

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

ALINE CITY DUCCINI
IGOR HERNANDES VALVASSOURA FRAGA
JANAINA PEREIRA DA SILVA

NEFROTOXICIDADE DO TENOFOVIR NA PRÁTICA CLÍNICA

VITÓRIA
2012

ALINE CITY DUCCINI
IGOR HERNANDES VALVASSOURA FRAGA
JANAINA PEREIRA DA SILVA

NEFROTOXICIDADE DO TENOFOVIR NA PRÁTICA CLÍNICA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Co-orientadora: Prof^a. Ms. Maria da Conceição Milanez

VITÓRIA
2012

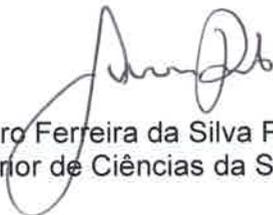
ALINE CITY DUCCINI
IGOR HERNANDES VALVASSOURA FRAGA
JANAINA PEREIRA DA SILVA

NEFROTOXICIDADE DO TENOFOVIR NA PRÁTICA CLÍNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 21 de março de 2018

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Profª Ms. Maria da Conceição Milanez
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Coorientadora



Profª Ms. Áquila Rebello Nascimento Tose
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicamos aos nossos pacientes

Agradecemos aos nossos pais, pacientes e mestres.

“Quanto à virtude, não basta conhecê-la, devemos também tentar possuí-la e colocá-la em prática”.

Aristóteles

RESUMO

Nefrotoxicidade do Tenofovir na Prática Clínica

Introdução: Embora a zidovudina seja primeira escolha no Consenso Brasileiro de Tratamento de AIDS de 2008, o tenofovir vem se tornando opção de frequente uso em especial nos co-infectados com hepatite B. Risco de nefrotoxicidade tem sido descrito com esta droga.

Método: Avaliação retrospectiva de uso de tenofovir no serviço de HIV/AIDS e Hepatites Virais da Santa Casa de Vitória. Este serviço é o segundo em número de pacientes, especializado e referência para HIV e Hepatites no Espírito Santo. Dados demográficos, resultados de exame de creatinina, urina, AST, ALT, PCR e doenças associadas foram coletados de prontuários do serviço e foram tabulados em planilha SPSS versão 17 p Windows. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

Resultados: Entre janeiro e abril de 2012, 198 pacientes estavam em uso de tenofovir. 178 HIV (+), 10 (HIV-HBV) e 10 com apenas HBV. A média de idade era de 41,01 (DP 10,19) anos. 36 (18,2%) pacientes eram hipertensos e 18 (9,1%) diabéticos. Entre os pacientes com HIV o esquema antirretroviral era completado por efavirenz em 48 (24,2%) pacientes, lopinavir/r em 90 (45,5%) pacientes, atazanavir/r em 30 pacientes (15,2%) e nevirapina em 9 pacientes (4,5%), outros IPs/r em 9 pacientes (4,5%). Nos pacientes com HBV, tenofovir estava sendo usado isoladamente em 6 pacientes e associado a lamivudina no restante. Nos pacientes HBV infectados a AST e ALT prévias eram de 45,7 (DP43) U/L e 42,1 (DP 41,1) U/L, respectivamente, evoluindo para 31,6 (DP11) U/L e 28,8 (DP16) U/L aos 6 meses, 29,9 (DP12,08) U/L e 27,38 (DP 13) U/L aos 12 meses e 26,9 (DP10,5) U/L e 26,3 (DP12,1) U/L aos 24 meses. O PCR-HIV estava abaixo do limite de detecção em 81% dos pacientes infectados por HIV e o PCR-HBV estava abaixo do limite de detecção em 15 de 18 pacientes HBV testados. A creatinina pré tratamento era de 0,83 (DP 0,17) mg%, evoluiu para 0,92 (DP 0,24) mg% em 6 meses, 0,95 (DP0,33) mg% em 12 meses e 0,97 (DP0,26) mg% em 24 meses. Proteinúria foi detectada em 2 de 65 amostras de urina pré tratamento, em 5 de 40 amostras de 6 meses, 4 de 60 amostras de 12 meses e 8 de 55 amostras de 24 meses. Foi necessário descontinuar o tenofovir em 2 (1%) pacientes HIV positivos por nefrotoxicidade.

Conclusões: O monitoramento da toxicidade renal do tenofovir na prática clínica na vida real está muito aquém do recomendado pelo Consenso Brasileiro. A nefrotoxicidade existe e deve ser melhor monitorada, embora interrupção de tratamento seja um evento raro.

Descritores: AIDS, HIV, Tenofovir

LISTA DE SIGLAS

3TC – Lamivudina

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AZT – Zidovudina

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz do inglês, “Highly Active Antiretroviral Therapy”

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IP – Inibidores de Protease

ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos

ITRNN – Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos

MS – Ministério da Saúde

TARV – Terapia Antirretroviral

TDF – Tenofovir

VHB – Vírus da Hepatite B

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	7
1INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	14
1.1 OBJETIVO GERAL.....	14
1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	14
3MÉTODOS.....	15
1.3 TIPO DE ESTUDO.....	15
1.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	15
1.5 CASUÍSTICA.....	15
1.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	15
1.7 COLETA DE DADOS.....	16
1.8 ANÁLISE DOS DADOS.....	16
4RESULTADOS.....	17
5DISCUSSÃO.....	20
6CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

Em 1977 foram relatados no EUA os primeiros casos de imunodeficiências, ainda não classificados como Aids. Nos anos que se seguiram, outros casos semelhantes foram sendo observados em diversos países, e mesmo não tendo um diagnóstico nem uma definição exata, estudiosos já acreditavam se tratar de uma deficiência imunológica decorrente de um mesmo agente etiológico. Só em 1982, quando foi descoberta e caracterizada a Aids, essas séries de imunodeficiências, por um estudo retrospectivo, foram desmistificadas e agrupadas na mesma síndrome. (1)

Em 1984, no Instituto Pasteur na França, a equipe de Luc Montagnier conseguiu isolar pela primeira vez o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), vindo o grupo a ganhar em 2008 o prêmio Nobel por esse feito.(1)

Desde a descoberta do retrovírus causador da doença, a comunidade médica e científica vem tentando desenvolver um tratamento que possa minimizar, ou até extinguir, os malefícios causados por este vírus à saúde dos pacientes infectados, com o mínimo possível de efeitos colaterais. (2)

A Terapia Antirretroviral (TARV) teve início em 1987, com a introdução da zidovudina (AZT), ainda em monoterapia. A partir de então, os esforços foram concentrados no desenvolvimento de outras drogas melhores contra o HIV. Logo, as drogas da família do AZT, os Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN), foram complementadas com outras moléculas da mesma classe, tais como a didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina (3TC). (2,3)

Em 1996 foram introduzidos os Inibidores da Protease (IP) e a TARV passou por mudanças significativas, pois foi evidenciado que a terapia combinada proporcionava controle na replicação viral, aumento dos linfócitos T do tipo CD4 e, em última análise, aumento da sobrevivência dos infectados. Essa terapia combinada ficou conhecida como terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART – do inglês, “Highly Active Antiretroviral Therapy”). No final da década de 90, surgiram os Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN) – efavirenz, nevirapina e etravirina (esta última bem mais recente), entre outros –, como uma

alternativa ao uso dos IP e novas opções em terapia eficaz com maior comodidade posológica. (2,3)

O tenofovir (TDF) faz parte da classe dos ITRN e foi introduzido no mercado em 2001. Atualmente é um dos principais análogos de nucleotídeos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV ao redor do mundo. Isso se dá devido à combinação de uma elevada potência, boa tolerabilidade, conveniência, posologia de uma dose única diária, além de sua comprovada ação também contra o vírus da Hepatite B (VHB) e, mais recentemente, a possibilidade de ser usado na profilaxia pré-exposição. (2)

O tenofovir inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural. A enzima o utiliza no lugar do nucleotídeo na transcrição da cadeia de DNA, o que provoca a terminação precoce da cadeia. (2)

No Brasil, desde 1996 o Ministério da Saúde (MS) vem garantindo o acesso ao tratamento antirretroviral a todas as pessoas que vivem com HIV e que tenham indicação de recebê-lo, conforme as recomendações terapêuticas vigentes no país. Até recentemente a combinação preconizada como primeira escolha era zidovudina associada à lamivudina. De acordo com a versão preliminar das novas recomendações de terapia antirretroviral para adultos do MS de 2012, o TDF em associação ao 3TC, também passa a ser primeira escolha na definição da dupla de ITRN para tratamento inicial, como alternativa à clássica dupla AZT e 3TC. (4,5,6)

No entanto, efeitos colaterais preocupantes vem sendo observados nos pacientes em uso prolongado do tenofovir. Alguns estudos demonstraram um maior aumento da creatinina no soro e um declínio modesto na depuração da creatinina em pacientes tratados com TDF quando comparados a pacientes não expostos à droga. Outras pesquisas sugerem uma associação do uso de TDF com hiperparatireoidismo secundário e baixos níveis de vitamina D, elevando o risco de desenvolver osteopenia e osteoporose. Além desses dados, um grande número de relatos de casos aumentou a preocupação sobre o dano renal em pacientes com taxa de filtração glomerular previamente normal e que foram expostos ao TDF por um longo prazo. (7,8,9,10,11,12,13)

Enquanto alguns indivíduos apresentavam insuficiência renal aguda, a maioria dos pacientes inicialmente mostrou tubulopatia proximal, ocasionalmente abrindo o quadro com a Síndrome de Fanconi. Esta síndrome rara é uma tubulopatia renal proximal na qual se observa distúrbio na reabsorção de glicose, aminoácidos, fosfato, bicarbonato e potássio, além de proteinúria tubular. (9,10,11,12,13)

Há vários estudos atuais que descrevem os mecanismos pelos quais o TDF leva à perda da função renal. Recentemente, estudos nos quais foram analisadas biópsias renais confirmaram que o tenofovir tem efeito tóxico mitocondrial potencial nas células tubulares renais, e que a exposição à droga resulta em lesão renal em um pequeno grupo de pacientes com Aids. (14)

Um dos fatores que podem desencadear a lesão renal é o acúmulo da droga nas células tubulares renais nos túbulos proximais. Tal fato ocorre em alguns paciente devido a polimorfismos genéticos que alteram proteínas de transporte transmembrana responsáveis excreção do tenofovir da célula, principalmente a MRP2 e a MRP7 (Figura 1). (2,14)

O sinal mais precoce de disfunção tubular é hipofosfatemia. Outros sinais e sintomas de tubulopatia renal incluem glicosúria com glicemia normal, proteinúria leve, acidose e hipocalemia. Alguns indivíduos podem ainda desenvolver diabetes insipidus nefrogênica. (9,10,11,12,13)

Os mais frequentes fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade induzida pelo TDF incluem disfunção renal de base, baixa contagem de Linfócitos T CD4, idade avançada e baixo índice de massa corporal. Fatores clássicos associados à lesão renal em pacientes com HIV, como condições sistêmicas pré-existent (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus), o próprio HIV, a terapia antirretroviral, e o uso de agentes nefrotóxicos, também podem potencializar o risco de nefrotoxicidade associada ao tenofovir. (15)

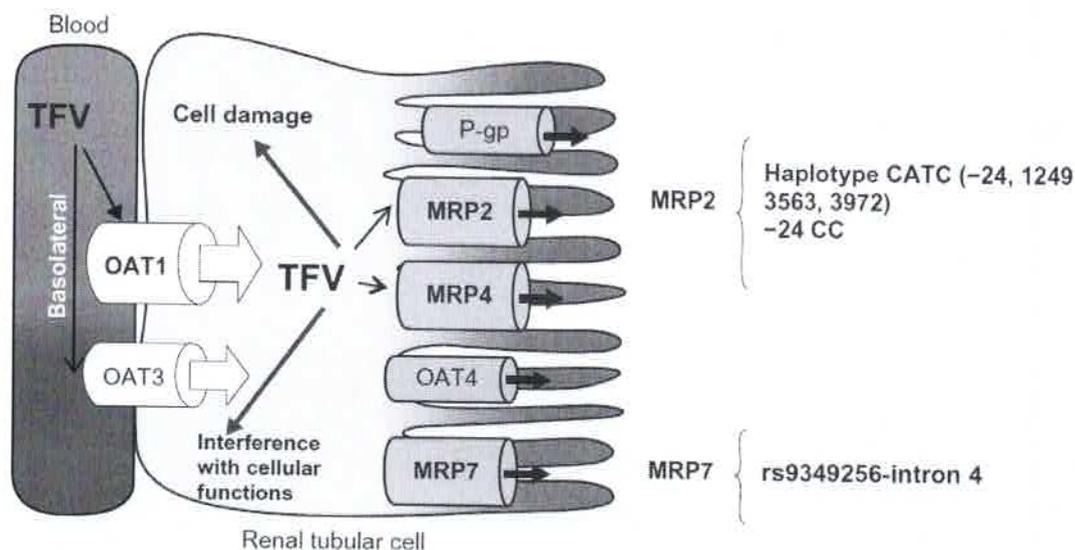


Figure 1 Main transporter proteins involved in elimination of tenofovir from tubular renal cells. TFV enters kidney cells using OAT1 and in a lesser extent, OAT3 and it is eliminated by MRP4. Genetic polymorphisms in transporter proteins may influence the elimination of TFV. The more relevant polymorphisms associated with tubulopathy are listed on the right side of the figure.

Abbreviations: TFV, tenofovir; OAT1, organic anion transporter protein-1; OAT3, organic anion transporter protein-3; MRP4, multidrug resistant protein-4; MRP2, multidrug resistant protein-2; MRP7, multidrug resistant protein-7.

Figura 1 – Proteínas transportadoras do tenofovir na célula tubular renal. Fonte: ALVAREZ, E. et al. *Virus Adaptation and Treatment*, 2011

Apesar de alguns estudos não relacionarem diretamente o prejuízo da função renal com o uso da droga, notou-se melhora do quadro após suspensão do TDF e, nos casos em que a função renal não se recuperou totalmente, o dano renal não progrediu. (7,8)

Mais recentemente, a tubulopatia renal proximal decorrente da exposição ao TDF tem sido associada a variantes genéticas de proteínas transportadoras envolvidas na excreção desta substância. Polimorfismos nos genes codificadores dessas proteínas conduziram a um acúmulo intracelular da droga. Atualmente, as informações sobre o efeito dos polimorfismos genéticos no risco de toxicidade renal pelo TDF são controversas e requerem análises mais aprofundadas. (16)

Diversas publicações ressaltam a importância da monitorização periódica da função renal, em especial o rastreio de anormalidades tubulares incipientes. Dessa forma, recomenda-se análise periódica de creatinina plasmática, fosfato sérico, calemia e bioquímica urinária com o intuito de detectar precocemente os indivíduos em quem a droga deve ser interrompida. Além disso, indica-se a avaliação da função renal em todos os pacientes antes do início da terapia antirretroviral a fim de triar possíveis

disfunções renais que contraindiquem o uso do tenofovir e acompanhamento constante a fim de suspender a droga, quando necessário, antes que a lesão renal seja permanente. (17,18)

2 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a segurança e eficácia do tenofovir na prática clínica.

1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Estudar os possíveis prejuízos à função renal dos pacientes que fizeram uso do tenofovir no Serviço de HIV/Aids e Hepatites Virais da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

3 MÉTODOS

1.3 TIPO DE ESTUDO

Avaliação retrospectiva dos prontuários dos pacientes em uso de tenofovir atendidos no serviço de HIV/Aids e Hepatites Virais da Santa Casa de Misericórdia de Vitória no ano de 2011. Este serviço é o segundo em número de pacientes, especializado e referência para HIV e Hepatites no Espírito Santo. Dados demográficos, doenças associadas e resultados das dosagens de creatinina plasmática, AST, ALT, HVB-DNA e EAS, antes do início do tratamento com a droga, no 6º mês de uso, no 12º mês e no 24º mês foram coletados de prontuários do serviço. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética da instituição.

1.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram analisados os prontuários de 198 pacientes, infectados pelo HIV, pelo vírus da hepatite B ou coinfectados, atendidos no serviço e que fizeram uso regular do tenofovir em algum momento do ano de 2011.

1.5 CASUÍSTICA

A casuística deste trabalho foi composta por 178 pacientes HIV positivos, dez pacientes com hepatite B crônica apenas e dez pacientes coinfectados HIV-HVB.

1.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que estavam em acompanhamento no serviço HIV/AIDS e Hepatites Virais da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e que fizeram uso regular do tenofovir em algum momento do ano de 2011. Foram excluídos aqueles que não fizeram o uso da medicação no referido ano.

1.7 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados dos prontuários médicos no período compreendido entre janeiro e abril de 2012.

1.8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados e analisados no programa SPSS versão 17 para Windows.

Em 2011, 198 pacientes estavam em uso regular do tenofovir. Quanto ao tipo de infecção, 178 eram HIV positivos, 10 infectados apenas pelo vírus da hepatite B (HBV) e 10 pacientes eram coinfectados HIV-HBV. A média de idade foi de 41,01 e o desvio padrão foi de 10,19 anos. Quanto às doenças não infecciosas pré-existentes, 36 (18,2%) pacientes eram hipertensos e 18 (9,1%) apresentavam diabetes mellitus (Tabela 1).

	Total de Pacientes (n 198)	Percentual
Idade	41,01 anos (DP 10,19)	-
Tipo de infecção		
HIV	178	90%
HVB	10	5%
HIV/HVB	10	5%
Modo de Transmissão		
Heterossexual	136	69,40%
HSH*	39	19,90%
UDI**	8	4,10%
Desconhecido	15	7,50%
Hipertensão	36	18%
Diabetes	18	9%

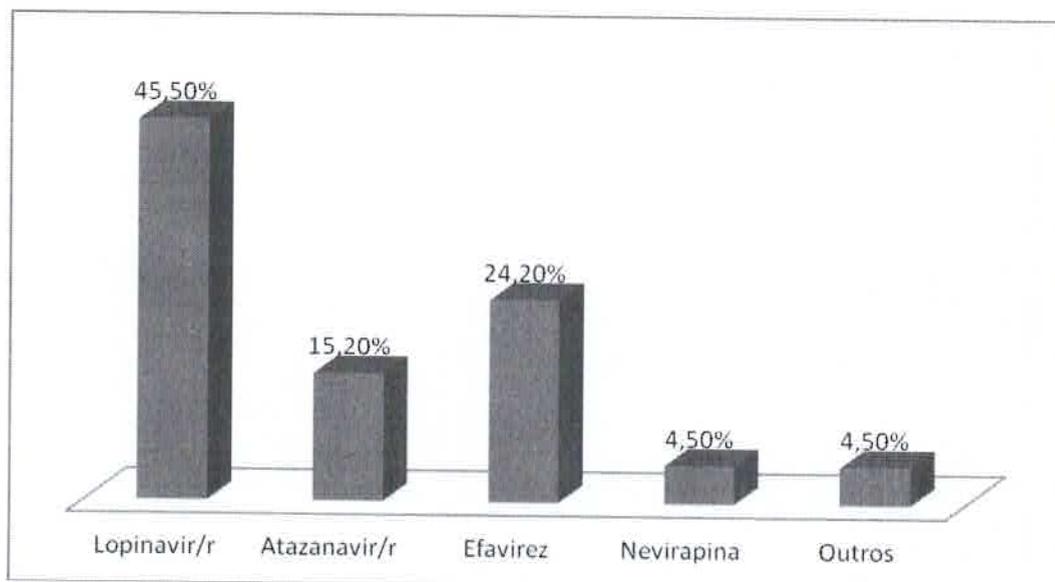
* Homem que faz Sexo com Homem

** Usuário de Droga Injetável

Tabela 1 – Características dos pacientes

Entre os pacientes com HIV o esquema antirretroviral era completado por efavirenz em 48 (24,2%) pacientes, lopinavir/r em 90 (45,5%) pacientes, atazanavir/r em 30 pacientes (15,2%) e nevirapina em nove pacientes (4,5%) e outros inibidores da protease em nove pacientes (4,5%) (Gráfico1). Nos pacientes com HBV, tenofovir estava sendo usado isoladamente em seis pacientes e associado à lamivudina nos quatro restantes.

Gráfico 1 – Esquema antirretroviral complementar



Nos pacientes HBV infectados a AST e ALT prévias eram de 45,7 (DP 43) U/L e 42,1 (DP 41,1) U/L, respectivamente, evoluindo para 31,6 (DP 11) U/L e 28,8 (DP 16) U/L aos seis meses, 29,9 (DP 12,08) U/L e 27,38 (DP 13) U/L aos 12 meses e 26,9 (DP 10,5) U/L e 26,3 (DP 12,1) U/L aos 24 meses.

O PCR-HIV estava abaixo do limite de detecção em 81% dos pacientes infectados pelo HIV e o PCR-HBV estava abaixo do limite de detecção em 15 de 18 pacientes HBV testados.

A média da creatinina plasmática pré-tratamento foi de 0,83 (DP 0,17) mg%, evoluiu para 0,92 (DP 0,24) mg% em seis meses, 0,95 (DP 0,33) mg% em 12 meses e 0,97 (DP 0,26) mg% em 24 meses (Gráfico 2).

Na análise do EAS, proteinúria foi detectada em duas (3,07%) de 65 amostras de urina pré-tratamento, em 5 (12,5%) de 40 amostras de seis meses e oito (14,5%) de 55 amostras de 24 meses (Gráfico 3).

Foi necessário descontinuar o tenofovir em dois (1%) dos 198 pacientes estudados devido à nefrotoxicidade.

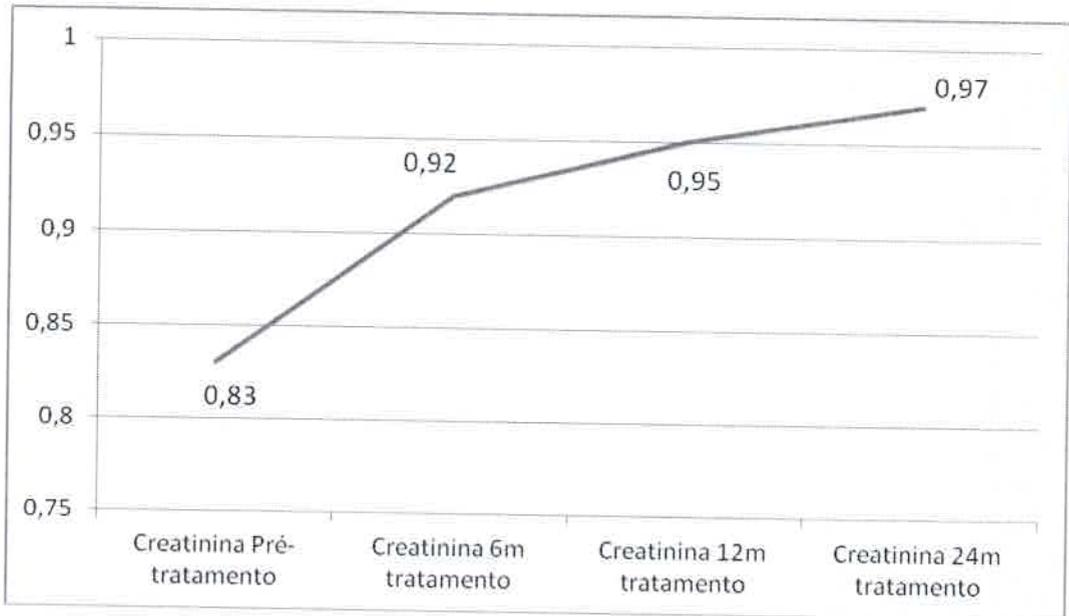


Gráfico 2 – Evolução da creatinina plasmática

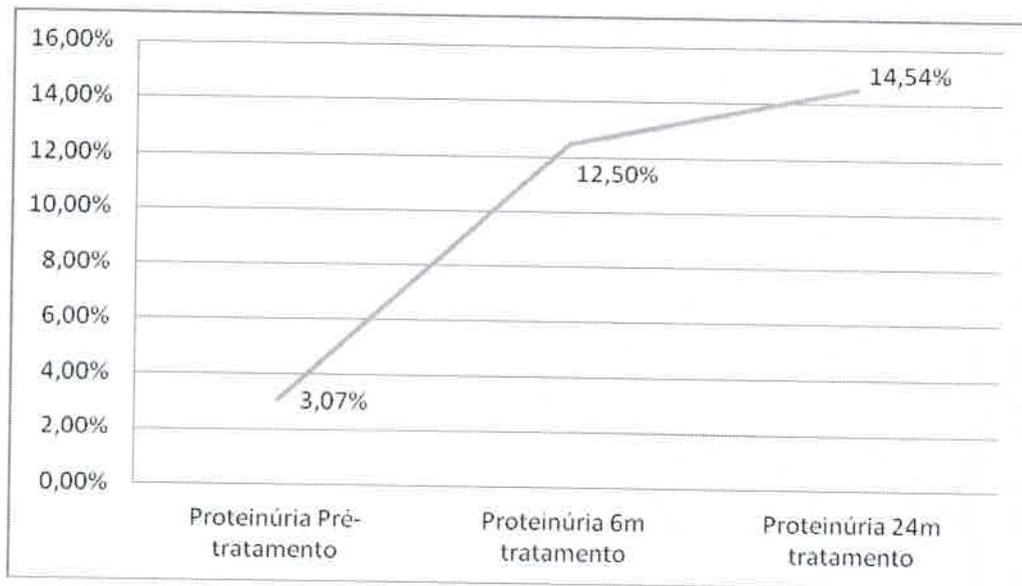


Gráfico 3 – Percentual de amostras urinárias com proteinúria

5 DISCUSSÃO

No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, a taxa de incidência da infecção pelo HIV tem se mantido estável na última década, com um aumento na região Norte e Nordeste, redução nas regiões Sul e Sudeste e estabilização na região Centro-Oeste. De 1980 a 2011 foram notificados no país 608.230 casos de Aids. Durante este período 241.469 pessoas morreram em decorrência das complicações da doença. Atualmente, 64 mil pacientes com Aids e 1.500 com hepatite B estão em uso de tenofovir no país. (1, 19)

No serviço de HIV/Aids e Hepatites Virais da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, durante o ano de 2011, houve 198 pacientes em uso de TDF. Dentre os quais 90% são infectados pelo HIV, 5% infectados apenas pelo HBV e o restante coinfestado.

Na casuística aqui discutida, a incidência de hipertensão foi de 18,2% e 9% dos pacientes vivem com diabetes mellitus. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, 23,3% da população são hipertensos e 6% diabéticos. (20, 21)

Estudos recentes que analisaram biópsias renais confirmaram que o tenofovir é uma droga com potencial efeito tóxico mitocondrial nas células tubulares renais, e que a exposição ao medicamento pode resultar em lesão renal em um pequeno grupo de pacientes HIV-positivos. Na nossa análise, os pacientes em tratamento com tenofovir num período de 24 meses apresentaram um acréscimo de 16,82% no valor da creatinina plasmática. Grande parte da incidência de disfunção renal em pacientes em uso de tenofovir esta provavelmente relacionada com doença renal pré-existente, que pode ter sido exacerbada pela droga. (22)

A proteinúria detectada no exame simples de urina é um marcador sensível e precoce de lesão renal. No presente estudo identificou-se que a presença de proteína no exame de urina foi gradativamente maior nos pacientes em uso por mais tempo da medicação, passando de 3% de amostras com proteinúria pré-tratamento para 14,5% das amostras no 24º mês de acompanhamento.

Segundo Herlitz e colaboradores, em análise de fatores relacionados ao HIV – comorbidades e outros medicamentos antirretrovirais – o TDF permaneceu como um

fator isolado associado ao aumento do risco para evolução de doença renal.(21) A presença de fatores de risco clássicos para doença renal crônica no início do estudo, como doença renal pré-existente, diabetes mellitus e hipertensão arterial, não piorou os efeitos nefrotóxicos da droga. Juntos, esses resultados fornecem uma forte evidência de que o tenofovir pode causar uma toxicidade clinicamente significativa para o rim, que pode ser irreversível. (14)

Nosso estudo mostrou uma taxa de 1% na interrupção da terapia antirretroviral que tinha o TDF compondo a dupla de análogos nucleosídeos devido à nefrotoxicidade. Estudos indicam um número semelhante quanto à necessidade de intervenção no esquema de tratamento, 2 a 3% nos estudos pesquisados. (23)

6 CONCLUSÃO

O tenofovir é atualmente um dos ITRN mais utilizados para tratamento do HIV e vem substituindo outros análogos de nucleosídeos como espinha dorsal de muitos regimes de combinação antirretroviral, principalmente devido a sua boa eficácia, boa tolerabilidade, melhor conforto posológico e menor incidência de lipodistrofia. Além disso, outra vantagem do uso desse medicamento é a atividade concomitante contra o vírus da hepatite B, desempenhando papel fundamental em pacientes coinfectados. (2)

No entanto, sua ampla utilização na prática clínica tem permitido a identificação de alguns efeitos indesejáveis de médio e longo prazo em pequena parcela dos indivíduos submetidos ao tratamento prolongado com o TDF, como lesão tubular renal e perda de densidade óssea. As lesões relacionadas à nefrotoxicidade ocorrem mais comumente após três a seis meses do início da terapia com tenofovir, e estão frequentemente associadas a lesões renais pré-existentes. (2,24)

Dessa forma, como publicado no AIDS em 2011, destaca-se a importância de avaliar proteinúria em exame simples de urina, fosfato sérico e creatinina antes do tratamento com tenofovir.(25) Indica-se reavaliar a cada três a seis meses no primeiro ano de uso e anualmente após esse período, a fim de rastrear lesão renal incipiente, o que não é usual na prática clínica. (25)

O monitoramento da toxicidade renal do tenofovir na prática clínica está muito aquém do recomendado pelo Consenso Brasileiro de HIV/AIDS. A nefrotoxicidade existe e deve ser mais bem monitorada, embora interrupção de tratamento seja um evento raro. Além disso, a decisão de prescrever um determinado medicamento antirretroviral muda ao longo do tempo, devido não só às particularidades do paciente como também a evolução nas linhas de pesquisa em HIV/Aids.

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST: Ano VIII - nº 1**. Brasília, Ministério da Saúde. 2012
2. ALVAREZ, E. et al. Critical appraisal and update on tenofovir in management of human immunodeficiency virus infection. **Virus Adaptation and Treatment**, Princeton, v.3, 55-69, ago. 2011.
3. FISCHL, M.A. et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 317, 185-191. 1987.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV**. 7.ed. Brasília. 2008.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações de terapia antirretroviral para adultos vivendo com HIV/aids no Brasil – 2012: VERSÃO PRELIMINAR. **Síntese das principais modificações do consenso adulto**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52140/consenso_adulto2012_principais_mudancas_pdf_11946.pdf>. Acesso em: 09 out. 2012.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações de terapia antirretroviral para adultos vivendo com HIV/aids no Brasil – 2012: VERSÃO PRELIMINAR. **Antecipação do tratamento para reduzir a transmissão do HIV: versão preliminar**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52140/consenso_adulto2012_pareiros_sorodiscord_pdf_75735.pdf>. Acesso em: 09 out. 2012.
7. CHILDS, K.E. et al. Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. **AIDS Research and Human Retroviruses**. New York. v. 26, 855–859. 2010.
8. WEVER, K.; VAN AGTMAEL, M.A.; CARR, A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**. Philadelphia. v. 55, 78–81. 2010.
9. GALLANT, J.E. et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. **Clinical Infectious Diseases**. Oxford. v.40, 1194-1198. 2005.
10. CREPUT, C. et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. **AIDS**. Londres. v.17, 935–937. 2003.
11. COCA, S.; PERAZELLA, M. Rapid communication: Acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. **American Journal of Medical Science**. Philadelphia. v.324, 342–344. 2002.
12. MATHEW, G.; KNAUS, S.J. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. **Journal of General Internal Medicine**. New York. v. 21, C3–C5. 2006.
13. KARRAS, A. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. **Clinical Infectious Diseases**. Oxford. v.36. 1070–1073. 2003.

14. HERLITZ, L.C. et al. **Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities**. *Kidney International*. Cranford. v.78, 1171–1177. 2010
15. BARRIOS, A. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. **AIDS**. Londres. v. 18, 960–963. 2004.
16. IZZEDINE, H. et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. **Journal of Infectious Diseases**. Boston, v. 194, 1481–1491. 2006.
17. DUONG, M. et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. **HIV Clinical Trials**. Rockville. v. 5, 216–223. 2004.
18. VIGANÒ, A. et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: A 60-month follow-up study. **Clinical Drugs Investigation**, Auckland, v.31, n.6, 407-415. 2011.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Assessoria de Imprensa do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. **Brasil produzirá versão genérica de medicamento para Aids e hepatites**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=12185>. Acesso em: 06 nov. 2012.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
21. TORQUATO, M .T. et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Population Aged 30-69 Years in Ribeirao Preto (São Paulo), Brazil. **Medical Journal**. São Paulo. v.121, 224-230. 2003.
22. FERNANDO, S.K. et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. **American Journal Medical Science**. Philadelphia. v. 335, 89–94. 2008.
23. JONES, R. et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumaratecontaining highly active antiretroviral therapy regimes is not observed more frequently: a cohort and case-control study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**. Philadelphia. v. 37, 1489–1495. 2004.
24. National Department of Health, Republic of South Africa. **The South African Antiretroviral Treatment Guidelines**. Johannesburg. 2010. Disponível em: <<http://www.uj.ac.za/EN/CorporateServices/ioha/Documentation/Documents/ART%20Guideline.pdf>>. Acesso em: 09 out 2012.
25. BRENNAN, A. et al. Renal dysfunction and the risk of nephrotoxicity and mortality. **AIDS**. Londres. v. 00, n.00, 1-7. 2011.