

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA**

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

Scheila Kohls Andrzejewski

**Impacto do Tratamento da Hepatite C
Crônica com Sofosbuvir na Função
Renal em Pacientes Coinfectados pelo
HIV Usando Tenofovir Disoproxil
Fumarato com ou sem Atazanavir.**

Porto Alegre

2023

Scheila Kohls Andrzejewski

**Impacto do Tratamento da Hepatite C
Crônica com Sofosbuvir na Função
Renal em Pacientes Coinfectados pelo
HIV Usando Tenofovir Disoproxil
Fumarato com ou sem Atazanavir.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Dimas Alexandre Kliemann

Porto Alegre

2023

Catálogo na Publicação

Kohls Andrzejewski, Scheila

Impacto do Tratamento da Hepatite C Crônica com Sofosbuvir na Função Renal em Pacientes Coinfectados pelo HIV Usando Tenofovir Disoproxil Fumarato com ou sem Atazanavir / Scheila Kohls Andrzejewski. -- 2023.

80 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Dimas Alexandre Kliemann.

1. Sofosbuvir. 2. Tenofovir. 3. Vírus da imunodeficiência humana. 4. Hepatite C. 5. Lesão renal.
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Cópia da ATA

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Gustavo, pelo apoio e paciência.

Às duas estrelas na minha vida, que ao passarem pelo mesmo cenário me estimularam a não desistir.

Ao meu orientador, Dr. Dimas, por me encorajar a conquistar o título de mestre e proporcionar todo suporte para que esse objetivo fosse alcançado.

Aos colegas do Hospital Conceição e do IPARGS que tornaram esse trabalho possível.

RESUMO

Introdução: Tanto a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) quanto pelo vírus da hepatite C (HCV) podem ser causa de doença renal crônica, seja em decorrência do efeito viral sobre o hospedeiro seja devido aos efeitos dos medicamentos utilizados no seu tratamento, os quais podem afetar a função renal. Este estudo avaliou a nefrotoxicidade em pacientes coinfetados por HIV/HCV em uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e sofosbuvir (SOF).

Objetivos: Avaliar a incidência de nefrotoxicidade com TDF e SOF na coinfeção HIV/HCV.

Métodos: Realizamos uma análise retrospectiva dos prontuários de um centro terciário no Brasil. Acompanhamos pacientes coinfetados por HIV/HCV com idade ≥ 18 anos por pelo menos 12 semanas após o término do tratamento para HCV. Dois grupos foram formados: um composto por pacientes expostos ao TDF (E-TDF) e outro pelos não expostos ao TDF (NE-TDF). O grupo E-TDF foi organizado de acordo com o tratamento do HCV: SOF+ daclatasvir (DCV); SOF+ ledipasvir (LDV); SOF+DCV+ ribavirina (RBV); SOF+RBV; e SOF+ velpatasvir (VEL); e subdivididos de acordo com o tratamento do HIV: pacientes expostos à combinação de TDF e atazanavir (ATV) ou não expostos a essas associações (N-TDF/ATV). O estágio de disfunção renal foi estabelecido pelo cálculo do índice de proteína/creatinina urinária (IPC) e taxa de filtração glomerular (TFG). O valor de IPC < 0.2 g/dl indicava função normal e IPC ≥ 0.2 g/dl determinava alterações tubulares. A classificação adotada para a TFG foi a estabelecida pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).

Resultados: A maioria dos pacientes recebeu SOF+DCV+RBV (71.2%). Os dados socioeconômicos, clínicos e virológicos evidenciaram prevalência de etnia branca (79.5%), genótipo 1 (59%), presença de cirrose (20.5%) e fibrose avançada (31.5%). A maioria dos pacientes apresentou IPC pré-tratamento normal (66%) e TFG pré-tratamento estágios 1 e 2 (67% e 27%, respectivamente). Apenas 5% (4 pacientes) possuíam TFG pré-tratamento estágio 3. O grupo SOF+DCV+RBV apresentou redução do IPC no pós-tratamento ($p > 0.0001$), e o grupo SOF+LDV apresentou diferença estatística entre o período pré-tratamento e pós-tratamento em relação a TFG ($p = 0.0108$). Não foi observada correlação significativa entre a variação do IPC e

o tempo de exposição ao TDF/ATV e ATV. No entanto, foi observada uma fraca correlação negativa na interpretação do IPC e o tempo de exposição ao TDF ($r = -0.3174$; $p=0.0193$; $n=54$).

Conclusão: Mesmo pacientes com função renal normal podem apresentar piora da função renal quando expostos à terapia antirretroviral. Nosso estudo detectou uma variação no IPC, com melhora do IPC ao longo do tempo na exposição ao TDF. No entanto, não foram encontrados achados estatisticamente significativos na análise correlacionada ao tempo de exposição ao TDF com ou sem a associação do ATV. Devido ao pequeno número de participantes e ao desenho retrospectivo, este estudo apresenta limitações que permitam conclusões definitivas, entretanto, não foram encontradas evidências de que o uso de SOF cause piora na função renal de pacientes com HIV em tratamento antirretroviral com TDF e/ou ATV. Ademais, os autores sugerem que a função renal deve ser monitorada de perto, especialmente durante o período inicial da terapia para o HCV.

Palavras-chave: Sofosbuvir; Tenofovir; Vírus da imunodeficiência humana; Hepatite C; Lesão renal.

ABSTRACT

Background: Both human immunodeficiency virus (HIV) infection and hepatitis C virus (HCV) infection can contribute to the development of chronic kidney disease, either due to viral effects on the host or the impacts of medications used in their treatment, which can affect renal function. This study evaluated nephrotoxicity in HIV/HCV coinfecting patients using tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and sofosbuvir (SOF).

Aim: To assess the incidence of nephrotoxicity with TDF and SOF in HIV/HCV coinfection.

Methods: We conducted a retrospective analysis of the medical records of a tertiary center in Brazil. We followed HIV/HCV coinfecting patients at age ≥ 18 years old for at least 12 weeks after the end of HCV treatment. Two groups were formed: one consisted of patients exposed to TDF (E-TDF) and one of those not exposed to TDF (NE-TDF). The E-TDF group was organized according to HCV treatment: SOF+daclatasvir (DCV); SOF+ledipasvir (LDV); SOF+DCV+ribavirin (RBV); SOF+RBV; and SOF+velpatasvir (VEL); and subdivided according to HIV treatment: patients exposed to the combination of TDF and atazanavir (ATV) or not exposed to those association (N-TDF/ATV). The renal dysfunction stage was established by calculating the urinary protein/creatinine index (PCI) and glomerular filtration rate (GFR). The PCI value < 0.2 g/dl indicated normal function, and a PCI ≥ 0.2 g/dl determined there were tubular alterations. The GFR classification followed the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria.

Results: The majority of patients received SOF+DCV+RBV (71.2%). Socioeconomic, clinical and virological data evidenced a prevalence of white ethnicity (79.5%), genotype 1 (59%), cirrhosis (20.5%), and advanced fibrosis (31.5%). Most patients had normal pre-treatment PCI (66%) and were in stages 1 and 2 for GFR (67% and 27%, respectively). Only 5% (4 patients) had pre-treatment GFR stage 3. The SOF+DCV+RBV group showed a reduction in PCI at post-treatment ($p > 0.0001$), and the SOF+LDV group had a statistical difference between the pre-treatment and post-treatment periods in GFR ($p = 0.0108$). No significant correlation was observed between the variation of PCI and the time of exposure to TDF/ATV and ATV. However, a weak

negative correlation was observed in the interpretation of PCI and the time of exposure to TDF ($r = -0.3174$; $p = 0.0193$; $n = 54$).

Conclusion: Even patients with normal renal function can experience deterioration in renal function when exposed to antiretroviral therapy. Our study identified PCI variation, with an improvement in PCI over time with the TDF exposure. However, no statistically significant findings were found in the analysis correlated to the time of TDF exposure with or without the association of ATV. Due to the small number of participants and retrospective design, this study presents limitations that preclude definitive conclusions. Nonetheless, no evidence was found that SOF use worsens renal function in HIV patients undergoing antiretroviral treatment with TDF and/or ATV. Furthermore, authors suggest close renal monitoring, particularly during the initial period of HCV therapy.

Keywords: Sofosbuvir; Tenofovir; Human Immunodeficiency Virus; Hepatitis C; Renal injury.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figure 1. Organization Chart displaying the selection and stratification of patients included in the study..... | 73 |
| Figure 2. Effect of hepatitis C treatments on renal function of HIV patients..... | 75 |
| Figure 3. Effect of hepatitis C treatments on renal function of HIV patients exposed and not exposed to antiretroviral regimens containing TDF and ATV..... | 76 |
| Figure 4. Effect of hepatitis C treatments on renal function variation in HIV patients exposed to antiretroviral regimens containing ATV, TDF, TDF/ATV according to the exposure time..... | 77 |

TABELAS

| | |
|--|----|
| Table 1. Baseline characteristics of HIV/HCV-infected patients according to treatment or not with TDF during the treatment of HCV..... | 74 |
| Table 2. Effects of hepatitis C treatment on renal function in HIV patients exposed to the use of TDF..... | 78 |

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV: vírus da imunodeficiência humana

PVHIV: pessoas vivendo com o HIV

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida

CV-HIV: carga viral do HIV

TARV: terapia antirretroviral

RNA: ácido ribonucleico

CD4: grupamento de diferenciação 4

gp: glicoproteína

CCR5: receptor quimiocina tipo 5

CXCR4: receptor quimiocina tipo 4

DNA: ácido desoxiribonucleico

LEDGF/p75: fator de crescimento derivado do epitélio da lente

ARV: antirretroviral (is)

GESF: glomeruloesclerose segmentar focal

HBV: vírus da hepatite B

HCV: vírus da hepatite C

IRA: injúria renal aguda

DRC: doença renal crônica

HIVAN: nefropatia associada ao HIV

TFG: taxa de filtração glomerular

GNM: glomerulonefrite membranosa

GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa

ITRN: inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa

FDA: Food and Drug Administration

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

ITRNN: inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

EFZ: efavirenz

ETR: etravirina

RPV: rilpivirina

DOR: doravirina

IP: inibidores de protease

RTV: ritonavir

ATV: atazanavir

CYP3A4: citocromo P450 3A4

CYP: citocromo P450

IPC: índice proteinúria/creatinúria

EACS: European AIDS Clinical Society

UGT1A1: uridina difosfato glucuronosiltransferase família 1 polipeptídio A1

OMS: Organização Mundial da Saúde

CHC: carcinoma hepatocelular

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

GT: genótipo

CV-HCV: carga viral do HCV

NCR: região não codificante

E1: proteína do envelope 1

E2: proteína do envelope 2

NS2: proteína não estrutural 2B

NS3: proteína não estrutural 3

NS4A: proteína não estrutural 4A

NS4B: proteína não estrutural 4B

NS5A: proteína não estrutural 5A

NS5B: proteína não estrutural 5B

DAA: antiviral (is) de ação direta

LDL: lipoproteínas de baixa

VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade

LDLR: receptor de baixa densidade

GAG: glicosaminoglicanos

SR-B1: receptor scavenger classe B tipo 1

CLDN-1: claudina-1

NPC1L1: Niemann-Pick C1 - tipo 1

EGFR: receptor de fator de crescimento epidermal

DC-SIGN: molécula de adesão intercelular específica de células dendríticas integrina 3-agarradora

L-SIGN: molécula de adesão intercelular específica de linfonodo/fígado integrina 3-agarradora

OCLN: ocludina

NK: células natural killer

IFN- γ : interferon-gamma

IFN: interferon

RBV: ribavirina

RVS: resposta virológica sustentada

VOX: voxilaprevir

SOF: sofosbuvir

LDV: ledipasvir

VEL: velpatasvir

G/P: glecaprevir+pibrentasvir

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

51 Cr-EDTA: radioisótopos como o etilenodiamino-tetra-acetato de cromo-51

99 Tc-DTPA: dietileno-triamina-pentaacetato marcado com tecnécio-99

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. REVISÃO DA LITERATURA..... | 14 |
| 1.1. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA..... | 14 |
| 1.1.1. Epidemiologia e transmissão do HIV..... | 14 |
| 1.1.2. Biologia e patogênese do HIV..... | 15 |
| 1.1.3. HIV e alterações renais..... | 18 |
| 1.1.4. Terapia antirretroviral..... | 19 |
| 1.1.4.1. Tenofovir disoproxil fumarato..... | 22 |
| 1.1.4.2. Atazanavir..... | 24 |
| 1.2. VÍRUS DA HEPATITE C..... | 25 |
| 1.2.1. Epidemiologia e transmissão do HCV..... | 25 |
| 1.2.2. Biologia e patogênese do HCV..... | 26 |
| 1.2.3. HCV e alterações renais..... | 29 |
| 1.2.4. Antivirais de ação direta..... | 30 |
| 1.2.4.1. Sofosbuvir..... | 34 |
| 1.3. MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL..... | 34 |
| 1.3.1. Taxa de filtração glomerular CKD-EPI..... | 35 |
| 1.3.2. Índice proteinúria/creatinúria..... | 37 |
| 2. JUSTIFICATIVA..... | 39 |
| 3. OBJETIVOS..... | 40 |
| 3.1. OBJETIVO GERAL..... | 40 |
| 3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS..... | 40 |
| 4. REFERÊNCIAS..... | 41 |
| 5. ARTIGO..... | 57 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 79 |

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

1.1.1. Epidemiologia e transmissão do HIV

O vírus da imunodeficiência humana (do inglês, HIV) continua a ser uma das principais ameaças à saúde global, com cerca de 39 milhões de pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) em todo o mundo em 2022, com aproximadamente 630.000 óbitos em decorrência de doenças relacionadas ao HIV(1). No Brasil, desde a década de 1980 até meados de 2022 já foram notificados pouco mais de 1 milhão casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, AIDS), a estimativa atual é que 920.000 pessoas vivem com HIV, com uma taxa de prevalência de 0,5% na população adulta(2). Já no estado do Rio Grande do Sul, foram notificados 3.059 casos de HIV em 2021, com uma taxa de incidência de 24,3 casos por 100 mil habitantes, acima da média nacional de 16,5(2).

A transmissão do HIV ocorre principalmente por contato sexual sem proteção, compartilhamento de agulhas e seringas entre pessoas que usam drogas injetáveis e transmissão vertical, ou seja, de mãe para filho durante a gravidez, parto ou amamentação(2). Em todo o Brasil, a transmissão sexual é a principal forma de contágio, sendo responsável por cerca de 83% dos casos em homens e 86,6% dos casos em mulher notificados entre 2007 e junho de 2022(2). Além disso, o risco de transmissão do HIV é maior em relação sexual desprotegida com uma pessoa infectada, especialmente se houver presença de outras infecções sexualmente transmissíveis(3). O uso consistente de preservativos durante a relação sexual é uma das medidas mais eficazes para prevenir a transmissão do HIV(4).

O HIV é transmitido principalmente através de fluidos corporais, sendo o sangue um dos principais meios de transmissão. A carga viral do HIV (CV-HIV) sanguínea, que se refere à quantidade de vírus presente no sangue de um indivíduo infectado, desempenha um papel crucial na capacidade de disseminação do HIV. Durante duas fases específicas da infecção pelo HIV, a CV-HIV sanguínea atinge níveis significativamente elevados, tornando esses períodos particularmente propensos à transmissão. A primeira fase crítica é a infecção aguda, quando uma pessoa é recentemente infectada pelo HIV. Nesse estágio, a CV-HIV sanguínea é

extremamente alta, mesmo antes do surgimento dos anticorpos específicos do HIV, tornando o indivíduo altamente propenso a transmissão do vírus. Durante esse período, conhecido como "janela imunológica", os testes tradicionais de anticorpos podem falhar em detectar a infecção, o que é especialmente preocupante para a prevenção da transmissão(5). A segunda fase é conhecida como "soroconversão", momento em que o sistema imunológico do indivíduo começa a produzir anticorpos detectáveis contra o HIV. Novamente, a CV-HIV sanguínea tende a atingir níveis elevados durante esse período, aumentando a probabilidade de transmissão(6).

O risco de transmissão do HIV está fortemente associado à CV-HIV sanguínea do indivíduo infectado, com evidências científicas indicando uma correlação direta entre a quantidade de vírus presente no sangue e o risco de disseminação do HIV para outras pessoas. Dessa forma, reduzir a CV-HIV sanguínea através da terapia antirretroviral (TARV) eficaz é fundamental para prevenir a transmissão do HIV, tanto em indivíduos recém-infectados quanto em pessoas que vivem com o HIV a longo prazo(7).

1.1.2. Biologia e patogênese do HIV

O HIV pode ser classificado de acordo com a sua composição genética, HIV-1 e HIV-2, logo os vírus são divididos em três grupos, grupo M (principal), grupo N e grupo O. Essa diversidade está correlacionada com os eventos distintos de transmissão entre espécies(8). A infecção com dois ou mais vírus geneticamente distintos pode acarretar vírus recombinantes, inclusive podem ser responsáveis por aproximadamente 20% das infecções em algumas regiões(9). Desta forma, a alta diversidade viral do HIV e a sua constante evolução representam um imenso desafio para o desenvolvimento de intervenção preventiva ou tratamento(10).

O HIV possui uma estrutura complexa composta por um envelope lipídico, que envolve o *core* viral e o ajuda a se ligar e entrar nas células hospedeiras, além do ácido ribonucleico (RNA) viral e várias enzimas necessárias para a replicação viral, incluindo a transcriptase reversa, integrase e protease(11,12).

Esse retrovírus possui um genoma RNA capaz de se replicar dentro das células do sistema imunológico humano, especialmente células de grupamento de diferenciação 4 (CD4). A compreensão de sua biologia e patogênese é fundamental para o

desenvolvimento de abordagens eficazes para o tratamento e prevenção da infecção pelo HIV(13).

Inicialmente, o HIV-1 adentra as células sem causar danos letais imediatos, mas o processo de entrada pode estimular algumas cascatas de sinalização intracelular, conseqüentemente pode facilitar a replicação viral(14,15). O vírus entra na célula do hospedeiro empregando uma ligação entre a glicoproteína (gp) viral gp120 e gp41 com receptores de superfície das células CD4 e com o co-receptor quimiocina tipo 5 (CCR5) ou receptor quimiocina tipo 4 (CXCR4)(12). Interações subsequentes com correceptores de quimiocinas desencadeiam mudanças conformacionais irreversíveis(16). Modelos de infecção aguda em macacos demonstraram que, após a inoculação intravaginal do vírus, as células de Langerhans, células dendríticas encontradas na mucosa vaginal, são os primeiros alvos do HIV. Essas células então se fundem com linfócitos, e a infecção direta de linfócitos também tem sido descrita. Células infectadas podem ser detectadas nos linfonodos em até 2 dias e no plasma após 5 dias da infecção(12,17).

Após essa primeira ligação, entre o vírus, os receptores de células CD4 e os co-receptor CCR5 ou CXCR4, ocorre a fusão do envelope viral com a membrana celular, permitindo a liberação do RNA viral e do complexo enzimático para o citoplasma da célula hospedeira. A enzima transcriptase reversa, uma das principais características dos retrovírus, converte o RNA viral em ácido desoxiribonucleico (DNA) proviral, que é então integrado ao DNA do hospedeiro pelas ações da integrase(12,16). Inclusive, esse evento pode gerar variantes virais, pois a transcriptase reversa é propensa a erros e não há correção da atividade enzimática(18). A proteína viral integrase auxilia a inserção do genoma viral em domínios genéricos e transcricionalmente ativos do DNA cromossômico do hospedeiro(19). Um fator de ligação à integrase, LEDGF/p75 (fator de crescimento derivado do epitélio da lente), facilita essa integração, conseqüentemente a célula é transformada irreversivelmente em um potencial produtor do vírus(20). Uma vez que as moléculas citoplasmáticas da célula produtora e os componentes de sua bicamada lipídica da superfície celular são incorporados na nova partícula viral, os vírions apresentam características das células nas quais foram produzidos(21). Uma vez integrado, o DNA proviral é transcrito e traduzido pela maquinaria celular do hospedeiro, resultando na síntese de novas proteínas virais. Essas proteínas virais são então montadas para formar novas partículas virais, que

são liberadas da célula hospedeira para infectar outras células CD4 próximas(12). Em resumo, a integração do DNA viral resulta na inserção de uma cópia linear do genoma viral no genoma da célula hospedeira, permitindo que o vírus se replique juntamente com a replicação celular. Esse processo de integração é, em geral, estável e persiste ao longo da vida da célula infectada e suas células descendentes, garantindo a presença do material genético viral ao longo da vida do organismo hospedeiro(12). Esse ciclo replicativo contínuo do HIV é uma característica central da patogênese do vírus e leva à morte dessas células, resultando na destruição progressiva dos linfócitos T CD4 e no enfraquecimento do sistema imunológico do hospedeiro(11,13). Consequentemente, a infecção pelo HIV leva à imunossupressão, tornando o indivíduo suscetível a infecções oportunistas e ao desenvolvimento de doenças relacionadas à AIDS(13). Além disso, a infecção pelo HIV pode causar inflamação crônica e danos aos tecidos em diferentes partes do corpo, o que pode levar a doenças cardiovasculares, renais, ósseas, hepáticas, neurológicas e câncer(22).

O HIV também é capaz de estabelecer um reservatório latente em células do sistema imunológico(22). Esses reservatórios são uma das principais barreiras para a cura da infecção pelo HIV, pois os medicamentos antirretrovirais (ARV) atuais não são capazes de eliminar completamente o vírus dessas células latentes. A resposta imune do hospedeiro é ativada em resposta à infecção pelo HIV, com a produção de anticorpos e células T específicas para o vírus. O HIV é altamente mutável devido à sua alta taxa de replicação e erros na replicação do RNA viral. Essa alta taxa de mutação faz com que o HIV seja capaz de evoluir rapidamente para escapar da resposta imune do hospedeiro e resistir aos ARV(12). Como resultado, mesmo com a TARV eficaz, o HIV ainda pode persistir no organismo do indivíduo infectado(11). Em outras palavras, a disseminação mundial do HIV-1 indica a eficiência do vírus em neutralizar a imunidade inata, adaptada e intrínseca(23). No contexto da infecção pelo HIV ser considerada uma condição crônica, a adesão adequada à TARV é essencial para alcançar a supressão viral duradoura e melhorar a qualidade de vida das PVHIV(13).

1.1.3. HIV e alterações renais

É bem estabelecido na literatura que a doença renal se destaca como um fator de complicação do HIV, com os primeiros relatos de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) com lesão túbulo-intersticial oriundos dos anos de 1980(24,25). Embora seja difícil determinar com exatidão a prevalência da doença renal em pessoas que vivem com HIV, estudos indicam que ela pode chegar a 61,9%(26). A nefrotoxicidade dos ARV e medicamentos utilizados para tratar doenças oportunistas é uma das principais causas de problemas renais em pacientes com infecção pelo HIV(27) e será discutida em detalhes adiante. Distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares, além de infecções pelo vírus da hepatite B (do inglês, HBV) e pelo vírus da hepatite C (do inglês, HCV) também estão associados ao aumento do risco de desenvolver danos renais(27–29).

A injúria renal aguda (IRA) comumente diagnosticada em ambiente hospitalar, atinge aproximadamente 18% das PVHIV na internação, chegando a 66% em pacientes críticos(30), aumentando ainda mais as taxas de mortalidade bem como o risco de desenvolvimento de doença renal crônica. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo Da Infecção Pelo HIV Em Adultos as principais causas de IRA são: sepse, nefrotoxicidade, estados de hipovolemia e o uso de meios de contraste em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos(30).

No contexto de doença renal crônica (DRC) em PVHIV são considerados fatores de risco raça negra, presença de proteinúria na análise do sedimento urinário, história familiar de nefropatia, alta CV-HIV, baixa contagem de CD4, diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, idade avançada, tabagismo e obesidade(30).

A nefropatia associada ao HIV (do inglês, HIVAN) se tornou uma das principais causas de doença renal terminal em PVHIV(31). A sua patogênese é complexa e multifatorial, envolvendo a ação direta do vírus, o estado de inflamação crônica do hospedeiro, as respostas imunomediadas à infecção pelo HIV, e as infecções oportunistas(27). Ela é caracterizada por lesão tubulointersticial e glomerular, bem como por vasculopatia renal(32). A biópsia renal é o método diagnóstico de escolha, sendo caracterizada por GESF(28). A proteinúria é o achado mais comum, e a síndrome nefrótica pode se desenvolver em casos graves(26), no entanto apesar de apresentarem proteinúria grave e hipoalbuminemia, a maioria das PVHIV não apresenta hipertensão ou edema significativo, característico na síndrome nefrótica(30). As principais manifestações

clínicas incluem proteinúria, cilindros hialinos, hematúria, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) caracterizado pela elevação moderada de creatinina sérica em rins de tamanho preservado na ecografia(27,30), embora possa haver aumento do tamanho renal e imagem hiperecogênica no ultrassom(30). O tratamento do HIVAN depende do tipo e gravidade da doença renal. O controle da CV-HIV com a TARV combinada é importante na prevenção da progressão da nefropatia(31). Além disso, o tratamento pode incluir medicamentos para reduzir a proteinúria(32), controle da hipertensão arterial sistêmica e do diabetes mellitus, quando presentes.

Há também outras causas de doença renal nessa população incluindo a microangiopatia trombótica e diferentes formas de glomerulopatias causada por complexos imunes relacionados ao HIV(28,29). Dentre eles os padrões de lesões histológicas são: glomerulonefrite membranosa (GNM) e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)(28,30), nefropatia por IgA, glomerulonefrite similar ao lúpus e glomerulonefrite pós-infecciosa(30). A literatura ainda descreve a nefrite intersticial por HIV, que é menos comum, e caracterizada por inflamação e fibrose no tecido intersticial renal(28,32).

1.1.4. Terapia antirretroviral

O tratamento do HIV é baseado na TARV, que consiste em combinar diferentes classes de medicamentos para inibir a replicação viral em diferentes pontos do ciclo de vida do vírus. Atualmente, a TARV é recomendada para todos os pacientes infectados pelo HIV, independentemente do estágio da doença(30). O objetivo do tratamento é suprimir a replicação viral a níveis indetectáveis, melhorar a função imunológica geral, prevenir a progressão da doença e o desenvolvimento de complicações relacionadas ao HIV, ou seja, reduzir a morbimortalidade, além de reduzir a transmissibilidade(33). O esquema terapêutico deve ser individualizado para cada paciente, considerando fatores como a presença de comorbidades, interações medicamentosas e adesão ao tratamento(30).

A combinação de diferentes agentes direcionados a diferentes etapas dentro do ciclo de vida do HIV fornece efeito antiviral sinérgico ou aditivo, aumentando assim a eficiência em suprimir a replicação viral. Sabe-se que as combinações de diferentes ARV podem ser prescritas para pacientes. Apesar da eficácia desses esquemas,

alguns pacientes ainda podem apresentar falha no tratamento devido à resistência aos medicamentos.

Os inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN) são análogos estruturais dos nucleotídeos e funcionam como falsos substratos da transcriptase reversa do HIV(34). O análogo nucleosídeo é incorporado na cadeia de DNA viral em crescimento, resultando na terminação da cadeia e na inibição da replicação viral(34). Os medicamentos dessa classe, conforme ordem de aprovação para uso pela Food and Drug Administration (FDA), incluem a zidovudina em 1987, didanosina em 1991, zalcitabina em 1992, estavudina em 1994, lamivudina em 1995, abacavir em 1998, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) em 2001, emtricitabina em 2003 e o tenofovir alafenamida em 2015(35), esse último tem uma melhor farmacocinética, permitindo doses menores e menor toxicidade renal e óssea em comparação com o TDF(36).

Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN) agem por meio da inibição da transcriptase reversa viral, bloqueando a síntese de DNA viral a partir do RNA viral. Se ligam a uma região alósterica da transcriptase reversa e mudam sua conformação, inibindo sua atividade(37). O primeiro ITRNN aprovado pela FDA foi o nevirapina, em 1996(38) e a delavirdina (1997) ainda considerado da primeira geração. A segunda geração foi desenvolvida para melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais dos medicamentos da primeira geração, nessa geração estão inclusos o efavirenz (EFZ), lançado no mercado em 1998; a etravirina (ETR), incorporada em 2008; a rilpivirina (RPV), adicionada a linha de tratamento em 2011; e a doravirina (DOR), apresentada ao mercado em 2018(35). O EFZ é amplamente utilizado como parte de regimes de TARV inicial e tem mostrado uma alta eficácia na supressão viral a longo prazo(39). A ETR, no Brasil, tem seu uso aprovado somente em pacientes que já falharam em regimes de TARV prévios ou que desenvolveram resistência a outras classes de ARV(40), enquanto RPV e DOR ainda não estão disponíveis para uso no país.

Os inibidores de protease (IP) são uma classe de medicamentos utilizados no tratamento do HIV que agem inibindo a protease viral, uma enzima essencial para a replicação do vírus. O mecanismo de ação dos IP envolve a ligação irreversível à protease viral, inibindo assim a clivagem das proteínas virais precursoras em proteínas maduras e funcionais necessárias para a replicação viral(41). A estrutura dos IP é projetada para se ligar especificamente à protease do HIV, bloqueando sua

atividade e impedindo a produção de novas partículas virais. Os primeiros IP aprovados para uso foram o saquinavir em 1995 e o ritonavir (RTV) em 1996, seguidos de indinavir em 1996, nelfinavir em 1997, amprenavir em 1999, fosamprenavir e atazanavir (ATV) em 2003, lopinavir e tipranavir em 2005 e darunavir em 2006(35).

Os inibidores de fusão são uma classe de medicamentos antirretrovirais que agem bloqueando a entrada do HIV nas células do hospedeiro. O HIV precisa se ligar a um receptor específico na superfície da célula CD4, conhecido como receptor CCR5 ou CXCR4, para entrar na célula. O mecanismo de ação desses medicamentos é inibir a fusão do envelope viral com a membrana celular, que é um processo crucial para a entrada do HIV nas células hospedeiras(42). A enfuvirtida é o único inibidor de fusão disponível no mercado, ele foi aprovado para uso em 2003(35). A droga, administrada por injeção subcutânea, se liga ao domínio de ligação a gp41 no envelope do HIV(42) e é utilizado em combinação com outros ARV em pacientes com infecção por HIV que não respondem a outras terapias.

Os antagonistas de CCR5 são uma classe de medicamentos que atuam inibindo a entrada do HIV-1 nas células CD4. O CCR5 é um receptor presente na superfície dessas células que, quando ativado pelo HIV-1, permite a entrada do vírus no interior da célula, possibilitando a sua replicação. O maraviroque foi aprovado para uso em 2007(35) e é o único medicamento da classe liberado para esse fim até o momento. Essa droga é um antagonista seletivo do receptor em questão, ela se liga ao receptor e impede a entrada do HIV-1 na célula, seu uso deve ser exclusivo em pessoas portadoras desse receptor(43). Atualmente, no Brasil, essa classe é reservada para resgate de tratamento de pessoas que não respondem mais ao tratamento convencional.

Os inibidores da integrase são uma classe de ARV que agem inibindo a atividade da integrase do HIV-1, uma enzima responsável por inserir o DNA viral recém-sintetizado no genoma do hospedeiro, ou seja, os medicamentos dessa classe atuam impedindo a integração do material genético viral no DNA das células humanas infectadas(44), ocasionando redução da CV-HIV, diminuindo a progressão da doença e prevenindo a transmissão viral. O raltegravir foi o primeiro da classe a ser aprovado pela FDA em 2007(45), seguido pelo elvitegravir em 2012(46) e o dolutegravir em 2013(47). Em 2018 foi aprovado o bictegravir. Já o cabotegravir foi aprovado pelo FDA em 2021, em

associação com o RPV (da classe ITRNN) para ser administrado por injeção intramuscular a cada 8 semanas em pacientes com HIV-1(48).

Os inibidores de ligação ou Attachment Inhibitors, do inglês, são uma classe relativamente nova, que têm como alvo a gp120 da superfície do HIV, impedindo a ligação do vírus às células hospedeiras(49). O fostemsavir é o único medicamento dessa classe e foi aprovado para uso em 2020, para tratamento de pacientes com HIV-1 multirresistente(35,49). Ele é um pro fármaco metabolizado no organismo em temsavir, que se liga à gp120 do HIV-1 e inibe a ligação do vírus aos co-receptores CCR5 ou CXCR4 nas células CD4(49).

Os inibidores de pós-ligação, que também é considerada uma classe relativamente nova, agem inibindo a interação entre a proteína viral e o receptor celular CD4(50). Esses medicamentos se ligam a uma cavidade no domínio de ligação ao CD4 da proteína viral, conhecida como "bolso de ligação", bloqueando a entrada do vírus nas células CD4(50). O ibalizumab, aprovado em março de 2018(35,50) é um anticorpo monoclonal humano e único dessa categoria apto para uso até o momento, ainda não disponível no Brasil.

Por fim, o cobicistat é uma droga considerada como da classe de potencializadores farmacocinéticos. Esses compostos aumentam a concentração plasmática de outros fármacos por inibirem enzimas que os metabolizam. O cobicistat atua como inibidor da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), presente no fígado e no intestino, aumentando as concentrações plasmáticas de outros ARV que são metabolizados por esta enzima, sua utilização permite reduzir a dose diária dos outros ARV, tornando o tratamento mais simples e tolerável pelos pacientes(51). O cobicistat foi desenvolvido com o objetivo de apresentar menos efeitos colaterais, mantendo a eficácia do RTV, outro booster da classe IP(51).

1.1.4.1. Tenofovir disoproxil fumarato

Esse medicamento da classe ITRN, é comumente utilizado como parte do tratamento da infecção por HIV e HBV, bem como, é utilizado como profilaxia para indivíduos com alto risco de contrair o HIV(37,52). Com relação a farmacodinâmica, essa medicação sofre hidrólise, resultando em seu metabólito ativo, posteriormente através da fosforilação intracelular ele é incorporado no DNA do HIV provocando a terminação

da cadeia e conseqüentemente inibindo a ação enzimática da transcriptase reversa ou ainda competindo com o substrato natural do vírus(37). Cabe destacar que o TDF não é um substrato nem um indutor das enzimas do citocromo P450 (CYP), mas pode interferir nas concentrações do ATV, sendo que o RTV e o ATV, por sua vez, aumentam a exposição ao TDF(37). Já com relação a farmacocinética a principal via de eliminação do TDF é a excreção inalterada através dos rins, ocorrendo principalmente por filtração glomerular, embora também haja secreção ativa do fármaco nos túbulos renais(37,53). O medicamento pode ser administrado como terapia uma vez ao dia, independentemente da alimentação(37).

Gallant et al. constatou em uma coorte de 658 PVHIV que houve uma maior diminuição na função renal dos que usaram TDF em comparação com os que usaram outros ITRN(54). Outro estudo observou um risco de perda de função renal de 63% nos expostos ao TDF, sendo que a perda de função renal foi atribuída logo nos primeiros dois anos de exposição a droga(55). O uso desse medicamento foi associado a um novo aparecimento ou agravamento da disfunção renal, principalmente como consequência de tubulopatia renal proximal, também conhecida como síndrome de Fanconi, que pode se manifestar como aumento da creatinina sérica, glicosúria, proteinúria ou hipofosfatemia(53). Adicionalmente, o uso de TDF em combinação com IP combinados com booster foi associado a maiores declínios na função renal em comparação com TDF em associação com ITRNN(56–58). O monitoramento da função renal é recomendado para PVHIV em uso de TDF, através de creatinina sérica para cálculo da TFG, urina tipo I para avaliação de glicosúria em não-diabéticos e proteinúria, fósforo sérico e índice proteinúria/creatinúria (IPC) em amostra isolada, sendo esse último considerado um marcador mais adequado para avaliar disfunção tubular do que a urina tipo I(37,59). Apesar de não necessitar ajuste em pessoas com disfunção hepática, a dose do TDF deve ser ajustada em pessoas com insuficiência renal(37). A European AIDS Clinical Society (EACS) recomenda a substituição do TDF quando houver registro de proteinúria ou glicosúria tubular, redução progressiva de função renal sem outra causa, hipofosfatemia de origem renal sem outra causa e osteopenia ou osteoporose na presença de perda de fosforo urinário(59).

O seu uso pode acarretar também na redução da densidade mineral óssea e ao aumento dos biomarcadores associados ao metabolismo ósseo, o que pode levar ao aumento do risco de fratura(37,60).

Apesar dos possíveis efeitos colaterais, em razão da sua potência e posologia, o TDF é um dos medicamentos mais utilizados nas terapias antirretrovirais, compondo o “*backbone*” para o tratamento de HIV no Brasil.

1.1.4.2. Atazanavir

Esse medicamento da classe IP, é comumente utilizado como parte do tratamento da infecção por HIV tanto em paciente em início de tratamento como em paciente multiexperimentados(37). Com relação a farmacodinâmica, essa medicação bloqueia seletivamente o processamento de poliproteínas Gag e Gag-Pol virais em células infectadas pelo HIV-1, essas poliproteínas são responsáveis pela formação da transcriptase reversa e integrase, evitando a replicação viral por essa via(33,37). Já com relação a farmacocinética a metabolização ocorre pela CYP3A4, logo o potencial para interações medicamentosas significativas é alto(33,37). Além disso, o ATV é um inibidor moderado da uridina difosfato glucuronosiltransferase família 1 polipeptídio A1 (do inglês, UGT1A1), o que pode aumentar a curva de concentração e tempo de agentes que são metabolizados por esta enzima, por exemplo, certos inibidores da integrase(33,37,61,62). Adicionalmente, o medicamento deve ser administrado preferencialmente com alimentação para aumentar a biodisponibilidade da droga(37), e pelo fato de necessitar de baixo pH gástrico para absorção, o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons e antiácido e antagonistas H2 são contraindicados(30).

Em 2013 o grupo de pesquisadores para o D.A.D. Study publicou um estudo que avaliou uma coorte de 22.603 PVHIV onde foi observado que pessoas que usaram ATV tinham maior risco de desenvolver distúrbios renais, incluindo uma diminuição na TFG e aumento nos níveis de creatinina sérica(59). Inúmeros estudos demonstraram a relação do ATV com a nefrite intersticial aguda em pacientes HIV, essa inflamação dos tecidos renais que pode levar a insuficiência renal foi caracterizada pela coexistência de depósitos cristalinos, dos quais 60% incluíam metabólitos de ATV(63–66). Ademais o uso concomitante de TDF parece contribuir para a insurgência da

doença renal relacionada com o ATV/RTV(66). O monitoramento da função renal é recomendado para PVHIV em uso de ATV, através de creatinina sérica para cálculo da TFG, urina tipo I para avaliação de cristalúria, análise de metabólitos de cálculos e proteinúria tubular ou hematúria(59). Apesar de não necessitar ajuste em pessoas com disfunção renal, A EACS não recomenda o uso de ATV/RTV em pessoas em hemodiálise e recomenda a substituição do ATV quando houver confirmação de nefrolitíase e redução progressiva de função renal sem outra causa(59). No entanto, em PVHIV com cirrose hepática classificada em Child B a mesma sociedade recomenda que o uso de ATV seja sem o booster de RTV e não recomenda o medicamento em indivíduos com cirrose hepática classificada em Child C, visto a farmacodinâmica do medicamento(59).

Outros efeitos colaterais associados ao medicamento incluem o aumento de bilirrubina indireta, náusea, vômitos, rash, colelitíase e nefrolitíase(37,67,68). A literatura descreve a classe IP como potencializadora para anormalidades metabólicas, porém quando comparado com os demais medicamentos da classe, o ATV tem uma incidência menor no aumento sérico de colesterol e triglicerídeos(37).

1.2. VÍRUS DA HEPATITE C

1.2.1. Epidemiologia e transmissão do HCV

A hepatite C crônica é uma doença que afeta globalmente 58 milhões de pessoas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)(69), com uma prevalência altamente variável dependendo da região(69–71). O HCV é uma das principais causas de doença hepática crônica associada à cirrose em estágio terminal e carcinoma hepatocelular (CHC). A OMS estima que de 15 a 30% dos pacientes cronicamente infectados desenvolverão cirrose em 20 anos(69) e esses terão um risco de 1-4% ao ano de progredir para CHC(72). Em 2019, foi estimado que 290.000 pessoas com HCV vieram a óbito em decorrência de cirrose ou CHC relacionados a infecção(69). No Brasil, de 2000 a 2022 foram identificados 432.781 casos confirmados de HCV, sendo 77,3% de hepatite C crônica, conforme dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no ano de 2022(73). Já no estado do Rio Grande do Sul, foram notificados 2.390 casos de infecção pelo HCV em 2022, com uma taxa de incidência de 20,8 casos por 100 mil habitantes, acima da média nacional de 5,2,

sendo Porto Alegre a capital com a maior taxa de detecção de infecção pelo HCV com 47,2 casos a cada 100 mil habitantes. Além disso, não foi reportado diferença entre os sexos e a maior taxa de detecção da infecção se encontra nas pessoas com 50 anos ou mais(73).

Com relação a filogenética viral, o genótipo (GT) 1 tem predominância global e corresponde a quase 50% das infecções, o GT2 tem uma distribuição diversa no mundo, o GT3 é o segundo mais prevalente no mundo, com predomínio na Ásia, o GT4 é mais prevalente no nordeste da África e Oriente Médio, o GT5 na África do Sul, o GT6 no sudeste asiático e GT7, o mais recente, com 4 casos isolados no Congo(74).

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral através do contato com sangue contaminado (agulhas, seringas, objetos de uso de drogas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos, odontológicos, manicure, tatuador), sexo sem proteção e interfamiliaridade(75), embora a transmissão vertical e sexual seja menos comum, essa última é frequentemente relaciona a prática sexuais que levam à exposição sanguínea(69). A epidemia de drogas injetáveis resultou no elevado número de infecções de HCV desde o século passado, sendo que a sua transmissão viral é um processo dinâmico e mutável(76). Vale ressaltar que as diferenças nas taxas de transmissão resultaram tanto em prevalência distinta de HCV quanto na distribuição dos genótipos em todo o mundo(77). Os modos de transmissão afetam a variabilidade genética intra-hospedeiro(78). Em grupos populacionais de alto risco, taxas de transmissão mais altas ocorrem os casos agudos, levando à disseminação de mais variantes infecciosas. No entanto, os padrões de transmissão do HCV podem mudar ao longo do tempo, que por sua vez, afeta a transmissibilidade do HCV(79,80).

1.2.2. Biologia e patogênese do HCV

A infecção aguda pelo HCV é geralmente assintomática, e somente 15-30% terão sintomas clássicos de hepatite, além de 15-45% das infecções aguda terem clareamento viral espontâneo dentro de 6 meses. Os aproximadamente 70% remanescentes irão progredir para infecção crônica(69,74). A infecção crônica pelo HCV pode levar a inflamação hepática, esteatose, fibrose hepática com progressão para cirrose e risco de CHC. A progressão rápida da patologia tem sido reportada em

alguns grupos de risco a saber: maiores de 40 anos de idade, coinfeção com HIV ou HBV, infecção em transplantados, diabéticos, obesos e etilistas(74). Mesmo após anos de pesquisa, ainda não há consenso sobre quais são os mecanismos responsáveis pela persistência da infecção pelo HCV e alguns especialistas sugerem que fatores relacionados ao vírus, como por exemplo, carga viral do HCV (CV-HCV) e GT, poderiam influenciar a história natural da infecção pelo HCV(81). O GT3 está associado a uma forma mais agressiva da doença, aumento do risco de desenvolvimento de resistência à insulina, esteatose hepática, fibrose hepática, cirrose e CHC, além de resposta terapêutica menos efetiva (82). A identificação e caracterização dos tipos e subtipos do HCV fornecem insights sobre os diferentes desfechos da infecção e sua resposta à terapia.

O HCV é um vírus de RNA de fita simples do gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae* que possui 7 GT (1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7) que diferem entre si pela sua posição de bases de nucleotídeos. O genoma viral é composto por três regiões principais: a região não codificante (do inglês, NCR) 5'; um quadro de leitura aberto que codifica proteínas estruturais e não estruturais; e a 3'-NCR. As proteínas estruturais que incluem a proteína do núcleo e as proteínas do envelope 1 (E1) e 2 (E2), responsáveis pela formação das partículas virais. Por outro lado, as proteínas não estruturais que desempenham funções importantes na replicação e montagem do vírus, incluem o canal de íon p7, a proteína não estrutural 2B (NS2), a proteína não estrutural 3 (NS3), a proteína não estrutural 4A (NS4A), a proteína não estrutural 4B (NS4B), a proteína não estrutural 5A (NS5A) e proteína não estrutural 5B (NS5B)(74,83–85). É de conhecimento na literatura que E1 e E2 são altamente glicosiladas e são cruciais na entrada celular(86), sendo que E2 contém três regiões hiper variáveis, que auxiliam na sua adaptação, pois nessas regiões ocorre inúmeras mudanças ocasionadas pela pelo sistema imunológico do hospedeiro(87). O p7 é um polipeptídeo que serve como uma sequência de sinal para a translocação de NS2 para o lúmen do retículo endoplasmático liso para a clivagem, sendo também essencial para a montagem de partículas e liberação de vírions infecciosos(88). A NS2 é uma proteína transmembrana necessária para a replicação viral, enquanto NS3 é a protease do HCV e nucleosídeo trifosfato/helicase(89,90). Já a proteína NS4A que funciona como um cofator para a protease NS3 e NS4B é caracterizada por ser hidrofóbica e atua no recrutamento de outras proteínas virais(91,92). Por fim, a NS5A é uma fosfoproteína

hidrofílica necessária para a replicação viral, enquanto a NS5B é uma polimerase de RNA dependente de RNA do HCV, que não possui os mecanismos de correção dos erros, conseqüentemente resulta em um processo de replicação altamente propenso a erros(83,93). Entender a estrutura viral foi crucial para o desenvolvimento dos antivirais de ação direta (do inglês, DAA) considerados um divisor de águas no tratamento da infecção pelo HCV. Similar ao HIV, o HCV possui alta atividade replicativa, isso adicionalmente a falta de uma função de correção de erros NS5B viral, fazem com que esse vírus tenha uma alta variabilidade genética(83).

O HCV circula no corpo humano ligado a lipoproteínas de baixa (LDL) ou de muito baixa densidade (VLDL), as principais células-alvo são os hepatócitos, mas a infecção também pode ocorrer em células B e células dendrítica, podendo explicar a ação viral fora do fígado. A entrada do vírus na célula ocorre através da ligação com os receptores de superfície celular, dentre eles o receptor de baixa densidade (LDLR), glicosaminoglicanos (GAG), receptor scavenger classe B tipo 1 (SR-B1), proteína tetraspanina CD81, claudina-1 (CLDN-1), Niemann-Pick C1 - tipo 1 (NPC1L1), receptor de fator de crescimento epidermal (EGFR), molécula de adesão intercelular específica de células dendríticas integrina 3-agarradora (DC-SIGN), molécula de adesão intercelular específica de linfonodo/fígado integrina 3-agarradora (L-SIGN) e ocludina (OCLN)(74,83). A internalização depende da endocitose mediada por clatrina, seguida da acidificação alterando as proteínas do envelope levando a fusão endossomal. Após ser liberado no citoplasma o RNA trabalha como mensageiro no processo de tradução viral, sofrendo clivagem. Na sequência um complexo de replicase, formado pelas proteínas não estruturais, reconhece a 3'-NCR trabalhando na síntese do RNA sendo liberado por via secretória vesicular(74,83).

A resposta imune inata se inicia logo após a infecção do vírus e dentre seu complexo processo se destaca a ativação das células natural killer (NK), abundantes no fígado, que através da produção de interferon-gamma (IFN- γ) e outras citocinas, preparam as respostas imunes celulares. A tratamento realizado com IFN possuía efeito imunomodulador, mas com os DAA ocorre uma redução veloz da ativação das células NK, normalizando as funções citotóxicas, reduzindo a inflamação hepática logo após o tratamento(74,94).

A coinfeção do HCV afeta cerca de 30% da população de pacientes infectados pelo HIV(95). Embora a patogenia da coinfeção com HIV ainda demande elucidação, a

literatura descreve um papel importante na fisiopatologia do HCV visto que é considerado um fator de risco para a progressão para cronicidade e evolução para cirrose e doença hepática em estágio final, além de estar associada a maiores níveis de CV-HCV na infecção crônica(74,96,97). No entanto, há escassez de estudos que abordem detalhadamente as implicações renais dessa dupla infecção, apesar de ser conhecido que ela é um fator de risco para doença renal. Em uma revisão sistemática e metanálise, Wyatt e colaboradores encontraram um aumento de risco para DRC de 50%, para proteinúria de 15% e para IRA de 64% em coinfectados HIV/HCV(98). Tanto o HIV quanto o HCV estão relacionados à patogênese de algumas doenças glomerulares(98,99), o que somado a presença de distúrbios metabólicos já citados, a inflamação sistêmica causada por ambas as infecções e o potencial nefrotóxico das respectivas terapias pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de DRC.

1.2.3. HCV e alterações renais

A hepatite C representa uma causa relevante de morbidade e mortalidade em escala global. Embora o fígado seja o órgão primariamente afetado, estudos têm evidenciado que essa infecção também pode ocasionar alterações significativas nos rins. Aproximadamente 40% dos infectados pelo HCV irão desenvolver manifestações extra-hepáticas(100), entre elas: crioglobulinemia mista ou vasculite por crioglobulinemia, glomerulonefrites, poliarterite nodosa, síndrome de Sjögren, porfíria cutânea tarda, linfoma Não Hodgking difuso de células B e linfoma folicular, úlceras corneanas de Mooren, líquen plano, fibrose pulmonar idiopática, tireoidite de Hashimoto e metabólicas como diabetes mellitus, resistência insulina e aterosclerose(74,101). Dentro do acometimento renal associado ao HCV, biópsias renais nessa população encontraram diversos padrões histopatológicos, incluindo a GNMP com características de crioglobulinemia mista, microangiopatia trombótica, GNM e vasculite de pequenos à médios vasos(102), GESF, glomerulonefrite fibrilar, glomerulopatia imunotactoide, nefropatia por IgA e nefrite intersticial(100,101).

Em uma revisão sobre o assunto, publicado em 2020, Khan e colaboradores encontraram que o HCV aumentou até 51% o risco de proteinúria e até 43% a incidência de DRC. A coinfecção com HIV também aumenta o risco de DRC, e em

pessoas com glomerulonefrite primária e diabetes mellitus a infecção pelo HCV aumenta o risco de evolução para DRC(101).

Atualmente, acredita-se que a GNMP associada à crioglobulinemia seja a forma mais comum de glomerulopatia relacionada ao HCV, cujas alterações laboratoriais frequentes incluem a presença de hipocomplementemia, fator reumatoide e crioglobulinemia. O quadro pode ser assintomático ou cursar com os sintomas clássicos como hematúria microscópica, proteinúria, síndrome nefrítica ou nefrótica, além de IRA(100,101,103). Estudos demonstram que o HCV desponta como a maior causa de crioglobulinemia mista, tendo CV-HCV e anticorpos para HCV detectados em mais de 80% dos indivíduos estudados(101,104). Em 1993 Johnson e colaboradores já aventavam a possibilidade de a patogênese estar associada a deposição de complexos imunes circulantes e mecanismos imunomediados(105). Até os dias de hoje o mecanismo da patogênese da lesão renal associada ao HCV não é completamente conhecido e o mais aceito na literatura é que ocorre dano renal imunomediado ocasionado pelo depósito de crioglobulinas e outros complexos imunes que levam a necrose fibrinóide dos vasos glomerulares, inflamação endotelial e ativação do complemento, além do efeito citotóxico direto do HCV no tecido renal, resultando em declínio do funcionamento renal através da apoptose(100,101,106).

Similar ao HIV, o tratamento nesses casos também inclui o tratamento antiviral do HCV; agentes antiproteinúricos, como inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina; imunossupressores como rituximab com ou sem plasmaferese quando indicado; e tratamento para controle de patologias crônicas que sabidamente provocam dano renal, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, quando presentes(101,102).

1.2.4. Antivirais de ação direta

Atualmente o tratamento do HCV, em adultos, é realizado com DAA, os quais demonstram excelentes resultados com significativa segurança e eficácia. A terapia com DAA visa vários pontos do ciclo de replicação do vírus, uma vez que agem ligando-se diretamente aos componentes do complexo de replicase ou iniciando a terminação da cadeia de RNA. A rápida resposta virológica observada com as combinações dessa terapia permitiu progressivamente diminuir o tempo de

tratamento. Ainda assim, seria benéfico encurtar a duração do tratamento, pois reduz os efeitos adversos e otimiza a adesão ao tratamento, bem como reduz o custo para pacientes e para a sociedade. De um modo geral os DAA são capazes de proporcionar a cura do HCV em mais de 95% dos infectados. O objetivo do tratamento além da erradicação do HCV tem o propósito reduzir a morbimortalidade associada, diminuindo a incidência de cirrose e suas complicações, CHC e melhorando o desfecho das manifestações extra-hepáticas(107).

O plano terapêutico é influenciado por uma variedade de elementos, tais como o GT viral do paciente, o estágio de avanço da doença hepática, a existência de condições médicas simultâneas, como por exemplo a DCR estágio 4 ou 5, e o histórico prévio de tratamentos para o HCV. Os esquemas de tratamento geralmente são constituídos por uma combinação de dois ou mais DAA, os quais são administrados diariamente por um período que varia entre 8 e 24 semanas(107). Existe, na atualidade, um consenso sobre a preferência de uso dos esquemas pangenotípicos, ou seja, que são eficazes no tratamento do HCV de todos os GT. Essa é uma forma de reduzir tanto os custos quanto a janela de tempo entre o diagnóstico e o tratamento, visto que exclui a necessidade do exame de genotipagem.

Os inibidores de protease NS3/4A são uma classe de medicamentos que atuam impedindo a formação do complexo protease NS3/4A que é responsável pela clivagem proteolítica entre as proteínas não estruturais do HCV em locais específicos, sendo esse processo fundamental para a replicação do HCV(108). O boceprevir e o telaprevir específicos para o GT1 e em combinação com IFN e ribavirina (RBV), foram os primeiros DAA a serem aprovados pelo FDA para uso em 2011, com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em torno de 70%(108–110), sendo posteriormente retirados do mercado em substituição ao simeprevir em 2013, aprovado para uso nos GT1 e GT4 e que também foi retirado do mercado(108,111,112), assim como o paritaprevir aprovado em 2014 em dose fixa combinada para o tratamento do GT1 (Viekira Park®)(108,113), que teve o uso abolido devido ao surgimento de medicamentos pangenotípicos com maior eficácia e segurança. Atualmente os medicamentos dessa classe são usados em combinação com outros DAA visando aumentar a eficácia do tratamento e reduzir o risco de resistência viral. No ano de 2016, foi aprovado o grazoprevir em dose fixa combinada (Zepatier®) para os GT1 e GT4, tendo segurança e eficácia comprovada para uso em

DCR estágio 4 e 5, coinfectados com HIV e cirrose compensada(108,114,115). Em 2017, houve um divisor de águas nessa classe de medicamento, com a aprovação do primeiro medicamento pangenotípico da categoria, o voxilaprevir (VOX) em dose fixa combinada (Vosevi®), com eficácia comprovada em pacientes com falha prévia a DAA(108,116), seguido pelo glecaprevir em dose fixa combinada (Mavyret®), também em 2017, pangenotípico, com segurança e eficácia comprovada para cirróticos compensados, coinfectados com HIV, doença renal avançada e pacientes com falha prévia a DAA com a possibilidade de ser usado por 8 semanas a depender das condições preexistentes do paciente(108,117–119).

Os inibidores de polimerase NS5B constituem outra classe de DAA, cujos medicamentos atuam inibindo a atividade da enzima polimerase NS5B do vírus do HCV, responsável pela replicação do material genético viral. Essa enzima desempenha um papel fundamental na síntese da cadeia complementar do RNA viral, utilizando um molde de RNA já existente. Ao inibir a ação da polimerase NS5B, esses medicamentos bloqueiam a replicação do HCV, resultando na redução da carga viral no organismo do paciente(108). O Sofosbuvir (SOF) é um inibidor de polimerase NS5B nucleosídeo, que atua como análogo do nucleotídeo e se incorporam diretamente à cadeia de RNA viral durante o processo de replicação, impedindo sua continuidade(108,120,121). Ele foi um marco inovador no tratamento do HCV por ser o primeiro totalmente oral, livre de esquemas com INF, aprimorando a tolerabilidade e a capacidade de evitar o desenvolvimento de resistência viral, em outras palavras, esse medicamento melhorou a eficácia do tratamento, reduziu a toxicidade e aumentou as taxas de cura. Foi aprovado pelo FDA para uso no ano de 2013 para os GT1-4 e hoje está presente no mercado em dose fixa combinada em três produtos: Harvoni®, Epclusa® e Vosevi®(108,120,121). O dasabuvir, por sua vez, é um inibidor de polimerase NS5B não nucleosídeo que interage com o sítio ativo da polimerase NS5B, inibindo sua atividade de replicação viral, ele foi aprovado para uso em 2014 em dose fixa combinada (Viekira Park®) e já retirado do mercado devido ao surgimento de medicamentos pangenotípicos, com maior eficácia e segurança (108,113).

A terceira classe desses medicamentos são os inibidores de NS5A, que atuam inibindo a proteína NS5A do HCV, a qual é uma proteína multifuncional envolvida em várias etapas do ciclo de replicação viral, incluindo a montagem de novas partículas

virais e a regulação de respostas do sistema imunológico do hospedeiro. O ledipasvir (LDV) foi o primeiro da classe a ser aprovado para uso em 2014, inicialmente para o GT1 e posteriormente para os GT4-6 em dose fixa combinada com SOF (Harvoni®)(108,122,123). Na sequência houve a aprovação do ombitasvir em dose fixa combinada (Viekira Park®) em 2014(108,113), e já retirado do mercado conforme mencionado anteriormente; seguido do daclatasvir para os GT1 e GT3 em 2015(108,124) cujo uso foi suspenso posteriormente devido ao custo e ausência de coformulação, uma vez que precisava ser usado com SOF com ou sem RBV, dificultando a posologia. O elbasvir foi aprovado em dose fixa combinada (Zepatier®) em 2016(108,114,115) conforme descrito no parágrafo sobre inibidores de protease NS3/4A. No entanto, o destaque ocorreu nos anos de 2016 e 2017 com o lançamento dos dois medicamentos pangenotípicos da classe. O velpatasvir (VEL) foi aprovado em dose fixa combinada em duas formulações: o Epclusa® lançado em 2016 combinado com SOF e cujo grande diferencial é de sua segurança no tratamento de indivíduos com cirrose descompensada e o Vosevi® aprovado para uso em 2017 em combinação com SOF e VOX, compondo uma das principais opções para tratamento de infectados com falha prévia aos DAA apesar de ser contraindicado em pessoas com cirrose descompensada devido a presença de inibidor de protease em sua coformulação(108,116,125,126). E por fim, o pibrentasvir aprovado em dose fixa combinada (Mavyret®) em 2017, descrito previamente no parágrafo sobre inibidores de protease NS3/4A(108,117–119).

Ao longo da última década, os protocolos e diretrizes de tratamento para a hepatite C no Brasil passaram por mudanças significativas, impulsionadas não apenas pela descoberta de novos medicamentos mais eficazes, toleráveis e com menor toxicidade, mas também devido à disponibilização integral do tratamento pela rede pública de saúde. Essas mudanças têm impacto significativo nos orçamentos destinados à saúde, visto que o fornecimento abrangente dos tratamentos implica em custos substanciais. Atualmente, em 2023, apenas as associações de medicamentos SOF+VEL e glecaprevir+pibrentasvir (G/P) estão disponíveis para uso no tratamento da infecção pelo HCV.

1.2.4.1. Sofosbuvir

O SOF é um inibidor da polimerase NS5B do HCV, com rápida absorção, conversão hepática de primeira passagem e meia-vida longa, permitindo a administração em dose única diária, além de poder ser ingerido com ou sem alimentos. Embora não seja um substrato dos transportadores renais, cerca de 80% do medicamento é eliminado pelos rins(127).

Inicialmente, a prescrição de SOF era contraindicada para pacientes com DRC estágios 4-5, em razão do seu método de eliminação ser majoritariamente renal. Além disso, várias recomendações indicavam a necessidade de monitorar a função renal durante o tratamento com SOF, especialmente quando associado a outros medicamentos também eliminados pelo túbulo renal, devido à possibilidade de toxicidade tubular proximal. Os motivos mencionados, aliados ao fato de que os primeiros estudos não abrangeram pacientes com doença renal crônica em estágios 4-5, suscitaram preocupações sobre possíveis alterações na função renal em pacientes infectados pelo HCV que recebem tratamento com DAA(128).

Atualmente, existe uma recomendação de monitoramento renal para os indivíduos que realizarem o tratamento do HCV com SOF+LDV ou SOF+VEL concomitante com o TDF devido ao aumento da concentração do último fármaco(59). No entanto, desde 2019, o FDA liberou o uso de regimes de tratamento contendo SOF para todos os estágios da DRC(129). Estudos de revisão sistemática e metanálise têm demonstrado que os esquemas terapêuticos com SOF são eficazes e seguros em pacientes com DRC avançada, inclusive em pessoas em hemodiálise e transplantados renais, sem diferenças estatisticamente significativas nas taxas RVS(129,130).

1.3. MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL

A DRC é uma condição progressiva e de longa duração que afeta a função dos rins, resultando na perda gradual da capacidade desses órgãos em filtrar resíduos e substâncias nocivas do sangue, além de regular o equilíbrio de água e eletrólitos no organismo, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, representando um importante problema de saúde pública, tendo seu diagnóstico realizado quando essas anormalidades estão presentes há mais de 3 meses(131–133). Para análise laboratorial de dano renal são pesquisados:

albuminúria ou proteinúria, análise de sedimento urinário, eletrólitos e creatinina sérica para o cálculo da TFG(134,135).

A classificação atual da DRC é baseada no estadiamento proposto pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), que leva em consideração a TFG e a presença de lesão renal estrutural ou funcional, além da duração da doença. O sistema de classificação da KDIGO divide a DRC em cinco estágios: O estágio 1 é caracterizado por lesão renal com TFG maior que 90 ml/min/1.73m²; estágio 2 quando a TFG está entre 60 e 89 ml/min/1.73m²; estágio 3a quando a TFG está entre 45 e 59 ml/min/1.73m²; estágio 3b quando a TFG está entre 30 e 44 ml/min/1.73m²; estágio 4 quando a TFG é de 15 a 29 ml/min/1.73m² e, por fim, estágio 5 quando a TFG é inferior a 15 ml/min/1.73m² também conhecido como doença renal em estágio final, exigindo tratamento de substituição renal, como diálise ou transplante renal(134). Além disso, a classificação também considera a presença de albuminúria, uma vez que a presença de proteínas na urina é um importante marcador de dano renal e risco de progressão da doença. A albuminúria pode ser classificada em 3 estágios: A1 quando é inferior a 30 mg/g de creatinina; A2 quando está entre 30 e 300 mg/g de creatinina e A3 quando é superior a 300 mg/g de creatinina(134).

A Diretriz de Prática Clínica KDIGO 2022 para Prevenção, Diagnóstico, Avaliação e Tratamento da Hepatite C na Doença Renal Crônica recomenda a triagem de todos os pacientes para infecção por HCV no momento da avaliação inicial de DRC, no início da hemodiálise no centro ou na transferência entre unidades, na mudança de modalidades e na avaliação para transplante renal. Isso porque a prevalência de infecção por HCV pode ser maior em pacientes com DRC que ainda não estão em diálise do que na população em geral, além disso a infecção pelo HCV aumenta o risco de progressão da DRC(131).

Adicionalmente, a EACS preconiza o rastreio de proteinúria, hematúria e cristalúria, além da estimativa de TFG, em pacientes com infecção pelo HIV(59).

1.3.1. Taxa de filtração glomerular CKD-EPI

A TFG é um importante índice que avalia a capacidade dos glomérulos renais em filtrar substâncias presentes no plasma sanguíneo. Para determinar a TFG, podem ser empregados marcadores endógenos ou exógenos. Dentre os marcadores

exógenos destacam-se a insulina, radioisótopos como o etilenodiamino-tetra-acetato de cromo-51 (51 Cr-EDTA) e o dietileno-triamina-pentaacetato marcado com tecnécio-99 (99 Tc-DTPA), bem como o agente de contraste não radioativo iohexol. No entanto, o uso desses marcadores exógenos é considerado inconveniente na prática clínica devido à necessidade de procedimentos especiais e dificuldades na sua realização(135). Na rotina clínica, é comum a utilização de marcadores endógenos para estimar a TFG, sendo a creatinina o mais amplamente empregado. O cálculo da TFG com base na creatinina sérica é uma abordagem mais prática e acessível, visto que a creatinina é produzida endogenamente e seu nível no sangue pode ser facilmente medido através de exames laboratoriais(135).

Na literatura científica, diversas fórmulas matemáticas são empregadas para calcular a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), sendo as mais comuns a fórmula de Cockcroft-Gault, a equação de MDRD (do inglês, Modification of Diet in Renal Disease) e a fórmula CKD-EPI (do inglês, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

A fórmula de Cockcroft-Gault é amplamente utilizada, especialmente em pacientes com peso corporal fora da média, uma vez que leva em consideração a creatinina sérica, o peso corporal e a idade do indivíduo. Contudo, esta fórmula tende a superestimar a TFG em pacientes com função renal normal e subestimá-la em idosos e pacientes com baixo peso(136).

Por sua vez, a equação MDRD é uma fórmula que incorpora as concentrações séricas de creatinina, idade, raça e sexo para estimar a TFG. Ela demonstrou ser mais precisa que a fórmula de Cockcroft-Gault em pacientes com função renal normal ou ligeiramente comprometida. Entretanto, a equação MDRD pode subestimar a TFG em indivíduos com função renal preservada e possui limitações em pacientes cuja taxa de filtração glomerular está acima de 60 mL/min/1.73m²(137).

A fórmula CKD-EPI, uma versão modificada da MDRD, aborda algumas dessas limitações, proporcionando uma estimativa mais precisa da TFG. Ela utiliza as mesmas variáveis da equação MDRD, porém com diferentes coeficientes, o que confere uma maior acurácia em uma faixa mais ampla de TFG. Estudos comparativos demonstraram que a fórmula CKD-EPI é mais precisa e apresenta menos viés em relação à MDRD(138). Tanto a EACS quanto a KDIGO recomendam o uso da fórmula CKD-EPI para a avaliação da TFG em pessoas com HIV e HCV, respectivamente(59,131).

Em um estudo realizado por Goicoechea et al., foi avaliada a TFG de 146 pessoas com HIV. Eles constataram que aqueles que receberam tratamento com TDF+IP tiveram uma maior queda da TFG em comparação com os que receberam tratamento com TDF+ITRNN(56). Além disso, uma coorte longitudinal observou 432 pessoas com HIV em tratamento por 2 anos, verificando um declínio maior da função renal em pacientes que utilizaram esquemas contendo TDF+IP em relação aos que utilizaram esquemas contendo TDF+ITRNN(139). Esses dados evidenciam a importância do monitoramento da função renal em pessoas com HIV em tratamento com regimes contendo TDF+IP.

1.3.2. Índice proteinúria/creatinúria

A análise laboratorial da albuminúria ou proteinúria refere-se à detecção de níveis anormais de albumina ou proteína na urina, sendo um importante indicador de nefropatia incipiente em indivíduos com DRC. A presença de albuminúria ou proteinúria, após descartar infecção do trato urinário, sugere disfunção glomerular e, quando persistente por três meses ou mais, pode ser um indicativo de DRC(135).

A relação entre a função renal e a proteinúria é estreita, e a gravidade da proteinúria, associada à presença de hipertensão arterial sistêmica e à TFG no momento do diagnóstico, está relacionada ao declínio da função renal(140). Proteínas filtradas pelos capilares glomerulares podem causar dano direto às estruturas túbulo-intersticiais, ativando genes responsáveis por moléculas vasoativas e pró-inflamatórias, acelerando, assim, a deterioração da função renal(140).

A proteinúria é um fator de risco significativo para a progressão acelerada do declínio da TFG, independente da presença de diabetes mellitus(141). Coresh et al. encontraram um risco de progressão para doença renal terminal conforme o aumento gradativo do grau de albuminúria(142). Além disso, a redução da proteinúria durante o tratamento está associada a um melhor prognóstico renal(32,101).

O IPC também conhecido como razão ou relação proteína/creatinina na urina, é um importante marcador de dano renal e tem sido amplamente estudada como um indicador de doença renal em diversas condições clínicas. O IPC é calculado dividindo-se o nível de proteína na urina pelo nível de creatinina na urina, geralmente expressos em miligramas por grama (mg/g) ou em miligramas por milimol (mg/mmol).

Os valores referência pela KDIGO para IPC são de: menor que 15, 15-50, maior que 50 mg/mmol, correspondendo a classificação de A1, A2 e A3 para albuminúria, respectivamente(59). A KIDGO recomenda o rastreio de TFG e proteinúria antes e após o tratamento com DAA nos infectados com o HCV(131). Já a EACS, aconselha o rastreio de tubulopatias renais associadas a drogas nefrotóxicas, como o TDF, com a análise de IPC. E pondera que apesar do índice albuminúria/creatinúria detectar glomerulopatias e poder ser usado para triagem de doença renal em pessoas infectadas pelo HIV e com diabetes mellitus, ele não é adequado para o rastreio de proteinúria tubular associado a drogas nefrotóxicas(59).

2. JUSTIFICATIVA

A coinfeção HIV/HCV representa um relevante desafio de saúde pública em escala global, especialmente em países como o Brasil. A hepatite C crônica acarreta significativa morbidade e mortalidade entre os pacientes coinfectados, intensificando a complexidade das condições de saúde desses indivíduos.

O tratamento da hepatite C crônica tem vivenciado avanços notáveis, principalmente com o surgimento dos DAA. Dentre esses fármacos, o SOF é notório por sua eficácia, altas taxas de cura e menor duração terapêutica em comparação com as abordagens anteriores. Todavia, ainda há uma preocupação relevante relacionada ao tratamento com SOF e o seu impacto na função renal, no que diz respeito aos pacientes coinfectados pelo HIV, especialmente os que fazem uso de TARV contendo TDF e ATV.

O TDF é amplamente empregado no tratamento do HIV e demonstrou ser seguro e eficaz, mas é associado a potenciais efeitos adversos renais, incluindo lesão tubular renal e declínio na TFG. Por sua vez, o ATV, é uma IP ainda muito utilizado em nosso país, e pode desencadear efeitos adversos renais. Diante disso, é essencial investigar o impacto conjunto do SOF com o TDF e ATV na função renal desses pacientes, especialmente avaliando a correlação dos achados com o tempo de uso de esquemas contendo esses ARV.

Adicionalmente, a relevância desta pesquisa é ampliada por ter sido realizada no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, onde a coinfeção HIV/HCV assume posição de destaque como questão de saúde pública. O entendimento dos potenciais efeitos na função renal causados pela combinação dessas terapias é de importância para aprimorar as diretrizes de manejo nessa população específica.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O Objetivo primário dessa pesquisa é avaliar a incidência de nefrotoxicidade por TDF com ou sem sua associação ao ATV em pessoas que realizaram seu tratamento para HCV com esquemas contendo SOF.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários deste estudo incluem a análise da correlação entre as alterações renais identificadas e os diferentes esquemas de DAA utilizados, as alterações renais encontradas com o uso do TDF e sua associação, ou não, com o uso de ATV. Adicionalmente, um dos objetivos é avaliar se o tempo de uso do TDF ou da associação TDF/ATV impacta na piora da função renal após o tratamento para HCV com SOF.

4. REFERÊNCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics - 2023 fact sheet [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. Ministério da Saúde (BRASIL), Secretaria de Vigilância em Saúde. Epidemiological Report - HIV/AIDS 2022. Brasília; 2022 Dec.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Transmission [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
4. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/hiv-aids>
5. Pilcher CD, Tien HC, Eron Jr, JJ, Vernazza PL, Leu S, Stewart PW, et al. Brief but Efficient: Acute HIV Infection and the Sexual Transmission of HIV. *J Infect Dis.* 2004 May 15;189(10):1785–92.
6. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005 May;191(9):1403–9.
7. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):171.
8. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, et al. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1. *Science* (1979). 2006 Jul 28;313(5786):523–6.
9. Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH. Human Immunodeficiency Virus Superinfection and Recombination: Current State of Knowledge and Potential Clinical Consequences. *Clinical Infectious Diseases.* 2002 Apr 15;34(8):1108–14.

10. Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001 Sep 1;58(1):19–42.
11. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. McGraw-Hill Professional; 2008. 1137–1204 p.
12. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier - OHCE; 2019. 2202–2212 p.
13. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*. 2013 Nov;382(9903):1525–33.
14. Balabanian K, Harriague J, Décricion C, Lagane B, Shorte S, Baleux F, et al. CXCR4-Tropic HIV-1 Envelope Glycoprotein Functions as a Viral Chemokine in Unstimulated Primary CD4+ T Lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 2004 Dec 15;173(12):7150–60.
15. Cicala C, Arthos J, Selig SM, Dennis G, Hosack DA, Van Ryk D, et al. HIV envelope induces a cascade of cell signals in non-proliferating target cells that favor virus replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Jul 9;99(14):9380–5.
16. Eckert DM, Kim PS. Mechanisms of Viral Membrane Fusion and Its Inhibition. *Annu Rev Biochem*. 2001 Jun;70(1):777–810.
17. Kahn JO, Walker BD. Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jul 2;339(1):33–9.
18. Singh AK, Das K. Insights into HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Inhibition and Drug Resistance from Thirty Years of Structural Studies. *Viruses*. 2022 May 11;14(5):1027.
19. Schröder ARW, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 Integration in the Human Genome Favors Active Genes and Local Hotspots. *Cell*. 2002 Aug;110(4):521–9.

20. Turlure F. A tripartite DNA-binding element, comprised of the nuclear localization signal and two AT-hook motifs, mediates the association of LEDGF/p75 with chromatin in vivo. *Nucleic Acids Res.* 2006 Mar 6;34(5):1653–65.
21. Cantin R, Méthot S, Tremblay MJ. Plunder and Stowaways: Incorporation of Cellular Proteins by Enveloped Viruses. *J Virol.* 2005 Jun;79(11):6577–87.
22. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity.* 2013 Oct;39(4):633–45.
23. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *The Lancet.* 1996 Jul;348(9019):31–5.
24. PARDO V. Glomerular Lesions in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med.* 1984 Oct 1;101(4):429.
25. Rao TKS, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated Focal and Segmental Glomerulosclerosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1984 Mar 15;310(11):669–73.
26. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012 Jun 1;27(6):2349–55.
27. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier - OHCE; 2019. 1670–1671 p.
28. Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy--Induced Nephropathy. *Clinical Infectious Diseases.* 2006 May 15;42(10):1488–95.
29. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, Batal I, Markowitz GS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):1006–16.
30. Ministério da Saúde (BRASIL), Secretaria de Vigilância em Saúde. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde; 2018. 1–412 p.

31. Wyatt CM, Klotman PE. Antiretroviral therapy and the kidney: balancing benefit and risk in patients with HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Mar 27;5(2):275–87.
32. Atta MG, Lucas GM, Fine DM. HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Jun 10;6(3):365–71.
33. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Sep;28(3):371–402.
34. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw Hill / Medical; 2017. 1659–1694 p.
35. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approval of HIV Medicines [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
36. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet.* 2015 Jun;385(9987):2606–15.
37. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier - OHCE; 2019. 1739–1756 p.
38. Clercq E De. The design of drugs for HIV and HCV. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Dec;6(12):1001–18.
39. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2023 [cited 2023 Mar 9]. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
40. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High Rate of Virologic Suppression with Raltegravir plus Etravirine and

- Darunavir/Ritonavir among Treatment-Experienced Patients Infected with Multidrug-Resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Nov;49(9):1441–9.
41. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, Davis LJ, Heimbach JC, Dixon RA, et al. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988 Jul;85(13):4686–90.
 42. Lu L, Tong P, Yu X, Pan C, Zou P, Chen YH, et al. HIV-1 variants with a single-point mutation in the gp41 pocket region exhibiting different susceptibility to HIV fusion inhibitors with pocket- or membrane-binding domain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2012 Dec;1818(12):2950–7.
 43. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, et al. Maraviroc (UK-427,857), a Potent, Orally Bioavailable, and Selective Small-Molecule Inhibitor of Chemokine Receptor CCR5 with Broad-Spectrum Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Nov;49(11):4721–32.
 44. Blanco JL, Varghese V, Rhee SY, Gatell JM, Shafer RW. HIV-1 Integrase Inhibitor Resistance and Its Clinical Implications. *J Infect Dis*. 2011 May 1;203(9):1204–14.
 45. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, et al. Antiretroviral Activity, Pharmacokinetics, and Tolerability of MK-0518, a Novel Inhibitor of HIV-1 Integrase, Dosed As Monotherapy for 10 Days in Treatment-Naive HIV-1-Infected Individuals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006 Dec 15;43(5):509–15.
 46. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012 Jun;379(9835):2429–38.
 47. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection:

- 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9868):735–43.
48. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 19;382(12):1124–35.
 49. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1232–43.
 50. Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, DeJesus E, Larson JA, Weinheimer SP, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Multiple Doses of Ibalizumab (formerly TNX-355), an Anti-CD4 Monoclonal Antibody, in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):450–7.
 51. Shah BM, Schafer JJ, Priano J, Squires KE. Cobicistat: A New Boost for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2013 Oct;33(10):1107–16.
 52. Plosker GL. Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Review of its Use in HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs*. 2013 Mar 27;73(3):279–91.
 53. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011 May;57(5):773–80.
 54. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in Renal Function Associated with Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment, Compared with Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Apr 15;40(8):1194–8.
 55. Laprise C, Baril JG, 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*. 2013 Feb 15;56(4):567–75.

56. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater Tenofovir-Associated Renal Function Decline with Protease Inhibitor–Based versus Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor–Based Therapy. *J Infect Dis.* 2008 Jan;197(1):102–8.
57. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Déti E, et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004–2012. *PLoS One.* 2013 Jun 12;8(6):e66223.
58. Kalayjian RC, Lau B, Mechekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS.* 2012 Sep 24;26(15):1907–15.
59. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, et al. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med.* 2022 Sep 25;23(8):849–58.
60. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. Bone Mineral Density Effects of Randomized Regimen and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials.* 2013 Oct 22;14(5):224–34.
61. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy.* 2004 Dec;24(12):1732–47.
62. Zhang D, Chando TJ, Everett DW, Patten CJ, Dehal SS, Humphreys WG. IN VITRO INHIBITION OF UDP GLUCURONOSYLTRANSFERASES BY ATAZANAVIR AND OTHER HIV PROTEASE INHIBITORS AND THE RELATIONSHIP OF THIS PROPERTY TO IN VIVO BILIRUBIN GLUCURONIDATION. *Drug Metabolism and Disposition.* 2005 Nov;33(11):1729–39.
63. Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *American Journal of Kidney Diseases.* 2004 Nov;44(5):e81–4.

64. Izzedine H, M'rad M Ben, Bardier A, Daudon M, Salmon D. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS*. 2007 Nov;21(17):2357–8.
65. Varghese V, Rodriguez R, Self S, Velez JCQ. Atazanavir Crystal–Induced Chronic Granulomatous Interstitial Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2020 Jul;5(7):1106–10.
66. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J*. 2015 Apr 1;8(2):137–42.
67. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 May 1;69(5):1385–9.
68. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*. 2011 Aug 24;25(13):1671–3.
69. World Health Organization (WHO). 2023. [cited 2023 Jul 26]. Hepatitis C - 2023 fact sheet. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
70. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2436.
71. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009 Jan;29:74–81.
72. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2001 Jul 5;345(1):41–52.
73. Ministério da Saúde (BRASIL), Secretaria de Vigilância em Saúde. Epidemiological Report – Viral Hepatitis 2023. Brasília; 2023 Jul.
74. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier - OHCE; 2019. 2240–2054 p.

75. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Update on Hepatitis C Epidemiology: Unaware and Untreated Infected Population Could Be the Key to Elimination. *SN Compr Clin Med*. 2020 Dec 18;2(12):2808–15.
76. Armstrong GL. Commentary: Modelling the epidemiology of hepatitis C and its complications. *Int J Epidemiol*. 2003 Oct;32(5):725–6.
77. Cruz-Rivera M, Forbi JC, Yamasaki LHT, Vazquez-Chacon CA, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, et al. Molecular epidemiology of viral diseases in the era of next generation sequencing. *Journal of Clinical Virology*. 2013 Aug;57(4):378–80.
78. Escobar-Gutiérrez A, Vazquez-Pichardo M, Cruz-Rivera M, Rivera-Osorio P, Carpio-Pedroza JC, Ruíz-Pacheco JA, et al. Identification of Hepatitis C Virus Transmission Using a Next-Generation Sequencing Approach. *J Clin Microbiol*. 2012 Apr;50(4):1461–3.
79. Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, Alter MJ. Incidence and Transmission Patterns of Acute Hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 14;171(3):242.
80. Khudyakov Y. Molecular surveillance of hepatitis C. *Antivir Ther*. 2012;17(7 Pt B):1465–70.
81. Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001 Feb;34(1):69–82.
82. Ripoli M, Paziienza V. Impact of HCV genetic differences on pathobiology of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep 10;9(9):747–59.
83. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun 8;5(6):453–63.
84. Taylor DR, Shi ST, Lai MMC. Hepatitis C virus and interferon resistance. *Microbes Infect*. 2000 Nov;2(14):1743–56.
85. Khaliq S, Jahan S, Pervaiz A. Sequence variability of HCV Core region: Important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production. *Infection, Genetics and Evolution*. 2011 Apr;11(3):543–56.

86. Drummer HE, Maerz A, Pountourios P. Cell surface expression of functional hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins. *FEBS Lett.* 2003 Jul 10;546(2–3):385–90.
87. Troesch M, Meunier I, Lapierre P, Lapointe N, Alvarez F, Boucher M, et al. Study of a novel hypervariable region in hepatitis C virus (HCV) E2 envelope glycoprotein. *Virology.* 2006 Sep;352(2):357–67.
88. Steinmann E, Pietschmann T. Hepatitis C Virus P7—A Viroporin Crucial for Virus Assembly and an Emerging Target for Antiviral Therapy. *Viruses.* 2010 Sep 27;2(9):2078–95.
89. Stapleford KA, Lindenbach BD. Hepatitis C Virus NS2 Coordinates Virus Particle Assembly through Physical Interactions with the E1-E2 Glycoprotein and NS3-NS4A Enzyme Complexes. *J Virol.* 2011 Feb 15;85(4):1706–17.
90. Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkühler C, et al. Multiple Enzymatic Activities Associated with Recombinant NS3 Protein of Hepatitis C Virus. *J Virol.* 1998 Aug;72(8):6758–69.
91. Morikawa K, Lange CM, Gouttenoire J, Meylan E, Brass V, Penin F, et al. Nonstructural protein 3-4A: the Swiss army knife of hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* 2011 May;18(5):305–15.
92. Gouttenoire J, Penin F, Moradpour D. Hepatitis C virus nonstructural protein 4B: a journey into unexplored territory. *Rev Med Virol.* 2010 Mar;20(2):117–29.
93. Macdonald A, Crowder K, Street A, McCormick C, Harris M. The hepatitis C virus NS5A protein binds to members of the Src family of tyrosine kinases and regulates kinase activity. *Journal of General Virology.* 2004 Mar 1;85(3):721–9.
94. Serti E, Chepa-Lotrea X, Kim YJ, Keane M, Fryzek N, Liang TJ, et al. Successful Interferon-Free Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection Normalizes Natural Killer Cell Function. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):190-200.e2.
95. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol.* 2006 Jan;44:S6–9.

96. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, et al. Impact of HIV on Host-Virus Interactions during Early Hepatitis C Virus Infection. *J Infect Dis.* 2008 Jun;197(11):1558–66.
97. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008 Oct 1;22(15):1979–91.
98. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2008 Sep 12;22(14):1799–807.
99. Izzedine H, Sene D, Cacoub P, Jansen H, Camous L, Brocheriou I, et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS.* 2009 Jun 19;23(10):1219–26.
100. Ozkok A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7544.
101. Khan MU, Mahmoud MI, Butt AA. Hepatitis c virus and chronic kidney disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul 2;14(7):579–90.
102. Chahal J, Sood H, Bharti A. Hepatitis C associated membranoproliferative glomerulonephritis treated with directly acting antivirals for hepatitis C. *International Journal of Advances in Medicine.* 2022 Sep 23;9(10):1057.
103. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C Virus Infection, Mixed Cryoglobulinemia, and Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2013 Apr;61(4):623–37.
104. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994 Nov;46(5):1255–63.
105. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine.* 1993 Feb 18;328(7):465–70.
106. Barsoum RS, William EA, Khalil SS. Hepatitis C and kidney disease: A narrative review. *J Adv Res.* 2017 Mar;8(2):113–30.

107. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb 10;71(2):686–721.
108. Parikh PK, Parikh NH, B M, Ranch KM, Boddu SHS, R JB, et al. Developments in small molecule antiviral drugs against hepatitis B and C viruses: FDA approved therapies and new drugs in clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*. 2023 Aug;16(8):105013.
109. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 31;364(13):1195–206.
110. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jun 23;364(25):2405–16.
111. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Dec 1;59(11):1579–87.
112. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1047–55.
113. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):359-365.e1.
114. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015 Aug;2(8):e319–27.

115. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet*. 2015 Oct;386(10003):1537–45.
116. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun;376(22):2134–46.
117. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):354–69.
118. Vazquez ME, Rockstroh J, Lacombe K, Orkin C, Luetkemeyer A, Wyles D, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018 Aug;73:372.
119. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *New England Journal of Medicine*. 2017 Oct 12;377(15):1448–55.
120. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2015 Mar;385(9973):1098–106.
121. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V., Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *New England Journal of Medicine*. 2013 May 16;368(20):1867–77.
122. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 15;370(20):1889–98.

123. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 20;373(8):705–13.
124. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 20;373(8):714–25.
125. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2599–607.
126. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2618–28.
127. Smolders EJ, Jansen AME, ter Horst PGJ, Rockstroh J, Back DJ, Burger DM. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Oct 21;58(10):1237–63.
128. Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M, Sautereau D, Rousseau A, Marquet P, et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. *World J Hepatol*. 2016;8(32):1343.
129. Sise ME, McQuaid T, Martin P. Sofosbuvir-based hepatitis C therapies in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022 Nov 23;37(12):2327–34.
130. Shehadeh F, Kalligeros M, Byrd K, Shemin D, Mylonakis E, Martin P, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir in the treatment of hep C among patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Aug 31;10(1):14332.
131. Jadoul M, Awan AA, Berenguer MC, Bruchfeld A, Fabrizi F, Goldberg DS, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Dec;102(6):S129–205.

132. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9888):260–72.
133. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
134. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Jan;3(1).
135. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. StatPearls Publishing. 2022 [cited 2023 Jul 29]. Renal Function Tests. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
136. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
137. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461.
138. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604.
139. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009 Sep 24;23(15):1971–5.
140. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int*. 1998 May;53(5):1209–16.
141. Minutolo R, Gabbai FB, Provenzano M, Chiodini P, Borrelli S, Garofalo C, et al. Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: pooled analysis of four cohort studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Nov 1;33(11):1942–9.

142. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):115–27.

5. ARTIGO

Submetido à revista: World Journal of Gastroenterology.

Impact of chronic hepatitis C treatment with sofosbuvir on renal function in HIV coinfecting patients using tenofovir disoproxil fumarate with or without atazanavir.

Authors: Scheila Kohls Andrzejewski¹, Cristiane Valle Tovo¹, Dimas Alexandre Kliemann¹, Sofia Bedinote Madalozzo².

¹ Graduate Program in Medicine: Hepatology – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brazil.

² Graduate Program in Food and Nutrition – Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). São Leopoldo, RS, Brazil.

ABSTRACT

Background: Both human immunodeficiency virus (HIV) infection and hepatitis C virus (HCV) infection can contribute to the development of chronic kidney disease, either due to viral effects on the host or the impacts of medications used in their treatment, which can affect renal function. This study evaluated nephrotoxicity in HIV/HCV coinfecting patients using tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and sofosbuvir (SOF).

Aim: To assess the incidence of nephrotoxicity with TDF and SOF in HIV/HCV coinfection.

Methods: We conducted a retrospective analysis of the medical records of a tertiary center in Brazil. We followed HIV/HCV coinfecting patients at age ≥ 18 years old for at least 12 weeks after the end of HCV treatment. Two groups were formed: one consisted of patients exposed to TDF (E-TDF) and one of those not exposed to TDF (NE-TDF). The E-TDF group was organized according to HCV treatment: SOF+ daclatasvir (DCV); SOF+ ledipasvir (LDV); SOF+DCV+ ribavirin (RBV); SOF+RBV; and SOF+ velpatasvir (VEL); and subdivided according to HIV treatment: patients

exposed to the combination of TDF and atazanavir (ATV) or not exposed to those association (N-TDF/ATV). The renal dysfunction stage was established by calculating the urinary protein/creatinine index (PCI) and glomerular filtration rate (GFR). The PCI value <0.2 g/dl indicated normal function, and a PCI ≥ 0.2 g/dl determined there were tubular alterations. The GFR classification followed the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria.

Results: The majority of patients received SOF+DCV+RBV (71.2%). Socioeconomic, clinical and virological data evidenced a prevalence of white ethnicity (79.5%), genotype 1 (59%), cirrhosis (20.5%), and advanced fibrosis (31.5%). Most patients had normal pre-treatment PCI (66%) and were in stages 1 and 2 for GFR (67% and 27%, respectively). Only 5% (4 patients) had pre-treatment GFR stage 3. The SOF+DCV+RBV group showed a reduction in PCI at post-treatment ($p > 0.0001$), and the SOF+LDV group had a statistical difference between the pre-treatment and post-treatment periods in GFR ($p = 0.0108$). No significant correlation was observed between the variation of PCI and the time of exposure to TDF/ATV and ATV. However, a weak negative correlation was observed in the interpretation of PCI and the time of exposure to TDF ($r = -0.3174$; $p = 0.0193$; $n = 54$).

Conclusion: Even patients with normal renal function can experience deterioration in renal function when exposed to antiretroviral therapy. Our study identified PCI variation, with an improvement in PCI over time with the TDF exposure. However, no statistically significant findings were found in the analysis correlated to the time of TDF exposure with or without the association of ATV. Due to the small number of participants and retrospective design, this study presents limitations that preclude definitive conclusions. Nonetheless, no evidence was found that SOF use worsens renal function in HIV patients undergoing antiretroviral treatment with TDF and/or ATV. Furthermore, authors suggest close renal monitoring, particularly during the initial period of HCV therapy.

Keywords: Sofosbuvir; Tenofovir; Human Immunodeficiency Virus; Hepatitis C; Renal injury.

Core tip: Co-infection of HIV/HCV is a significant cause of morbidity and mortality, including kidney disease. Tenofovir and atazanavir are widely used for long-term

treatment and are known for their nephrotoxic potential. Sofosbuvir is a DAA that also has the potential for kidney damage. The correlation of the exposure time of TDF, ATV, and its association with renal variation in patients treated with regimens containing SOF is an excellent contribution to the literature.

INTRODUCTION

Globally, 38.4 million people were living with HIV in 2021(1) and 56,8 million with HCV in 2020(2), and according to the World Health Organization (WHO), 2–15% of the people infected by the human immunodeficiency virus (HIV) are co-infected with hepatitis C virus (HCV)(3). This percentage increases to 90% in those who acquired the infection through intravenous drug use(3), and in Brazil, this rate is around 8%(4).

HIV infection increases the risk for chronic kidney disease (CKD). Kidney failure contributes to mortality and morbidity, with more than 4.000 end-stage renal disease cases attributed to HIV in the United States(5). Studies with co-infected HIV and HCV patients show an association between co-infection and CKD, with a higher incidence than in HIV mono-infected patients(6) and an increased risk for moderate and advanced CKD(7). Moreover, data from 1.631 patients between 2003 and 2016 in Canada show that HCV cure may not reduce the incidence of CKD in co-infected patients(8). Furthermore, Antonello V.S. et al. analyzed 666 people living with HIV in southern Brazil. They found a prevalence of pathological proteinuria of 20% which was associated with HCV co-infection, antiretroviral therapy (ART) regimens containing tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and advanced-stage HIV(9).

One of the antiretroviral (ARV) commonly used in HIV treatment, TDF, can reduce by 10% the glomerular filtration rate (GFR) due to its tubular function impairment(10). The severity of this effect is considered mild or minor, with varying risks depending on baseline creatinine and age(11). Its toxicities include reduced estimated glomerular filtration rates (eGFR), acute kidney injury (AKI), and proximal renal tubule dysfunction or Fanconi syndrome(12–15). Atazanavir (ATV), another ARV used in HIV treatment, can induce tubulointerstitial nephritis that may progress to chronic kidney disease(11).

Sofosbuvir (SOF), a nonstructural NS5B polymerase inhibitor used in HCV treatment, impairs glomerular filtration and increases the risk for renal toxicity(16,17).

Given the potential impact of HIV/HCV co-infection on renal function and the possible nephrotoxicity of the medications used to treat both diseases, the present study aimed to assess the occurrence of nephrotoxicity associated with concomitant TDF and direct-acting antiviral (DAA) use in HIV/HCV co-infection in a real-world clinical setting.

MATERIALS AND METHODS

Study population

This study was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the ethics committee of Hospital Nossa Senhora da Conceição under project number 18.175. The Informed Consent was waived due to the study methodology, ensuring anonymity and patient confidentiality.

For the development of the study, a retrospective analysis of the medical records of the viral hepatitis Outpatient Infectology clinic of Hospital Nossa Senhora da Conceição, a tertiary reference center in Southern Brazil, was performed.

Patients aged 18 years or older, co-infected with HIV/HCV, and treated for HCV from March 2016 to December 2020 were included in the study. These patients initiated drug therapy based on the Brazilian public health protocol for HCV management. They completed treatment and follow-up for a minimum of 12 weeks after the end of the medication. The sustained virological response (SVR) was evaluated by determining HCV viral load using a polymerase chain reaction method (PCR-HCV) follow-up, performed 12 weeks after the end of treatment.

Patients with hepatocellular carcinoma; who had advanced-stage CKD defined by GFR lower than 30 ml/min per 1.73 m²; with HIV, who were not on ART, or who had not had an undetectable HIV viral load for > 6 months; who did not complete HCV treatment; with incomplete data in the medical record and pregnant women, were excluded from the study.

Formation of groups and data collection

The patients were initially grouped according to have or did not have TDF in the ART scheme during the HCV treatment, forming two groups: patients exposed to TDF (E-TDF) or not exposed to TDF (NE-TDF). The group E-TDF were grouped according to treatment for HCV, as it follows: sofosbuvir + daclatasvir (SOF+DCV); sofosbuvir + ledipasvir (SOF+LDV); sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin (SOF+DCV+RBV); sofosbuvir + ribavirin (SOF+RBV); and sofosbuvir + velpatasvir (SOF+VEL). For the final analysis, the group E-TDF was divided into two subgroups, according to HIV treatment: patients exposed to the combination of TDF and ATV (TDF/ATV) and not exposed to the combination (N-TDF/ATV).

Age, sex, and self-reported ethnicity were considered to describe sociodemographic data. For the analysis of hepatic impairment and renal dysfunction were considered the genotype of HCV, the presence or absence of cirrhosis and fibrosis, CD4 levels, urinary protein/creatinine index (PCI), and GFR were collected before and at least 12 weeks after treatment.

For the stage of hepatic fibrosis, both an invasive method, through liver biopsy, and a non-invasive method, through hepatic elastography, APRI, and FIB-4, were used. Liver fibrosis was classified according to METAVIR (F0-F4)(18), and the following cut-off points were considered: ≥ 9.5 kPa for elastography(19); > 1.5 for APRI(20); and > 3.25 for FIB-4(21), all corresponding to METAVIR \geq F3 classification. For the evaluation of cirrhosis, the Child-Pugh classification was considered, being compensated (Child-Pugh class A) or decompensated (Child-Pugh class B or C)(22).

The assessment of renal function was based on the calculations of the PCI and GFR. A PCI value lower than 0.2 g/dl indicated normal function (no tubular alterations), and a PCI greater than or equal to 0.2 g/dl indicated tubular alterations(23). GFR was estimated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula, classifying into stage 1 (GFR > 90 ml/min/1.73m²), stage 2 (GFR 60-89 ml/min/1, 73m²), stage 3 (GFR 30-59 ml/min/1.73m²), stage 4 (GFR 15-29 ml/min/1.73m²), stage 5 (GFR < 15 ml/min/1.73m² or on dialysis)(24). All the biochemical tests were performed in the hospital's local laboratory.

Statistical analysis

The results were analyzed using Cook's Distance to check for out-of-curve data. The assumptions of normality and homoscedasticity were tested using the Shapiro-Wilk and Bartlett analyses, respectively. Descriptive statistics were used in the goodness of fit test to present the qualitative variables as absolute frequencies (n) and relative percentages (%). Data were expressed as mean \pm standard deviation of the mean (SD). Analysis of variance (ANOVA) for repeated measures was performed with Sidak's post-test, paired t-test, and Pearson's or Spearman's correlation analysis. The significance level adopted was $p < 0.05$. The analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 1.8, and GraphPad Prism (version 8.0) was used to create graphs.

RESULTS

Overall characteristics of the population

From March 2016 to December 2020, 314 patients were identified as having received treatment for HCV infection in the viral hepatitis Outpatient Infectology clinic of the Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Among them, 126 were HIV/HCV co-infected, 37 were excluded from the analysis due to incomplete medical records, and 8 were excluded due to treatment abandonment; no description of adverse events was reported in the data, justifying their premature withdrawal due to poor adherence. Of the 81 patients who underwent treatment for HCV, 73 patients were exposed to TDF (E-TDF group) during the treatment of HCV and were included in the analysis (Figure 1). Only 8 patients were not exposed to TDF treatment and had sociodemographic, laboratory, and biochemical data exposed in Table 1. However, these data were not compared with the E-TDF group.

Overall characteristics of patients included in the study

The participants of group E-TDF had a mean age of 49.11 ± 9.60 years, with a nearly equal distribution between genders (50.7% male and 49.3% female) and a predominance of white ethnicity (79.5%). Regarding the HCV genotype, the majority

of patients presented type 1a (49%), followed by types 3 (35%), 1b (10%), and 2 (6%). Although genotypes 1, 2, 3, 4, 5, and 6 can be found in Brazil, the highest prevalence in the south of Brazil is of genotypes 3 and especially 1, with genotypes 4 rare and 5 and 6 nonexistent, corroborating the data found in this paper. The most common treatment was SOF+DCV+RBV (71.2%), followed by SOF+DCV (20.5%), SOF+LDV (5.5%), SOF+VEL (1.4%) e SOF+RBV (1.4%).

Comorbidities were evaluated, and 15 patients with cirrhosis (20.5%) and 23 with advanced fibrosis (31.5%) were observed. In patients with cirrhosis, Child-Pugh class A was prevalent (73.3%). Forty-eight (66%) patients presented a normal pre-treatment PCI, and only 4 (5%) patients had a glomerular filtration rate between 59-30 mL/min/1.73m² (stage 3), while most had the rate in stages 1 and 2 (67% and 27% respectively). These observations were consistent across the different HCV treatments, as shown in Table 1.

Similarly, the NE-TDF group had a mean age of 53.25±10.79 years, with equal distribution of male and female participants and predominantly of white ethnicity (75%). Most patients had HCV genotype type 1a (57%), followed by type 3 (43%), and none had other genotypes. Regarding comorbidities, 25% had advanced fibrosis pre-treatment, and only 12% had cirrhosis, all classified as Child-Pugh class A. Regarding treatment for hepatitis, most of the TDF not exposed patients were treated with SOF+DCV (50%), followed by SOF+DCV+RBV (38%) and SOF+LDV (12%). Six patients had normal pre-treatment PCI (75%). In contrast, the pre-treatment GFR was predominantly in stage 2 (62%), as shown in Table 1.

Effect of hepatitis C treatments on renal function of HIV

The impact of HCV treatment on renal function in the E-TDF group was assessed using paired T-test and presented in Table 2. The E-TDF group revealed changes only in the PCI, consistent with the findings observed in the SOF+DCV+RBV group. In contrast, in the SOF+DCV group, changes in PCI, creatinine, and GFR were observed. Furthermore, serum CD4 T lymphocyte levels detected in pre-treatment analyses (Table 2) were above the threshold for severe immunosuppression among participants (663.9±258.9). After 12 weeks of treatment for HCV, there was no statistically significant difference for CD4 ($t=0.04521$, $df=46$, $P=0.9641$).

When comparing the pre-treatment and post-treatment periods between the SOF+DCV, SOF+LDV, and SOF+DCV+RBV groups, it was observed in PCI that there was a statistical difference for the time factor (pre and post) ($F_{1.67} = 10.59$; $p=0.0018$) and subject factor ($F_{67.67} = 6.028$; $p<0.0001$). However, only the SOF+DCV+RBV group showed a reduction in PCI at post-treatment ($p<0.0001$). Regarding GFR, there was an interaction between the factors ($F_{2.66}=3.834$; $p=0.0266$) and significance in time ($F_{1.66}=12.79$; $p=0.0007$) and subjects ($F_{66.66} = 12.84$; $p<0.0001$). Nevertheless, was observed a statistical difference between the pre-treatment and post-treatment periods in the SOF+LDV group ($p=0.0108$) shown in Figure 2 and Table 2.

As the primary objective of this study is to analyze patients who received TDF, we did not assess the variation in renal function within the NE-TDF group. This was due to the small sample size, which would not allow for a reliable comparison with the E-TDF group as a control. Therefore, the characteristics of the NE-TDF group were limited to the description of pre-treatment baseline data.

Effect of hepatitis C treatments on renal function of HIV patients exposed to TDF and ATV

When comparing the variation of GFR after treatment for HCV in patients exposed to the association of TDF/ATV (3.591 ± 11.79) versus those not exposed [(-2.536 ± 9.930) Figure 3B], a statistical difference was observed between the means ($t=2.146$, $df=33.76$; $p=0.0391$). However, there was no statistical difference in the variation of PCI ($U= 388$; $p=0.9548$) (Figure 3A).

There was no correlation between the variations in PCI (Figure 4A) and GFR (Figure 4B) after hepatitis treatment and the duration of exposure to ATV ($r=-0.1312$; $p=0.5925$; $n=19$ – $r=-0.1371$; $p=0.5041$; $n=26$) and combination TDF/ATV ($r=-0.0852$; $p=0.74399$; $n=17$ – $r= -0.2395$; $p= 0.2830$; $n=22$). However, it was possible to observe a negative, weak correlation in the variation of PCI and the time of exposure to TDF ($r= -0.3174$; $p=0.0193$; $n=54$) but not in the interpretation of the GFR ($r= -0.0006230$; $p= 0.9962$; $n=61$), as shown in Figure 3.

DISCUSSION

Increased exposition to ART can lead to renal failure even in patients with normal renal function(25). Therefore, if the necessary long-term therapy is needed, it is essential to evaluate its safety. Some patients may experience a decline in eGFR, hypophosphatemia, chronic tubular disease, Fanconi syndrome, and loss of bone mineral density in long-term treatments(26,27).

We evaluated the change in renal function in HIV and HCV co-infected patients receiving TDF as an ART scheme after HCV treatment. There is still a lack of information on clinical data and the use of nephrotoxic drugs in studies that seek an association between TDF-induced renal tubulopathy, evidencing the importance of the present study.

The measurement of PCI signals the progression of nephropathies and is used both for diagnosis or prognosis and as an effective method for monitoring response to therapeutic interventions(23,28). In our data, after 12 weeks of treatment, only the group SOF+DCV+RBV has improved PCI levels.

Literature indicates that continued TDF increases the chances that people living with HIV become more vulnerable to the onset of proximal renal tubulopathy, as the kidneys excrete it through glomerular filtration and active tubular secretion(29), preceding changes in glomerular filtration(30). A systematic review and meta-analysis(12) found significant statistical heterogeneity, with two studies suggesting a TDF-induced renal tubulopathy may occur in the first months of exposure. However, our study observed variation in urinary PCI during exposure to TDF despite a weak negative correlation; PCI improved over time on TDF exposition. A recently reviewed study concluded that ART showed minimum renal toxicity events(31), suggesting some renal safety in this protocol. Therefore, it is essential to note that dysfunction and injury of the kidney are proportionally associated with drug concentration and the time of the intervention(32).

This study found no decline in renal function in the pre and post-analysis of the SOF-containing treatment regimen. No statistically significant alterations were found in the analysis correlated to the TDF exposure time with or without ATV's association.

The literature is not conclusive about the extent of significant changes in renal function in patients with HIV/HCV co-infection receiving TDF and protease inhibitors (PI). While some studies report increases caused by LDV in the maximum plasma concentration of TDF of 47%–64% when co-administered with ATV boosted with ritonavir or darunavir(33,34), Bhattacharya and colleagues(35) analyzed 996 HCV/HIV co-infected patients, of those 895 were treated with SOF/LDV ± RBV and concluded that there were no clinical variations in creatinine in those receiving either TDF containing ART schemes (with or without PI) or those not receiving TDF. Furthermore, they reaffirm that TDF/PI regimens containing SOF/LDV could be used in patients with normal renal function. However, in the present study, only four patients received a regimen containing SOF/LDV, so there is not enough strength in analyzing our data to support any conclusions about this specific drug.

Our study has several limitations: the small number of patients enrolled, the retrospective design, leading us to have a considerable number of patients excluded from the analysis due to the lack of data, the fact that HCV treatment has changed over the years in Brazil according to the governmental programs since the public health system provides this treatment, may have resulted in our study had a large number of patients treated with different direct antiviral agents.

One of the strengths of this study is the analysis of the exposure time of TDF and ATV, and their association correlated with the variation of PCI and GFR in the sample. No clinically significant changes were found regardless of the time of exposure to antiretrovirals, suggesting that even in patients exposed to these nephrotoxic drugs for a long time, the treatment regimen containing SOF would be safe. The European AIDS Clinical Society guideline(23) advises healthcare professionals to monitor the renal function of patients prescribed TDF and SOF concomitantly, as this combination carries an increased risk of TDF concentration that may cause renal tubular damage. However, the guidelines do not prohibit this association as long as careful monitoring is implemented. Our results support this position.

In conclusion, while our analysis did not reveal a decline in renal function among patients using the TDF and SOF combination, we recommend closely monitoring the renal function of HIV/HCV co-infected patients during the first two weeks of treatment

per the recommended guidelines. This monitoring aims to identify and manage any potential kidney damage caused by antiretrovirals with nephrotoxic potential.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). 2023. [cited 2023 Feb 11]. The global health observatory. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#cms>
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161–76.
3. World Health Organization (WHO). 2017. [cited 2023 Feb 15]. Global hepatitis report, 2017. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565455>
4. Vecchi MD, Pinto Telis Silveira M, Tavares GU da S, Willers MW, Waller SB, Pereira DIB. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and chronic Hepatitis C Virus (HCV) coinfection in people treated at a Referral Service in Southern Brazil. *Research, Society and Development*. 2022 Feb 19;11(3):e22611326405.
5. Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, et al. End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS*. 2007 Nov 30;21(18):2435–43.
6. Rossi C, Raboud J, Walmsley S, Cooper C, Antoniou T, Burchell AN, et al. Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 4;17(1):246.
7. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, Abraham AG, Estrella MM, Atta MG, et al. Hepatitis C Viremia and the Risk of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis*. 2013 Oct 15;208(8):1240–9.
8. Rossi C, Saeed S, Cox J, Vachon ML, Martel-laferrière V, Walmsley SL, et al. Hepatitis C virus cure does not impact kidney function decline in HIV co-infected patients. *AIDS*. 2018 Mar 27;32(6):751–9.

9. Antonello VS, Antonello ICF, Herrmann S, Tovo CV. Proteinuria is common among HIV patients: what are we missing? *Clinics*. 2015 Oct;70(10):691–5.
10. Michal JL, Rab S, Patel M, Kyle AW, Miller LS, Easley KA, et al. Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate and Ledipasvir/Sofosbuvir in a Real-World, Urban, Ryan White Clinic. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018 Aug;34(8):690–8.
11. Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, Abdool Karim Q, Akolo C, Cáceres CF, et al. Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multi-country meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV*. 2022 Apr;9(4):e242–53.
12. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Sep;51(5):496–505.
13. El Sahly HM, Teeter L, Zerai T, Andrade RA, Munoz C, Nnabuife C, et al. Serum creatinine changes in HIV-seropositive patients receiving tenofovir. *AIDS*. 2006 Mar 21;20(5):786–7.
14. Winston J, Chonchol M, Gallant J, Durr J, Canada RB, Liu H, et al. Discontinuation of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Presumed Renal Adverse Events in Treatment-Naïve HIV-1 Patients: Meta-analysis of Randomized Clinical Studies. *HIV Clin Trials*. 2014 Dec 22;15(6):231–45.
15. Koh HM, Suresh K. Tenofovir-induced nephrotoxicity: A retrospective cohort study. *Med J Malaysia*. 2016 Dec;71(6):308–12.
16. Fouda Menye Epouse Ebana Hermine D, Kowo Mathurin P, Tchonang Tatke OC, Ndjitoyap Ndam Antonin W, Ankouane Andoulo F. Evolution of Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Patients with Chronic Hepatitis C Receiving Sofosbuvir-Based Direct - Acting Antivirals: A Single-Center Experience in Sub-Saharan Africa. *J Clin Nephrol Ren Care*. 2021 Jan 25;7(1).

17. Soeiro CASP, Gonçalves CAM, Marques MSC, Méndez MJV, Tavares APRA, Horta AMLMF, et al. Glomerular filtration rate change during chronic hepatitis C treatment with Sofosbuvir/Ledipasvir in HCV/HIV Coinfected patients treated with Tenofovir and a boosted protease inhibitor: an observational prospective study. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec 3;18(1):364.
18. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289–93.
19. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):48–54.
20. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Aug;38(2):518–26.
21. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006 Jun;43(6):1317–25.
22. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery.* 2005 Dec 7;60(8):646–9.
23. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, et al. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med.* 2022 Sep 25;23(8):849–58.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604.
25. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated

glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016 Jan;3(1):e23–32.

26. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;29(3):428–34.

27. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2015 Mar;62(3):533–40.

28. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995 Jul;4(4):339–42.

29. Calza L, Trapani F, Salvadori C, Magistrelli E, Manfredi R, Colangeli V, et al. Incidence of renal toxicity in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients starting tenofovir/emtricitabine associated with efavirenz, atazanavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. *Scand J Infect Dis*. 2013 Feb 19;45(2):147–54.

30. Nishijima T, Mutoh Y, Kawasaki Y, Tomonari K, Kikuchi Y, Gatanaga H, et al. Cumulative exposure of TDF is associated with kidney tubulopathy whether it is currently used or discontinued. *AIDS*. 2018 Jan 14;32(2):179–88.

31. Liu CH, Kao JH. Pan-genotypic direct-acting antivirals for patients with hepatitis C virus infection and chronic kidney disease stage 4 or 5. *Hepatol Int*. 2022 Oct 25;16(5):1001–19.

32. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Nov 4;7(6):679–90.

33. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 20;373(8):705–13.

34. German P, Mathias A, Brainard DM, Kearney BP. Drug–Drug Interaction Profile of the Fixed-Dose Combination Tablet Regimen Ledipasvir/Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Nov 11;57(11):1369–83.
35. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of All-Oral Antiviral Regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Genotype 1–Coinfected Patients Treated in Routine Practice. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jun 15;64(12):1711–20.

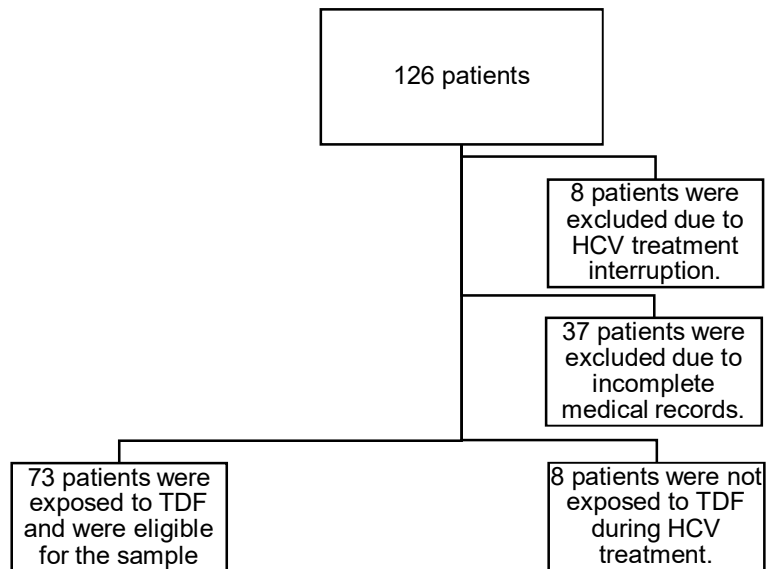


Figure 1. Organization Chart displaying the selection and stratification of patients included in the study.

Table 1. Baseline characteristics of HIV/HCV-infected patients according to treatment or not with TDF during the treatment of HCV.

| | | E-TDF | | | | NE-TDF | |
|-------------------------|------------------|--------|----|------------------|---------|--------|---|
| | | % | n | Qui ² | p-value | % | N |
| Age | | 49.11± | | | | 53.25 | |
| (Years, | | 9.60 | 73 | | | ±10.7 | 8 |
| mean±SD) | | | | | | 9 | |
| Sex | Male | 50.7% | 37 | 0.0 | 0.9068 | 50% | 4 |
| | Female | 49.3% | 36 | | | 50% | 4 |
| Ethnicity | White | 79.5% | 58 | 73.3 | <0.0001 | 75% | 6 |
| | Black | 19.2% | 14 | | | 25% | 2 |
| | Brown | 1.4% | 1 | | | - | - |
| Hepatitis C genotype | 1a | 49% | 24 | 24.4 | <0.0001 | 57% | 4 |
| | 1b | 10% | 5 | | | - | - |
| | 2 | 6% | 3 | | | - | - |
| | 3 | 35% | 17 | | | 43% | 3 |
| Cirrhosis | No | 79.5% | 58 | 25.3 | <0.0001 | 88% | 7 |
| | Yes | 20.5% | 15 | | | 12% | 1 |
| | Child-Pugh class | | | 3.3 | 0.0707 | 100% | 1 |
| Advanced fibrosis | A | 73.3% | 11 | | | - | - |
| | B | 26.7% | 4 | | | - | - |
| Treatment for hepatitis | No | 68.5% | 50 | 10.0 | 0.0016 | 75% | 6 |
| | Yes | 31.5% | 23 | | | 25% | 2 |
| Pre-treatment PCI | SOF+DCV | 20.5% | 15 | 128.8 | <0.0001 | 50% | 3 |
| | SOF+RBV | 1.4% | 1 | | | - | - |
| | SOF+LDV | 5.5% | 4 | | | 12% | 1 |
| | SOF+VEL | 1.4% | 1 | | | - | - |
| Pre-treatment GFR | SOF+DCV+RBV | 71.2% | 52 | | | 38% | 3 |
| | Normal | 66% | 48 | 7.2 | 0.0071 | 75% | 6 |
| | Changed | 34% | 25 | | | 25% | 2 |
| Pre-treatment Rates | 1 | 67% | 49 | 42.8 | <0.0001 | 38% | 3 |
| | 2 | 27% | 20 | | | 62% | 5 |
| | 3 | 5% | 4 | | | - | - |

n - absolute frequency. % - relative frequency. DP - Standard deviation. E-TDF - exposed to tenofovir. NE-TDF - not exposed to tenofovir. PCI - urinary protein/creatinine index. GFR - glomerular filtration rate. SOF - Sofosbuvir. DCV - Daclatasvir. RBV - Ribavirin. LDV - Ledipasvir. VEL - Velpatasvir.

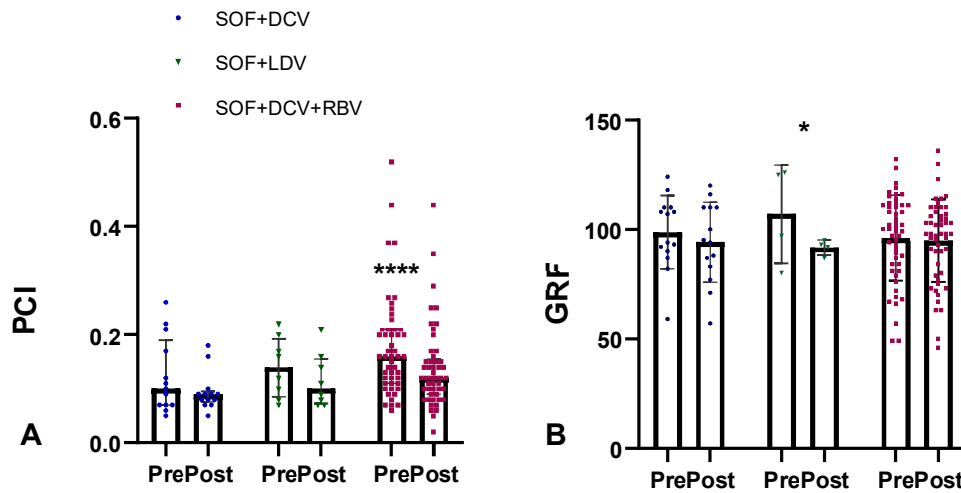


Figure 2. Effect of hepatitis C treatments on renal function of HIV patients.

PCI, urinary protein/creatinine index. GFR, Glomerular filtration rate. SOF, Sofosbuvir. DCV, Daclatasvir. RBV, Ribavirin. LDV, Ledipasvir. VEL, Velpatasvir. The data in Figure A are medians with interquartile intervals by analysis of variance for repeated measurements with Sidak's post-test. Data in Figure B are \pm SD, variance analysis for repeated measurements, and Bonferroni post-test. Data is $p < 0.05^*$. $p < 0.0001^{****}$.

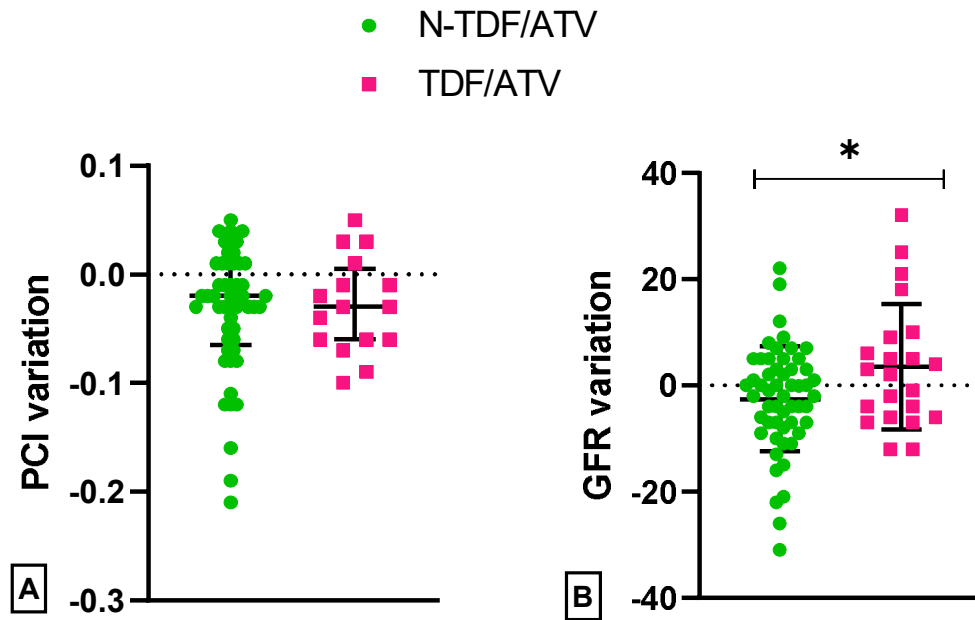


Figure 3. Effect of hepatitis C treatments on renal function of HIV patients exposed and not exposed to antiretroviral regimens containing TDF and ATV.

ATV, Atazanavir. TDF, Tenofovir. PCI, urinary protein/creatinine index. GFR, Glomerular filtration rate. The data in Figure A are median with interquartile intervals in the Mann-Whitney test. Figure B shows mean \pm SD, T-test with Welch correction. * $p < 0.05$.

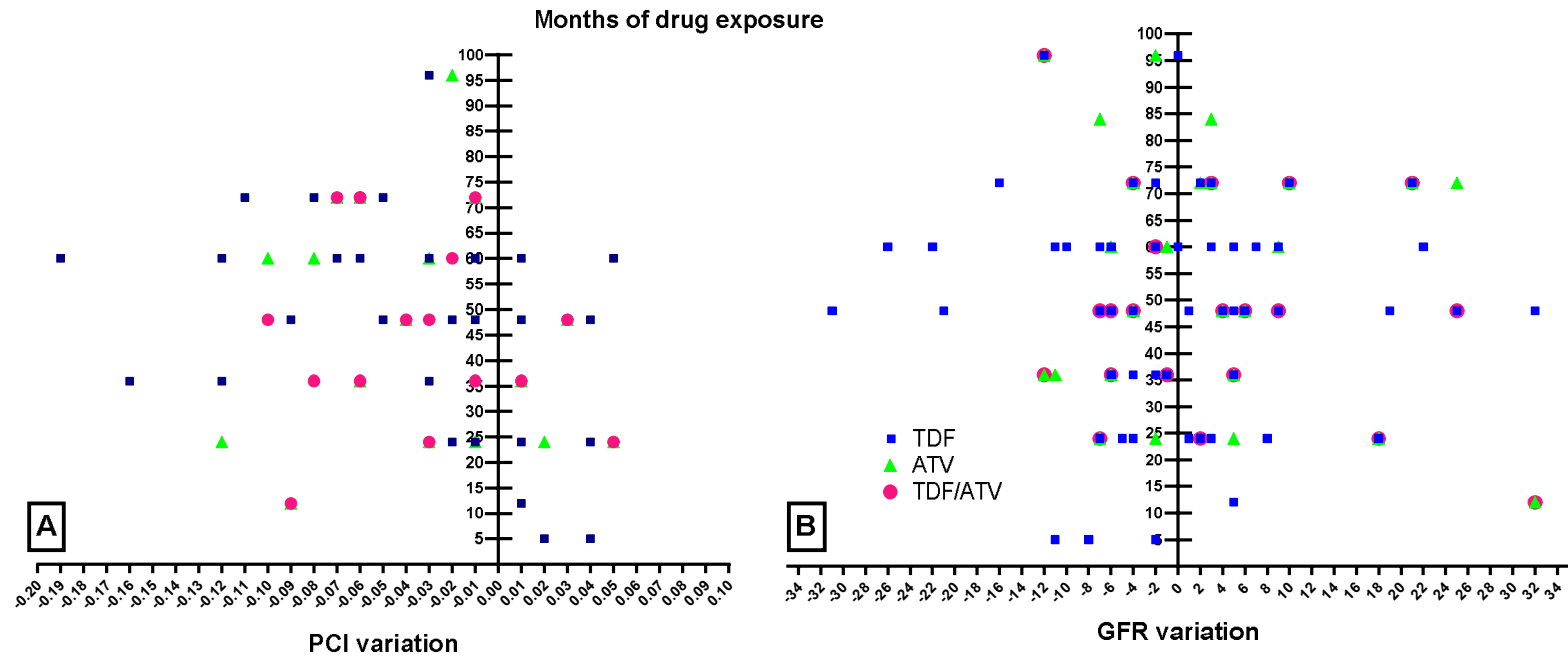


Figure 4. Effect of hepatitis C treatments on renal function variation in HIV patients exposed to antiretroviral regimens containing ATV, TDF, TDF/ATV according to the exposure time.

ATV, Atazanavir. TDF, Tenofovir. PCI, urinary protein/creatinine index. GFR, Glomerular filtration rate. Spearman correlation in Figure A and Pearson in Figure B.

Table 2. Effects of hepatitis C treatment on renal function in HIV patients exposed to the use of TDF.

| | CD4 | | | PCI | | | CREATININE | | | GFR | | |
|-------------|---------------------|---------------------|---------|---------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|------------------------|----------------|-------------------|------------------------|----------------|
| | Pre | Post | p-valor | Pre | Post | p-valor | Pre | Post | p-valor | Pre | Post | p-valor |
| Treatment | 663,9± 258,9 | 662,6± 259,7 | 0,9641 | 0,14 [0,010 – 0,20] | 0,11 [0,08– 0,14] | <0,0001# | 0,83 ± 0,173 | 0,85± 0,164 | 0,1367 | 99 [83– 110,5] | 96 [79,5– 106,5] | 0,0478# |
| SOF+DCV | 565,6 ± 275,3 | 582,9 ± 250,0 | 0,7005 | 0,123 ± 0,069 | 0,095± 0,036 | 0,0405 | 0,96 [0,76– 1,02] | 1,0 [0,75 – 1,1] | 0,0403# | 94 [87 – 100] | 94 [77 – 110] | 0,0083# |
| SOF+RBV | 325& | 281& | NA | 0,07& | 0,11& | NA | 1,05& | 1,15& | NA | 73& | 65& | NA |
| SOF+LDV | 725,5± 356,7 | 1235& 5 NC | NA | 0,143± 0,060 | 0,123± 0,050 | 0,3903 | 0,760± 0,176 | 0,862± 0,066 | 0,2594 | 107± 22,46 | 91,75± 3,40 | 0,2139 |
| SOF+VEL | 294& | NC | NA | 0,09& | 0,06& | NA | 1,25& | 1,25& | NA | 63& | 63& | NA |
| SOF+DCV+RBV | 704,7 ± 45,9 | 685,8± 240,3 | 0,6007 | 0,16 [0,11 – 0,20] | 0,12 [0,09– 0,15] | <0,0001# | 0,8375± 0,2130 | 0,8438± 0,2000 | 0,6798 | 96,00 ± 19,37 | 94,88± 18,75 | 0,4223 |

SOF – Sofosbuvir. DCV – Daclatasvir. RBV – Ribavirin. LDV – Ledipasvir. VEL – Velpatasvir. CD4 – cluster of differentiation 4. PCI – urinary protein/creatinine index. GFR – glomerular filtration rate. & - Absolute value. NA – not computed. NA – not applicable Data are expressed as mean ± Standard deviation or median and 25th and 75th percentiles—paired t-test. #Wilcoxon test paired.

6. CONCLUSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar a incidência de nefrotoxicidade associada ao uso concomitante do TDF associado ou não ao ATV em pacientes coinfectados por HIV/HCV, tratados com regimes contendo SOF, e também correlacionar o tempo de exposição ao TDF e ATV com as alterações renais nesses pacientes.

A coinfeção HIV/HCV representa um desafio significativo para os profissionais de saúde, pois ambas as condições elevam o risco de DRC, aumentando a morbimortalidade nessa população. Os tratamentos com DAA e ARV também estão associados a um aumento na disfunção renal, especialmente com o uso de medicamentos como TDF, utilizado mundialmente como primeira linha de tratamento; ATV, que apesar de estar sendo descontinuado em outros países, ainda é amplamente utilizado em países em desenvolvimento; e SOF, componente da maioria dos esquemas de tratamento para o HCV. Essa interação nefrotóxica pode representar um obstáculo no seguimento a longo prazo dessa população.

Este estudo apresentou dados demográficos em concordância com a literatura brasileira, com predominância do genótipo 1 e da população branca. Como na maioria dos estudos, a amostra continha principalmente pacientes em estágios iniciais de DRC, e nenhum participante apresentou DRC avançada.

A maior parte dos pacientes tratados recebeu o esquema SOF+DCV+RBV (71.2%), que era o padrão na época em que os tratamentos foram realizados. Devido a grandes mudanças nos protocolos de tratamento do HCV no país na última década, não foi possível obter um padrão com relação aos medicamentos utilizados nessa amostra.

O grupo tratado com SOF+DCV+RBV mostrou uma redução significativa no IPC após o tratamento, sugerindo, de acordo com outros dados da literatura, que o tratamento do HCV pode melhorar a função renal em pacientes coinfectados pelo HIV. No entanto, não foi observada correlação entre a variação do IPC e o tempo de exposição ao ATV, TDF ou a combinação dos dois.

Apesar de as diretrizes atuais para o manejo do HCV não contraindicarem o uso do SOF, independentemente do estágio da TFG do indivíduo, ainda é recomendada a monitorização da função renal dos pacientes coinfectados pelo HIV, especialmente

durante as primeiras duas semanas de tratamento do HCV, especialmente para aqueles em uso de TDF, a fim de detectar e abordar prontamente qualquer possível dano renal decorrente do uso de medicamentos com propriedades nefrotóxicas.

Este estudo contribuiu para correlacionar as alterações renais com o tempo de exposição aos ARV conhecidos por serem nefrotóxicos, algo que não é frequentemente encontrado na literatura. Espera-se que os achados apresentados estimulem pesquisas futuras, preferencialmente prospectivas, promovendo uma abordagem mais atenta e personalizada ao cuidado desses pacientes complexos.