



e doença de órgão
–O desafio a longo prazo
CICLO DE REUNIÕES TEMÁTICAS

**Patologia
Renal**

Hospital de Cascais

PROPOSTA DE UM ALGORITMO DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL NO DOENTE VIH

Rita Birne

Nefrologia, CHLO-H. de Santa Cruz

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Recebeu honorários por actividades de formação, conferências ou reuniões de consultadoria científica de: AstraZeneca, Bayer, Boheringer-Ingelheim, Eli Lilly, Gilead, Novartis, Sanofi, Servier.

Exemplos de marcadores clínicos de doença renal

- Creatinina
- DFG (Débito de Filtrado Glomerular)
- Albuminúria /Proteinúria
- Alterações do sedimento urinário (hematúria, ...)
- Alterações electrolíticas
- Alterações ecográficas
- Anemia
- Doença óssea (CKD-MBD)
- ...

O que é um biomarcador?

“Uma característica que é mensurável e avaliada de forma objectiva como um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica.”

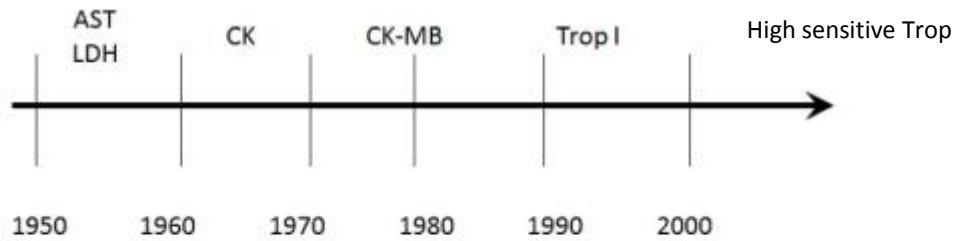
The National Institutes of Health (NIH) Biomarkers Definitions Working Group



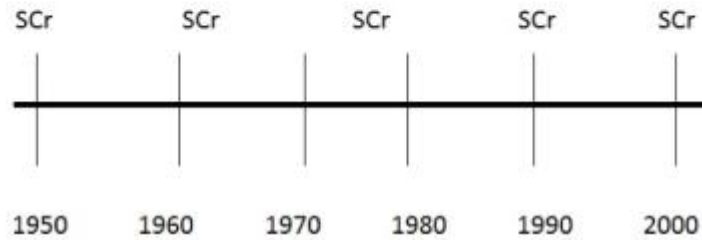
*É uma biomolécula mensurável
que indica o risco, a presença ou
o estadio de uma doença*

À Procura da “Troponina Renal”

EAM



L. Renal
Aguda

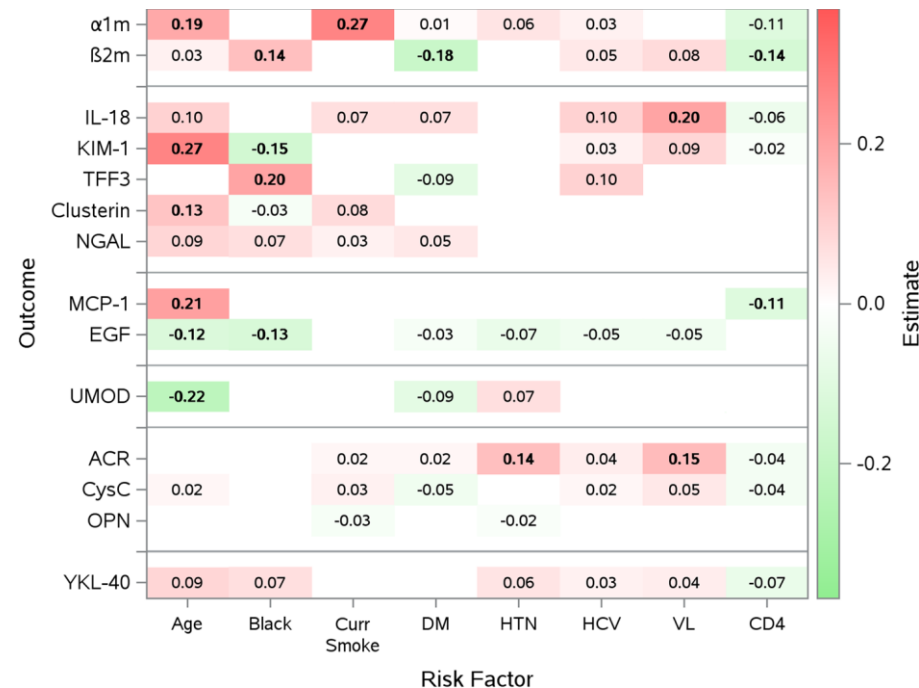


Kidney disease risk factors associate with urine biomarkers concentrations in HIV-positive persons; a cross-sectional study

Anthony N. Muiru^{1*}, Michael G. Shlipak^{1,2}, Rebecca Scherzer¹, William R. Zhang¹, Simon B. Ascher^{1,3}, Vasantha Jotwani¹, Carl Grunfeld¹, Chirag R. Parikh⁴, Derek Ng⁵, Frank J. Palella Jr⁶, Ken Ho⁷, Seble Kassaye⁸, Anjali Sharma⁹, Mardge Cohen¹⁰, Ruibin Wang⁵, Qibin Qi⁹ and Michelle M. Estrella¹

Background: HIV-positive persons bear an excess burden of CKD; however, conventional methods to assess kidney health are insensitive and non-specific for detecting early kidney injury.

Conclusions: Additional work is needed to develop parsimonious algorithms that integrate multiple biomarkers and clinical data to discern the risk of overt CKD and its progression.



Definição de Doença Renal Crónica

Abnormalities of kidney structure or function (defined by markers of kidney injury or decreased GFR) present for > 3 months with implications for health. (*Either criterion is sufficient for diagnosis.*)

1. Markers of kidney damage (one or more):

- Albuminuria (AER \geq 30mg/24hrs; ACR \geq 30mg/g)
- Urine sediment abnormalities
- Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders
- Abnormalities detected by histology
- Structural abnormalities detected by imaging
- History of prior kidney transplantation

2. GFR < 60 mL/min/1.73m²

* GFR = glomerular filtration rate; AER = albumin excretion rate; ACR = albumin-to-creatinine ratio

Modified from KDOQI Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: (2013)

Classificação actual da Doença Renal Crónica

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
Kidney Int:1(3); 2013

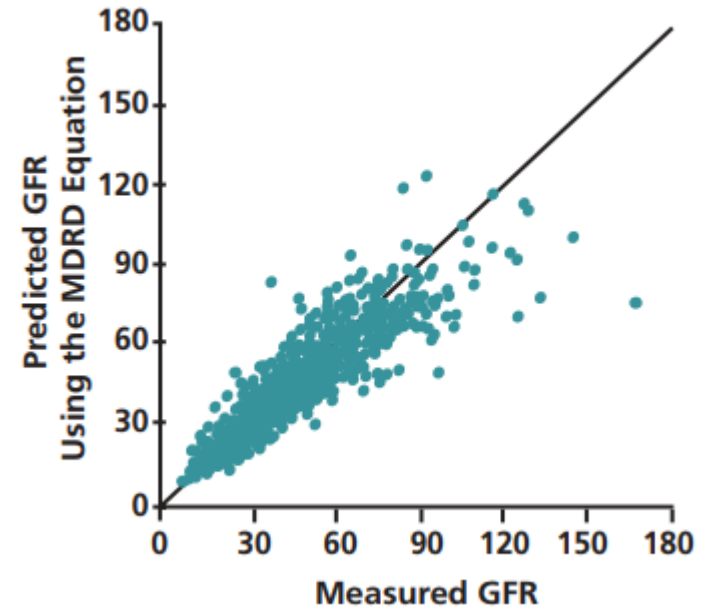
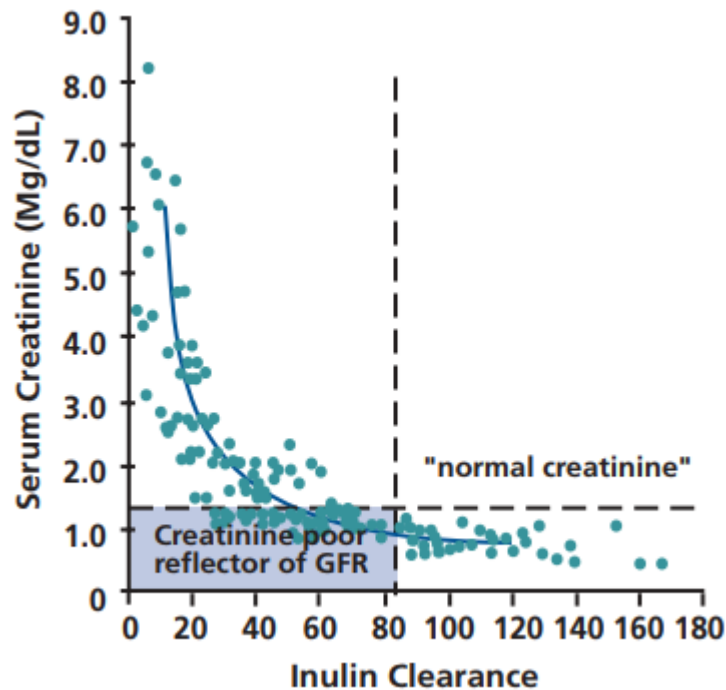


Prognóstico da DRC
definida pelas categorias
Albuminúria e **Débito
Filtrado Glomerular**

				Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal a pouco aumentada	Aumentada	Muito aumentada
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
DFG (ml/ min/ 1.73 m2)	G1	Normal a Alta	≥90			
	G2	Ligeira	60-89			
	G3a	Ligeira a Moderada	45-59			
	G3b	Moderada a Grave	30-44			
	G4	Grave	15-29			
	G5	Falência Renal	<15			

Porquê usar fórmulas complicadas para estimar DFG e não usar só a creatinina?

DFG: quantidade de filtrado formado em todos os corpúsculos renais de ambos os rins a cada minuto



Como está a função renal?

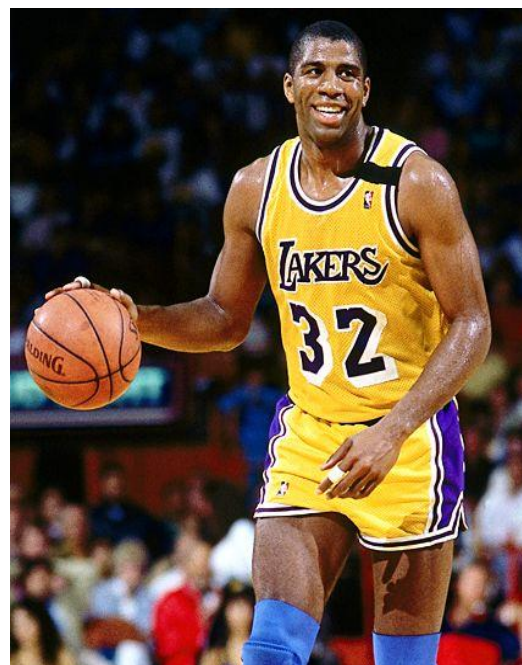
Creatinina 1,2 mg/dl



DFGe = 40 ml/min

**DRC Estadio 3
(moderada a grave)**

Creatinina 1,2 mg/dl



DFGe = 100 ml/min

**Estadio 1
(normal)**

A doença renal é uma importante complicação nas PLHIV

Lesão renal aguda (LRA) e doença renal crónica (DRC) continuam a ser mais prevalentes na população VIH+ do que na população em geral

A DRC contribui para a doença cardiovascular nas PLHIV

A DRC é um factor de risco independente de mortalidade nas PLHIV

Clin Kidney J. 2016 Dec; 9(6): 772–781

AIDS 2010;24:1667–78

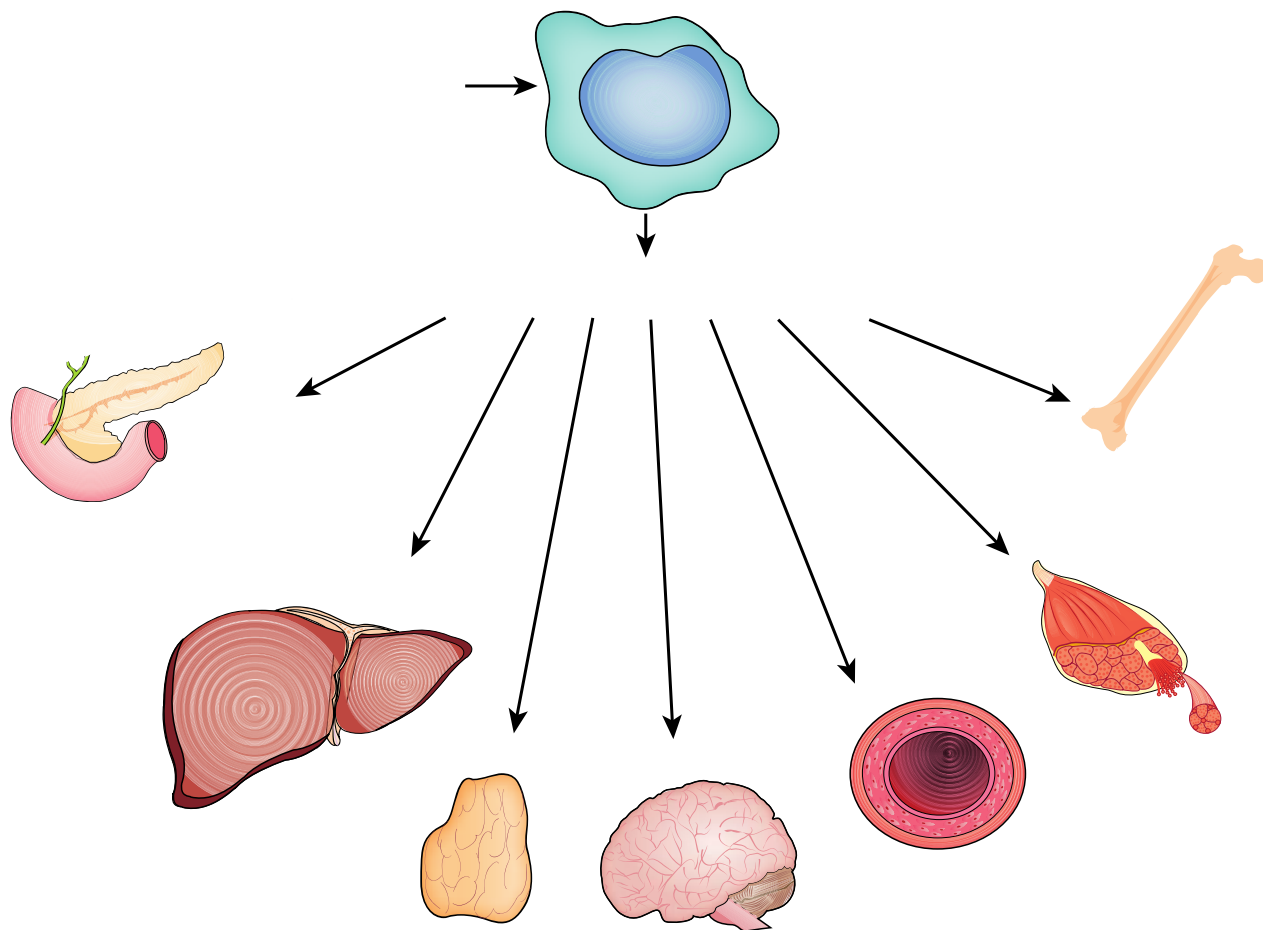
Kidney Int. 2014 Aug;86(2):266-74

Antivir Ther. 2011;16(4):591–6

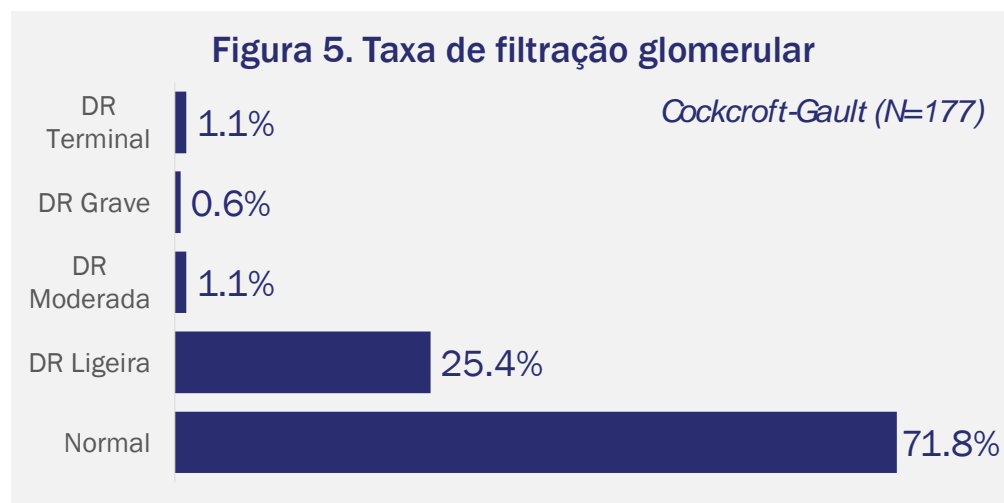
Am J Kidney Dis. 2010;56(5):872–82

J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55(2):217–20

Inflamação na DRC, aterosclerose acelerada e envelhecimento prematuro



Estudo GUESS: 28% de uma coorte portuguesa de doentes com infecção VIH apresentava alteração da função renal



Legenda: DR: Doença renal

Disfunção renal crónica nas pessoas com VIH

Resultante da infeção VIH

- Lesão direta das células renais pelo VIH (HIVAN)
- Resposta imunológica ao VIH ou agentes oportunistas (HIVICK, MAT)

Resultante de co-infeção

- HBV
- HCV
- Sífilis...

Resultante de nefrotóxicos

- ART
- Outros antineoplásicos
- Outros fármacos

Não relacionada com o VIH

- Diabetes
- Hipertensão
- Uropatia obstrutiva (litiásica, HBP, ...)
- Sínd. Cardiorenal, Doença poliquística, Doenças renais primárias...

Nefrotoxicidade da ART

Acidose metabólica
Hipocaliémia
Glicosúria
Hipofosfatemia

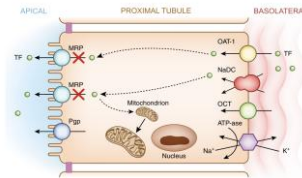
TDF

Tubulopatia proximal renal / S. Fanconi

Nefrite intersticial

DRC

Doença óssea



In. protease

Urolitíase

Cristalúria

Nefrite intersticial

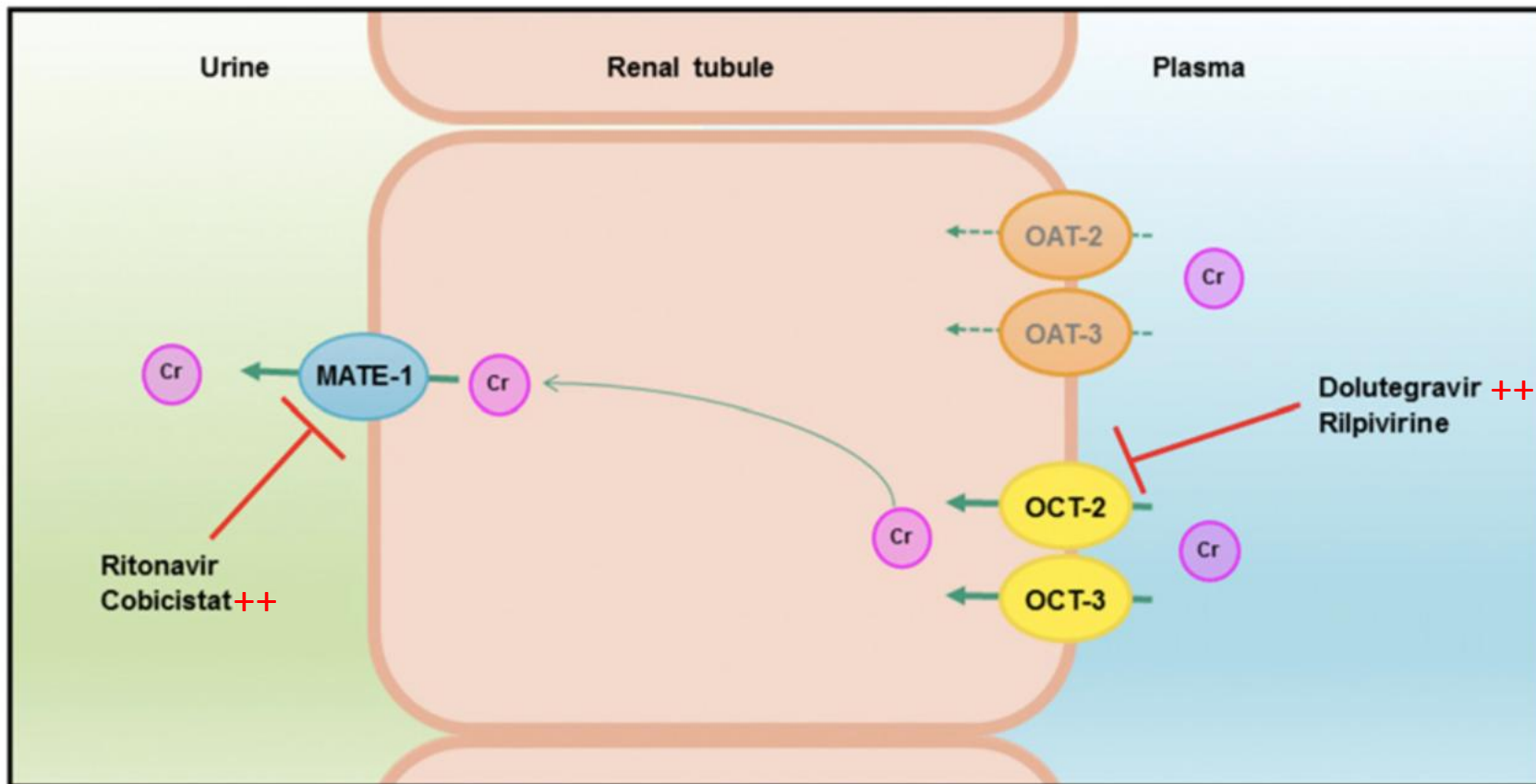
DRC

Insoluble drug in urine
(crystal formation)



Risco de toxicidade renal sobretudo na associação TDF com I. Protease potenciados (ex. Atazanavir/ritonavir) ⇨ alteram a eliminação do TDF da célula tubular proximal

Alguns ARV e potenciadores afectam a secreção tubular de Creatinina



Potenciais nefrotoxicidades de antirretrovíricos comuns

Generic Name	Brand Names	Associated Kidney Diseases
<u>TDF</u>	Viread (TDF) Truvada (TDF, emtricitabine) Atripla (rilpivirine, TDF, emtricitabine) Complera (efavirenz, TDF, emtricitabine) Stribild (elvitegravir/cobicistat, TDF, emtricitabine)	Proximal tubulopathy Low molecular weight proteinuria AKI Nephrogenic diabetes insipidus CKD
TAF ^a	Descovy (TAF, emtricitabine) Odefsey (rilpivirine, TAF, emtricitabine) Genvoya (elvitegravir/cobicistat, TAF, emtricitabine)	None reported
<u>Atazanavir</u>	Reyataz (atazanavir) Evotaz (atazanavir/cobicistat)	Crystalluria Urolithiasis Tubulointerstitial nephritis CKD
<u>Lopinavir</u>	Kaletra (lopinavir/ritonavir)	Albuminuria Low molecular weight proteinuria CKD

Melhoria do declínio do nDFG na substituição do inibidor da protease Atazanavir ou Lopinavir para Darunavir

Mean change in eGFR per year (95% CI)

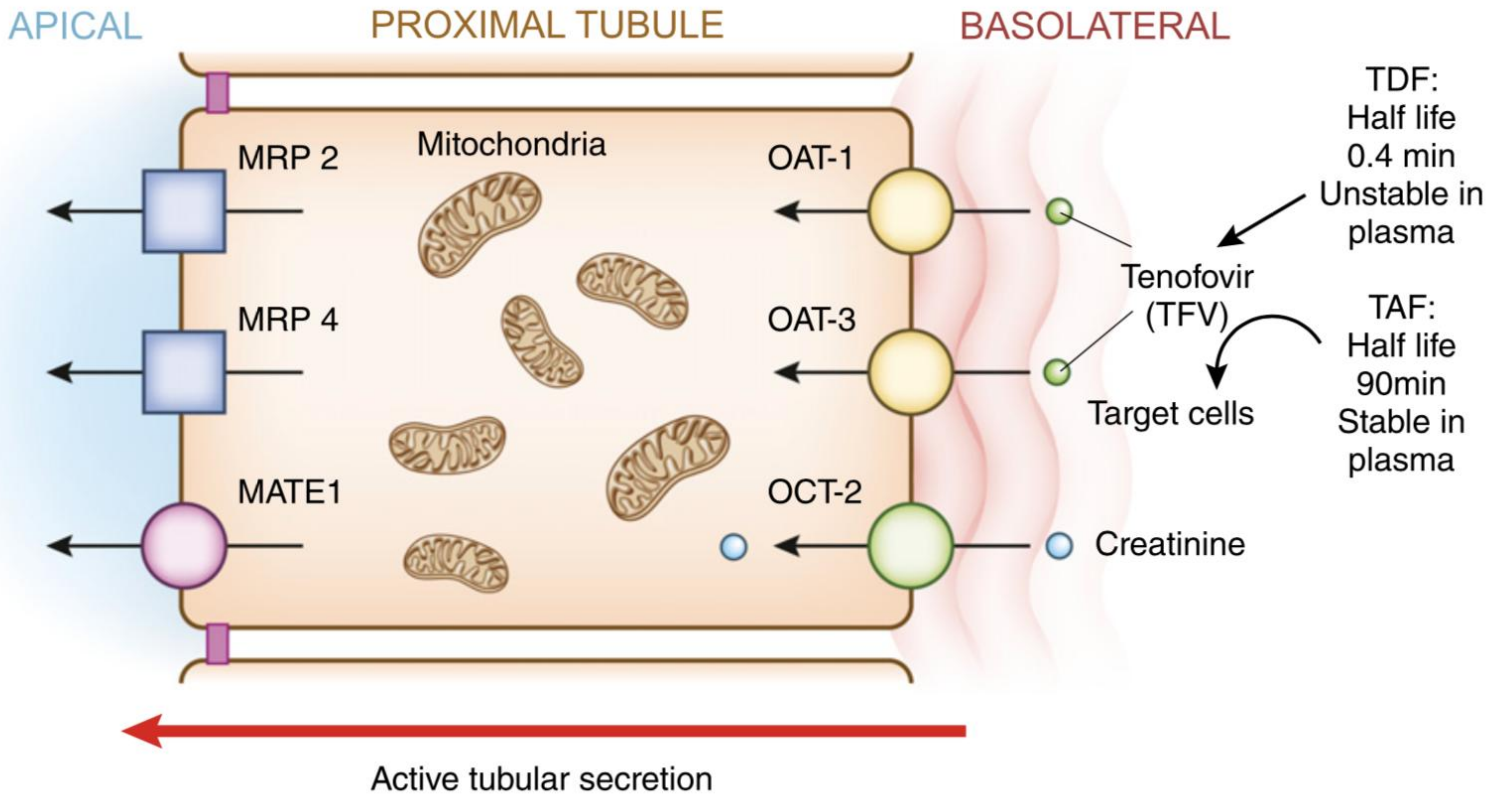
Regimen	N	Pre switch	Post switch	P value*
Rapid eGFR decline (>3 ml/min per 1.73 m ²): unadjusted estimates				
Atazanavir	94	-10.12 (-11.95, -8.29)	1.68 (0.16, 3.20)	<0.001
Lopinavir	111	-7.99 (-9.01, -6.96)	0.42 (-0.46, 1.31)	<0.001
Rapid eGFR decline (>3 ml/min per 1.73 m ²): adjusted estimates [†]				
Atazanavir	94	-9.69 (-11.51, -7.88)	2.37 (1.08, 3.67)	<0.001
Lopinavir	111	-7.28 (-8.39, -6.18)	0.92 (0.03, 1.82)	<0.001
Rapid eGFR decline (>5 ml/min per 1.73 m ²): unadjusted estimates				
Atazanavir	48	-15.25 (-19.22, -11.27)	2.91 (0.69, 5.12)	<0.001
Lopinavir	44	-13.17 (-15.72, -10.61)	0.51 (-0.99, 2.01)	<0.001
Rapid eGFR decline (>5 ml/min per 1.73 m ²): adjusted estimates [†]				
Atazanavir	48	-15.27 (-19.35, -11.19)	3.72 (1.78, 5.66)	<0.001
Lopinavir	44	-11.93 (-14.60, -9.26)	0.87 (-0.54, 2.27)	<0.001
eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² : unadjusted estimates				
Atazanavir	72	-7.10 (-9.67, -4.53)	3.21 (1.65, 4.77)	<0.001
Lopinavir	57	-3.51 (-5.13, -1.90)	2.52 (0.44, 4.60)	<0.001
eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² : adjusted estimates [†]				
Atazanavir	72	-6.29 (-8.68, -3.90)	3.40 (1.82, 4.98)	<0.001
Lopinavir	57	-2.60 (-4.05, -1.15)	2.56 (0.40, 4.72)	<0.001

Slopes are measured in ml/min per 1.73 m² per year. CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PI, protease inhibitor; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

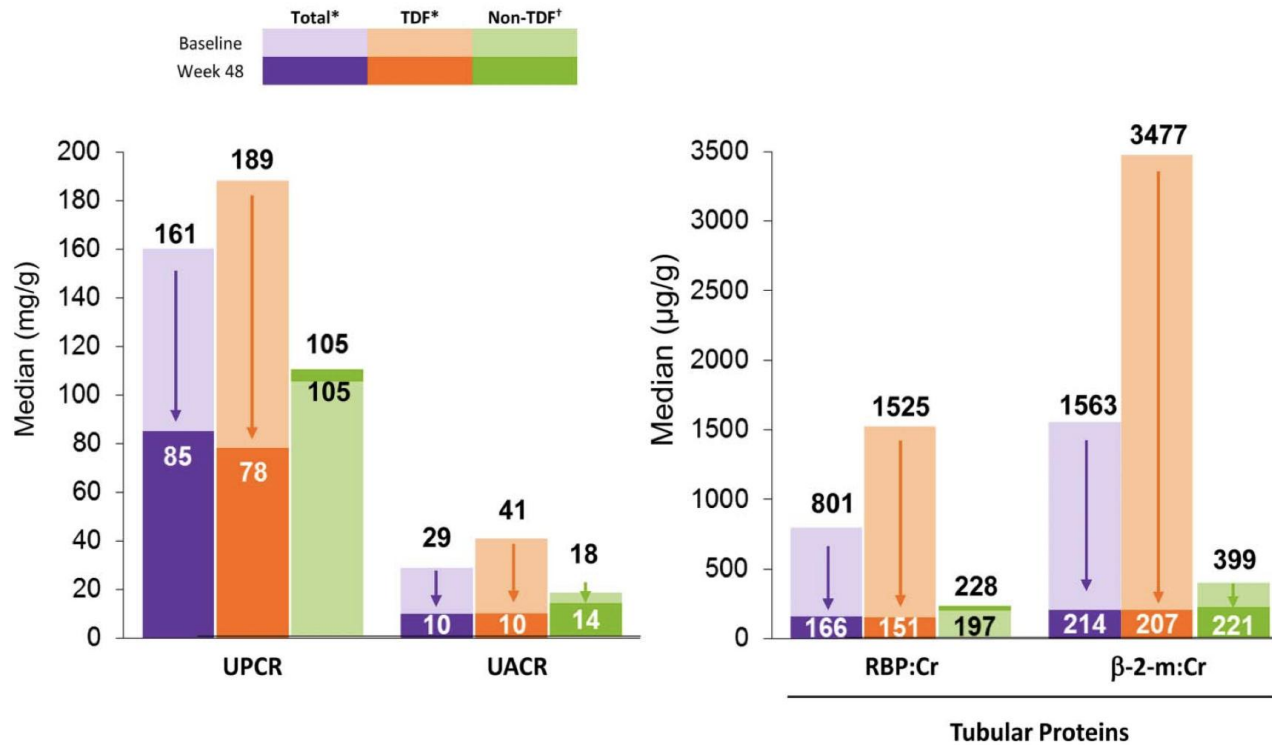
*Pre vs. post switch eGFR slopes.

[†]Model includes age, sex, ethnicity, eGFR at switch, CD4⁺ cell count, undetectable viral load (yes/no) and cumulative TDF exposure. AIDS

TDF (Tenofovir Disoproxil Fumarato) e TAF (Tenofovir Alafenamida)



Melhoria em diversos parâmetros renais na substituição para regimes terapêuticos baseados em TAF



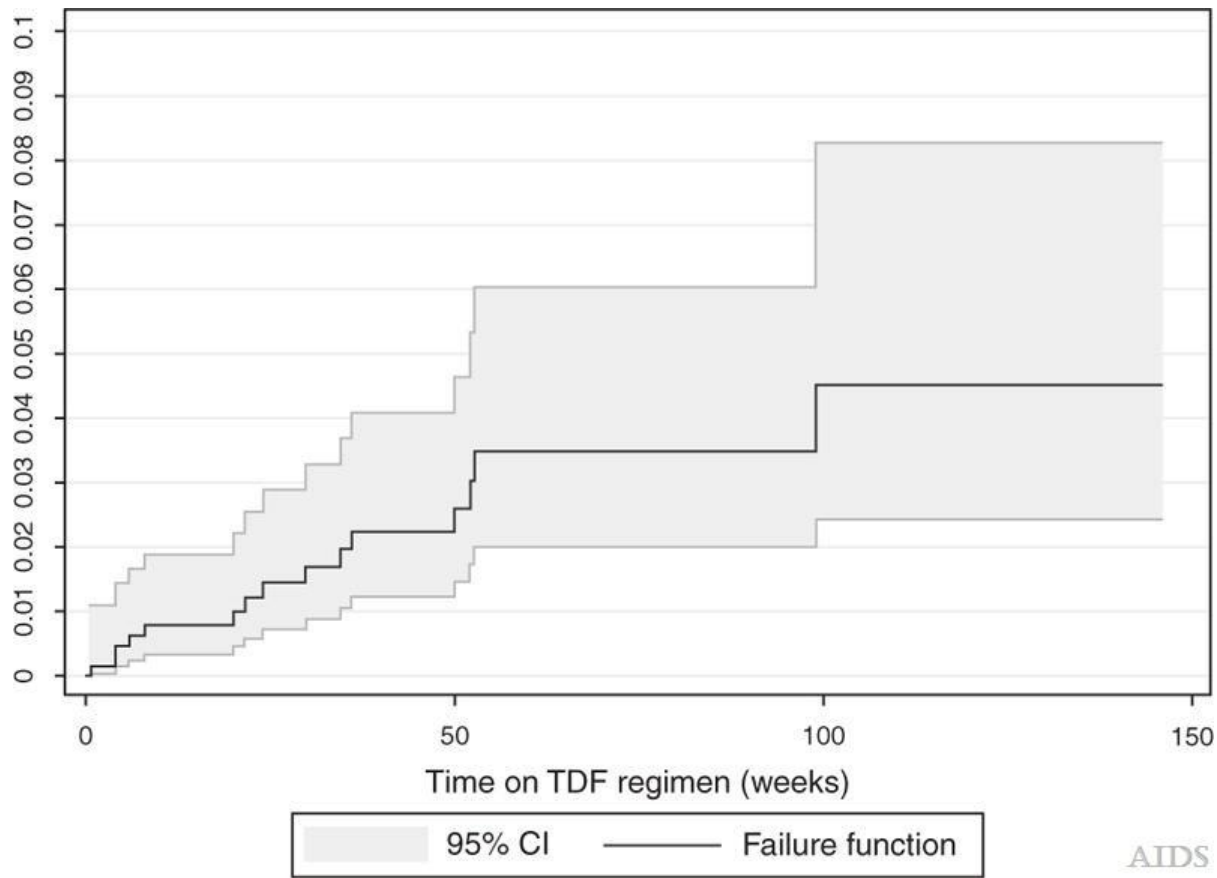
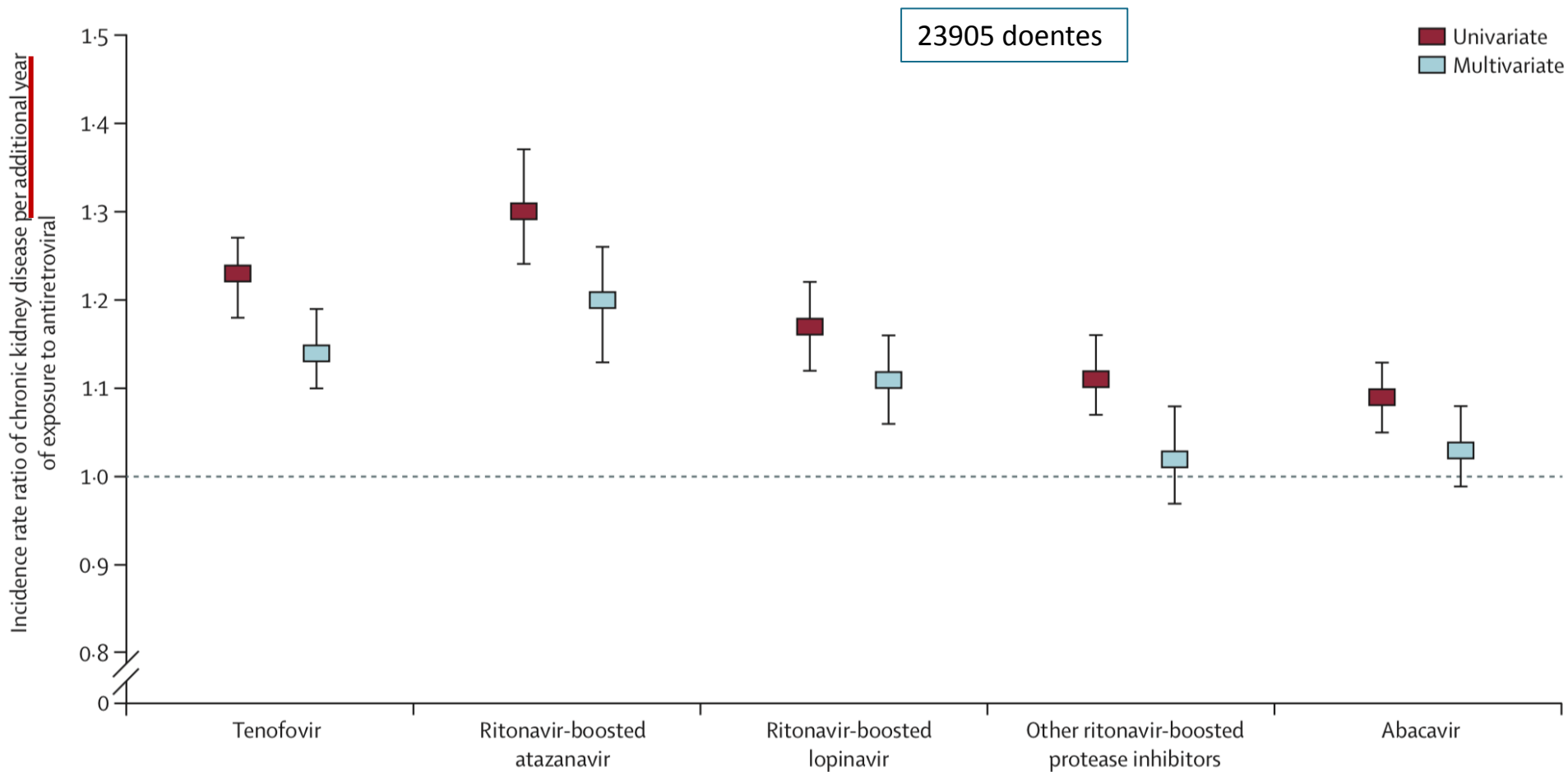


Fig. 2. Actuarial risk of progression to stage 3 chronic kidney disease.

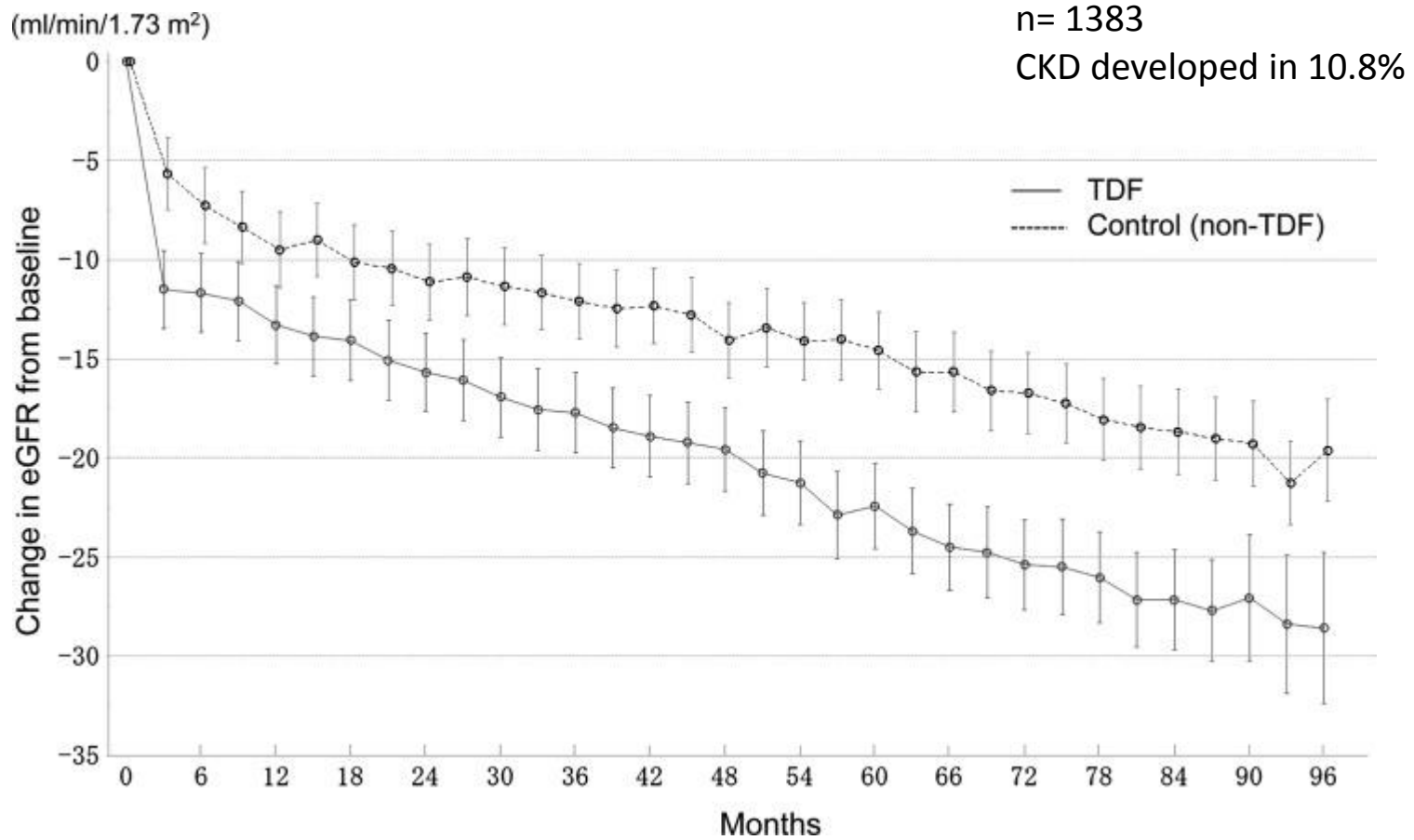
CI, confidence interval;

TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

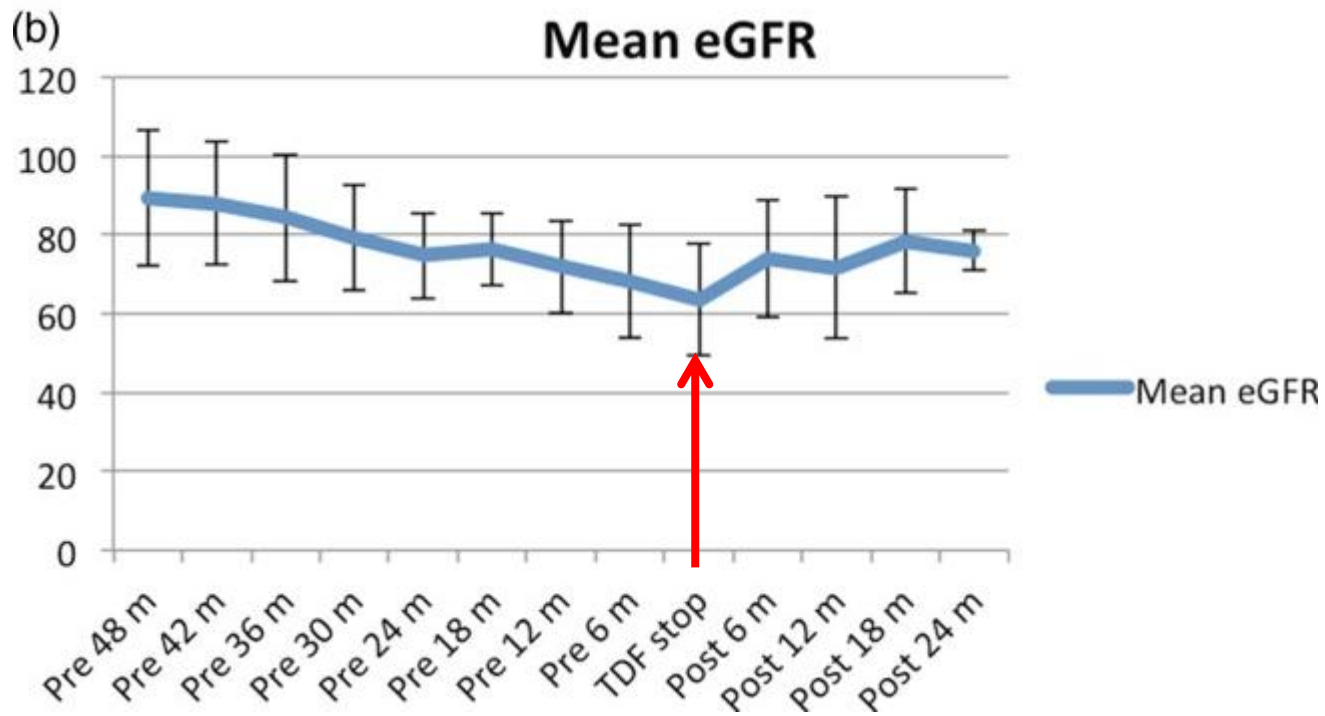
Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (**D:A:D**) Study: Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline eGFR: A prospective international cohort study



Declínio crescente da função renal no grupo sob TDF



Recuperação parcial da função renal com a interrupção do TDF



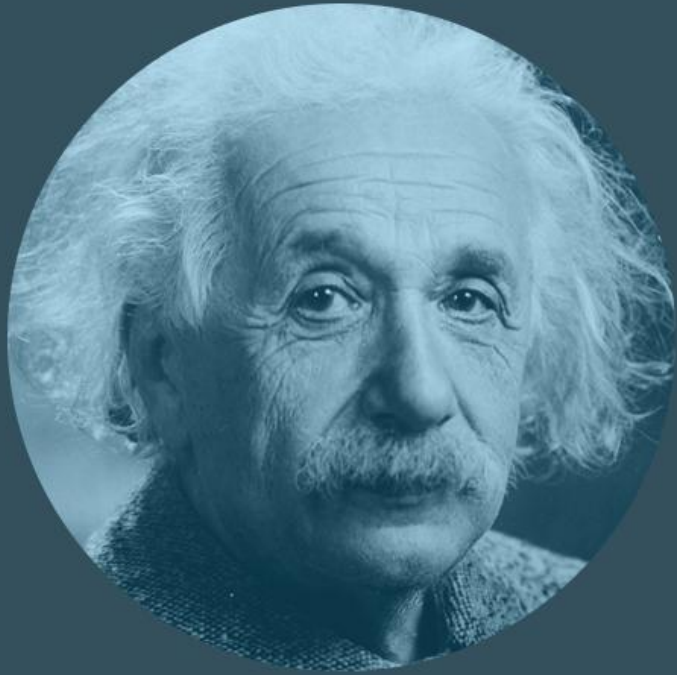
- ✓ A toxicidade insidiosa potencial da ART tem sido subestimada
- ✓ A nefrotoxicidade pode surgir apenas após anos de terapêutica e naqueles com função renal inicial normal
- ✓ Podemos evitar ou minimizar DRC se identificarmos aqueles cuja função renal se vai deteriorando e descontinuar potenciais nefrotóxicos

A lesão nefrotóxica dos ARV, ao ser primariamente tubulointersticial, pode passar despercebida se nos basearmos apenas nos marcadores habituais de detecção de doença renal (albuminúria e DFG – marcadores de lesão glomerular)

Prevalência de alterações tubulares proximais nas PLVIH

Tubular alterations	Prevalence*
Fanconi syndrome	0.3-2% ^{18,19,21}
Proximal tubular renal dysfunction defined as two or more tubular alterations	6-15% ^{11,12,31,59} (22% if TDF)
Serum hypophosphatemia	4-31% ^{11,22,60,61}
Decreased phosphate tubular reabsorption	4-50% ^{11,25} (naive vs. TDF-treated, 22% if non-TDF)
Increase in biomarkers (B2M, RBP)	9-71% ^{12,25,26,31} (naive vs. TDF-treated)

*Variations in relation to age, type of antiretroviral therapy (protease inhibitors plus TDF, non-TDF), genetic susceptibility, and the presence of other classical risk factors for renal damage.
B2M: B2-microglobulin; RBP: retinol-binding protein; TDF: tenofovir.



“If I had an hour to solve a problem,
I'd spend 55 minutes thinking about
the problem and 5 minutes thinking
about solutions.”

– Albert Einstein

Detecção precoce de tubulopatia: Fracção de Excreção de Fósforo (FePi)

Em condições fisiológicas, uma pequena fracção do fósforo do sangue que é filtrado pelo rim é excretado na urina porque é reabsorvido para o sangue a nível das células tubulares renais

A **perda urinária de fósforo** é um **marcador + sensível** de lesão renal induzida pela nefrotoxicidade tubular do que hipofosfatémia, glicosúria ou os restantes parâmetros do s. Fanconi

$$\text{FePi} = (\text{fósforo urin} \times \text{creat sérica}) / (\text{fósforo sérico} \times \text{creat urina}) \times 100$$

FePi >20% → “disfunção tubular”

Kidney Int 2018; 93(3):545-559
J Nephrol. 2015; 28(4): 477-484
J Infect Chemotherap 2016; 11:744-747
Kidney Int. 2001; 60(3):1182-96
Kidney Int. 2013; 83(1):121-128
Clin Exp Nephrol 2017; 21(5):926-93
Clinical Kidney Journal. 2015;8(4):420-425

Detecção precoce de tubulopatia: Proteinúria Tubular

A urina tipo II é sobretudo sensível para a detecção de albumina

A pesquisa de proteinúria tubular faz-se classicamente através da electroforese das proteínas da urina de 24 horas

Existem inúmeros biomarcadores de lesão tubular (NGAL, RBP, β 2m...), ainda não uniformemente validados nem de prática utilização clínica

Razão Albumina/Proteínas numa amostra de urina (**RAP**) - alternativa simples para detectar disfunção renal tubulointersticial

RAP <0.4 \rightarrow proteinúria predominantemente “tubular”

RAP ≥ 0.4 \rightarrow proteinúria predominantemente “glomerular”



e doença de órgão
–O desafio a longo prazo

**Patologia
Renal**

Hospital de Cascais

PROPOSTA DE UM ALGORITMO DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL NO DOENTE VIH

AVALIAÇÃO RENAL – sangue + amostra de urina



1. **Creatinina** – para determinação do DFGe
2. **Ionograma**
3. **Urina II**
4. **RPC mg/g**
5. **RAC mg/g**
6. **Fósforo** sérico e urinário se TDF/TAF

J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 61:302



*DFGe= débito de filtrado glomerular estimado -> **utilizar a equação CKD-EPI (ou MDRD)**
– habitualmente fornecida automaticamente pelo laboratório; caso contrário facilmente acessível em em apps ou na net*

RAC= razão albumina/creatinina; RPC= razão proteínas/creatinina

PERIODICIDADE (se parâmetros de avaliação renal não alterados):

Sem factores de risco para doença renal	anual
Sempre que se inicia ou altera ART	aos 0 e 1 mês depois
Com factores de risco para doença renal	semestral

Adaptado de Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL>, e de Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, in Kidney Int 2018; 93(3)545-559

Factores de risco para doença renal na pessoa com VIH:

- Carga viral VIH não controlada
- CD4 <200 cel/mm³
- Co-infecção com VHC ou VHB
- Terapêutica com TDF ou inibidores da protease com ritonavir
- Doença renal prévia
- Diabetes
- HTA
- IMC <18.5 kg/m²
- Utilização de AINEs, aminoglicosidos, anfotericina B, sulfadiazina, aciclovir ev, foscarnet

AVALIAR FACTORES DE RISCO PARA DOENÇA RENAL:

- Carga viral não controlada
- CD4 <200 cel/mm³
- VHC ou VHB
- TDF /IP+R
- Uso de outros nefrotóxicos
- Doença renal prévia
- Diabetes
- HTA
- IMC <18.5 kg/m²

AVALIAÇÃO RENAL BASAL – *tubo de bioquímica simples e amostra de urina*

- Creatinina e DFGe
- Ionograma
- Urina II
- RAC e RPC
- Se TFV: Fósforo sérico e urinário

ALTERADA

NORMAL

Algoritmo 2

Considerar referenciar à Nefrologia

Sem F. Risco

Avaliação renal anual

Com F. Risco

Avaliação de 6/6 meses

Alteração de ART

Avaliação aos 0 e 1 mês depois

