL, 2018). A nefrotoxicidade relacionada ao uso da TARV ocorre cerca de seis meses após seu início (WIKMAN *et al.*, 2013).

A IRA em estágio mais avançado (KDIGO 3) afetou 15 pacientes (36,6%) de todos aqueles que desenvolveram IRA durante a internação. Esse resultado mostrou-se maior do que o encontrado por Pu e colaboradores (2018), onde 26,6% desenvolveram o estágio mais avançado de IRA (KDIGO 3) (PU *et al.*, 2018). Ademais, pacientes que evoluem para o estágio mais grave de IRA (KDIGO 3) necessitam de terapia renal substitutiva (TRS).

É importante destacar que o tempo mediano de hospitalização foi maior naqueles pacientes que desenvolveram IRA ($p= < 0,001$), principalmente no estágio mais avançado (KDIGO 3). Nesse caso, o tratamento dialítico pode contribuir para maior tempo de hospitalização, se prolongando até a recuperação da função ou quando em falência renal irreversível. ElHafeez e colaboradores (2017) avaliaram risco e prognóstico de IRA em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) no Egito. O tempo mediano de hospitalização na UTI de pacientes com IRA (6 dias ; 3-9) foi maior do que em pacientes sem IRA (3 dias ; 2-5) ($p= <0,001$) (ABD ELHAFEEZ *et al.*, 2017). Em um outro estudo mais recente, os autores acompanharam prospectivamente pacientes HIV positivos hospitalizados em Camarões na África. Nesse estudo, pacientes com IRA tiveram uma mediana do

tempo de hospitalização de 12,0 (6,0-18,0) dias e pacientes sem IRA de 8,0 (6,0-15,0) dias (MAMBAP *et al.*, 2022).

A hemodiálise é a única terapia de substituição renal realizada em pacientes adultos no hospital do estudo. Oito (53,3%) pacientes foram submetidos à hemodiálise. Aqueles pacientes que necessitavam, mas não iniciaram hemodiálise, não apresentavam estabilidade e condições hemodinâmicas adequadas para iniciar o tratamento dialítico.

A recuperação da função renal foi observada em quase metade dos pacientes do presente estudo sendo mais freqüente em pacientes com KDIGO 1 o que pode revelar a reversibilidade da lesão renal após a suspensão dos medicamentos nefrotóxicos (BICANIC *et al.*, 2015).

A criticidade dos pacientes infectados pelo HIV mostrou associação a IRA, ou seja, aqueles pacientes que necessitaram de suporte ventilatório e suporte vasopressor evoluíram mais com IRA quando comparados a pacientes que não necessitaram de suportes ($p= 0,029$ e $p= 0,041$). A gravidade dos pacientes, determinada muitas vezes por sepse, pode requerer o uso de ventilação mecânica e uso de vasopressor, principalmente pela própria fisiopatologia da sepse, na qual pode levar a hipotensão e conseqüentemente diminuição do fluxo sanguíneo renal levando à IRA (UMBRO *et al.*, 2016).

Em nossa coorte, a sepse e a nefrotoxicidade foram as principais causas de IRA no KDIGO 3. Lopes e colaboradores (2013), em seu estudo retrospectivo, observaram que as etiologias mais comuns de IRA foram a sepse (50%) e nefrotoxicidade (35,9%), sendo a sepse a principal causa de morte (72,2%) entre pacientes com IRA (LOPES *et al.*, 2013). Um estudo mais recente realizado em Uganda observou incidência de IRA em 19,2% de pacientes infectados pelo HIV admitidos com sepse e sem IRA após 48h de hospitalização (KIMWERI *et al.*, 2021).

Em nosso estudo, pacientes que desenvolveram IRA durante a internação não morreram mais quando comparado aos que não desenvolveram IRA ($p= 0,455$), diferente do observado em um estudo realizado no Egito, os autores associaram a IRA com o aumento da mortalidade em pacientes admitidos na UTI (ABD ELHAFEEZ *et al.*, 2017). Por outro lado, o nosso estudo demonstrou que os pacientes que evoluíram para o estágio mais avançado da IRA, KDIGO 3, apresentaram maior taxa de mortalidade quando comparado aos que desenvolveram os estágios KDIGO 1 e KDIGO 2 ($p= < 0,001$). Além disso, a IRA com necessidade de diálise (KDIGO 3) está

associada a um aumento significativo da mortalidade intra-hospitalar entre adultos HIV-positivos (NADKARNI *et al.*, 2015).

Este estudo teve algumas limitações. O tamanho amostral foi menor do que o necessário para as análises, que seria de 90 indivíduos, considerando uma população de 130, com frequência esperada de 25% e margem de erro de 5%, o que pode justificar a ausência de associações entre algumas variáveis e desfechos. Outra limitação foi a ausência de algumas informações entre os pacientes incluídos, tais como contagem de células CD4+ e definições das causas de IRA em casos com KDIGO 1 e KDIGO 2.

O presente estudo, com dados da vida real e mais próximos das situações da prática clínica, mostra uma elevada incidência de IRA entre pacientes hospitalizados e recém diagnosticados com infecção pelo HIV, especialmente entre aqueles com: baixa contagem de células CD4+, criptococose, os que usaram anfotericina B, fluconazol, drogas vasopressoras ou que foram submetidos à ventilação mecânica. Os achados apontam para a necessidade de uma vigilância ativa de IRA em pacientes HIV/AIDS hospitalizados o que poderia contribuir com a prevenção de sua evolução para os estágios mais avançados e conseqüentemente uma redução do tempo de hospitalização.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo, nas condições em que foi realizado, permite as seguintes conclusões:

A taxa de incidência acumulada e a densidade de incidência de IRA em pacientes com diagnóstico recente de HIV/AIDS hospitalizados foram elevadas, 65,1% (IC 95%: 52,8% – 75,7%) e 5,4 casos por 100 pacientes-dia (IC 95% 3,8-7,0).

As variáveis associadas à IRA foram: baixos níveis sanguíneos de células CD4+, criptococose, uso de anfotericina B, uso de drogas vasopressoras e necessidade de suporte ventilatório

Os pacientes que evoluíram para o último estágio de IRA (KDIGO 3) tiveram como as principais causas a sepse e nefrotoxicidade. Um pouco mais da metade dos pacientes com KDIGO 3 foram submetidos à hemodiálise.

Apesar da IRA não impactar na letalidade ou no tempo para óbito, observou-se que o tempo de hospitalização foi cerca de duas vezes maior entre os que tiveram IRA em relação aos que não tiveram.

8. REFERÊNCIAS

ABD ELHAFEEZ, S.; TRIPEPI, G.; QUINN, R.; NAGA, Y. *et al.* Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. **Sci Rep**, 7, n. 1, p. 17163, 12 07 2017.

AHMED MUSTAFA, G. M.; YASSIN, M. E.; SHAMI, A.; RAHIM, S. A. Screening of Human Immunodeficiency Virus (HIV) among Newly Diagnosed Tuberculosis Patients in Eastern Sudan. **Pol J Microbiol**, 70, n. 2, p. 201-206, Jun 2021.

ATTA, M. G.; DE SEIGNEUX, S.; LUCAS, G. M. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. **Clin J Am Soc Nephrol**, 14, n. 3, p. 435-444, 03 07 2019.

AYDIN, E.; YILMAZ AYDIN, F.; DEMIR, Y.; YILDIRIM, Y. *et al.* Evaluation of kidney function tests in HIV-positive patients receiving combined antiretroviral therapy. **Int J Clin Pract**, 75, n. 8, p. e14542, Aug 2021.

AZOULAY, É.; DE CASTRO, N.; BARBIER, F. Critically Ill Patients With HIV: 40 Years Later. **Chest**, 157, n. 2, p. 293-309, 02 2020.

BICANIC, T.; BOTTOMLEY, C.; LOYSE, A.; BROUWER, A. E. *et al.* Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. **Antimicrob Agents Chemother**, 59, n. 12, p. 7224-7231, Dec 2015.

BOOTH, J. W.; HAMZAH, L.; JOSE, S.; HORSFIELD, C. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, 31, n. 12, p. 2099-2107, 12 2016.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêutica para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais., 2013.

BRASIL. **CINCO PASSOS PARA A PREVENÇÃO COMBINADA AO HIV NA ATENÇÃO BÁSICA**. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais, 2017.

BRASIL. **PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS**. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018.

BRASIL. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS**. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2019.

BRASIL. Disponibilidade do Complexo lipídico de Anfotericina B para tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose e da mucormicose em pessoas vivendo com o HIV. **TRANSMISSÍVEIS, D. D. D. D. C. C. E. I. S.** Brasília: BRASIL 2022.

CABRAL, B. M. I.; EDDING, S. N.; PORTOCARRERO, J. P.; LERMA, E. V. Rhabdomyolysis. **Dis Mon**, 66, n. 8, p. 101015, Aug 2020.

CAMPOS, P.; ORTIZ, A.; SOTO, K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. **Clin Kidney J**, 9, n. 6, p. 772-781, Dec 2016.

CDC. Center of Disease Control. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 30, n. 21, 06/05/1981 1981.

CDC. Centers of Disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 31, n. 37, 09/24/1982 1982.

CDC. **1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults**. 1992. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Acesso em: 11/05/2022.

CDC. **Evidence of HIV Treatment and Viral Suppression in Preventing the Sexual Transmission of HIV - cdc-hiv-art-viral-suppression.pdf**. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/art/cdc-hiv-art-viral-suppression.pdf>. Acesso em: 12/05/2022.

CHANTO, S.; KIERTIBURANAKUL, S. Causes of Hospitalization and Death among Newly Diagnosed HIV-Infected Adults in Thailand. **J Int Assoc Provid AIDS Care**, 19, p. 2325958220919266, 2020 Jan-Dec 2020.

COELHO, L.; CARDOSO, S. W.; AMANCIO, R. T.; MOREIRA, R. I. *et al.* Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, 9, n. 6, p. e98666, 2014.

COHEN, M. S.; CHEN, Y. Q.; MCCAULEY, M.; GAMBLE, T. *et al.* Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. **N Engl J Med**, 375, n. 9, p. 830-839, 09 01 2016.

COSTA, A. J. L.; KALE, P. L. Medidas de frequência de doenças. *In*: MEDRONHO, R. A. (Ed.). **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009.

DE LAROCHE, M.; DESBUISSONS, G.; ROUVIER, P.; BARIN, F. *et al.* APOL1 variants may induce HIV-associated nephropathy during HIV primary infection. **J Antimicrob Chemother**, 72, n. 5, p. 1539-1541, 05 01 2017.

DEBEB, S. G.; MUCHE, A. A.; KIFLE, Z. D.; SEMA, F. D. Tenofovir Disoproxil Fumarate-Associated Renal Dysfunction Among Adult People Living with HIV at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, 2019: A Comparative Retrospective Cohort Study. **HIV AIDS (Auckl)**, 13, p. 491-503, 2021.

EISINGER, R. W.; FAUCI, A. S. Ending the HIV/AIDS Pandemic. **Emerg Infect Dis**, 24, n. 3, p. 413-416, 03 2018.

EKRIKPO, U. E.; KENGNE, A. P.; BELLO, A. K.; EFFA, E. E. *et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, 13, n. 4, p. e0195443, 2018.

FOGO, A. B.; LUSCO, M. A.; NAJAFIAN, B.; ALPERS, C. E. AJKD Atlas of Renal Pathology: HIV-Associated Immune Complex Kidney Disease (HIVICK). **Am J Kidney Dis**, 68, n. 2, p. e9-e10, Aug 2016a.

FOGO, A. B.; LUSCO, M. A.; NAJAFIAN, B.; ALPERS, C. E. AJKD Atlas of Renal Pathology: HIV-Associated Nephropathy (HIVAN). **Am J Kidney Dis**, 68, n. 2, p. e13-e14, Aug 2016b.

FORD, N.; MATTEELLI, A.; SHUBBER, Z.; HERMANS, S. *et al.* TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. **J Int AIDS Soc**, 19, n. 1, p. 20714, 2016.

FORD, N.; SHUBBER, Z.; MEINTJES, G.; GRINSZTEJN, B. *et al.* Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. **Lancet HIV**, 2, n. 10, p. e438-444, Oct 2015.

FOY, M. C.; ESTRELLA, M. M.; LUCAS, G. M.; TAHIR, F. *et al.* Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. **Clin J Am Soc Nephrol**, 8, n. 9, p. 1524-1532, Sep 2013.

FRASER, T. N.; AVELLANEDA, A. A.; GRAVISS, E. A.; MUSHER, D. M. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. **J Antimicrob Chemother**, 67, n. 5, p. 1271-1277, May 2012.

FRIEDMAN, D. J.; POLLAK, M. R. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. **Clin J Am Soc Nephrol**, 16, n. 2, p. 294-303, 02 08 2021.

GAMEIRO, J.; AGAPITO FONSECA, J.; JORGE, S.; LOPES, J. A. Acute kidney injury in HIV-infected patients: a critical review. **HIV Med**, 20, n. 2, p. 77-87, 02 2019.

GOYAL, R.; SINGHAL, P. C. APOL1 risk variants and the development of HIV-associated nephropathy. **FEBS J**, 288, n. 19, p. 5586-5597, 10 2021.

GUSHIKEN, A. C.; SAHARIA, K. K.; BADDLEY, J. W. Cryptococcosis. **Infect Dis Clin North Am**, 35, n. 2, p. 493-514, 06 2021.

HAILU, W.; MOHAMED, R.; FIKRE, H.; ATNAFU, S. *et al.* Acute kidney injury in patients with Visceral Leishmaniasis in Northwest Ethiopia. **PLoS One**, 16, n. 6, p. e0252419, 2021.

HALLE, M. P.; ESSOMBA, N.; DJANTIO, H.; TSELE, G. *et al.* Clinical characteristics and outcome of HIV infected patients with chronic kidney disease in Sub Saharan Africa: an example from in Cameroon. **BMC Nephrol**, 20, n. 1, p. 253, 07 09 2019.

HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, 73, n. 9, p. 919-934, Jun 2013.

HORY, B.; BRESSON, C.; LORGE, J. F.; PEROL, C. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Kidney Dis**, 12, n. 2, p. 169, Aug 1988.

HOSTE, E. A.; BAGSHAW, S. M.; BELLOMO, R.; CELY, C. M. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. **Intensive Care Med**, 41, n. 8, p. 1411-1423, Aug 2015.

JAFFE, H. W.; BREGMAN, D. J.; SELIK, R. M. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. **J Infect Dis**, 148, n. 2, p. 339-345, Aug 1983.

KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney International Supplements**, 2, n. 1, 2012a.

KDIGO. **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**. Kidney Disease Improving Global Outcomes, 1, 2012b. (Kidney International Supplements).

KIMWERI, D.; ATEGEKA, J.; CEASOR, F.; MUYINDIKE, W. *et al.* Incidence and risk predictors of acute kidney injury among HIV-positive patients presenting with sepsis in a low resource setting. **BMC Nephrol**, 22, n. 1, p. 238, 06 29 2021.

KOUBAR, S. H.; ESTRELLA, M. M.; WARRIER, R.; MOORE, R. D. *et al.* Rhabdomyolysis in an HIV cohort: epidemiology, causes and outcomes. **BMC Nephrol**, 18, n. 1, p. 242, Jul 17 2017.

LAZARUS, J. V.; HOEKSTRA, M.; RABEN, D.; DELPECH, V. *et al.* The case for indicator condition-guided HIV screening. **HIV Med**, 14, n. 7, p. 445-448, Aug 2013.

LEE, J. E.; LEE, S.; SONG, S. H.; KWAK, I. S. *et al.* Incidence and risk factors for tenofovir-associated nephrotoxicity among human immunodeficiency virus-infected patients in Korea. **Korean J Intern Med**, 34, n. 2, p. 409-417, Mar 2019.

LEITE DE SOUSA-GOMES, M.; ROMERO, G. A. S.; WERNECK, G. L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLoS Negl Trop Dis**, 11, n. 9, p. e0005772, Sep 2017.

LI, Y.; SHLIPAK, M. G.; GRUNFELD, C.; CHOI, A. I. Incidence and risk factors for acute kidney injury in HIV Infection. **Am J Nephrol**, 35, n. 4, p. 327-334, 2012.

LIMPER, A. H.; ADENIS, A.; LE, T.; HARRISON, T. S. Fungal infections in HIV/AIDS. **Lancet Infect Dis**, 17, n. 11, p. e334-e343, 11 2017.

LOPES, J. A.; MELO, M. J.; RAIMUNDO, M.; FRAGOSO, A. *et al.* Long-term risk of mortality for acute kidney injury in HIV-infected patients: a cohort analysis. **BMC Nephrol**, 14, p. 32, Feb 11 2013.

LOPES, J. A.; MELO, M. J.; VIEGAS, A.; RAIMUNDO, M. *et al.* Acute kidney injury in hospitalized HIV-infected patients: a cohort analysis. **Nephrol Dial Transplant**, 26, n. 12, p. 3888-3894, Dec 2011.

LOUIS, M.; COTTENET, J.; SALMON-ROUSSEAU, A.; BLOT, M. *et al.* Prevalence and incidence of kidney diseases leading to hospital admission in people living with HIV in France: an observational nationwide study. **BMJ Open**, 9, n. 5, p. e029211, 05 05 2019.

LUNA, L. D.; SOARES, D. E. S.; JUNIOR, G. B.; CAVALCANTE, M. G. *et al.* CLINICAL CHARACTERISTICS, OUTCOMES AND RISK FACTORS FOR DEATH AMONG CRITICALLY ILL PATIENTS WITH HIV-RELATED ACUTE KIDNEY INJURY. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 58, p. 52, 07 11 2016.

MAMBAP T.A, T. N. A. C., MAIMOUNA M, TEUWAFU D.G, ASHUNTANTANG E.G. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury among hiv positive medical admissions at the Bamenda Regional Hospital - jcn-aid1092.pdf. **J Clini Nephrol**, 6, 2022.

MERCADO, M. G.; SMITH, D. K.; GUARD, E. L. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. **Am Fam Physician**, 100, n. 11, p. 687-694, 12 01 2019.

MOON, S. J.; PARK, H. B.; YOON, S. Y.; LEE, S. C. Urinary biomarkers for early detection of recovery in patients with acute kidney injury. **J Korean Med Sci**, 28, n. 8, p. 1181-1186, Aug 2013.

MORALES-ALVAREZ, M. C. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. **Adv Chronic Kidney Dis**, 27, n. 1, p. 31-37, 01 2020.

NADKARNI, G. N.; PATEL, A. A.; YACOUB, R.; BENJO, A. M. *et al.* The burden of dialysis-requiring acute kidney injury among hospitalized adults with HIV infection: a nationwide inpatient sample analysis. **AIDS**, 29, n. 9, p. 1061-1066, Jun 01 2015.

NAVON, L. Hospitalization Trends and Comorbidities Among People With HIV/AIDS Compared With the Overall Hospitalized Population, Illinois, 2008-2014. **Public Health Rep**, 133, n. 4, p. 442-451, 2018 Jul/Aug 2018.

NOBAKHT, E.; COHEN, S. D.; ROSENBERG, A. Z.; KIMMEL, P. L. HIV-associated immune complex kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, 12, n. 5, p. 291-300, May 2016.

PEERAPORN RATANA, S.; MANRIQUE-CABALLERO, C. L.; GÓMEZ, H.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney Int**, 96, n. 5, p. 1083-1099, 11 2019.

PETEJOVA, N.; MARTINEK, A.; ZADRAZIL, J.; KANOVA, M. *et al.* Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents-Pathophysiology and Biomarkers-A Review. **Int J Mol Sci**, 21, n. 19, Sep 26 2020.

POOROLAJAL, J.; HOOSHMAND, E.; MAHJUB, H.; ESMAILNASAB, N. *et al.* Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. **Public Health**, 139, p. 3-12, Oct 2016.

PRAKASH, J.; GUPTA, T.; PRAKASH, S.; RATHORE, S. S. *et al.* Acute kidney injury in patients with human immunodeficiency virus infection. **Indian J Nephrol**, 25, n. 2, p. 86-90, 2015 Mar-Apr 2015.

PU, L.; LIU, J.; LUO, Y.; ZENG, H. *et al.* Acute Kidney Injury in Chinese HIV-Infected Patients: A Retrospective Analysis from the Intensive Care Unit. **AIDS Patient Care STDS**, 32, n. 10, p. 381-389, 10 2018.

RANDALL, D. W.; BRIMA, N.; WALKER, D.; CONNOLLY, J. *et al.* Acute kidney injury among HIV-infected patients admitted to the intensive care unit. **Int J STD AIDS**, 26, n. 13, p. 915-921, Nov 2015.

RIVERA, J. G. M.; HASHMI, M. F. HIV Nephropathy. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559134/>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 14 de abril de 2022.

ROCHA, P. N.; KOBAYASHI, C. D.; DE CARVALHO ALMEIDA, L.; DE OLIVEIRA DOS REIS, C. *et al.* Incidence, Predictors, and Impact on Hospital Mortality of Amphotericin B Nephrotoxicity Defined Using Newer Acute Kidney Injury Diagnostic Criteria. **Antimicrob Agents Chemother**, 59, n. 8, p. 4759-4769, Aug 2015.

RONCO, C.; BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury. **Lancet**, 394, n. 10212, p. 1949-1964, 11 23 2019.

SAAG, M. S.; BENSON, C. A.; GANDHI, R. T.; HOY, J. F. *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. **JAMA**, 320, n. 4, p. 379-396, 07 24 2018.

SEEDAT, F.; MARTINSON, N.; MOTLHAOLENG, K.; ABRAHAM, P. *et al.* Acute Kidney Injury, Risk Factors, and Prognosis in Hospitalized HIV-Infected Adults in South Africa, Compared by Tenofovir Exposure. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 33, n. 1, p. 33-40, 01 2017.

SOTO, K.; CAMPOS, P.; PINTO, I.; RODRIGUES, B. *et al.* The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. **Kidney Int**, 90, n. 5, p. 1090-1099, 11 2016.

STRINGER, J. R.; BEARD, C. B.; MILLER, R. F.; WAKEFIELD, A. E. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. **Emerg Infect Dis**, 8, n. 9, p. 891-896, Sep 2002.

SUTTON, S. S.; MAGAGNOLI, J.; CUMMINGS, T. H.; HARDIN, J. W. Risk of acute kidney injury in patients with HIV receiving proton pump inhibitors. **J Comp Eff Res**, 8, n. 10, p. 781-790, 07 2019.

SWANEPOEL, C. R.; ATTA, M. G.; D'AGATI, V. D.; ESTRELLA, M. M. *et al.* Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney Int**, 93, n. 3, p. 545-559, 03 2018.

TILAK, A.; SHENOY, S.; VARMA, M.; KAMATH, A. *et al.* Opportunistic infection at the start of antiretroviral therapy and baseline CD4+ count less than 50 cells/mm³ are associated with poor immunological recovery. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, 30, n. 2, p. 163-171, Mar 22 2019.

TRAGIANNIDIS, A.; GKAMPETA, A.; VOUSVOUKI, M.; VASILEIOU, E. *et al.* Antifungal agents and the kidney: pharmacokinetics, clinical nephrotoxicity, and interactions. **Expert Opin Drug Saf**, 20, n. 9, p. 1061-1074, Sep 2021.

TUON, F. F.; FLORENCIO, K. L.; ROCHA, J. L. Burden of acute kidney injury in HIV patients under deoxycholate amphotericin B therapy for cryptococcal meningitis and cost-minimization analysis of amphotericin B lipid complex. **Med Mycol**, 57, n. 3, p. 265-269, Apr 01 2019.

UMBRO, I.; GENTILE, G.; TINTI, F.; MUIESAN, P. *et al.* Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. **J Infect**, 72, n. 2, p. 131-142, Feb 2016.

UNAIDS. **90-90-90: treatment for all**. 2014. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/909090>. Acesso em: 09/05/22.

UNAIDS. **Estatísticas globais sobre HIV 2021**. 2022. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 08 abril de 2022.

VAN GRIENSVEN, J.; CARRILLO, E.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; LYNEN, L. *et al.* Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. **Clin Microbiol Infect**, 20, n. 4, p. 286-299, Apr 2014.

VERMA, B.; SINGH, A. Clinical spectrum of renal disease in hospitalized HIV/AIDS patients: A teaching hospital experience. **J Family Med Prim Care**, 8, n. 3, p. 886-891, Mar 2019.

WAYMACK, J. R.; SUNDARESHAN, V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2021/09/08 2021. Text.

WEARNE, N.; DAVIDSON, B.; BLOCKMAN, M.; SWART, A. *et al.* HIV, drugs and the kidney. **Drugs Context**, 9, 2020.

WHO. **Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach**. 2016. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf. Acesso em: 12/05/2022.

WHO. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach. *In*. Geneva: World Health Organization, 2021.

WIKMAN, P.; SAFONT, P.; DEL PALACIO, M.; MORENO, A. *et al.* The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. **Nephrol Dial Transplant**, 28, n. 8, p. 2073-2081, Aug 2013.

WILLS, N. K.; LAWRENCE, D. S.; BOTSILE, E.; TENFORDE, M. W. *et al.* The prevalence of laboratory-confirmed *Pneumocystis jirovecii* in HIV-infected adults in Africa: A systematic review and meta-analysis. **Med Mycol**, 59, n. 8, p. 802-812, Jul 14 2021.

ŞENOĞLU, S.; YEŞİLBAĞ, Z.; KARAOSMANOĞLU, H. K.; AYDIN, Ö. Epidemiological differences and risk factors for hospitalization in people living with HIV in Istanbul, Turkey. **Int J STD AIDS**, 30, n. 13, p. 1284-1289, 11 2019.

APÊNDICE A- Instrumento para coleta de dados

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

| IDENTIFICAÇÃO | | | | | |
|--|----------------------|------------------------------------|---|--------------------------------------|-----|
| NÚMERO: | | | SEXO: | | |
| IDADE: | DN: | PRONT: | GRAU INSTR: | | |
| ESTADO CIVIL: | | OCUPAÇÃO: | | | |
| DOENÇAS CRÔNICAS | | | | | |
| HIPERTENSÃO <input type="checkbox"/> | | DIABETES <input type="checkbox"/> | | DPOC <input type="checkbox"/> | |
| OUTROS <input type="checkbox"/> QUAL (IS): | | | | | |
| USO DE DROGAS ILÍCITAS: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> QUAL (IS): | | | | | |
| SOROLOGIAS DE ROTINA | | | | | |
| Data: / / HCV: | Data: / / Htlv: | Data: / / CMV IgG: | Data: / / Anti-HBS: | Data: / / Anti- HBC total: | |
| Data: / / HBSag: | Data: / / CMVlgM: | Data: / / Sífilis- qml: | Data: / / Toxo IgM: | Data: / / Toxo IgG: | |
| CARGA VIRAL E LT- CD4 | | | | | |
| DATA | / / | / / | / / | / / | / / |
| CARGA VIRAL | | | | | |
| LT- CD4 | | | | | |
| GRUPO | | | | | |
| CONTROLE <input type="checkbox"/> | | NEUROTOXO <input type="checkbox"/> | | TUBERCULOSE <input type="checkbox"/> | |
| HISTÓRICO ATUAL | | | | | |
| DIAGNÓSTICO HIV/Aids: / / | | | TARV: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> | | |
| Esquema TARV: | | | | | |
| DATA DO INÍCIO DA TARV | | | | | |
| Internado: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> | | | Data internação: / / | | |
| Setor internação: | | | | | |
| EXAMES LABORATORIAIS | | | | | |
| DATA | URÉIA | CREAT | SÓDIO | POTÁSSIO | TFG |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| / / | | | | | |
| BACILOSCOPIA DE ESCARRO E CULTURA DE BAAR | | | | | |
| DATA | / / | / / | / / | / / | / / |
| BACILOSCOPIA DE ESCARRO | | | | | |
| CULTURA DE BAAR | | | | | |
| TESTE RÁPIDO MOLECULAR MTB | | | | | |
| DATA | / / | / / | / / | / / | / / |
| RESULTADO | | | | | |

