



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

THIRZA DAMASCENO RAMOS OLIVA
ISABELLA MESQUITA SFAIR SILVA

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV/AIDS

BELÉM - PARÁ

2022

THIRZA DAMASCENO RAMOS OLIVA
ISABELLA MESQUITA SFAIR SILVA

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV/AIDS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para
obtenção do grau em Medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Orientadora: Dra. Rosana Maria Feio Libonati

BELÉM - PARÁ

2022

THIRZA DAMASCENO RAMOS OLIVA
ISABELLA MESQUITA SFAIR SILVA

**AValiação dos NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV/AIDS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará

Banca examinadora:

Orientador

Nome/ Instituição

Nome/ Instituição

Aprovado em: _____/_____/_____

Conceito: _____

Dedicamos aos nossos pais e avós, que nos depositaram carinho, afeto, dedicação e zelo, aos nossos amigos, Lucas Favacho e Danillo Porfírio, os quais contamos com boa vontade e conhecimento, essenciais ao nosso êxito.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradecemos:

À Orientadora, Dra. Rosana Libonati, por ter nos acolhido no ambulatório de Lipodistrofia e por ter compartilhado conosco seus conhecimentos e valores como médica e ser humano, pela paciência na condução desse trabalho e por todas as valiosas oportunidades acadêmicas que nos concedeu.

A todos os participantes do grupo de pesquisa Alterações Endócrino-Metabólicas em Doenças Infecciosas pelo apoio e colaboração no processo de obtenção de dados.

Aos nossos pacientes que voluntariamente aceitaram contribuir para a presente pesquisa.

RESUMO

Introdução: A inserção da terapia antirretroviral reduziu os índices de morbimortalidade de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) de modo expressivo. Todavia, são historiados variados eventos adversos em decorrência da exposição à TARV a longo prazo, a exemplo dos distúrbios metabólicos. **Objetivo:** Analisar os níveis séricos de fosfato em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso de TARV. **Método:** Estudo observacional, analítico, de corte transversal, classificado, quanto à finalidade, como pesquisa aplicada. Os procedimentos adotados foram pesquisa de campo e pesquisa documental. **Resultados:** Na casuística de 106 pacientes, 30 (28,3%) eram hipofosfatêmicos e 76 (71,7%) eram normofosfatêmicos. Evidenciou-se uma relação estatística direta significativa entre os anos de infecção ($P < 0,001$) e os anos de uso de TARV ($P < 0,001$), e os níveis séricos de fósforo. Quanto aos aspectos clínicos relacionados à hipofosfatemia, apenas a parestesia apresentou relação estatística significativa ($p = 0,016$). Não foi encontrada relação estatística significativa entre níveis séricos de fósforo e taxa de filtração glomerular, níveis séricos de linfócitos TCD4+, e densidade mineral óssea ($p > 0,05$). O uso de TDF em esquema de TARV apresentou significância estatística ($p = 0,0001$). A partir da análise dos esquemas de TARV que continham TDF e os níveis séricos de fósforo, inferiu-se que nenhum esquema em específico provoca hipofosfatemia ($p > 0,05$), e sim apenas o TDF isoladamente. O uso de nefroproteção não representou significância estatística quando comparado aos níveis séricos de fósforo em pacientes hipofosfatêmicos ($p > 0,05$). Os indivíduos de idade maior utilizam menos o Tenofovir comparados à população jovem, mas apresentam níveis maiores de hipofosfatemia quando fazem uso do fármaco. Tempo de infecção e o uso de TDF, bem como o tempo de TARV e o uso de TDF são responsáveis por 41,2% dos casos de hipofosfatemia. **Conclusão:** A prevalência de hipofosfatemia na casuística estudada foi de 28,3%. Houve relevância estatística entre os níveis reduzidos de fósforo e as variáveis tempo de infecção pelo HIV, tempo de uso da TARV, parestesia e uso de TDF em esquema de TARV.

Palavras-chave: TARV, HIV, hipofosfatemia, fósforo.

ABSTRACT

Introduction: The insertion of antiretroviral therapy has significantly reduced the morbidity and mortality rates of people living with HIV/AIDS (PLWHA). However, several adverse events have been reported as a result of long-term exposure to ART, such as metabolic disorders. **Objective:** To analyze serum phosphate levels in people living with HIV/AIDS on ART. **Method:** Observational, analytical, cross-sectional study, classified as to the purpose as applied research. The procedures adopted were field research and documental research. **Results:** In the series of 106 patients, 30 (28.3%) were hypophosphatemic and 76 (71.7%) were normophosphatemic. There was a statistically significant direct relationship between years of infection ($P < 0.001$) and years of ART use ($P < 0.001$), and serum phosphorus levels. As for the clinical aspects related to hypophosphatemia, only paresthesia showed a statistically significant relationship ($p = 0.016$). No statistically significant relationship was found between serum phosphorus levels and glomerular filtration rate, serum levels of TCD4+ lymphocytes, and bone mineral density ($p > 0.05$). The use of TDF in an ART regimen was statistically significant ($p = 0.0001$). From the analysis of ART regimens that contained TDF and serum phosphorus levels, it was inferred that no specific regimen causes hypophosphatemia ($p > 0.05$), but only TDF alone. The use of nephroprotection did not represent statistical significance when compared to serum phosphorus levels in hypophosphatemic patients ($p > 0.05$). Older individuals use less Tenofovir compared to the younger population, but have higher levels of hypophosphatemia when using the drug. Time of infection and the use of TDF, as well as the time of ART and the use of TDF, are responsible for 41.2% of hypophosphatemia cases. **Conclusion:** The prevalence of hypophosphatemia in the series studied was 28.3%. There was statistical relevance between the reduced levels of phosphorus and the variables time of HIV infection, duration of ART use, paresthesia and use of TDF in an ART regimen.

Keywords: ART, HIV, hypophosphatemia, phosphorus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELAS

Tabela 1- Média \pm desvio padrão da idade, frequência absoluta e relativa dos gêneros, e medianas e desvios interquartílicos (DI) de anos de infecção e anos de uso de TARV, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).....	33
Tabela 2- Frequência absoluta e relativa de aspectos clínicos em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).	34
Tabela 3- Frequências absolutas e relativas de pacientes diabéticos ou não que apresentam parestesia ou não, seguido do p-valor.....	35
Tabela 4- Medianas e desvios interquartílicos (DI) de variáveis laboratoriais em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).	35
Tabela 5- Frequências absolutas e relativas dos estágios de doença renal em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos. Mediana e desvio interquartílico (DI) da eTFGg, seguidos do p-valor e Odds Ratio (intervalo de confiança).....	36
Tabela 6- Mediana e desvio interquartílico (DI) de níveis séricos de linfócitos TCD4+ em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).	37
Tabela 7- Frequências totais e absolutas das comorbidades clínicas em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).	37
Tabela 8- Tabela 8 – Frequência absoluta e relativa de osteoporose e densidade mineral óssea reduzida em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).....	39
Tabela 9- Frequências absoluta e relativa de mudança de TARV em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio.	39
Tabela 10- Mediana e desvio interquartílico (DI) do uso de TDF em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguido do p-valor e Odds Ratio (intervalo de confiança).	40
Tabela 11- Frequências absolutas e relativas dos esquemas de TARV em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).	42

Tabela 12- Frequência absoluta e relativa de indivíduos normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos que modificaram a TARV, utilizaram TDF, ou diminuíram a posologia do fármaco, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).....	44
Tabela 13- Regressão logística binominal comparando significância entre idade (anos), tempo de infecção (em anos), e uso de TDF (sim/não).....	44
Tabela 14- Regressão logística binominal comparando significância entre idade (anos), tempo de TARV (em anos), e uso de TDF (sim/não).....	44

GRÁFICOS

Gráfico 1- Índices de fósforo x Uso ou não de TDF.....	40
Gráfico 2- Gráfico Box Plot comparando idade e hipofosfatemia (sim/não), estratificando por Tenofovir (sim/não).....	41
Gráfico 3- Gráfico Box Plot comparando tempo de TARV (anos) e hipofosfatemia (sim/não), estratificando por Tenofovir (sim/não).....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Síndrome da Imunodeficiência Humana;

ARV: Agente Antirretroviral;

ATP: Adenosina Trifosfato;

ATV: Atazanavir;

AZT: Zidovudina, Retrovir®;

BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina;

CDC: Centro de Controle de Doenças;

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*;

CYP24A1: monooxigenase mitocondrial;

CYP27B1: enzima 25-hidroxivitamina D 1-alfa-hidroxilase;

DM: Diabetes Mellitus;

DNA: Ácido Desoxirribonucleico;

DRC: Doença Renal Crônica;

DRV: Darunavir;

DRV/r: Darunavir/Ritonavir;

DTG: Dolutegravir;

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina;

EFZ: Efavirenz;

FGF23: Fator de Crescimento de Fibroblastos 23;

HAART: Terapia Antirretroviral Altamente Ativa;

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica;

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana;

hOAT1: Transportador de Ânion Orgânico Renal Humano 1;

hOAT3: Transportador de Ânion Orgânico Renal Humano 3;

HSH: Homens que fazem sexo com outros homens;

HTLV: Vírus Linfotrópico da Célula Humana;

IC: Intervalo de Confiança;

IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina;

IP: Inibidor de Protease;

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Outcomes*;

Klotho: enzima codificada pelo gene KL;

LAV: Vírus Associado à Linfadenopatia;

LEC: Líquido extracelular;

LPN: Lopinavir;

MRP2 (ABCC2): Transportador aniônico orgânico multiespecífico canalicular 1 ou subfamília C da subfamília de cassetes de ligação à ATP;

MRP4 (ABCC4): Proteína 4 de resistência a múltiplas drogas;

mtDNA: Ácido desoxirribonucleico mitocondrial;

NNRTI: Inibidores Não Nucleosídeos de Transcriptase Reversa;

NPT2a: Cotransportador de sódio fosfato do tipo 2a;

NPT2b: Cotransportador de sódio fosfato do tipo 2b;

NPT2c: Cotransportador de sódio fosfato do tipo 2c;

NRTI: Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa;

NVP: Nevirapina;

OR: *Odds Ratio*;

Pi: Fosfato inorgânico;

PTH: paratormônio;

PVHIV: Pessoas Vivendo com HIV;

Receptor AT1: Receptor de angiotensina 1;

RNA: Ácido Ribonucleico;

RNA_m: Ácido Ribonucleico mensageiro;

RTV: Ritonavir;

SK: Sarcoma de Kaposi;

TAF: Tenofovir Alafenamida;

TARV: Terapia Antirretroviral;

TDF: Tenofovir Disproxil Fumarato;

TFG: Taxa de Filtração Glomerular;

TFV: Tenofovir;

TS: Trabalhado(a)r do Sexo;

T20: Enfuvirtida;

UNAIDS: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS;

1,25(OH)₂ Vitamina D: 1,25-Diidroxi-Vitamina D;

3TC: Lamivudina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Justificativa	15
1.2. Objetivo Geral.....	15
1.3. Objetivos Específicos	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. Histórico.....	16
2.2. Epidemiologia.....	17
2.3. Terapia Antirretroviral.....	18
2.4. Regulação Da Homeostase Do Fósforo.....	19
2.4.1. Absorção Gastrointestinal De Fosfato	19
2.4.2. Regulação Renal Do Fosfato	20
2.5. Regulação Endócrina Da Homeostase Do Fosfato	20
2.5.1. PTH.....	21
2.5.2. 1,25 (OH) ₂ D.....	21
2.5.3. FGF23	21
2.6. Hipofosfatemia.....	22
2.7. Efeitos Adversos Da Terapia Antirretroviral.....	23
2.7.1. Tenofovir	23
2.7.2. Efeitos Adversos	23
2.7.3. Fisiopatologia Da Lesão Renal.....	24
2.7.4. Perspectivas Futuras	25
2.8. Efeito Nefroprotetor De IECA e BRA.....	25
2.8.1. Sistema Renina-Angiotensina.....	25
2.8.1.1. Alteração Da Função Renal	26
2.8.2. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA).....	26
2.8.2.1. Mecanismo de Ação	26
2.8.2.2. Efeito Nefroprotetor.....	27
2.9. Bloqueadores Do Receptor De Angiotensina (BRA).....	31
2.9.1. Mecanismo de Ação	27
2.9.2. Efeito Nefroprotetor.....	28
2.9.3. Efeito Nefroprotetor de IECA e BRA em caso de nefropatia associada ao Hiv ..	28
3. CASUÍSTICA	29

3.1.Tipo De Estudo	29
3.3.População.....	29
3.4.Critérios De Inclusão E Exclusão	29
3.5.Coleta De Dados	29
3.6.Procedimentos.....	30
3.6.1.Exames Laboratoriais	30
3.7.Análise De Dados	31
3.8. Pesquisa Bibliográfica.....	32
4.RESULTADOS	33
5.DISCUSSÃO.....	45
6.CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	58
APÊNDICE B – TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR.....	59
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	60
APÊNDICE D – FICHA CLÍNICA	62

1. INTRODUÇÃO

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) reduziu significativamente a mortalidade e a morbidade de pessoas infectadas pelo vírus HIV. No entanto, são relatados diversos efeitos colaterais devido à exposição prolongada à TARV, como as disfunções renais.

O Tenofovir (TDF) é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeos (NRTI) de primeira linha para o tratamento da infecção pelo HIV. Entretanto, alguns estudos identificaram altas incidências de disfunção renal, particularmente Síndrome de Fanconi e hipofosfatemia, em usuários desse fármaco (COOPER *et al.*, 2010; LABARGA *et al.*, 2009). As apresentações clínicas da nefrotoxicidade do TDF incluem disfunção tubular renal proximal com declínio da função renal, incluindo lesão renal aguda, doença renal crônica (DRC) ou redução na taxa de filtração glomerular (TFG) (CHENG *et al.*, 2016). Os fatores relacionados com maior risco de desenvolvimento de nefropatia são alta carga viral, baixa contagem de linfócitos CD4 e proteinúria nefrótica (REGHINE *et al.*, 2020). Além disso, a probabilidade de lesão renal relacionada ao Tenofovir é maior se em associação com outros inibidores de protease (IP), como o Ritonavir/Lopinavir (RTV/LPV) ou Atazanavir (ATV), devido a interações farmacocinéticas que podem aumentar a exposição plasmática do Tenofovir em, aproximadamente, 20-30% (GOICOCHEA *et al.*, 2008; BUCHACZ *et al.*, 2006).

Ademais, em decorrência do dano tubular, o Tenofovir pode prejudicar o equilíbrio do fosfato, em virtude da diminuição da reabsorção de fosfato no túbulo proximal, levando ao aumento da perda urinária de fósforo (fosfatúria) (CHENG *et al.*, 2016; BAGNIS, 2013). Alterações séricas nos níveis de fosfato foram observados em estudos realizados por Nyende *et al* (2020), no qual disfunções eletrolíticas foram detectadas em pacientes usuários da TARV. Os pesquisadores observaram que tais pacientes apresentaram hipofosfatemia (3,59%), além de outras alterações eletrolíticas como hipocalcemia (15,44%) e hipercalemia (15%). O estudo de Cheng *et al* (2016) também demonstrou associação entre tratamentos com esquemas contendo o Tenofovir com uma maior frequência de hipofosfatemia.

Pacientes com hipofosfatemia grave, concentração de fosfato sérico abaixo de 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L), são sintomáticos, podendo apresentar fraqueza muscular, rabdomiólise, insuficiência respiratória aguda, distúrbios neurológicos (parestesia, disartria, convulsões, coma), hemólise, trombocitopenia, arritmias e hipotensão (MEGAPANOU *et al.*, 2019; CUADRADO & GIL, 2008). A hipofosfatemia leve/moderada geralmente é assintomática, mas dores ósseas, pseudofraturas e fraqueza muscular proximal podem ocorrer (BAGNIS, 2013). Clinicamente, os pacientes apresentam diminuição moderada da fosfatemia, provavelmente

causada por mecanismos compensatórios ósseos que podem levar à desmineralização óssea, tornando o diagnóstico da hipofosfatemia importante para identificar e limitar a ocorrência de osteopenia e osteoporose (BAGNIS, 2013).

1.1. Justificativa

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) atenuou significativamente a morbimortalidade de pessoas infectadas pelo vírus HIV. Entretanto, efeitos colaterais são descritos mediante uso crônico da TARV, sendo alguns deles, alterações renais, mais especificamente a nível de fosfato, as quais ainda são pouco conhecidas.

Na região Norte, mais especificamente no Estado do Pará, há poucos dados divulgados sobre a população de pacientes com sorologia para HIV e em uso de terapia antirretroviral com hipofosfatemia, assim como das repercussões decorrentes dessa alteração no paciente. Diante dessa perspectiva regional, é imprescindível avaliar a presença de indivíduos com alterações de fosfato, identificar a prevalência dessas alterações em indivíduos com HIV e em uso de terapia antirretroviral regular, além de caracterizar as complicações clínicas e laboratoriais decorrentes, a fim de analisar o impacto de intervenções terapêuticas no controle clínico-laboratorial e no acompanhamento a longo prazo desta população.

1.2. Objetivo Geral

- Analisar os níveis séricos de fosfato e as alterações que podem ocasionar em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso de TARV.

1.3. Objetivos Específicos

- Descrever o perfil clínico-epidemiológico e avaliar a prevalência de hipofosfatemia na população estudada;
- Identificar as variáveis clínico-epidemiológicas e laboratoriais associadas à hipofosfatemia;
- Descrever relação entre hipofosfatemia e outras comorbidades da população estudada;
- Identificar se nefroprotetores reduzem a ocorrência de hipofosfatemia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Histórico

A história oficial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) inicia em 1981 com as primeiras descrições de imunodeficiência em homens jovens e previamente saudáveis que fizeram sexo com homens (HSH). Os relatórios iniciais publicados pelo Centro de Controle de Doenças dos EUA (CDC) mostravam um aumento alarmante na incidência de pneumonias por *Pneumocystis carinni* e de sarcoma de Kaposi (SK), além de outras infecções incomuns nessa população. Posteriormente, o número de casos de AIDS atingiu proporções epidêmicas, com aparecimento da doença em populações distintas, incluindo HSH, usuários de drogas intravenosas, hemofílicos, recém-nascidos filhos de mulheres usuárias de drogas e/ou trabalhadoras do sexo (TS) e receptores de transfusão de sangue, considerando-se a possibilidade de que um agente infeccioso transmissível seria o provável causador destes problemas (PRUSINER, 2002; GREENE, 2007). Finalmente, em 1983, um grupo de pesquisadores liderados pela Dra. Françoise Barré-Sinoussi e pelo Dr. Luc Montagnier relataram a descoberta de um novo retrovírus humano, denominado de LAV (vírus associado à linfadenopatia), isolado a partir de uma amostra de biópsia de linfonodo de um paciente “pré-AIDS” com linfadenopatia generalizada (GREENE, 2007). Dentro de um ano, o Dr. Robert Gallo e pesquisadores do *National Institutes of Health* (NIH) estabeleceram uma relação causal entre esse novo vírus, rotulado de HTLV-III, e a AIDS e testes sorológicos foram desenvolvidos para realizar grandes estudos soropidemiológicos, que confirmaram que o HTLV-III causa AIDS (BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 2013). Em maio de 1986, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, presidido por Harold Varmus, anunciou que o vírus causador da AIDS seria oficialmente reconhecido como “Vírus da Imunodeficiência Humana” (HIV) (AGARWAL-JANS, 2020).

A partir desse período, houve grandes avanços científicos. Três enzimas foram rapidamente identificadas no HIV – transcriptase reversa, protease e integrase, cada uma delas um alvo terapêutico específico. Em 1987, o primeiro agente antirretroviral, o AZT (Zidovudina, Retrovir®), um medicamento contra o câncer que também inibe a transcriptase reversa, foi licenciado para o tratamento do HIV (AGARWAL-JANS, 2020). Apesar do fracasso desse medicamento em monoterapia em alcançar a supressão viral a longo prazo, os sintomas e as manifestações clínicas da infecção pelo HIV foram temporariamente aliviados, e o que antes era uma doença inevitavelmente mortal, tornou-se uma doença com opções de tratamento duráveis e eficazes (CANFAR, 2022). A introdução de classes adicionais de medicamentos

antirretrovirais e o conceito de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) permitiu uma supressão durável da replicação viral, prevenindo assim a progressão da doença (LU *et al.*, 2018). Toxicidades de longo prazo e o surgimento de resistência levaram a busca e identificação de novos fármacos promissores com outros mecanismos de ação terapêuticos ou melhores perfis de resistência (LU *et al.*, 2018).

2.2. Epidemiologia

Quatro décadas após a primeira descrição da AIDS, o HIV permanece sendo um problema de saúde de pública mundialmente. Dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) de 2020 estimam que 37,7 milhões de pessoas vivem com HIV, dos quais 28,2 milhões estariam em terapia antirretroviral (TARV). No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS do Ministério da Saúde, de 2007 até junho de 2021 foram notificados 381.793 casos de infecção pelo HIV. Em 2020, foram diagnosticados 32.701 novos casos de infecção e 29.917 casos de AIDS. Desde 2012, uma diminuição na taxa de detecção de AIDS no Brasil foi observada, passando de 22,0/100 mil habitantes em 2012 para 14,1/100 mil habitantes em 2020, representando um decréscimo de 35,7%. Na região Norte, de 2007 a 2021, foram notificados 36.218 (9,5%) casos de infecção pelo HIV. Nos últimos cinco anos, entre 2016 a 2020, a região Norte do país apresentou uma média de 4,4 mil casos de Aids ao ano, com um decréscimo da taxa de detecção de 10,5% se comparado com os anos de 2010 e 2020.

A epidemiologia do paciente infectado por HIV tem mudado desde o início da epidemia. Na década de 1980, os subgrupos ameaçados eram homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis. Hoje, os grupos de risco permanecem similares, porém, o quadro epidemiológico tem sofrido alterações, com a transmissão heterossexual assumido um importante papel na transmissão brasileira. Isso ocasionou um crescimento importante em mulheres infectadas (a razão entre homens e mulheres passou de 23,5:1 em 1985 para 1,7:1 em 2002), elevando também a transmissão vertical (BERKMAN *et al.*, 2005; BRASIL, 2012).

No estado do Pará, as cidades de Belém, Marituba e Ananindeua, todas na região metropolitana, estavam entre os dez municípios brasileiros com maior incidência em 2019. Entre 2014 e 2018, Belém e Marituba tiveram crescimento de taxas de detecção de 2,2% e 1,7%, respectivamente. Com incidência de 6.663 novos casos para 100.000 habitantes em Marituba e 6.581 em Belém, as cidades perdem em números absolutos apenas para Rio Grande e Novo Hamburgo, no Rio Grande do Sul (BRASIL, 2019).

2.3. Terapia Antirretroviral

A identificação do retrovírus, conhecido agora como HIV, como o patógeno causador da AIDS em meados da década de 1980 foi um marco fundamental no controle da doença (LU *et al.*, 2018). A descoberta de várias etapas do ciclo replicativo do vírus levou à identificação de potenciais alvos de drogas cujo objetivo era impedir ou retardar o processo de replicação viral (GREENE *et al.*, 2007). A AZT, um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (NRTI) foi o primeiro agente antirretroviral (ARV) aprovado para uso em 1987 (CANFAR, 2022). Desde então, a aprovação de inibidores de protease (IP) e o uso da terapia combinada resultou em rápida melhora imunológica, proporcionando às pessoas vivendo com HIV (PVHIV) uma condição imunológica favorável, evitando a ocorrência de infecções causadas por doenças oportunistas, desenvolvimento de AIDS e, conseqüentemente, óbito (DE COCK *et al.*, 2012).

As novas combinações de drogas, o desenvolvimento de fármacos cada vez mais potentes e com menores efeitos colaterais têm proporcionado não só uma melhor qualidade de vida às PVHIV, mas a diminuição da morbimortalidade por AIDS (LU *et al.*, 2018). Isto foi demonstrado por um estudo populacional que apontou a melhora na sobrevida das PVHIV, com uma expectativa de vida de 32,5 anos, em média, a partir do início do tratamento (JUNIOR & CIOSEK, 2018).

O tratamento ARV para o HIV dispõe de uma variedade de drogas, divididas em 6 classes: Inibidores nucleotídeos de transcriptase reversa (NRTI), inibidores não nucleotídeos de transcriptase reversa (NNRTI), inibidores de integrase (INI), inibidores de protease (IP), inibidores de fusão e antagonistas do correceptor CCR5 (PAU & GEORGE, 2014). Conforme descrito acima, o uso de uma combinação de diferentes agentes direcionados a diferentes etapas do ciclo de vida do HIV fornece efeito antiviral sinérgico ou aditivo, aumentando, assim, a eficiência na qual a replicação viral é suprimida (PAU & GEORGE, 2014; DE COCK *et al.*, 2012; GREENE *et al.*, 2007).

Entretanto, apesar do significativo aumento da expectativa de vida, com redução da morbidade e mortalidade após a introdução da TARV, efeitos colaterais diversos são observados a longo prazo, inclusive o renal. Os NRTI, como o Tenofovir (TDF), estão associados à nefrotoxicidade, levando à disfunção da reabsorção tubular e maior risco de lesão renal aguda e, até mesmo, evoluir para síndrome de Fanconi, um efeito colateral raro caracterizado por comprometimento da reabsorção tubular renal de fosfato, bicarbonato, glicose e aminoácidos (BONJOCH *et al.*, 2016; BUCHACZ *et al.*, 2006; COOPER *et al.*, 2010; FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2011). A probabilidade de lesão renal relacionada ao Tenofovir

é maior se em associação com outros IP, como o Ritonavir/Lopinavir ou Atazanavir, devido a interações farmacocinéticas que podem aumentar a exposição plasmática do Tenofovir em, aproximadamente, 20-30% (GOICOECHEA *et al.*, 2008; BUCHACZ *et al.*, 2006).

De modo geral, a terapia antirretroviral está muito associada à lesão renal crônica, tanto por lesão direta, como os fármacos citados acima, como por exposição prolongada a fármacos de excreção renal, recomendando-se, assim, que a função renal e excreção renal de fósforo sejam acompanhados em todos os pacientes PVHA (DAUGAS, 2005).

2.4. Regulação Da Homeostase Do Fósforo

O fosfato é o segundo ingrediente principal da hidroxiapatita no osso e possui importantes papéis fisiológicos no organismo, tendo função fundamental na síntese de ATP (adenosina trifosfato), transdução de sinal e mineralização óssea, além de constituir a estrutura do DNA e do RNA (SILVERTHON, 2017). Em humanos, 85% do fósforo corporal está presente na forma de cristais de fosfato de cálcio (apatita) na matriz extracelular de ossos e dentes, enquanto 1% está no líquido extracelular (LEC), na forma de fosfato inorgânico (Pi), e os 14% restantes estão na forma de fósforo intracelular, sendo importante constituinte das membranas celulares, ácidos nucleicos, ésteres de fosfato de alta energia (ATP) e proteínas de sinalização intracelular (SERNA & BERGWITZ, 2020; PEACOCK, 2020).

Os níveis séricos de fosfato dependem da ingestão alimentar, metabolismo ósseo e reabsorção renal após o processo de filtração. Cerca de 60-65% da ingestão dietética de Pi é absorvida pelo intestino delgado, onde quanto maior a carga dietética, maior a quantidade de Pi absorvida (SERNA & BERGWITZ, 2020).

O túbulo proximal do rim é o principal local de reabsorção de Pi, com cerca de 70% da carga filtrada sendo reabsorvida no túbulo contorcido proximal, 10% no túbulo reto proximal e <10% nos segmentos distais do néfron (CHRISTOV & JÜPPNER, 2018). No túbulo proximal, a reabsorção de fosfato ocorre, principalmente, pela via transcelular, mediada pelos cotransportadores de sódio-fosfato tipo 2a e 2c (NPT2a e NPT2c) presentes na borda em escova (CHRISTOV & JÜPPNER, 2018; FUKUMOTO, 2014).

2.4.1. Absorção Gastrointestinal De Fosfato

O intestino delgado é o principal local de absorção do fósforo da dieta. A absorção intestinal ocorre tanto por difusão paracelular (passivo) quanto por mecanismos transcelulares (ativo) (SILVERTHON, 2017). O primeiro envolve a difusão passiva de íons fosfato e está relacionado à concentração de fosfato, de modo que, quando a ingestão dietética de fosfato é

baixa, a difusão predomina (SILVERTHON, 2017). O segundo é mediado, principalmente, pelo cotransportador de sódio-fosfato do tipo 2b (NPT2b), presente na membrana apical dos enterócitos. É o principal alvo do 1,25 dihidrocolecalciferol, que aumenta a absorção intestinal em resposta à hipofosfatemia (SILVERTHON, 2017).

2.4.2. Regulação Renal Do Fosfato

O rim é o principal órgão regulador da homeostase do fosfato. Em adultos, cerca de 3.700-6.100 mg/d de fósforo são filtrados pelo glomérulo. A excreção renal líquida de fósforo está entre 600-1.500 mg/d, o que significa que cerca de 80% da carga filtrada diária é reabsorvida pelos túbulos renais (BLAINE *et al.*, 2014; PEACOCK, 2020). Dentro do néfron, aproximadamente 85% da reabsorção de fosfato ocorre no túbulo proximal (LEUNG, 2019). A entrada de Pi na célula tubular proximal ocorre por meio de um processo ativo de energia e que necessita do sódio. Os cotransportadores renais de sódio-fosfato (NPT2b, NPT2c e PiT-2) estão presentes na membrana apical da borda em escova das células tubulares proximais e utilizam a energia derivada do transporte de sódio a favor do seu gradiente para transportar o sódio inorgânico do filtrado para dentro da célula (SERNA & BERGWITZ, 2020; FUKUMOTO, 2014). A quantidade de fosfato que é reabsorvida do filtrado é determinada pela quantidade de cotransportadores presentes na membrana apical das células, dessa forma, os hormônios que alteram a reabsorção de fosfato no rim o fazem alterando a quantidade desses cotransportadores de fosfato-sódio (CHOI, 2008).

O controle renal da reabsorção de fosfato é regulado por vários fatores hormonais e metabólicos. Esses fatores, como citado anteriormente, alteram a reabsorção do fosfato ao alterar a quantidade dos cotransportadores presentes na célula tubular.

2.5. Regulação Endócrina Da Homeostase Do Fosfato

A homeostasia do fosfato está intimamente relacionada à homeostasia do cálcio (Ca^{2+}). O fosfato é absorvido no intestino, filtrado e reabsorvido nos rins, sendo posteriormente distribuído entre osso, líquido extracelular (LEC) e compartimentos intracelulares (CHRISTOV & JÜPPNER, 2018). Essa homeostase é mantida pelo hormônio da paratireoide (PTH), fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), calcitriol (1,25 $(\text{OH})_2\text{D}$) (CHRISTOV & JÜPPNER, 2018).

2.5.1. PTH

No túbulo proximal, o PTH atua como indutor do RNAm que codifica a 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase e resulta na formação de 1,25(OH)₂D (ou calcitriol) (PEACOK, 2020). A biossíntese de calcitriol no túbulo proximal também é induzida pelos baixos níveis de fósforo sérico (PEACOK, 2020). A circulação de 1,25(OH)₂D aumenta a absorção intestinal de fósforo e cálcio, além de suprimir a secreção de PTH e estimular a síntese de FGF23 (BLAINE *et al.*, 2015; FUKUMOTO, 2014). Além disso, o PTH estimula a renovação óssea, resultando na liberação de Pi do osso (LEUNG, 2019). No entanto, o efeito final do PTH é reduzir os níveis sanguíneos de Pi porque o PTH também promove a internalização e degradação dos cotransportadores Npt2a, Npt2c e PiT-2 na borda em escova, o que reduz a reabsorção renal de fosfato e causa fosfatúria (CHOI, 2008; SERNA & BERGWITZ, 2020).

2.5.2. 1,25 (OH)₂D

O calcitriol, um metabólito ativo da vitamina D, é sintetizado pela enzima 24-hidroxilase (CYP27B1) e degradado pela enzima 1 α -hidroxilase (CYP24A1). O PTH aumenta a síntese de calcitriol pois induz a expressão da CYP27B1 e suprime a expressão da CYP24A1 (SERNA & BERGWITZ, 2020). Enquanto o FGF23 diminui os níveis de calcitriol ao inibir a expressão da CYP27B1 e estimular a CYP24A1 (CHRISTOV & JÜPPNER, 2018). Por sua vez, o calcitriol inibe a secreção de PTH e aumenta a secreção de FGF23, formando um ciclo de feedback negativo (PEACOK, 2020).

No intestino, o calcitriol estimula a expressão do cotransportador NPT2b, aumentando a absorção de fosfato transcelular intestinal, assim uma deficiência de Pi regula positivamente o calcitriol, aumentando o nível sérico de 1,25(OH)₂D e, conseqüentemente, estimulando a absorção intestinal de Pi (PEACOK, 2020). Em contrapartida, em uma alça de retroalimentação negativa, o fosfato suprime a produção de 1,25(OH)₂D (PEACOK, 2020; LEUNG, 2019; BIBER *et al.*, 2009; SERNA & BERGWITZ, 2020; FUKUMOTO, 2014; CHOI, 2008). Uma vez que suprime o PTH, o calcitriol também reduz indiretamente a excreção de Pi nos rins.

2.5.3. FGF23

O FGF23, membro da família do fator de crescimento de fibroblastos, é produzido nos osteócitos e nos osteoblastos em resposta ao aumento de Pi sérico. No túbulo proximal, por meio da presença de um cofator, Klotho, o FGF23 reduz a expressão e a atividade dos

cotransportadores de sódio-fosfato no intestino e no túbulo renal, inibindo, conseqüentemente a absorção e reabsorção de fosfato (PEACOK, 2020; LEUNG, 2019; BIBER *et al.*, 2008). O FGF23 também reduz a expressão da enzima CYP27B1 e estimula a expressão da CYP24A1, inibindo a síntese de calcitriol e diminuindo a absorção intestinal de Pi (PEACOK, 2020; LEUNG, 2019; BIBER *et al.*, 2009; SERNA & BERGWITZ, 2020; FUKUMOTO, 2014; CHOI, 2008). Além disso, o FGF23 suprime a síntese de PTH (LEUNG, 2019).

2.6. Hipofosfatemia

Em adultos, a hipofosfatemia é definida como concentrações séricas de fosfato abaixo de 2,5 mg/dL (<0,8 mmol/L), podendo ser classificada como leve (2-2,5 mg/dL ou 0,65-0,81 mmol/L), moderada (1-2 mg/dL ou 0,32-0,65 mmol/L) ou grave (<1 mg/dL ou 0,32 mmol/L) (LIAMIS *et al.* 2010). As baixas concentrações de fosfato sérico, em pacientes não infectados pelo HIV, dependem de quatro mecanismos distintos, sendo eles a diminuição da absorção intestinal, o deslocamento transcelular e o aumento da excreção urinária. Cada um desses fatores está sob o controle hormonal, principalmente do PTH, do 1,25, diidroxicolecalciferol e do FGF-23 (BAGNIS *et al.*, 2006; MEGAPANOU *et al.*, 2019).

Em pacientes com HIV, entretanto, além das causas de hipofosfatemia citadas acima, outros mecanismos estão envolvidos no desbalanço de fosfato. Um desses mecanismos relaciona-se com a deficiência de vitamina D, comum em pacientes com HIV, seja por fatores de risco tradicionais (idade, deficiência de ingestão, má absorção intestinal, redução da exposição solar) ou pelo uso de antirretrovirais específicos, como os inibidores de protease (IP), em particular o Ritonavir, que *in vivo* demonstraram modificar o metabolismo da vitamina D, resultando em uma diminuição dos seus níveis (VON MOLTKE *et al.*, 1998; COZZOLINO *et al.*, 2003). Em humanos, apesar de resultados divergentes, estudos mostram que o Efavirenz e o Tenofovir também interferem nos níveis de vitamina D, diminuindo a absorção de fosfato no trato gastrointestinal, resultando em diminuição da densidade mineral óssea, hiperparatireoidismo secundário e hipofosfatemia (HSIEH & YIN, 2018; BAGNIS *et al.*, 2006).

Além disso, os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN), como o Tenofovir, estão associados à nefrotoxicidade, levando à disfunção da reabsorção tubular e maior risco de lesão renal aguda e, até mesmo, evoluir para Síndrome de Fanconi, um efeito colateral raro caracterizado por comprometimento da reabsorção tubular renal de fosfato, bicarbonato, glicose e aminoácidos (BONJOCH *et al.*, 2016; BUCHACZ *et al.*, 2006; COOPER *et al.*, 2010; FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2011). A probabilidade de lesão renal relacionada

ao TDF é maior se em associação com outros IP, como o Ritonavir/Lopinavir ou Atazanavir, devido a interações farmacocinéticas que podem aumentar a exposição plasmática do Tenofovir em, aproximadamente, 20-30% (GOICOECHEA *et al.*, 2008; BUCHACZ *et al.*, 2006). O TDF pode prejudicar o equilíbrio do fosfato por meio do dano tubular proximal, sendo que a hipofosfatemia, causada pela diminuição da reabsorção de fosfato no túbulo proximal e a diminuição da ativação da vitamina D ou sua deficiência, pode ser um dos sintomas precoces de disfunção tubular renal (CHENG *et al.*, 2016; BUCHACZ *et al.*, 2006; NYENDE *et al.*, 2020; TOURRET *et al.*, 2013).

2.7. Efeitos Adversos Da Terapia Antirretroviral

2.7.1. Tenofovir

O Tenofovir é um análogo de nucleotídeo acíclico inibidor da transcriptase reversa estruturalmente semelhante aos medicamentos nefrotóxicos Adefovir e Cidofovir (FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2011). Apesar de os resultados iniciais da cultura celular e dos ensaios clínicos apoiarem a segurança renal do Tenofovir, seu uso clínico está associado a um risco baixo, embora significativo, de lesão renal (HOLT *et al.*, 2014).

O pró-fármaco Tenofovir Disproxil Fumarato (TDF) é administrado porque o Tenofovir (TFV) – porção ativa – apresenta baixa disponibilidade oral, mas, uma vez absorvido, o TDF é rapidamente hidrolisado em TFV. O Tenofovir apresenta uma meia-vida sérica de 14 a 17 horas (MARGOLIS *et al.*, 2014). A fração ativa circulante é captada por endocitose na maioria das células (exceto no túbulo renal, onde transportadores específicos estão presentes) e rapidamente fosforilada, formando um análogo de nucleosídeo que interrompe a ação da transcriptase reversa do HIV (ANTONIOU *et al.*, 2003). O TFV é excretado, principalmente, por via renal, sofrendo pouco metabolismo hepático (FERNANDEZ-FERNANDEZ, 2011). A excreção de TFV excede a taxa de filtração glomerular, assim, acredita-se que a secreção tubular contribua com 20 a 30% para sua eliminação (HOLT *et al.*, 2014).

2.7.2. Efeitos Adversos

O uso prolongado de TDF está associado a uma redução na taxa de filtração glomerular (MARGOLIS *et al.*, 2014). As reações adversas mais comuns observadas em ensaios clínicos com esse fármaco foram: distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor abdominal) e tonturas. Houve casos raros de disfunção tubular renal proximal ou Síndrome de Fanconi, caracterizada por glicosúria, hipofosfatemia e acidose tubular renal, devido à redução da

reabsorção de bicarbonato (HOLT *et al.*, 2014). Entre os pacientes com insuficiência renal pré-existente, o uso prolongado de TDF está associado à nefrotoxicidade, devendo ser evitado, bem como deve ser acompanhado o uso de outros medicamentos nefrotóxicos, pois isso também predispõe o paciente à disfunção renal induzida pelo TDF (MARGOLIS *et al.*, 2014).

A Síndrome de Fanconi é caracterizada pela disfunção do transporte tubular proximal devido a fatores congênitos ou adquiridos, e manifesta-se como glicosúria renal, aminoacidúria, fosfatúria e acidose tubular renal, induzindo, assim, um grupo de síndromes, incluindo paralisia hipocalêmica, hipofosfatemia e osteopatia hipocalcêmica (osteoporose, osteopatia e deformidades ósseas) (LIN *et al.*, 2017). A Síndrome de Fanconi induzida por Tenofovir é frequentemente acompanhada de insuficiência renal aguda (MARGOLIS *et al.*, 2014).

2.7.3. Fisiopatologia Da Lesão Renal

Nos túbulos proximais, altas concentrações intracelulares de TFV podem interromper a função mitocondrial, afetando número, tamanho e morfologias externa e interna (HERLITZ *et al.*, 2010). O TFV tem um baixo efeito inibitório sobre a polimerase- γ do DNA mitocondrial (mtDNA), o qual é importante para a replicação das mitocôndrias. Níveis depletados de mtDNA podem levar a defeitos na função da cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa, causando uma redução na geração de ATP e produção de energia deficitária, que pode resultar em diminuição da capacidade de reabsorção de íons e outras moléculas (como fosfato e glicose), especialmente em ambientes altamente exigentes metabolicamente e naqueles relativamente hipóxicos no túbulo proximal (PERAZELLA, 2010).

Embora o TFV seja apenas um inibidor fraco da polimerase- γ do mtDNA (HERLITZ *et al.*, 2010), a presença de vários fatores pode se combinar para aumentar o risco de tubulopatia do TFV em alguns indivíduos infectados pelo HIV. Por isso, outra hipótese que justifique a nefrotoxicidade do TDF é de que o TFV se acumule nas células tubulares, causando apoptose por lesão tubular direta (ALSAUSKAS *et al.*, 2011). No entanto, ressalta-se que o próprio vírus HIV também causa depleção do mtDNA, e isso pode ser relevante ao considerar a hipofosfatemia, especialmente nos pacientes que não estão em uso de TARV (HOLT *et al.*, 2014).

O TFV entra nas células epiteliais tubulares proximais através da membrana basolateral pelos transportadores de ânions orgânicos humanos (hOAT1 e hOAT3), e sai do túbulo através da membrana apical pelos transportadores de proteínas multirresistentes (MRP4 e, possivelmente, MRP2) codificados pelos genes dos transportadores ABC (HOLT *et al.*, 2014). A coadministração de drogas antirretrovirais que também são processadas por esses

transportadores (que afetam potencialmente o efluxo), incluindo Ritonavir (MRP2) e Didanosina (OAT1), tem sido implicada em muito dos relatos de Síndrome de Fanconi relacionada ao TDF. Em uma revisão de 164 casos recebidos pela Food And Drug Administration Adverse Reporting System, 74% dos pacientes também estavam tomando um inibidor de protease potencializado com Ritonavir e 43% estavam tomando Didanosina (raramente usada atualmente) (GUPTA, 2008).

A redução da filtração glomerular devido à idade ou doença renal crônica coexistente pode resultar na elevação da secreção tubular de TFV. Outros fatores, como baixo peso corporal, também podem aumentar os níveis plasmáticos de TFV. Tais fatores demonstraram ser fatores de risco para tubulopatia relacionada ao TDF. Além disso, polimorfismos em genes associados a proteínas transportadoras tubulares podem afetar o fluxo de TFV para dentro e para fora do túbulo proximal e podem auxiliar na explicação do porquê a tubulopatia ocorre em apenas alguns indivíduos, mas esses dados ainda não foram totalmente elucidados (PERAZELLA, 2010).

2.7.4. Perspectivas Futuras

Uma nova formulação de TDF, Tenofovir Alafenamida (TAF), está sendo avaliada em ensaios clínicos Fase III. O TAF é mais estável no plasma e é predominantemente hidrolisado em TFV intracelularmente pela catepsina A em linfócitos e macrófagos, resultando em altos níveis intracelulares do Tenofovir fosforilado ativo, mas níveis plasmáticos reduzidos de TFV (HOLT *et al.*, 2014) Além disso, foi observado menor impacto nos marcadores laboratoriais de função tubular, TFG e massa óssea (VENTER *et al.*, 2018). Um estudo de fase II mostrou alterações significativamente menores na depuração de creatinina estimada e proteinúria tubular renal do que TDF (SAX *et al.*, 2014).

2.8. Efeito Nefroprotetor De IECA e BRA

2.8.1. Sistema Renina-Angiotensina

O sistema renina-angiotensina é um fator essencial na regulação da pressão arterial. Os contribuintes que reduzem a pressão arterial, como as diminuições de volume sanguíneo efetivo (por exemplo, dieta hipossódica, uso de diuréticos, hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica) ou reduções da resistência periférica total (por exemplo, por uso de vasodilatadores) ativam a liberação de renina pelo sistema renal (ARMSTRONG *et al.*, 2014).

A renina é uma enzima atuante sobre o angiotensinogênio (substrato da renina) para catalisar a formação de um decapeptídeo denominado angiotensina I. Posteriormente, a angiotensina I é clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA), originando um octapeptídeo denominado angiotensina II (MAGALHÃES, 2010). O octapeptídeo apresenta mecanismos diversos, porém, coordenados a fim de elevar a pressão arterial para valores normais. A angiotensina II atua em várias alças para elevar a resistência periférica total e, assim, contribuir para a regulação a curto prazo da pressão arterial. Tal peptídeo inibe a excreção de sódio (Na^+) e de água pelos rins (JACKSON, 2005).

2.8.1.1. Alteração Da Função Renal

Nos rins, a angiotensina II apresenta efeito direto para elevar a reabsorção de Na^+ no túbulo proximal. Em concentrações muito reduzidas, esse peptídeo estimula a troca de Na^+/H^+ no túbulo proximal – efeito que aumenta a reabsorção de Na^+ , Cl^- e HCO_3^- . Em torno de 20 a 30% do HCO_3^- processado pelo néfron podem ser afetados por esse mecanismo. Em contrapartida, em concentrações elevadas, a angiotensina II pode inibir o transporte de Na^+ no túbulo proximal (LIU & COGAN, 1987).

Além disso, o octapeptídeo estimula a liberação de aldosterona do córtex da supra-renal (aumento da reabsorção de Na^+ e aumento da excreção de K^+ na parte distal do néfron) (JACKSON, 2005). Outrossim, a angiotensina II provoca alterações na hemodinâmica renal, a partir de vasoconstrição direta, aumento da neurotransmissão noradrenérgica nos rins e aumento do tônus simpático renal (através do sistema nervoso central). O resultado da ação dos mecanismos realizados pela angiotensina II supracitados no sistema renal é a resposta pressórica lenta (LIU & COGAN, 1987).

2.8.2. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

Os IECA são um grupo de fármacos descobertos na década de 60 por Ferreira e colaboradores através do estudo de veneno de cascavel (CUSHMAN *et al.*, 1977). Alguns representantes dessa classe farmacológica são Captopril, Enalapril, Lisinopril, Benazepril, Fosinopril, Cilazapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Trandolapril e Delapril (COOPER *et al.*, 2006).

2.8.2.1. Mecanismo de Ação

Como o próprio nome sugere, os IECA bloqueiam a ação enzimática da enzima conversora de angiotensina (ECA), diminuindo a produção de angiotensina II (vasoconstritor e

estimulador da aldosterona), além de impedir a degradação das bradicininas, cursando com um efeito vasodilatador (MAGALHÃES, 2010). Outrossim, o bloqueio da enzima conversora de angiotensina acarreta uma elevação dos níveis de renina e angiotensina I, mediante à inviabilização do mecanismo de feedback de alça curta. (ARMSTRONG *et al.*, 2014). Níveis de angiotensina I elevados provocam um desvio do metabolismo para vias alternativas, com formação de angiotensina 1-7, produzindo vasodilatação, produção de óxido nítrico, e potencialização dos efeitos vasodilatadores da bradicinina (RANG *et al.*, 2016).

2.8.2.2. Efeito Nefroprotetor

Diversos mecanismos contribuem para a proteção renal proporcionada pelos IECA. A elevação da pressão capilar glomerular induz lesão glomerular e essa classe farmacológica atenua esse parâmetro ao reduzir a pressão arterial e dilatar as arteríolas eferentes renais (ARMSTRONG *et al.*, 2014). Os inibidores da ECA elevam a seletividade da permeabilidade da membrana de filtração, reduzindo, desse modo, a exposição do mesângio a fatores proteínáceos passíveis de incitar a proliferação das células mesangiais e a produção da matriz, processos pelos quais há a expansão do mesângio na nefropatia diabética (RANG *et al.*, 2016). Em virtude de a angiotensina II ser um fator de crescimento, a diminuição dos níveis intrarrenais desse octapeptídeo pode mitigar ainda mais o crescimento de células mesangiais e a produção de matriz (MAGALHÃES, 2010).

2.9. Bloqueadores Do Receptor De Angiotensina (BRA)

Em 1970, o primeiro antagonista do receptor da angiotensina II foi a Saralazina, porém, a meia-vida e o tempo de ação eram muito curtos, e seu uso parenteral não era aplicável ao tratamento crônico de hipertensão arterial (RANG *et al.*, 2016). No ano de 1982, Furakawa e colaboradores expuseram o primeiro BRA e, posteriormente à realização de diversas alterações da molécula base, sintetizaram o Losartan (MAGALHÃES, 2010). Os representantes dessa classe farmacológica são Candesartan, Eprosartan, Irbesartana, Losartana, Olmesartana, Telmisartana e Valsartana (HERAN *et al.*, 2012).

2.9.1. Mecanismo de Ação

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II conectam-se ao receptor AT1 com alta afinidade e, por isso, impedem a ligação da angiotensina II ao seu receptor, inibindo potente e seletivamente a maioria dos efeitos biológicos do octapeptídeo, como (1) contração da musculatura lisa vascular, (2), respostas pressóricas rápidas, (3) respostas pressóricas lentas, (4)

sede, (5) liberação de vasopressina, (6) secreção de aldosterona, (7) liberação de catecolaminas supra-renais, (8) aumento da neurotransmissão noradrenérgica, (9) aumento do tônus simpático, (10) alterações da função renal, e (11) hipertrofia e hiperplasia celulares (JACKSON, 2005).

2.9.2. Efeito Nefroprotetor

A diminuição da pressão arterial sistêmica é um fator imprescindível de proteção renal devido à redução da pressão intraglomerular, com o objetivo de conter a proteinúria (LEEHEY *et al.*, 2015). A proteinúria é um achado laboratorial comum, por exemplo, em pacientes com nefropatia diabética, estabelecendo relação com algumas condições sistêmicas, como hipertensão, pressão sistólica elevada e, especialmente, à taxa de filtração glomerular diminuída. Pacientes com tais condições clínicas em uso de BRA apresentaram uma redução de 50% da proteinúria com o controle terapêutico adequado (BELLO & AMIRA, 2017).

2.9.3. Efeito Nefroprotetor de IECA e BRA em caso de nefropatia associada ao HIV

Há pequenos estudos clínicos avaliando o papel dos agentes bloqueadores do sistema renina-angiotensina no tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS com nefropatia (ALSAUSKAS *et al.*, 2011). Em um estudo de caso-controle de 18 pacientes com nefropatia associada ao HIV comprovada por biópsia (KIMMEL *et al.*, 1996), os pesquisadores relataram que a terapia com Captopril se associava a uma sobrevida renal significativamente maior (156 dias) em comparações com pacientes não tratados (37 dias, $p < 0,002$).

A literatura atual carece de dados acerca dos potenciais benefícios dos IECA e BRA na progressão da nefropatia relacionada ao HIV no contexto da terapia antirretroviral combinada. As diretrizes para o manejo de Doença Renal Crônica (DRC) em pacientes infectados pelo HIV recomendam o uso de IECA ou BRA na presença de hipertensão e proteinúria coexistentes, mas não fazem recomendações sobre seu uso em pacientes não hipertensos (ALSAUSKAS *et al.*, 2011).

3. CASUÍSTICA

3.1. Tipo De Estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico, de corte transversal, classificado, quanto à finalidade, como pesquisa aplicada. Os indivíduos que foram diagnosticados com hipofosfatemia constituíram o grupo estudo e aqueles indivíduos que não tinham hipofosfatemia constituíram o grupo controle. Os procedimentos adotados serão pesquisa de campo e pesquisa documental.

3.2. Ambiente De Pesquisa

O estudo foi realizado no Hospital Jean Bitar, situado na Rua Cônego Jerônimo Pimentel, 543, bairro do Umarizal, em Belém-PA, no Serviço de Endocrinologia.

3.3. População

A amostra foi constituída por pacientes maiores de 18 anos, do sexo feminino e masculino, com sorologia positiva para HIV e em uso de terapia antirretroviral, atendidas no serviço de Endocrinologia do Hospital Jean Bitar. Trata-se de uma amostra por conveniência e para cálculo de amostragem será utilizado um estudo piloto onde foi observado uma prevalência de 11,54% de hipofosfatemia em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA). Considerando uma prevalência de 11,54%, intervalo de confiança de 95% e um erro máximo desejado de 5%, obteve-se uma amostra mínima de 62 PVHA, tendo em vista uma população de 100 indivíduos matriculados no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Jean Bitar.

3.4. Critérios De Inclusão e Exclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes do sexo feminino e masculino, maiores de 18 anos, de sorologia positiva para HIV e em uso de terapia antirretroviral (TARV). Serão excluídos pacientes com evento de insuficiência renal ou de hemodiálise prévios ao uso de TARV.

3.5. Coleta De Dados

Foram coletados dados pessoais e clínicos pertinentes à pesquisa, além de anamnese, prontuários e exame físico, realizados durante a consulta ambulatorial.

3.6. Procedimentos

3.6.1. Exames Laboratoriais

O laboratório Diagnogest – Análises Clínicas foi o responsável pela coleta e análise laboratorial dos índices séricos que foram investigados, como fosfatemia (mg/dl), calcemia (mg/dl), PTH (pg/ml), vitamina D sérica (mg/dl), ureia (mg/dl), creatinina (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), e índices urinários, como proteinúria em urina 24 horas (mg/24h) e microalbuminúria (mcg/mg de creatinina). Além disso, foi calculada a Taxa de Filtração Glomerular (TFG mL/min/1,73m²), utilizando o método Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Os valores de referência considerados são:

- Fósforo sérico: 2,5 – 5,6 mg/dl;
- Cálcio total sérico: 8,5 – 10,5 mg/dl;
- PTH: 18,5 – 88,0 pg/ml;
- 25-Hidroxi-Vitamina-D: - Grupos de risco: 30,0 – 60,0 ng/ml;
- Ureia: 15,0 – 40,0 mg/dl;
- Creatinina:
 - Homens: 0,9 – 1,3 mg/dl;
 - Mulheres: 0,6 – 1,1 mg/dl.
- Ácido úrico:
 - Homens: 2,5 – 7,0 mg/dl;
 - Mulheres: 1,5 – 6,0 mg/dl.
- Proteinúria em urina 24 horas: 24 – 141 mg/24h;
- Microalbuminúria: < 30,0 mcg/mg de creatinina.

As definições da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) utilizadas para definir a classe de doença renal do paciente, a partir da TFG (mL/min/1,73m²), são:

Estágios TFG	TFG (ml/min/1.73 m²)
G1	≥ 90
G2	60 – 89
G3a	45 – 59
G3b	30 – 44

G4	15 – 29
G5	< 15

3.7. Análise De Dados

Os dados foram obtidos por requisição de exames em consultas ambulatoriais realizadas no Serviço de Endocrinologia do Hospital Jean Bitar. Foram investigados os níveis de fosfatemia, calcemia, PTH, 25-hidroxi-vitamina D, ureia e creatinina, ácido úrico, proteinúria em urina 24 horas, e microalbuminúria. Outrossim, calculou-se a Taxa de Filtração Glomerular (mL/min/1,73m²), utilizando o método CKD EPI.

As informações foram obtidas por coleta em prontuário e durante atendimento ambulatorial. As variáveis de exposição foram: idade, gênero, tempo de infecção pelo vírus HIV, esquema de TARV, e tempo de TARV. A variável de desfecho foi: fósforo sérico < 2,5mg/dl.

As informações obtidas foram organizadas em planilhas do software Excel 2017 ® (Microsoft Corporation, Redmond, USA) e a análise da significância estatística foi realizada por meio dos softwares BioEstat 5.3, Epiinfo 7.0. O nível de significância estatística adotado foi erro alfa de 5% com intervalo de confiança de 95%.

Na demonstração de análises estatísticas nos resultados dos estudos, a variável idade foi expressa em padrão média \pm desvio padrão. As demais variáveis quantitativas foram organizadas em mediana e desvio interquartilico. As variáveis qualitativas foram organizadas para demonstrar a frequência absoluta (n) e a frequência relativa (%) das suas categorias

Para a análise da relação entre idade e índices de fósforo, utilizou-se o Teste T de Student. Com o intuito de analisar a relação estatística entre gênero, aspectos clínicos, comorbidades, mudança de TARV, diminuição de posologia de Tenofovir, esquemas de TARV e nefroproteção com os níveis séricos de fósforo, utilizou-se o Teste de Qui-quadrado quando o valor em cada uma das caselas era maior ou igual a 05 (cinco); quando essa regra não era cumprida, utilizou-se o Teste Exato de Fisher.

Quanto aos anos de infecção, anos de uso de TARV, variáveis laboratoriais e tempo de uso de Tenofovir, utilizou-se o Teste U de Mann-Whitney para os relacionar com os índices séricos de fósforo.

Para associar uma variável de exposição (epidemiológicas, laboratoriais e terapêuticas) e um resultado esperado (hipofosfatemia), bem como associar os níveis séricos de fósforo reduzidos a desfechos clínicos, como a parestesia, utilizou-se o Odds Ratio (OR) como medida

de associação. Caso o $OR > 1$, a exposição “risco” protege da ocorrência do desfecho; caso o $OR = 1$, a exposição “risco” não influencia na ocorrência do desfecho; e caso o $OR < 1$, a exposição ao risco aumenta a ocorrência do desfecho.

Os gráficos do estudo foram produzidos por meio do Programa Jamovi 1.6.23.

Ao término dos resultados, realizou-se a regressão logística binominal comparando as variáveis que tiveram significância estatística na casuística, representando o Índice de Nagelkerke (coeficiente de determinação) ao final das tabelas.

3.8. Pesquisa Bibliográfica

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores: “HAART” AND “hypophosphatemia”, “HAART” AND “phosphate”, “HIV AND hypophosphatemia”, “Tenofovir” AND “Hypophosphatemia” e “Tenofovir” AND “Phosphates”. Inicialmente, prezou-se por artigos escritos nos últimos 5 anos que retratassem o histórico da doença AIDS e da terapia antirretroviral, regulação da homeostase do fósforo, regulação endócrina da homeostase do fosfato, mecanismos de hipofosfatemia, efeitos adversos da TARV, efeito nefroprotetor de inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos bloqueadores do receptor de angiotensina, bem como literaturas que abordassem as mesmas variáveis e correlações que abordamos em nosso estudo a respeito da hipofosfatemia em pacientes com HIV e em uso de TARV, porém, apenas 27,5% dos artigos referenciados foram publicados a partir do ano de 2018.

4. RESULTADOS

O estudo abrangeu 106 pacientes, dentre os quais 56 (52,83%) eram do gênero masculino e 50 (47,17%) do gênero feminino. De acordo com as etnias, autodeclararam-se 38 pacientes brancos, 22 negros, 45 pardos e 1 asiático. A análise do estudo dividiu a casuística entre pacientes de dois grupos, titulados em normofosfatêmicos (com valor de referência para o fosfato sérico entre 2,5-5,6 mg/dl) e hipofosfatêmicos (com valor de referência abaixo de 2,5 mg/dl). Do total, 30 (28,3%) pacientes apresentavam hipofosfatemia, sendo 19 homens (63,33%) e 11 mulheres (36,67%).

Quanto à média de idade dos pacientes, os que apresentavam níveis séricos normais de fósforo evidenciaram uma média de $53,10 \pm 11,40$ anos, enquanto os que eram hipofosfatêmicos notabilizaram uma média de $59,10 \pm 10,60$ anos. Em acréscimo, avaliou-se o tempo de infecção e o tempo de uso de terapia antirretroviral (TARV), em sua média de tempo. Nos normofosfatêmicos, a mediana dos anos de infecção foi de 12,0, com um desvio interquartilístico de 12,25 anos e a mediana do tempo de uso TARV foi de 10,5 com desvio interquartilístico de 13,25 anos. Nos hipofosfatêmicos, a mediana dos anos de infecção foi de 22,5 com um desvio interquartilístico de 12,0 anos e a mediana de tempo de uso de TARV foi de 22,0 com desvio interquartilístico de 11,75 anos. Evidenciou-se uma relação estatística direta significativa entre os anos de infecção ($P = < 0,001$) e os anos de uso de TARV ($P = < 0,001$), e o nível sérico de fósforo, revelando que quanto maior os anos de infecção e os anos de uso de TARV, maior a incidência de hipofosfatemia. As variáveis anos de infecção (OR = 1,13; IC = 1,06-1,21), e anos de TARV (OR = 1,14; IC = 1,07-1,21) são fatores de risco para a hipofosfatemia (tabela 1).

Tabela 1- Média \pm desvio padrão da idade, frequência absoluta e relativa dos gêneros, e medianas e desvios interquartilísticos (DI) de anos de infecção e anos de uso de TARV, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Variáveis	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia ($<2,5$ mg/dl)	p-valor	OR (IC95%)
Idade	53,10 \pm 11,40	59,10 \pm 10,60	0,074*	-
Gênero				
Masculino	37 (48,68%)	19 (63,33%)	0,200**	0,487 (0,20-1,18)
Feminino	39 (51,32%)	11 (36,67%)		
Anos de Infecção	Mediana: 12,0 DI: 12,25	Mediana: 22,5 DI: 12,0	$< 0,001$ ***	1,13 (1,06-1,21)
Anos de Uso de TARV	Mediana: 10,5 DI: 13,25	Mediana: 22,0 DI: 11,75	$< 0,001$ ***	1,14 (1,07-1,21)

*T-student

** Teste Qui-quadrado

***Teste U de Mann-Whitney

Quanto aos aspectos clínicos relacionados à hipofosfatemia, apenas a parestesia apresentou relação estatística significativa ($p = 0,016$), estando presente em 5 pacientes normofosfatêmicos (6,58%) e em 7 hipofosfatêmicos (23,33%). Dessa forma, pacientes hipofosfatêmicos apresentam maior risco de desenvolver parestesia (OR = 4,58; IC = 1,32-15,88). Os demais sinais e sintomas não representaram resultado significativo ($p < 0,05$). As relações estatísticas dos aspectos clínicos de acordo com o que foi respondido quanto à presença da sintomatologia apresentada (sim ou não) estão expressas na Tabela 2.

Tabela 2- Frequência absoluta e relativa de aspectos clínicos em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Aspectos Clínicos	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-va- lor*	OR (IC 95%)
Fratura/Pseudofra- turas				
Sim	1 (1,32%)	1 (3,33%)	0,488	0,36 – (0,02- 6,09)
Não	75 (98,68%)	29 (96,67%)		
Arritmia				
Sim	1 (1,32%)	0 (0%)	1,00	-
Não	75 (98,68%)	30 (100%)		
Dor Muscular				
Sim	13 (17,11%)	7 (23,33%)	0,582	1,17 (0,40- 3,41)
Não	63 (82,89%)	23 (76,67%)		
Fraqueza Muscular				
Sim	5 (6,58%)	4 (13,33%)	0,268	0,43 (0,10 – 1,74)
Não	71 (93,42%)	26 (86,67%)		
Parestesia				
Sim	5 (6,58%)	7 (23,33%)	0,016**	4,58 (1,32 – 15,88)***
Não	71 (93,42%)	23 (76,67%)		
Dor Óssea				
				0,52 (0,13- 2,02)

Sim	6 (7,89%)	4 (13,33%)	0,464	
Não	70 (92,11%)	26 (86,67%)		
Convulsão				-
Sim	1 (1,32%)	0 (0%)	1,00	
Não	75 (98,68%)	30 (100%)		
Disfagia				-
Sim	1 (1,32%)	0 (0%)	1,00	
Não	75 (98,68%)	30 (100%)		

* Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Em virtude de 36 (33,96%) pacientes da casuística apresentarem Diabetes Mellitus (DM), realizou-se a relação estatística entre DM e parestesia, porém, não houve associação estatística ($p = 0,542$), corroborando para o fato de que a parestesia teve uma associação com a hipofosfatemia, porém, não com o DM (tabela 3).

Tabela 3- Frequências absolutas e relativas de pacientes diabéticos ou não que apresentam parestesia ou não, seguido do p-valor.

	DM	Com parestesia	Sem parestesia	p-valor*
Sim		3 (25,0%)	33 (35,10%)	
Não		9 (75,0%)	61 (64,90%)	0,542

*Teste Exato de Fisher.

A avaliação dos exames laboratoriais foi realizada mediante dosagens dos níveis séricos de creatinina, ureia, cálcio total, 25-hidroxi-vitamina D, paratormônio e ácido úrico, bem como níveis urinários de proteinúria em urina 24 horas e microalbuminúria. Ressalta-se que não se observou importância estatística em nenhuma das variáveis analisadas em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos ($p > 0,05$), embora variáveis laboratoriais como creatinina ($p = 0,082$) e 25-hidroxi-vitamina D ($p = 0,088$) permeiem os limites de significância (tabela 4).

Tabela 4- Medianas e desvios interquartilicos (DI) de variáveis laboratoriais em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Variáveis Laboratoriais	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Creatinina	Mediana: 1,10 DI: 0,30	Mediana: 1,20 DI: 0,37	0,082	1,44 (0,53-3,91)

Ureia	Mediana: 31,50 DI: 13,00	Mediana: 30,0 DI: 15,75	0,618	1,017 (0,98- 1,05)
Cálcio Total	Mediana: 9,35 DI: 0,72	Mediana: 9,30 DI: 0,50	0,380	0,57 (0,26- 1,24)
25-hidroxi-vitamina D	Mediana: 28,00 DI: 9,55	Mediana: 30,85 DI: 13,22	0,088	1,02 (0,98- 1,07)
PTH	Mediana: 36,00 DI: 24,50	Mediana: 35,00 DI: 36,00	0,689	1,04 (0,98- 1,02)
Ácido Úrico	Mediana: 4,20 DI: 1,80	Mediana: 4,35 DI: 2,67	0,616	1,05 (0,94- 1,18)
Proteinúria	Mediana: 147,00 DI: 165,75	Mediana: 161,90 DI: 164,25	0,249	1,02 (0,99- 1,05)
Microalbuminúria	Mediana: 22,30 DI: 66,42	Mediana: 32,20 DI: 77,67	0,201	0,99 (0,99- 1,00)

*Teste U de Mann-Whitney

O cálculo de taxa de filtração glomerular evidenciou que, dos pacientes normofosfatêmicos, 11 (14,47%) encontravam-se no estágio 1, 37 (48,68%) no estágio 2, 19 (25%) no estágio 3A, 7 (9,21%) no estágio 3B, apenas 2 (2,64%) no estágio 4 e nenhum no estágio 5. Dos pacientes hipofosfatêmicos, 18 (60%) no estágio 2, 8 (26,66%) no estágio 3A, 4 (13,34%) no estágio 3B, e nenhum nos estágios 1, 4 e 5. Não foi encontrada relação estatística significativa entre níveis séricos de fósforo e taxa de filtração glomerular ($p = 0,263$) (tabela 5).

Tabela 5- Frequências absolutas e relativas dos estágios de doença renal em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos. Mediana e desvio interquartilico (DI) da eTFGg, seguidos do p-valor e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Valor de eTFG (ml/min/1,73 m ²)	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC95%)
G1 (≥ 90)	11 (14,47%)	0 (0%)		
G2 (60-89)	37 (48,68%)	18 (60,0%)		
G3A (45-59)	19 (25%)	8 (26,66%)		

G3B (30-44)	7 (9,21%)	4 (13,34%)		
G4 (15-29)	2 (2,64%)	0 (0%)		
G5 (< 15)	0 (0%)	0 (0%)		
eTFG (CKD EPI)	Mediana: 67,00 DI: 26,25	Mediana: 62,50 DI: 20,50	0,263	0,98 (0,96-1,01)

*Teste U de Mann-Whitney.

Quanto à dosagem sérica de linfócitos TCD4+, não se evidenciou relação estatística relevante ($p > 0,05$) (tabela 6).

Tabela 6- Mediana e desvio interquartilico (DI) de níveis séricos de linfócitos TCD4+ em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Variáveis	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Linfócitos TCD4+	Mediana: 635,00 DI: 365,00	Mediana: 703,50 DI: 290,25	0,481	1,00 (0,99-1,02)

*Teste U de Mann-Whitney.

Mediante realização de estatística analítica, não foi possível observar relevância de correlação entre as comorbidades pesquisadas (índices pressóricos elevados, níveis glicêmicos aumentados, perda de massa óssea, desgaste de cartilagem articular e alterações ósseas, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, baixos níveis séricos de hormônios tireoidianos, elevados níveis séricos de hormônios tireoidianos, perda de função renal a longo prazo, e obstrução de artérias coronárias), e os níveis séricos de fosfato ($p > 0,05$) (tabela 7).

Tabela 7- Frequências totais e absolutas das comorbidades clínicas em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Comorbidades	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Sim	25 (32,89%)	14 (46,67%)	0,263	0,51 (0,21-1,23)
Não	51 (67,11%)	16 (53,33%)		

Diabetes Mellitus

Sim	25 (32,89%)	11 (36,67%)	0,820	0,787 (0,32-1,91)
Não	51 (67,11%)	19 (63,33%)		
Osteoartrite				
Sim	2 (2,63%)	1 (3,33%)	1,00	0,74 (0,06-8,56)
Não	74 (97,37%)	29 (96,67%)		
Dislipidemia				
Sim	36 (47,37%)	17 (56,67%)	0,393	0,63 (0,25-1,43)
Não	40 (52,63%)	13 (43,33%)		
Hipotireoidismo				
Sim	7 (9,21%)	1 (3,33%)	0,436	2,80 (0,32-23,81)
Não	69 (90,79%)	29 (96,67%)		
Hipertireoidismo				
Sim	1 (1,32%)	1 (3,33%)	0,488	0,36 (0,02-6,09)
Não	75 (98,68%)	29 (96,67%)		
Doença Renal Crônica				
Sim	8 (10,53%)	5 (16,67%)	0,511	0,55 (0,16-1,86)
Não	68 (89,47%)	25 (83,33%)		
Doença Arterial Coronariana				
Sim	1 (1,32%)	0 (0%)	1,00	-
Não	75 (98,68%)	30 (100%)		

* Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

O estudo avaliou a associação entre os níveis séricos de fósforo e a presença de osteoporose ($p = 1,00$) isoladamente, bem como a associação entre osteoporose e osteopenia em um grupo denominado “densidade mineral óssea reduzida” ($p = 0,954$). Ambas as associações não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$) (tabela 8).

Tabela 8- Frequência absoluta e relativa de osteoporose e densidade mineral óssea reduzida em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Variáveis	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Osteoporose				
Sim	12 (15,79%)	4 (13,33%)	1,00	1,76 (0,46-6,69)
Não	64 (84,21%)	26 (86,67%)		
Densidade Mineral Óssea Reduzida (Osteoporose + Osteopenia)				
Sim	25 (32,89%)	9 (30,0%)	0,954	1,14 (0,45-2,85)
Não	51 (67,11%)	21 (70,0%)		

* Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Avaliou-se se a mudança de TARV e a redução de posologia de TDF influenciava em níveis séricos de fósforo, porém, nenhuma variável apresentou relevância estatística com hipofosfatemia ($p > 0,05$) (tabela 9).

Tabela 9- Frequências absoluta e relativa de mudança de TARV em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidas dos respectivos p-valores e Odds Ratio.

Variáveis	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Mudança de TARV				
Sim	42 (55,26%)	20 (66,67%)	0,382	0,66 (0,27-1,61)
Não	34 (44,74%)	10 (33,33%)		
Diminuição Posologia de TDF				
Sim	13 (17,11%)	7 (23,33%)	0,582	0,63 (0,22-1,80)
Não	63 (82,89%)	23 (76,67%)		

* Teste Qui-quadrado.

O uso de TDF em esquema de TARV apresentou significância estatística ($p = 0,0001$), apontando que a utilização desse fármaco predispõe ao risco de desenvolvimento de hipofosfatemia (OR = 5,48; IC = 1,74-17,27) (tabela 10).

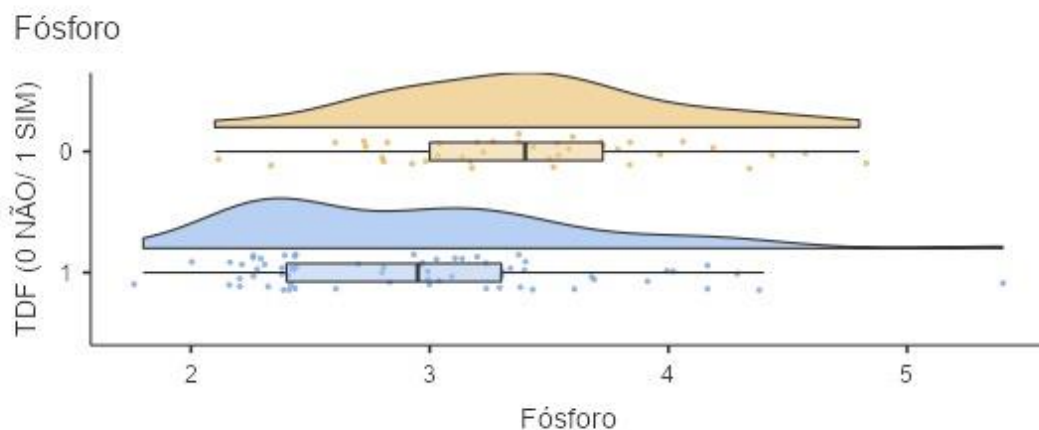
Tabela 10- Mediana e desvio interquartilico (DI) do uso de TDF em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguido do p-valor e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Variáveis	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Uso de TDF	Mediana: 15,0 DI: 10,0	Mediana: 19,0 DI: 20,0	0,0001	5,48 (1,74- 17,27)

*Teste U de Mann-Whitney.

O gráfico 1 demonstra que os indivíduos que utilizaram Tenofovir apresentam uma concentração de valores de níveis de fósforo entre 2,5 e 3,3, enquanto os indivíduos que não utilizaram o fármaco apresentaram uma concentração de níveis de fósforo entre 3,0 e 3,8.

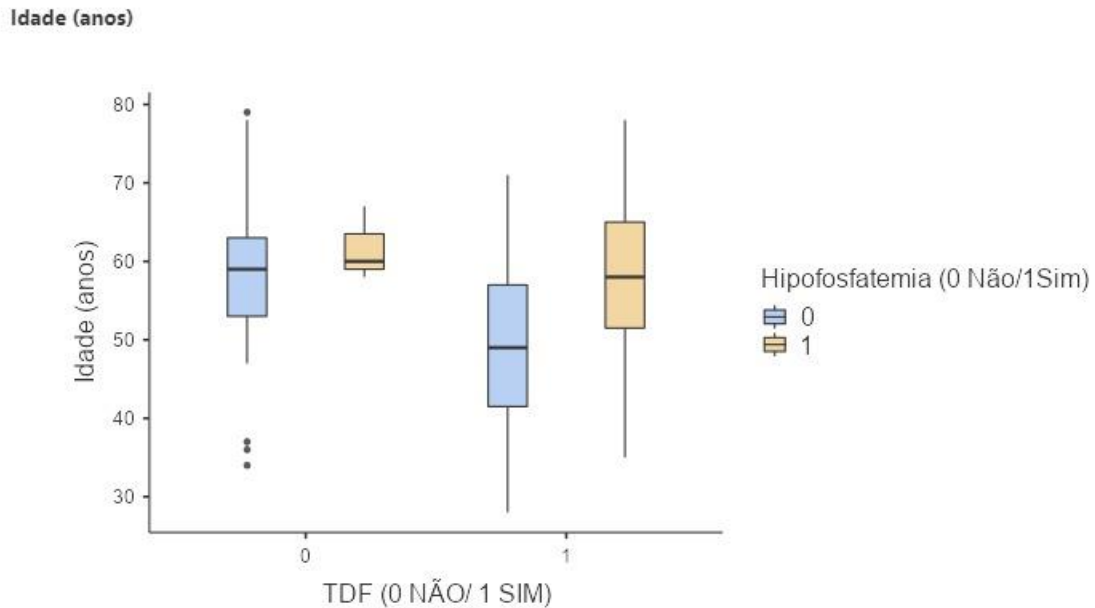
Gráfico 1- Índices de fósforo x Uso ou não de TDF.



O estudo avaliou, através do Teste T, que há diferença de idade nos pacientes que utilizam o Tenofovir ($p = 0,008$). A média de pacientes que utilizam o Tenofovir é mais baixa ($53,1 \pm 11,4$ anos) do que a média dos pacientes que não fazem uso desse fármaco ($59,1 \pm 10,6$ anos).

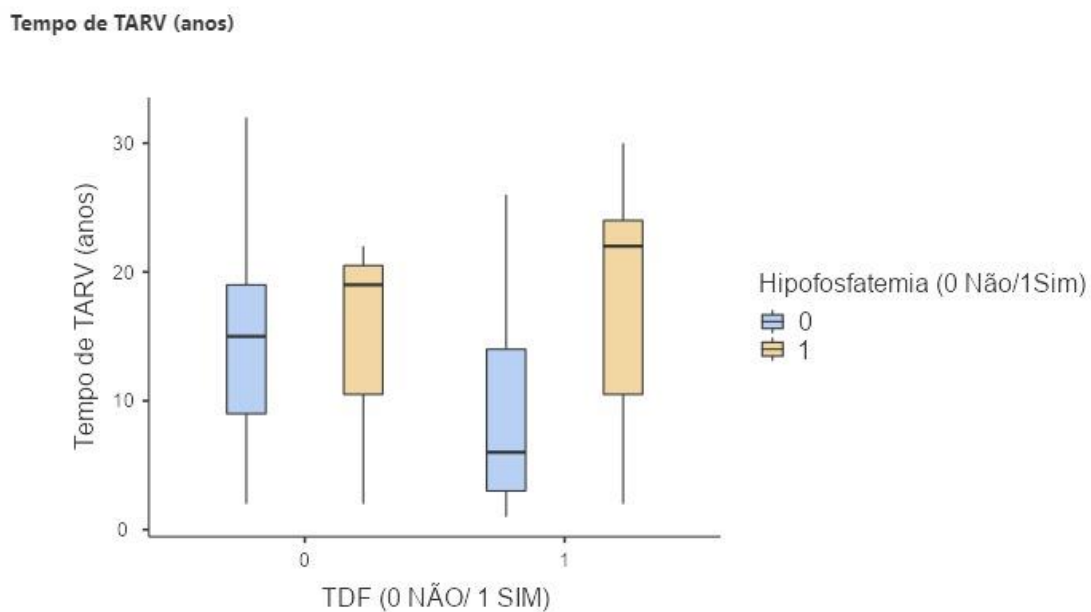
O gráfico 2 expressa que os jovens (42 a 55 anos) utilizam mais Tenofovir, porém, apresentam menores índices hipofosfatêmicos comparados aos idosos (53 a 65 anos) que fazem uso desse fármaco.

Gráfico 2- Gráfico Box Plot comparando idade e hipofosfatemia (sim/não), estratificando por Tenofovir (sim/não).



O gráfico 3 demonstra que quanto menor o tempo de uso de TARV (9-19 anos, com média de 15 anos) em pacientes que não fazem uso de TDF, menor os índices hipofosfatêmicos. Quanto maior o tempo de uso de TARV (11 e 24 anos, com média de 22 anos) em pacientes que têm o TDF incluso em seus esquemas, maior o risco de hipofosfatemia.

Gráfico 3- Gráfico Box Plot comparando tempo de TARV (anos) e hipofosfatemia (sim/não), estratificando por Tenofovir (sim/não).



Realizou-se a análise estatística entre a relação dos esquemas mais utilizados pela casuística e os níveis séricos de fósforo observados. Mediante o resultado da significância estatística da hipofosfatemia como desfecho do uso do TDF em esquemas de TARV, dividiu-se a análise estatística em esquemas com TDF, e sem TDF. Os esquemas analisados com TDF foram: TDF + 3TC + DTG, TDF + 3TC + EFZ, TDF + DRV + RTV + 3TC, TDF + 3TC + RTV + ATV, TDF + 3TC + RTV + DRV + DTG e outros esquemas com TDF (associações triplas e quádruplas de TDF com 3TC, NVP, ATV, DTG, DRV, T20, RTV e EFZ). Dessa forma, a partir da análise dos esquemas de TARV que continham TDF e os níveis séricos de fósforo, inferiu-se que nenhum esquema em específico provoca hipofosfatemia ($p > 0,05$), e sim apenas o TDF isoladamente (tabela 11).

Ademais, foram analisados também esquemas de TARV sem o TDF, são eles: 3TC + RTV + AZT + ATV, 3TC + AZT + EFZ, 3TC + RTV + ATV, e outros esquemas sem TDF (combinações duplas, triplas e quádruplas de RTV, 3TC, DRV, DTG, AZT, ABC, ATV, ETR, MRV, DRV/r, NVP e LPV). Notou-se que os pacientes que utilizaram os primeiros 3 esquemas citados não apresentaram hipofosfatemia (tabela 11).

Tabela 11- Frequências absolutas e relativas dos esquemas de TARV em pacientes normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Esquemas de TARV	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
TDF+3TC+DTG				
Sim	11 (14,47%)	6 (20,0%)	0,534	1,41 (0,47-4,20)
Não	65 (85,53%)	24 (80,0%)		
TDF+3TC+EFZ				
Sim	18 (23,68%)	10 (33,34%)	0,250	1,72 (0,68-4,37)
Não	58 (76,32%)	20 (66,66%)		
TDF+DRV+RTV+3TC				
Sim	1 (1,32%)	3 (10,0%)	0,119	4,32 (0,68-27,35)
Não	75 (98,68%)	27 (90,0%)		
TDF+3TC+RTV+ATV				

Sim	3 (3,95%)	0 (0%)	1,00	-
Não	73 (96,05%)	30 (100%)		
TDF+3TC+RTV+DRV+DTG				
Sim	1 (1,32%)	3 (10,0%)	0,165	5,63 (0,49-64,6)
Não	75 (98,68%)	27 (90,0%)		
Outros Esquemas com TDF				
Sim	4 (5,27%)	5 (16,67%)	0,150	0,34 (0,80-1,47)
Não	72 (94,73%)	25 (83,33%)		
3TC+RTV+AZT+ATV				
Sim	5 (6,58%)	0 (0%)	1,00	-
Não	71 (93,42%)	30 (100,0%)		
3TC+AZT+EFZ				
Sim	5 (6,58%)	0 (0%)	1,00	-
Não	71 (93,42%)	30 (100,0%)		
3TC+RTV+ATV				
Sim	4 (5,27%)	0 (0%)	1,00	-
Não	72 (94,73%)	30 (100,0%)		
Outros Esquemas Sem TDF				
Sim	24 (31,57%)	3 (10,0%)	0,123	2,50 (0,77-8,01)
Não	52 (68,43%)	27 (90,0%)		

* Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

legenda: TDF - Tenofovir Disproxil Fumarato; 3TC - Lamivudina; DTG - Dolutegravir; EFZ - Efavirenz; DRV - Darunavir; RTV - Ritonavir; ATV - Atazanavir; Outros esquemas de TSF - associações triplas e quádruplas de TDF com 3TC (Lamivudina), NVP (Nevirapina), ATV (Atazanavir), DTG (Dolutegravir), DRV (Darunavir), T20 (Enfuvirtida), RTV (Ritonavir) e EFZ (Efavirenz); AZT - Zidovudina; Outros esquemas sem TDF - combinações duplas, triplas e quádruplas de RTV (Ritonavir), 3TC (Lamivudina), DRV (Darunavir), DTG (Dolutegravir), AZT (Zidovudina), ABC (Abacavir), ATV (Atazanavir), ETR (Etravirina), MRV (Maraviroc), DRV/r (Darunavir/Ritonavir), NVP (Nevirapina) e LPV (Lopinavir).

O uso de nefroproteção não representou significância estatística quando comparado aos níveis séricos de fósforo em pacientes hipofosfatêmicos ($p > 0,05$) (tabela 12).

Tabela 12- Frequência absoluta e relativa de indivíduos normofosfatêmicos e hipofosfatêmicos que modificaram a TARV, utilizaram TDF, ou diminuíram a posologia do fármaco, seguidos dos respectivos p-valores e Odds Ratio (intervalo de confiança).

Nefroproteção	Normofosfatemia (2,5-5,6 mg/dl)	Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dl)	p-valor*	OR (IC 95%)
Sim	27 (35,53%)	14 (46,67%)	0,233	0,59 (0,24-1,40)
Não	49 (64,47%)	16 (53,33%)		

* Teste Qui-quadrado.

Mediante a análise das variáveis que demonstraram significância estatística no estudo, não há como realizar regressão logística entre tempo de infecção (em anos) e tempo de TARV (em anos), devido ao VIF (teste de colinearidade) > 5 (VIF de tempo de TARV = 15,32; VIF de tempo de infecção = 15,32), indicando que houve uma colinearidade entre tempo de TARV e tempo de infecção, por isso que foi realizada as regressões logísticas separadas (idade, tempo de infecção e uso de TDF; e idade, tempo de TARV e uso de TDF).

Realizou-se a regressão logística que evidenciou que o tempo de infecção (em anos) e o uso de TDF, bem como o tempo de TARV (em anos) e o uso de TDF mostraram-se como variáveis independentes para a hipofosfatemia e são responsáveis por 41,2% dos casos de hipofosfatemia (tabelas 13 e 14).

Tabela 13- Regressão logística binominal comparando significância entre idade (anos), tempo de infecção (em anos), e uso de TDF (sim/não).

Preditor	p-valor	R²N*
Intercessão	< 0,001	0,412
Idade (anos)	0,096	
Tempo de infecção (anos)	0,002	
TDF (Sim/Não)	< 0,001	

*Nagelkerke.

Tabela 14- Regressão logística binominal comparando significância entre idade (anos), tempo de TARV (em anos), e uso de TDF (sim/não).

Preditor	p-valor	OR (IC 95%)	R²N*
Intercessão	< 0,001	0,0010 (3,78e-5 – 0,031)	0,412
Idade (anos)	0,100	1,04 (0,99-1,09)	
Tempo de TARV (anos)	0,002	1,10 (1,03-1,17)	
TDF (Sim/Não)	< 0,001	15,44 (3,84 – 62,03)	

*Nagelkerke.

5. DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que a prevalência de hipofosfatemia é maior quanto maior o tempo de infecção pelo HIV ($p < 0,001$) e o tempo de tratamento com antirretrovirais ($p < 0,001$). Além disso, observamos que as variáveis tempo de infecção (anos) e o uso de TDF bem como o tempo de uso de TARV (anos) são fatores de risco para o desenvolvimento de hipofosfatemia, sendo responsáveis por 41,2% dos casos. Não encontramos na literatura nenhum estudo que estabelecesse tais relações.

Os sintomas de hipofosfatemia são inespecíficos e a maioria são assintomáticos. Segundo Imel & Econs (2012) os sintomas mais comuns são fraqueza e dor muscular. Outros sintomas, incluindo parestesias, convulsões, arritmias ventriculares e disfagia são relatados em hipofosfatemias graves e são de apresentação rara nas hipofosfatemias em geral. O presente estudo avaliou os principais sintomas de hipofosfatemia encontrados na literatura, sendo eles fratura/pseudofratura, arritmia, dor e fraqueza muscular, parestesias, dores ósseas, convulsões e disfagia. Dentre tais sintomas, os indivíduos com níveis séricos baixos de fosfato estudado apresentaram maior fator de risco para o desenvolvimento apenas de parestesia ($p = 0,016$; $OR=4,58$; $IC=1,32-15,88$). Em virtude de nossa amostra apresentar pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II (DM II), foi-se realizado relação estatística entre parestesia e DM II com o objetivo de excluir se tal sintomatologia poderia ser decorrente de neuropatia provocada pelo DM II, porém não houve associação estatística entre tais variáveis ($p = 0,542$), corroborando com o achado inicial de que a parestesia é provocada pelos baixos níveis séricos de fosfato. Na literatura, não encontramos pesquisas que estabelecessem tais relações.

A hipofosfatemia é especialmente associada ao Tenofovir. O fármaco pode causar fosfatúria em até 30% dos pacientes, induzindo níveis baixos de fósforo sérico (HALL et al, 2011). No nosso estudo, 86,67% dos pacientes com hipofosfatemia realizavam esquemas de TARV contendo TDF ($p = 0,0001$; $OR=5,48$; $IC=1,74-17,27$), enquanto 13,33% não utilizavam o TDF como terapia antirretroviral. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo de coorte realizado por Cheng *et al* (2016), no qual foi observado que entre os pacientes expostos a regimes contendo TDF, 20,2% apresentaram hipofosfatemia em comparação 7,2% de pacientes hipofosfatêmicos tratados com regimes não contendo TDF. Além da diminuição da reabsorção tubular proximal de fosfato induzida pelo Tenofovir, a hipofosfatemia também pode ser causada pela deficiência de vitamina D, comum entre os pacientes com HIV, como observado por McComsey *et al* (2010) e Tourret *et al* (2013). Nós observamos uma associação independente entre hipofosfatemia e hipovitaminose D ($p = 0,088$), assim baixos níveis séricos

de fósforo podem resultar dos efeitos do uso de TDF e não da hipovitaminose. Observamos também associação independente entre hipofosfatemia, cálcio e PTH, o que reitera nossa ideia de que a hipofosfatemia entre os pacientes estudados seria causada por efeitos do uso de ARV e não por distúrbios eletrolíticos.

Sabe-se que o uso de TARV em pacientes com HIV está associado à baixa densidade mineral óssea (DMO), aumentando a probabilidade de ocorrência de fraturas (CHISATI *et al.*, 2020). Uma prevalência de DMO reduzida (23%) foi encontrada por Chaba e colaboradores (2017) entre 108 indivíduos infectados pelo HIV em uso de TARV. Outro estudo realizado por Neto *et al* (2011) estimaram que a prevalência de osteopenia e osteoporose em pacientes com HIV foi de 54,5%. Estudos que estabeleçam a relação entre hipofosfatemia, osteoporose/osteopenia e baixa DMO não foram encontrados. Nesse estudo, não encontramos relação estatística entre os níveis séricos de fósforo e a presença de DMO reduzida e osteoporose/osteopenia. Outras comorbidades pesquisadas neste estudo não obtiveram relevância de correlação com os níveis séricos de fosfato ($p > 0,05$).

O presente estudo não encontrou associação entre os níveis séricos de fósforo com taxa de filtração glomerular (TFG), assim como nenhuma associação foi encontrada entre hipofosfatemia e ácido úrico, microalbuminúria e proteinúria. Em outros estudos, a diminuição na reabsorção renal de fosfato parece ser causada por lesão tubular proximal, uma vez que leve perda na TFG foi encontrada nos estudos de coorte de Cheng *et al* (2016), Cooper *et al* (2010) e Laprise *et al* (2013). Santiago *et al* (2014) observaram em seu estudo uma diminuição da TFG de 3.8% nos pacientes infectados pelo HIV e em uso de TARV. Já outras pesquisas, como de Tovar *et al* (2021), Ibrahim *et al* (2011) e González-López (2014) mostraram diminuições, respectivamente, de cerca de 7.3%, 2% e 1,5%. A variabilidade das diferentes taxas de prevalência nos estudos é atribuível às diferentes definições de disfunção renal, aos diferentes métodos utilizados para estimar a TFG e às características dos pacientes do estudo (fatores de risco, presença/ausência de comorbidades, idade, esquema de ARV). Em nosso estudo, não conseguimos definir a causa da TFG alterada ($< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$), pois, em nossa amostra, cerca de 86,79% ($n=92$) dos pacientes já possuíam algum grau de TFG estimada alterada. A falta de associação em nosso estudo pode ser explicada pelo pequeno tamanho da amostra, a presença de comorbidades e fatores de risco e o uso da fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Quanto à dosagem sérica de linfócitos TCD4+, observamos que a depleção da imunidade celular a longo/curto prazo não influencia nos níveis séricos de fósforo ($p = 0,481$;

OR=1; IC=0,99-1,02). Já Cheng *et al* (2016), em seu estudo de coorte, observou uma diminuição do risco de hipofosfatemia em pacientes com contagens de células CD4 acima de 350 células/mL ($p=0,03$; OR=0,53) e acima de 500 células/mL ($p=0,002$; OR=0,35).

O tenofovir é uma droga segura para tratamento de HIV, porém os pacientes em uso desse fármaco geralmente apresentam hipofosfatemia e hiperfosfatúria (KICHLOO *et al*, 2019). Em nosso estudo, não encontramos esquema específico de TARV que esteja mais relacionado à fosfatemia ($p > 0,05$), entretanto, ao se comparar esquemas contendo TDF com esquemas não contendo TDF, observamos que, neste último, não houve pacientes que apresentaram hipofosfatemia. Ao compararmos o baixo nível sérico de fosfato com o uso de esquemas contendo TDF, encontramos significância estatística ($p = 0,0001$), apontando que a utilização desse fármaco predispõe ao risco de desenvolvimento de hipofosfatemia (OR = 5,48; IC = 1,74-17,27). Outras variáveis como mudança de terapia ARV e redução da posologia de TDF não influenciavam os níveis séricos de fósforo. Nossos achados são semelhantes aos de Manosuthi *et al* (2010) que monitoram os níveis de fosfato em pacientes que mudaram para esquemas ARV contendo TDF, observando uma queda significativa dos níveis de fosfato. Maggi *et al* (2012) também avaliaram pacientes com esquemas contendo TDF e esquemas não contendo TDF, notando aumento significativo na excreção urinária de fosfato. Dois relatos de casos realizados por Wood *et al* (2009) e Kichloo *et al* (2019) também mostraram baixos níveis de fosfato sérico e aumento da excreção urinária de fósforo em pacientes que utilizavam esquemas de TARV contendo TDF. Após a suspensão do TDF, esses autores observaram melhora dos níveis de fosfato sérico e urinário.

Em nosso estudo observamos, também, que indivíduos mais jovens, com idade média entre 42-55 anos, utilizam TDF com mais frequência em seu arsenal terapêutico, apresentando, no entanto, menores índices de hipofosfatemia se comparado com indivíduos idosos (idade média entre 53-65 anos). Assim, concluímos que embora a população mais velha utilize menos TDF comparado à população mais jovem, apresentam níveis maiores de hipofosfatemia, sugerindo que a utilização de TDF com a idade mais avançada seja um fator de risco para o desenvolvimento de hipofosfatemia. Esta associação não foi encontrada em outros estudos.

O uso de nefroproteção não apresentou significância estatística quando comparado aos níveis séricos de fósforo em pacientes hipofosfatêmicos ($p > 0,05$). A respeito do uso de IECA e BRA, são conhecidos que retardam a perda de função renal, refletindo em uma maior TFG. A função nefroprotetora é amplamente conhecida, podendo ser usada em pacientes com HIV

baseado em sua eficácia em outras doenças renais, porém não há indícios na literatura que melhore diretamente níveis de hipofosfatemia (COELHO *et al*, 2020; FINE *et al*, 2008).

Nosso estudo teve algumas limitações, a saber: o pequeno tamanho da amostra, como resultado, não foi possível estabelecer quais esquemas antirretrovirais específicos estariam relacionados à maior prevalência de hipofosfatemia. Além disso, cerca de quase 90% dos pacientes em nossa amostra possuíam algum nível de TFG alterada, não nos permitindo analisar se os níveis séricos baixos de fosfato e o uso de TARV estariam relacionados com baixos índices de filtração glomerular. O estudo também não avaliou os fatores de risco e comorbidades implicados na alteração da TGF dos pacientes analisados, não nos permitindo definir se a causa para essa alteração é devido ao uso de Tenofovir ou outros antirretrovirais ou se devido a comorbidades/fatores de risco renais prévios. Devido a problemas nas coletas laboratoriais, não obtivemos os resultados de fosfatúria em urina de 24 horas dos pacientes analisados, para analisar as perdas de fosfato urinário. Dessa forma, trabalhos futuros com maior tamanho amostral são necessários para avaliar tais características.

6. CONCLUSÃO

A prevalência de hipofosfatemia na casuística estudada foi de 28,3%. Houve relevância estatística entre os níveis reduzidos de fósforo e as variáveis tempo de infecção pelo HIV, tempo de uso da TARV, parestesia e uso de TDF em esquema de TARV. Não se observou relevância estatística entre baixos índices séricos de fósforo e gênero, comorbidades, densidade mineral óssea reduzida, níveis de linfócitos TCD4+, nefroproteção e variáveis laboratoriais. Evidenciou-se que os níveis hipofosfatêmicos não apresentam relação com a idade de forma isolada, porém, quando comparada idade com índices hipofosfatêmicos, estratificando por uso ou não de TDF, salientou-se que, embora os indivíduos de idade maior utilizem menos esse fármaco comparados à população jovem, apresentam níveis maiores de hipofosfatemia. Nessa perspectiva, o TDF apresenta-se como um fator de risco à hipofosfatemia em indivíduos de idade mais avançada.

REFERÊNCIAS

1. COOPER, R. D.; WIEBE, N.; SMITH, N.; KEISER, P.; NAICKER, S.; TONELLI, M. Systematic review and meta-analysis: Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in hiv-infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 5, p. 496-505. 2010.
2. LABARGA, P.; BARREIRO, P.; MARTIN-CARBONERO, L.; RODRIGUEZ-NOVOA, S.; SOLERA, C.; MEDRANO, J.; RIVAS, P.; ALBALATER, M.; BLANCO, F.; MORENO, V.; VISPO, E.; SORIANO, V. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. **AIDS**, v. 23, n. 6, p. 689–696, 27 mar. 2009.
3. CHENG, C. Y.; CHANG, S. Y.; LIN, M. H.; KU, S. Y.; SUN, N. L.; CHENG, S. H. Tenofovir disoproxil fumarate-associated hypophosphatemia as determined by fractional excretion of filtered phosphate in HIV-infected patients. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 22, n. 11, p. 744–747, 1 nov. 2016.
4. REGHINE, É. L.; FORESTO, R. D.; & KIRSZTAJN, G. M. HIV-related nephropathy: New aspects of an old paradigm. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 66, n. 1. 2020.
5. GOICOECHEA, M.; LIU, S.; BEST, B.; SUN, S.; JAIN, S.; KEMPER, C.; WITT, M.; DIAMOND, C.; HAUBRICH, R.; LOUIE, S. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 1, p. 102–108, 1 jan. 2008.
6. BUCHACZ, K.; BROOKS, J.; TONG, T.; MOORMAN, A.; BAKER, R.; HOLMBERG, S.; GREENBERG, A.; & THE HIV OUTPATIENT STUDY INVESTIGATORS. Evaluation of hypophosphataemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. **HIV Med**, v. 7, n. 7, p. 451-456. 2006.
7. BAGNIS, I. C.; KARIE, S.; DERAY, G.; ESSIG, M. Hypophosphataemia: an easy strategy for diagnosis and treatment in HIV patients. **Antivir Ther**, v. 14, n. 4, p. 481-488. 2009.
8. NYENDE, L.; KALYESUBULA, R.; SEKASANVU, E.; BYAKIKA-KIBWIKI, P. Prevalence of renal dysfunction among HIV infected patients receiving Tenofovir at Mulago: A cross-sectional study. **BMC Nephrology**, v. 21, n. 1, 22 jun. 2020.
9. MEGAPANOU, E.; FLORENTIN, M.; MILIONIS, H.; ELISAF, M.; LIAMIS, G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. **Drug Saf**, v. 43, n. 3, p. 197-210. 2020.

10. CUADRADO, G.; DE LOS SANTOS GIL, I. Tratamiento de la toxicidad renal en el paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana. Qué medir, cómo medirlo y con qué frecuencia. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 26, n. SUPPL. 8, p. 55-61, jun. 2008.
11. PRUSINER, S. B. Historical essay: Discovering the cause of AIDS. **Science**, v. 298, n. 5599, p. 1726, 22 nov. 2002.
12. GREENE, W. C. A history of AIDS: Looking back to see ahead. **Eur J Immunol**, v. 37, n. SUPPL, p. 94-102. 2007.
13. BARRÉ-SINOUSI, F.; ROSS, A. L.; DELFRAISSY, J. F. Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nat Rev Microbiol**, v. 11, n. 12, p. 877-883. 2013.
14. AGARWAL-JANS, S. Timeline: HIV. **Cell**, v. 183, n. 2, p. 550, 15 out. 2020.
15. CANFAR- The Canadian Foundation for AIDS Research. History of HIV/AIDS. **CANFAR**, 2022. Disponível em: <<https://canfar.com/awareness/about-hiv-aids/history-of-hiv-aids/#:~:text=Scientists%20believe%20that%20HIV%20originally,other%20parts%20of%20the%20world>>. Acesso em: 01 de jun. de 2022.
16. LU, D. Y.; WU, H. Y.; YARLA, N. S.; XU, B.; DING, J.; LU, T. R. HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends. **Infectious Disorders - Drug Targets**, v. 18, n. 1, p. 15–22, 9 maio 2017.
17. UNAIDS. Estatísticas globais sobre HIV 2021. **UNAIDS**, 2021. Disponível em: <<https://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 01 de jun. de 2018.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico–HIV/Aids-2021**. Brasília, 2021. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021>>. Acesso em: 01 de jun. de 2018.
19. BERKMAN, A.; GARCIA, J.; MUÑOZ-LABOY, M.; PAIVA, V.; PARKER, R. A Critical Analysis of the Brazilian Response to HIV/AIDS: Lessons Learned for Controlling and Mitigating the Epidemic in Developing Countries. **American Public Health Associations**, v. 95, n. 7. 2005
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – Aids no Brasil: epidemia concentrada e estabilizada em populações de maior vulnerabilidade**. Brasília, 2012. Disponível em <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/23/BE-2012-43--1--pag-8-a-10-Aids-no-Brasil.pdf>>. Acesso em: 05 de jun. de 2018.

21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de HIV/Aids**. Brasília, 2019. Disponível em < <https://www.gov.br/aids/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>>. Acesso em: 05 de jun. de 2018.
22. DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. **AIDS**, n. 26, v. 10, p. 1205-1213. 2012.
23. JÚNIOR, N. S.; CIOSAK, S. I. Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. **Rev enferm UFPE on line**, v. 12, n. 4, p. 1103, 2018.
24. PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral therapy: Current drugs. **Infect Dis Clin North Am**, v. 25, n. 3, p. 371-402. 2014.
25. BONJOCH, A.; PUIG, J.; PÉREZ-ALVAREZ, N.; JUEGA, J.; ECHEVERRÍA, P.; CLOTET, B.; ROMERO, R.; BONET, J.; NEGREDO, E. Impact of protease inhibitors on the evolution of urinary markers: Subanalyses from an observational cross-sectional study. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 32, 1 ago. 2016.
26. FERNANDEZ-FERNANDEZ, B.; MONTOYA-FERRER, A.; SANZ, A. B.; SANCHEZ-NIÑO, M. D.; IZQUIERDO, M. C.; POVEDA, J., SAINZ-PRESTEL, V.; ORTIZ-MARTIN, N.; PARRA-RODRIGUEZ, A.; SELGAS, R.; RUIZ-ORTEGA, M.; EGIDO, J.; ORTIZ, A. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. **AIDS Res Treat**. 2011.
27. DAUGAS, E.; ROUGIER, J. P.; HILL, G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. **Kidney International**, v. 67, p. 393-403. 2005
28. SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7ª Edição, Artmed. 2017.
29. SERNA, J.; BERGWITZ, C. Importance of dietary phosphorus for bone metabolism and healthy aging. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 3001. 2020.
30. PEACOCK, M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. **Calcified Tissue International**, v. 108, n. 1, p. 3-5. 2021.
31. CHRISTOV, M.; JÜPPNER, H. Phosphate homeostasis disorders. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 35, n. 5, p. 685-706. 2018.
32. FUKUMOTO, S. Phosphate metabolism and vitamin D. **BoneKey Reports**, v. 3, 5 fev. 2014.
33. BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, p. 1257–1272, 1 jul. 2015.

34. LEUNG, J.; CROOK, M. Disorders of phosphate metabolism. **J Clin Pathol**, v. 72, n. 11, p. 741-747. 2019.
35. CHOI, N. W. Kidney and phosphate metabolism. **Electrolyte Blood Press**, v. 6, n. 2, p. 77-85. 2008.
36. BIBER, J.; HERNANDO, N.; FORSTER, I.; MURER, H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 458, n. 1, p. 39–52. 2009.
37. LIAMIS, G.; MILIONIS, H. J.; ELISAF, M. Medication-induced hypophosphatemia: A review. **QJM**, v. 103, n. 7, p. 449-459. 2010.
38. VON MOLTKE, L. L.; GREENBLATT, D. J.; GRASSI, J. M.; GRANDA, B. W.; DUAN, S. X.; FOGELMAN, S. M.; DAILY, J. P.; HARMATZ, J. S.; SHADER, R. I. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: High risk associated with ritonavir. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 38, n. 2, p. 106–111, 1998.
39. COZZOLINO, M.; VIDAL, M.; ARCIDIACONO, M. V.; TEBAS, P.; YARASHESKI, K. E.; DUSSO, A. S. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. **AIDS**, v. 177, n. 4, p. 513-520. 2003.
40. HSIEH, E.; YIN, M. T. Continued Interest and Controversy: Vitamin D in HIV. **Current HIV/AIDS Rep**, v. 15, n. 3, p. 199-211. 2018.
41. TOURRET, J.; DERAY, G.; ISNARD-BAGNIS, C. Tenofovir effect on the kidneys of hiv-infected patients: A double-edged sword? **J Am Soc Nephrol**, v. 24, n. 10, p. 1519-1527. 2013.
42. HOLT, S. G.; GRACEY, D. M.; LEVY, M. T.; MUDGE, D. W.; IRISH, A. B.; WALKER, R. G.; BAER, R.; SEVASTOS, J.; ABBAS, R.; BOYD, M. A. A consensus statement on the renal monitoring of Australian patients receiving tenofovir based antiviral therapy for HIV/HBV infection. **AIDS Research and Therapy**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2014.
43. MARGOLIS, A. M.; HEVERLING, H.; PHAM, P. A.; STOLBACH, A. A Review of the Toxicity of HIV Medications. **J Med Toxicol**, v. 10, n. 1, p. 26–39, 2014.
44. LIN, Y.; PAN, F.; WANG, Y.; CHEN, Z.; LIN, C.; YAO, L.; ZHANG, X.; ZHOU, R.; PAN, C. Adefovir dipivoxil-induced Fanconi syndrome and its predictive factors: A study of 28 cases. **Oncology Letters**, v. 13, n. 1, p. 307–314, 2017.

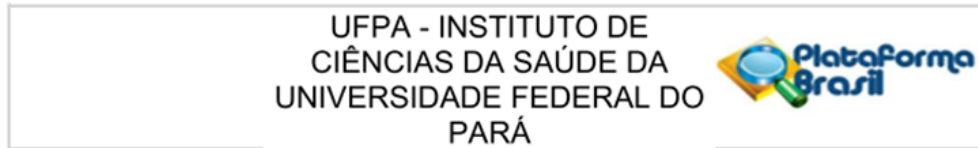
45. ANTONIOU, T.; PARK-WYLLIE, L. Y.; TSENG, A. L. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. **Pharmacotherapy**, 2003, 23:29-43.
46. HERLITZ, L. C.; MOHAN, S.; STOKES, M. B.; RADHAKRISHNAN, J.; D'AGATI, V. D.; MARKOWITZ, G. S. Tenofovir nephrotoxicity, acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. **Kidney Int**, v. 78, n. 11, p. 1171-1177. 2010.
47. PERAZELLA, M.A. Tenofovir-induced kidney disease: na acquired renal tubular mitochondriopathy. **Kidney Int** 2010, 78:1060-1063.
48. ALSAUSKAS, Z. C.; MEDAPALLI, R. K.; ROSS, M. J. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. **Expert Opin Pharmacother**, v. 12, n. 5, p. 691–704, 2011.
49. GUPTA S. K. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. **AIDS Patient Care, STDS**, 2008, 22:99-103.
50. VENTER, W. D. F.; FABIAN, J.; FELDMAN, C. An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician. **South Afr J HIV Med**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2018.
51. SAX, P. E.; ZOLOPA, A.; BRAR, I.; ELION, R.; ORTIZ, R.; POST, F.; WANG, H.; CALLEBAUT, C.; MARTIN, H.; FORDYCE, M. W.; MCCALLISTER, S. Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. **J Acquir'Immune Defic Syndr**, 2014, 67(1):52-58.
52. ARMSTRONG. E. *et al.* Farmacologia Cardiovascular Integrativa – Hipertensão, Cardiopatia Isquêmica e Insuficiência Cardíaca. *In*: GOLAN et al (coord). **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, 25:920-978.
53. MAGALHÃES, L. Anti-hipertensivos. *In*: SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 67, p. 691-702. 2010.
54. JACKSON, E. Renina e Angiotensina. *In*: HARDMAN, Joel; LIMBIRD, Lee; GILMAN, Alfred. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10ª Edição. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, v. 31, p. 609-633. 2005.
55. LIU, F. Y.; COGAN, M. Angiotensin II: a potente regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. **J. Clin. Invest.**, v. 80, n. 1, p. 272-275. 1987.

56. CUSHMAN, D. W.; CHEUNG, H. S.; SABO, E. F., ONDETTI, M. A. Design of potente competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. **Biochemistry**, v. 16, n. 25, p. 5484-5491. 1977.
57. COOPER, W. O.; HERNANDEZ-DIAZ, S.; ARBOGAST, P. G.; DUDLEY, J. A.; DYER, S.; GIDEON, P. S.; HALL, K.; RAY, W. A. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. **N Engl J Med**, v. 354, n. 23, p. 2443-2451. 2006.
58. RANG, H.P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. O Sistema Vascular. *In*: RANG, H.P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 22, p. 636-679. 2016.
59. HERAN, B. S.; MUSINI, V. M.; BASSETT, K.; TAYLOR, R. S.; WRIGHT, J. M. Angiotensin receptor blockers for heart failure. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4. 2012.
60. LEEHEY, D. J.; ZHANG, J. H.; EMANUELE, N. V.; WHALEY-CONNELL, A.; PALEVSKY, P. M.; REILLY, R. F.; GUARINO, P.; FRIED, L. F; VA NEPHRON-D STUDY GROUP. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 12, p. 2159-2169. 2015.
61. BELLO, B. T.; AMIRA, C. O. Pattern and predictors of urine protein excretion among patients with Type 2 diabetes attending a single tertiary Hospital in Lagos, Nigeria. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 28, n. 6, p 1381-1388. 2017.
62. KIMMEL, P. L.; MISHKIN, G. J.; UMANA, W. O. Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. **Am J Kidney Dis**, v. 28, p. 202–208. 1996.
63. IMEL, E. A.; ECONS, M. J. Approach to the hypophosphatemic patient. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 3, p. 696-706. 2012.
64. MCCOMSEY, G. A.; TEBAS, P.; SHANE, E.; YIN, M. T.; OVERTON, E. T.; HUANG, J. S.; ALDROVANDI, G. M.; CARDOSO, S. W.; SANTANA, J. L.; BROWN, T. T. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. **Clinical Infectious Diseases**, n. 15, v. 51. 2010.
65. CHISATI, E.; CONSTANTINOU, D.; LAMPIAO, F. Reduced bone mineral density among HIV infected patients on anti-retroviral therapy in Blantyre, Malawi: Prevalence and associated factors. **PLoS ONE**, v. 15, n. 1, 2020.

66. CHABA, D. C. D. S.; SOARES, L. R.; PEREIRA, R. M. R.; RUTHERFORD, G. W.; ASSONE, T.; TAKAYAMA, L.; FONSECA, L. A. M.; DUARTE, A. J. S.; CASSEB, J. Low bone mineral density among HIV-infected patients in Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 59, n. 89. 2017.
67. NETO, L. F.; RAGI-EIS, S.; VIEIRA, N. F.; SOPRANI, M.; NEVES, M. B.; RIBEIRO-RODRIGUES, R.; MIRANDA, A. E. Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk Factors in an HIV-Infected Brazilian Population. **J Clin Densitom**, v. 14, n. 4. 2011.
68. LAPRISE, C.; BARIL, J. G.; DUFRESNE, S.; TROTTIER, H. Association between tenofovir exposure and reduced kidney function in a cohort of HIV-positive patients: Results from 10 years of follow-up. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 4, p. 567–575, 15 fev. 2013.
69. SANTIAGO, P.; GRINSZTEJN, B.; FRIEDMAN, R. K.; CUNHA, C. B.; COELHO, L. E.; LUZ, P. M.; DE OLIVEIRA, A. V.; MOREIRA, R. I.; CARDOSO, S. W.; VELOSO, V. G.; SUASSUNA, J. H. Screening for decreased glomerular filtration rate and associated risk factors in a cohort of HIV-infected patients in a middle-income country. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, 3 abr. 2014.
70. TOVAR, O. A.; PÉREZ, A. A. M.; PÉREZ, M. E. G.; ROBLEDO, I. U.; GALARZA, F. F. G.; MÁRQUEZ, F. C. L. Serum electrolytes and renal alterations in HIV-seropositive Mexican subjects. **Medicine**, v. 100, n. 20. 2021.
71. IBRAHIM, F.; HAMZAH, L.; JONES, R.; NITSCH, D.; SABIN, C.; POST, F. A.; UK CHIC/CKD STUDY GROUP. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 6, p. 2291–2297, jun. 2012.
72. GONZÁLEZ-LÓPEZ, A. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. **Nefrologia**, v. 34, n. 1, p. 125-138. 2014.
73. KICHLOO, A.; CHUGH, S. S.; GUPTA, S.; PANDA, Y. J.; GOLDAR, G. E. Tenofovir and Severe Symptomatic Hypophosphatemia. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 7. 2019.
74. MANOSUTHI, W.; MANKATITHAM, W.; LUEANGNIYOMKUL, A.; PRASITHSI-RIKUL, W.; TANTANATHIP, P.; SUNTISUKLAPPON, B.; NARKKSOKSUNG, A.; NILKAMHANG, S.; SUNGKANUPARPH, S. Renal impairment after switching from

- stavudine/lamivudine to tenofovir/lamivudine in NNRTI-based antiretroviral regimens. **AIDS Research and Therapy**, v. 7, n. 11. 2010.
75. MAGGI, P.; MONTINARO, V.; BELLACOSA, C.; PIETANZA, S.; VOLPE, A.; GRAZIANO, G.; STRIPPOLI, G. F.; ANGARANO, G. Early markers of tubular dysfunction in antiretroviral-experienced HIV-infected patients treated with tenofovir versus abacavir. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 26, n. 1, p. 5-11. 2012.
76. WOOD, S. M.; SHAH, S. S.; STEENHOFF, A. P.; MEYERS, K. E.; KAPLAN, B. S.; RUTSTEIN, R. M. Tenofovir-Associated Nephrotoxicity in Two HIV-Infected Adolescent Males. **AIDS Patient Care STDs**, v. 23, n. 1, p. 1-4. 2009.
77. COELHO, C. C.; ARAUJO, A. C. M.; ALVES, I. C. S.; NATIVIDADE, T. S. S.; LIMA, A. B. L. Tratamento hipertensivo nefroprotetor: medicamento de escolha para pacientes com nefropatia diabética. **Para Res Med J**, v. 4, n. 38. 2020.
78. FINE, D. M.; PERAZELLA, M. A.; LUCAS, G. M.; ATTA, M. G. Renal disease in patients with HIV infection. **Drugs**, v. 68, n. 7. 2008.

APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.906.996

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do projeto são referentes a manutenção do sigilo de dados coletados, que envolvem: danos morais, levando a estigma ou perda de autoestima, danos pessoais relacionados a constrangimentos por uso inapropriado das informações, danos relativos a identificação da pesquisa, riscos referentes a coleta de sangue (ansiedade, contaminação do sítio de coleta, hematoma, dor intensa, parestesia, reação vasovagal, sangramento persistente, alergia, coleta de sangue excessiva).

Benefícios:

Conhecimento sobre evolução de efeitos adversos do tenofovir na população estudada, ao identificar possíveis alterações nos níveis séricos de creatinina, ureia, fósforo, cálcio e paratormônio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encaminhado dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12 do CNS/MS. Trata ainda em resolver as pendências citadas no parecer nº 4.821.905, que depois de ser analisado por este colegiado entende-se como satisfatório as resoluções das pendências citadas no parecer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados, nesta versão, contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1657955.pdf	20/07/2021 11:58:56		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4821905.pdf	20/07/2021 11:45:56	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/07/2021 11:45:45	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá, UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

APÊNDICE B – TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR

Eu, **ROSANA MARIA FEIO LIBONATI BEBIANO**, aceito orientar o Trabalho de Conclusão de Curso – T.C.C do curso de medicina da UFFPa, intitulado “**AVALIAÇÃO DA HIPOFOSFATEMIA EM PACIENTES AMBULATORIAIS VIVENDO COM HIV/AIDS E EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**”, que será desenvolvido pelas discentes **Thirza Damasceno Ramos Olliva e Isabella Mesquita Sfalr Silva**, comprometendo-me a dedicar o tempo mínimo de 2 (duas) horas semanais para o acompanhamento do TCC, assim como, de participar da defesa do trabalho como membro examinador, devendo presidir a banca examinadora.

Informo também, ter ciência que a orientação deverá estar de acordo com o manual das orientações para apresentação do TCC e que, na eventual ocorrência de algum fato que prejudique o processo de orientação, o mesmo deverá ser formalmente comunicado a coordenação do TCC.

Belém, 29 de Outubro de 2021.


Dra. Rosana Maria F. Libonati Bebiانو
CRM 2084 RGE 1994
Endocrinologia e Metabolismo

Assinatura

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (Baseado na Resolução 466/12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde)
 UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
 CENTRO HOSPITALAR JEAN BITAR

Prezado senhor(a):

Você está convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**AValiação dos NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**”, realizado por Thirza Damasceno Ramos Oliva e Isabella Mesquita Sfair Silva, alunas do curso de Medicina na Universidade Federal do Pará (UFPA), sob orientação da Doutora Rosana Maria Feio Libonati (CRM 2994). Esta pesquisa tem por objetivo avaliar alterações dos níveis de cálcio e fósforo no sangue de pessoas portadoras de HIV em uso de Terapia Antirretroviral, mais especificamente em terapia com tenofovir. A pesquisa apenas será iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS-UFPA) – Complexo de Sala de Aula/ICS – Sala 13 – Campus Universitário, nº01, Guama. CEP: 66.075 – Belém-Pará. Tel: 3201-7735. Email: cepccs@ufpa.br

As informações obtidas serão utilizadas somente para a presente pesquisa e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação. Os dados coletados em prontuários serão anexados aos respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e serão armazenados em pastas e guardados durante cinco anos. Após esse período, caso não haja qualquer intercorrência legal, serão incinerados.

É garantida a você, participante da pesquisa, a liberdade de abandonar o estudo a qualquer momento, sem que ocorra prejuízo em seu tratamento. Em caso de dano pessoal diretamente provocado pelos procedimentos propostos pela pesquisa, os participantes terão direito à indenizações legalmente estabelecidas. Os participantes também possuem direito de se manterem informados a respeito da pesquisa, estando os pesquisadores responsáveis sempre disponível para esclarecimento de dúvidas.

O participante fica ciente de que:

- i) Esta pesquisa será realizada a partir de coleta de exames laboratoriais: PTH, fosfatemia e calcemia, fosfatúria e calciúria, vitamina D sérica, uréia e creatinina;
- ii) Os dados pessoais e exames laboratoriais serão coletados no Centro Hospitalar Jean Bitar, por coleta em prontuário ambulatorial;
- iii) Você não é obrigado(a) a aceitar participar deste estudo;
- iv) A participação neste projeto não irá submeter você a um tratamento nem causará custo financeiro;
- v) Você terá liberdade de desistir de participar deste projeto, sem necessitar explicação;
- vi) A desistência não causará prejuízo à saúde ou suspensão ao tratamento;
- vii) Você não terá remuneração ou recompensa de qualquer tipo, sendo sua participação voluntária;
- viii) Os resultados obtidos e a identificação pessoal serão mantidos em sigilo durante e após conclusão da pesquisa;
- ix) Você concorda que os resultados obtidos sejam divulgados em publicações científicas, desde que mantidos em sigilo os dados pessoais;
- x) Caso tenha interesse, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável para tomar conhecimento dos resultados parciais e finais desta pesquisa;
- xi) Se permitido por você, os dados utilizados nesta pesquisa, tanto pessoais como laboratoriais, poderão fazer parte de outros estudos com características semelhantes. Sendo de sua escolha ser consultado previamente para tal;

xii) Os riscos do projeto são referentes a manutenção do sigilo de dados coletados, que envolvem: danos morais, levando a estigma ou perda de autoestima, danos pessoais relacionados a constrangimentos por uso inapropriado das informações, danos relativos a identificação da pesquisa, riscos referentes a coleta de sangue (ansiedade, contaminação do sítio de coleta, hematoma, dor intensa, parestesia, reação vaso-vagal, sangramento persistente, alergia, coleta de sangue excessiva).

DECLARAÇÃO:

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Declaro que assisti a explicação dos pesquisadores ao sujeito da pesquisa; e que o sujeito compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, a tudo o que será realizado na pesquisa

Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste sujeito da pesquisa ou representante legal para participação no presente estudo.

Thirza Damasceno Ramos Oliva – Pesquisador

Isabella Mesquita Sfair Silva – Pesquisador

Rosana Maria Feio Libonati - Orientadora

APÊNDICE D – FICHA CLÍNICA

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

A. Dados pessoais

1. Código do participante:
 2. Data de Nascimento: 3. Idade:
 4. Etnia: 5. Peso:
 6. Altura: 7. Circunferência Abdominal:
 8. IMC: 9. Tabagista/Carga Tabágica:
 10. Atividade Física: () sim () não Frequência: _____

B. Antecedentes

1. Comorbidades: () HAS () DM () Pré-diabetes
 () Osteoporose () Osteopenia () Osteoartrite
 () Dislipidemia () Hipotireoidismo () Hipertireoidismo
 () DRC () DAC
 () Outros _____
2. Já apresentou sintomas (dor óssea, pseudofraturas/fraturas, hipotensão, arritmias, fraqueza muscular): () sim () não Quais? _____
3. Medicamentos em uso:

4. PVHA -Tempo de diagnóstico:

5. PVHA -Iniciou tratamento ao diagnóstico: () sim () não

6. Esquema de TARV em uso:

7. Fez troca de esquema de TARV: () sim () não

Se sim, qual usava anteriormente? _____

C. Exames Laboratoriais

DATA							
Hb/Ht							
Glicemia jejum							
HbA1c							
Colesterol Total							
HDL/LDL							
Triglicerídeos							

Ureia							
Creatinina							
Albumina							
TFG (CKD EPI)							
Estágio TFG							
Microalbuminúria							
TSH/T4 livre							
Fósforo sérico							
Cálcio sérico							
Fosfatúria							
Calciúria							
Urina 24 horas							
25(OH)D							
PTH							
Ácido úrico							
Ferritina							

DATA							
Carga Viral							
CD4							