

PREVALÊNCIA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PACIENTES HIV-POSITIVO ACOMPANHADOS NO HC-UFPR

PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN HIV-POSITIVE PATIENTS FOLLOWED UP AT THE HC-UFPR

Eduardo Henrique Bonotto¹, Gustavo Guerchon¹, Paulo Henrique Lazzaris Coelho¹, Clea Elisa Ribeiro¹, Marcelo Mazza do Nascimento¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de DRC em pacientes portadores de HIV em acompanhamento no ambulatório de infectologia em um Hospital Universitário de Curitiba. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo com análise de 396 prontuários de pacientes portadores de HIV entre 20 e 50 anos de idade acompanhados no ambulatório de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) no ano de 2013. **Resultados:** Foram encontrados 9 pacientes (2,3%) com ritmo de filtração glomerular estimado (RFG_e) < 60 mL/min/1,73 m² nas duas avaliações. Dos 108 pacientes que possuíam duas avaliações de proteinúria, 6 pacientes (1,5% do total) apresentavam proteinúria persistente. Dessa forma, 14 (3,5%) preencheram o critério diagnóstico para DRC. Entre os 194 pacientes (48,9%) que possuíam apenas uma avaliação de proteinúria, cerca de 44 pacientes (11,1% do total) apresentavam algum grau de proteinúria. Hipertensão arterial (p<0,0001) e dislipidemia (p=0,026) foram significativamente mais prevalentes nos pacientes com DRC. Além disso, houve uma correlação negativa e significativa entre RFG_e e idade (r=-0,48; p<0,0001); tempo de tratamento com TARV (r=-0,12; p=0,04) e tempo de diagnóstico do HIV (r=-0,15; p=0,004). Finalmente, uma correlação positiva e significativa foi encontrada entre RFG_e e CD4+ nadir (r=0,10; p=0,04). **Conclusão:** Na amostra estudada foi encontrada uma prevalência de DRC de 3,5%, sendo que pacientes portadores de HIV com menores valores de CD4+ nadir e maior tempo de tratamento e de doença parecem apresentar um risco maior de desenvolver DRC.

Descritores: Doença Renal Crônica; Nefropatia Associada a AIDS; HIV.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the prevalence of CKD in HIV-infected patients followed up in the ambulatory of Infectology of a university hospital in Curitiba. **Methods:** A transversal retrospective study of 396 HIV-infected outpatients aged between 20 and 50 years old followed at the HC-UFPR in 2013. **Results:** A total of 9 patients (2.3%) had a persistently low eGFR. Evaluation of persistent proteinuria was possible only for 108 patients, of which 6 (1.5% of the total) were positive. Overall, 14 patients (3.5%) met the diagnostic criteria for CKD. Of the 194 patients (48.9%) who had only a single proteinuria evaluation, almost a quarter (44 patients, 11.1% of the total) presented some degree of proteinuria. Hypertension (p<0.0001) and dyslipidemia (p=0.026) were significantly more prevalent in patients with CKD. Furthermore, eGFR was significantly negatively correlated with age (r=-0.48; p<0.0001); duration of exposure to HAART (r=0.12; p=0.04) and time since HIV diagnosis (r=0.15; p=0.004). Finally, a significant positive correlation was found between eGFR and CD4+ cell count nadir (r=0.10; p=0.04). **Conclusion:** This study found a prevalence of 3.5% of CKD. HIV-infected patients with lower CD4+ cell count nadir and longer duration of exposure to HAART may be at an increased risk of developing CKD.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; AIDS-Associated Nephropathy; HIV.

1 – Complexo Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Contato do Autor / Mail to:

Eduardo Henrique Bonotto – eduardobonotto@yahoo.com.br

Travessa Rafael Francisco Greca, 151, apto 51A Curitiba, Paraná, Brasil

INTRODUÇÃO

Com o advento das terapias antirretrovirais (TARV), a sobrevivência de pacientes portadores de HIV aumentou de maneira significativa¹⁻³, o que determinou uma mudança no perfil das comorbidades e causas de óbito destes pacientes⁴. Entre as comorbidades que vêm ganhando maior importância nesta população, está a doença renal crônica (DRC)^{5,6}. A DRC caracteriza-se por lesão renal ou diminuição da função renal persistente, definidas por um ritmo de filtração glomerular estimado (RFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por 3 meses ou mais e/ou presença de proteinúria⁷. A hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemia, obesidade e tabagismo evidenciaram-se como fatores de risco para a doença na população em geral⁸. Pacientes com o HIV, no entanto, estão sujeitos a riscos adicionais em função de sua associação com doenças glomerulares (HIV-específicas) e pela nefrotoxicidade das drogas antirretrovirais^{9,10}.

Entre as doenças glomerulares HIV-específicas está a nefropatia associada ao HIV (HIVAN), causada por infecção direta das células renais pelo vírus; a doença de imunocomplexos associada ao HIV (HIVIC), relacionada à deposição de imunocomplexos formados entre antígeno viral e anticorpo; e a microangiopatia trombótica associada ao HIV (HIV-TMA)⁹.

Já a nefrotoxicidade ocorre pela metabolização das drogas nos rins, onde podem agir provocando lesão através de mecanismos ainda pouco esclarecidos. Além disso, podem causar alterações metabólicas, como diabetes e dislipidemia, que predispõem à DRC¹¹. Entre os medicamentos antirretrovirais utilizados, indinavir, adefovir e tenofovir são os que apresentam maior evidência de lesão renal, causando sobretudo lesões tubulointersticiais^{12,13}.

Dada a carência de dados sobre DRC e HIV em relação à população brasileira, este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de DRC em pacientes portadores de HIV acompanhados no ambulatório de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), bem como os fatores de risco – como TARV e diabetes mellitus – relacionados ao comprometimento da função renal nessa população.

MÉTODOS

Critérios de Inclusão

Foram selecionados, através da listagem do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel), os pacientes entre 20 e 50 anos que realizaram exame de contagem de linfócitos CD4+ e carga

viral no HC-UFPR no ano de 2013, totalizando 671 pacientes.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que realizaram exames de carga viral na ocasião de uma eventual internação no HC-UFPR e que, portanto, não realizavam acompanhamento regular no ambulatório de infectologia. Excluíram-se também os pacientes que não haviam no mínimo duas consultas com avaliação de creatinina sérica entre 2009 e 2013, além dos pacientes infectados por transmissão vertical, restando 396 pacientes.

Metodologia

Este trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPR e aprovado – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 22973013.2.0000.0096.

Foram revisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de HIV no ambulatório de Infectologia da UFPR, sendo avaliados os dois últimos valores de creatinina sérica e as duas últimas avaliações de proteinúria, com estimativa do ritmo de filtração glomerular (RFG) por meio da fórmula de CKD-EPI⁷. Foram considerados pacientes portadores de DRC aqueles com RFG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por 3 meses ou mais e/ou com presença de proteinúria persistente⁷ – para o rastreamento de proteinúria neste hospital foi realizada a análise de parcial de urina pelo equipamento *I-Chem® VELOCITY (IRIS Diagnostics)*, que tem como princípio a determinação do índice de reflectância em três diferentes comprimentos de onda, utilizando para isso tiras reativas. Foram considerados pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) aqueles com valores de CD4+ inferiores a $200 \text{ células}/\mu\text{L}$ e/ou sintomas indicativos de SIDA, conforme classificação do *Centers for Disease Control (CDC)*¹⁴. Verificou-se também o CD4 *nadir*; a existência de comorbidades (diabetes, HAS, dislipidemia, coinfeção pelos vírus da Hepatite C e/ou B) e fatores de risco (história de tabagismo e drogadição).

Foram considerados diabéticos os pacientes já em tratamento com hipoglicemiantes e aqueles com glicemia de jejum superior a 126 mg/dL ¹⁵; possíveis dislipidêmicos os pacientes com colesterol total superior a 240 mg/dL ¹⁶ e hipertensos os pacientes com pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e diastólica igual ou superior a 90 mmHg repetidamente¹⁷, comprovadas pelas informações obtidas nos prontuários. Para avaliação de coinfeção por hepatite B e C foram observadas as sorologias confirmatórias HbsAg e anti-HCV, respectivamente. Para a avaliação da etnia, considerou-se aquela descrita pelos médicos nos prontuários.

Análise estatística

Os dados foram analisados quanto à normalidade de sua distribuição. Quando apresentaram distribuição normal, foi realizado o teste t de Student para comparação de grupos. Caso contrário, foi utilizada a comparação por teste de Wilcoxon. A análise de associação foi feita por teste de Fisher. As variáveis foram correlacionadas utilizando teste de correlação de Pearson (quando lineares) ou teste de Spearman (quando não lineares). Os resultados foram expressos como mediana (mínimo; máximo) ou média $\pm$ desvio padrão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Foi utilizado o software de análise estatística *JMP Statistical Discovery* versão 11.0.

RESULTADOS

A população estudada foi de 396 pacientes, sendo 221 mulheres (56%). A mediana de idade foi de 39,9 anos (min 20,9; máx 50) e 11 pacientes (2,8%) foram considerados afrodescendentes.

No momento do diagnóstico ou durante a evolução, desenvolveram SIDA 67% dos homens (118) e 44% das mulheres (98), somando 216 pacientes (54% da população estudada). A mediana do valor de CD4+ *nadir* foi de 150 (0 - 968). A mediana do tempo de infecção do HIV foi de 10,1 anos (0,4 - 27,7). A mediana do tempo de uso de TARV foi de 9,9 anos (2,4 - 22,5), sendo que a data de início da medicação foi desconhecida para 133 pacientes (33,5%) e 29 pacientes (7%) não faziam uso de medicação antirretroviral. Tenofovir era utilizado por 183 pacientes (46,3%). Na investigação das coinfeções, 16 pacientes (4%) possuíam hepatite B (HbsAg positivo) e 33 pacientes (8,3%) hepatite C (anti-HCV positivo). A investigação para hepatite B não foi realizada em 15 pacientes (3,8%) enquanto que para hepatite C não foi realizada em 8 pacientes (2%).

A prevalência de diabetes mellitus encontrada foi de 2,8% (11 pacientes); de HAS, 6,3% (25 pacientes); de dislipidemia, 4,8% (19 pacientes) (Gráfico 1). Faltaram dados para o diagnóstico de diabetes em 50 pacientes (12,6%) e para dislipidemia em 8 pacientes (2%). 161 pacientes (40%) apresentaram história de tabagismo e 54 (13%) apresentaram história de drogadição.

Foi possível estimar o ritmo de filtração glomerular (RFGe) para todos os pacientes através da fórmula de CKD-EPI¹⁷ e a mediana encontrada foi de 106 mL/min/1,73 m² (8 - 156), sendo que 9 pacientes (2,3%) apresentavam RFGe abaixo de 60 mL/min/1,73 m² nas duas avaliações realizadas. Somente 108 pacientes (27,3%) possuíam duas avaliações de proteinúria. Destes,

6 pacientes (1,5% do total) apresentavam proteinúria persistente. Ao todo, 14 pacientes (3,5%) preencheram o critério diagnóstico para DRC. Observou-se também que dos 194 pacientes (48,9%) que possuíam apenas uma avaliação de proteinúria, quase um quarto (44 pacientes, 11,1% do total) apresentavam algum grau de proteinúria (Gráfico 2).

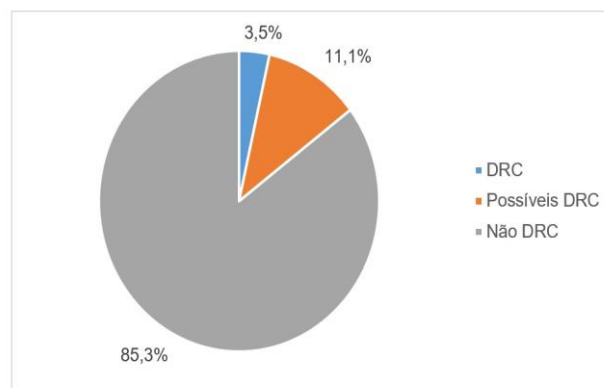


Gráfico 1: Prevalência de comorbidades.

Comparando os pacientes doentes renais crônicos com os não doentes renais, conforme detalhado na Tabela 1, verificou-se nos pacientes doentes renais crônicos uma maior prevalência de hipertensão ($p < 0,0001$) e dislipidemia ($p = 0,026$). Os pacientes com DRC mostraram uma tendência a ser mais velhos ($p = 0,056$), do sexo masculino ($p = 0,052$), com valores mais baixos de CD4+ *nadir* ($p = 0,061$) e com maior prevalência de diabetes ($p = 0,068$).

Além disso, houve uma correlação negativa e significativa entre RFGe e idade ($r = -0,48$; $p < 0,0001$); entre RFGe e tempo de TARV ($r = -0,12$; $p = 0,04$); RFGe e tempo de infecção pelo HIV ($r = -0,15$; $p = 0,004$); RFGe e glicemia ($r = -0,13$; $p = 0,02$); RFGe e colesterol total ($r = -0,15$; $p = 0,004$); bem como uma correlação positiva e significativa entre RFGe e CD4+ *nadir* ($r = 0,10$; $p = 0,04$).

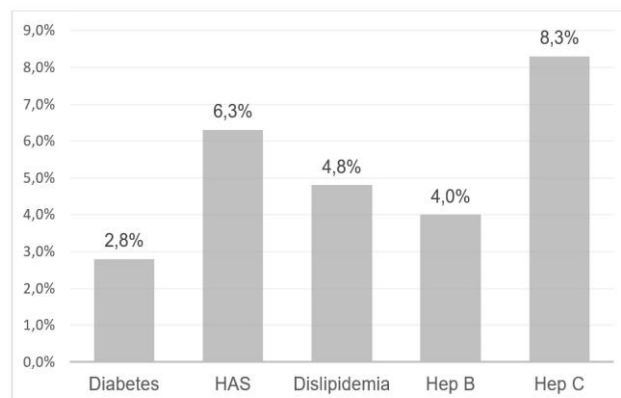


Gráfico 2: Prevalência de DRC.

DISCUSSÃO

No entanto, cabe ressaltar que isto não reflete a realidade

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais de pacientes DRC e não DRC

	Não DRC (n=382)	DRC (n=14)	p
Idade (anos) ¹	40 (21; 50)	42 (33; 50)	0,056
Homens (%)	56	71	0,052
Afrodescendentes	11	0	1,000
RFG_e (CKD-EPI) ¹	106 (51; 156)	56,5 (8; 114)	< 0,0001
CD4+ <i>nadir</i> (cél/mm³) ¹	152 (0; 968)	42 (2; 477)	0,061
Tempo de TARV (anos) ¹	9,7 (2,4; 22,5)	11,2 (8,7; 15,4)	0,220
Tempo de doença (anos)¹	10 (0,4; 24)	10,4 (0,8; 27,7)	0,730
Hepatite B	16 (4%)	0 (0%)	1,000
Hepatite C	31 (8%)	2 (14%)	0,330
Diabetes	9 (3%)	2 (14%)	0,068
Hipertensão arterial	19 (5%)	6 (43%)	< 0,0001
Dislipidemia	16 (4%)	3 (21%)	0,026
Tabagismo	156 (41%)	5 (35%)	0,800
Drogadição	53 (14%)	1 (7%)	0,700

¹ Resultado expresso em mediana (mínimo; máximo)

Os principais achados deste estudo revelaram uma possível associação entre o RFG_e e o tempo de doença pelo HIV, entre RFG_e e tempo de TARV, bem como entre RFG_e e idade. Além disso, quando observamos os valores de CD4+ *nadir*, que reflete a atividade do vírus no organismo, percebemos que além de apresentar uma correlação positiva com o RFG_e, valores menores de CD4+ *nadir* tiveram uma tendência estatística a serem menores nos pacientes com DRC (p=0,06). Isto sugere que uma maior atividade do vírus no organismo pode estar relacionada à piora da função renal. Estas observações vão ao encontro do que descreveram Wilson et al.⁶, que demonstraram que pacientes em tratamento para o HIV possuíam uma redução de 46% no risco relativo de desenvolver DRC quando comparados aos virgens de tratamento, mas que cada ano de TARV conferia um aumento no risco relativo de 29%, enquanto um aumento de 10 anos na idade conferia um aumento no risco de 54%.

Seguindo os critérios adotados pela *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*⁷ encontramos uma prevalência de DRC de 3,5% na população estudada. De forma similar, Mocroft et al.¹⁸, em uma coorte envolvendo indivíduos soropositivos de 31 países europeus, Israel e Argentina, encontraram uma prevalência de 4,7%. Além disso, verificamos que fatores de riscos tradicionais como idade, HAS e diabetes foram mais prevalentes nos pacientes com DRC, de maneira similar ao que é descrito na literatura¹⁸⁻²⁰.

Quanto à distribuição de gênero, encontramos uma discreta predominância feminina (razão M:F de 0,8:1).

do município, onde a proporção é de três homens para cada mulher infectada²¹. A diferença observada pode ser justificada pelo fato de o HC-UFPR ser referência no acompanhamento de gestantes infectadas. Devido a isso, grande parte das mulheres diagnosticadas com HIV durante o pré-natal é encaminhada para este hospital e dá continuidade ao tratamento no ambulatório da Infectologia. Considerando-se que a atividade do vírus no organismo possa estar relacionada a uma maior incidência de DRC e que os homens deste estudo alcançaram estágios mais avançados da doença, isso poderia explicar a associação encontrada entre DRC e gênero masculino, que, apesar de se encontrar no limite da significância (p=0,052), não se reflete na literatura.

É importante notar que a prevalência de DRC encontrada pode ter sido subestimada, já que apenas 27,3% dos indivíduos possuíam as duas avaliações de proteinúria necessárias para caracterizá-la como persistente e diagnosticar DRC conforme os critérios definidos pela KDIGO. Quando analisamos os indivíduos que possuíam apenas uma avaliação de proteinúria (48,9% do total), a amostra revelou-se positiva em aproximadamente um quarto deles (11,1% do total), sugerindo que estes pacientes são possíveis doentes renais crônicos estágio 1 ou 2. Tal achado é similar ao descrito por Wyatt et al.²⁰, que observaram que mais de um terço dos soropositivos com DRC possuíam proteinúria apesar do RFG_e preservado. Nosso estudo detectou ainda uma maior prevalência de dislipidemia nos pacientes com DRC (p=0,026), o que poderia ser explicado pelas modificações no metabolismo de lipídeos causada pela

DRC²² ou ainda por uma possível consequência do uso de TARV²³. Esta relação deve alertar o médico para a importância do início de uma terapia hipolipemiante, tendo em vista que doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade nestes pacientes²².

A principal limitação deste estudo é seu caráter retrospectivo. Isto, além de não ter permitido a realização de avaliações seriadas de proteinúria para todos os pacientes, não permitiu determinar com clareza o efeito de terapias antirretrovirais específicas sobre o desenvolvimento da DRC – embora saiba-se que os antivirais tenofovir e indinavir têm sido associados a uma maior incidência de complicações renais¹⁸. Outro fator foi a inclusão apenas de pacientes entre 20 a 50 anos, o que poderia subestimar a prevalência da DRC, que tende a aumentar com a idade. São necessários, portanto, novos estudos prospectivos que analisem o impacto das TARVs e que detectem precocemente as alterações da função renal através da relação albumina/creatinina, bem como estudos que definam as alterações anatomopatológicas que ocorrem nos rins de pacientes soropositivos com DRC a fim de estabelecer sua etiologia.

CONCLUSÃO

Reforça-se a hipótese de que pacientes portadores de HIV apresentam um perfil de risco importante para DRC, justificando um acompanhamento regular da função renal. Quando incluiu-se na análise os pacientes com apenas uma avaliação de proteinúria, percebeu-se que esta é uma manifestação mais frequente do que a alteração do RFG. Sendo assim, faz-se indispensável a investigação de proteinúria para detecção precoce das alterações, idealmente através da relação albumina/creatinina.

Os dados encontrados levantam questionamentos importantes quanto aos fatores de risco relacionados à DRC na população infectada com HIV. Maior tempo de TARV e de infecção, bem como menores valores de CD4⁺ parecem aumentar o risco de doença renal crônica. Novos estudos que avaliem dados longitudinais fazem-se necessários para determinar a importância destes fatores.

REFERÊNCIAS

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, Monforte A d'Arminio, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* [Internet]. 2003 Jul [cited 2015 Oct 8];362(9377):22–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603138020>
2. Redington AN, Gardiner H, Fisk NM. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000;355:1158–9.
3. Gonzalez MA, Martin L, Munoz S, Jacobson JO. Patterns, trends and sex differences in HIV/AIDS reported mortality in Latin American countries: 1996-2007. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Oct 8];11:605. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3173348&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):27–34.
5. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2015 Oct 8];16(8):2412–20. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/16/8/2412.abstract>
6. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Oct 8];12:234. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3402981&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
8. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Aug 26];365(9456):331–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605177897>
9. Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2015 Oct 8];16(3):363–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294158>
10. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Aug 31];2011:562790. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3157198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

11. Falutz J. Therapy Insight: body-shape changes and metabolic complications associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. Nature Publishing Group; 2007 Sep [cited 2015 Oct 8];3(9):651–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0587>
12. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int*. 2005;67(2):393–403.
13. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral Medications: Adverse Effects on the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;17(1):72–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559509001335>
14. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Report, Natl Cent Infect Dis Div HIV/AIDS, Centers Dis Control Prev* [Internet]. 1992;41(RR-17):1–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093740>
15. Aguiree F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, Hirst M, Hwang C, Magliano D, Patterson C, Scott C, Shaw J, Soltesz G, Usher-Smith J WD. *IDF Diabetes Atlas: sixth edition*. Basel, Switzerland: International Diabetes Federation. 2013.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101.
17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *Jama* [Internet]. 2013;1097(5):1–14. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497> \n <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.284427>
18. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2007;21(December 2006):1119–27. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/164321/>
19. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Oct 8];61(1):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964451>
20. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *Aids* [Internet]. 2007;21:2101–3. Available from: http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2007/10010/Chronic_kidney_disease_in_HIV_infection__an_urban.13.aspx
21. Centro de Epidemiologia, Coordenação de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Municipal de DST/HIV/AIDS/Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico: Curitiba-CE-CVE*. Curitiba; 2014. p. 32.
22. Tannock L. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease [Internet]. MDText.com, Inc.; 2015 [cited 2015 Oct 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/>
23. Da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World Journal of Virology* [Internet]. 2015;4(2):56-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964872>