



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

DANILO GALVÃO TEIXEIRA

**Terapia antirretroviral em pacientes infectados
pelo HIV submetidos a transplante renal:
metanálise de série de casos**

Dissertação apresentada ao programa de
Mestrado Profissional em Medicina
(MEPAREM) da Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP, para obtenção de título
de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Botucatu

2016

DANILO GALVÃO TEIXEIRA

**Terapia antirretroviral em pacientes infectados
pelo HIV submetidos a transplante renal:
metanálise de série de casos**

Dissertação apresentada ao programa de
Mestrado Profissional em Medicina
(MEPAREM) da Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP, para obtenção de título
de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Teixeira, Danilo Galvão.

Terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal : metanálise de série de casos / Danilo Galvão Teixeira. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida
Capes: 40100006

1. HIV (Vírus). 2. Transplante de rins. 3. Terapia antirretroviral de alta atividade. 4. Metanálise.

Palavras-chave: HIV; Terapia antirretroviral; Transplante renal.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação, primeiramente, a minha esposa Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão e a minha filha Liana Rodrigues Galvão, que são fonte da minha inspiração diária e que sempre me cativam para dar o melhor de mim.

Dedico, também, aos meus familiares que apesar de não estarem presentes fisicamente por motivos maiores, sempre me apoiaram em tudo que fiz.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao meu orientador pela oportunidade de desenvolver esse projeto e de poder finalizá-lo da melhor forma possível e com todo o apoio necessário. Gostaria de deixar meu agradecimento, ainda, à Profa. Dra. Regina El Dib pela excelente assessoria prestada quanto à metodologia científica empregada na dissertação.

**“É preciso força pra sonhar e perceber que
a estrada vai além do que se vê”
Marcelo Camelo**

RESUMO

Terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: metanálise de série de casos.

Introdução: Até há cerca de uma década, a infecção pelo HIV era considerada contraindicação absoluta para transplantes de órgãos. Estudos recentes sugerem que o transplante renal (TxR) é viável para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) adequadamente selecionadas. Apesar de bastante efetivos, os TxRs em PVHA apresentam dificuldades importantes. A maioria dos estudos relatam incidências mais elevadas de rejeição aguda, chegando a mais de 50%. Fatores imunológicos e farmacológicos teriam grande influência. A literatura atual mostra que o melhor esquema antirretroviral (ARV) para os TxRs em PVHA ainda não foi identificado.

Objetivo: Devido à relevância do tema e à ausência de ensaios clínicos randomizados (ECRs), o objetivo do estudo foi identificar, através de metanálise proporcional de série de casos, os esquemas de ARVs mais efetivos e seguros para PVHA submetidas ao TxR. **Métodos:** Foram incluídos estudos de relato e série de casos que tivessem avaliado qualquer esquema ARV utilizado em PVHA submetidas ao TxR e que fornecessem dados relacionados aos desfechos de interesse, que foram mortalidade, sobrevida do enxerto, episódios de rejeição aguda, função renal e curso clínico e laboratorial da infecção pelo HIV. A pesquisa em bases de dados foi realizada através das fontes: MEDLINE, EMBASE, Scopus e LILACS (até dezembro de 2014). Dois revisores independentemente selecionaram os estudos identificados pelas bases de dados. Foram realizadas metanálises proporcionais de série de casos comparando a ocorrência dos desfechos em diferentes esquemas ARVs por meio do *software* StatsDirect. A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico I^2 . **Resultados e discussão:** Dos 2841 estudos inicialmente identificados pela pesquisa bibliográfica, 24 respeitaram os critérios de inclusão e exclusão, totalizando 57 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes que utilizaram esquemas ARVs constituídos por dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo + um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo (2ITRN+ITRNN), pela combinação de abacavir + lamivudina + raltegravir (ABC+3TC+RAL), por qualquer esquema que contenha ritonavir (+RTV) e por outros esquemas (Outros), com relação a todos os desfechos avaliados. Acredita-se que a pequena casuística tenha reduzido de forma relevante

o poder estatístico do estudo. **Conclusões:** Não houve diferença estatística com relação à efetividade e segurança entre os esquemas ARVs utilizados por PVHA submetidas ao TxR. Atualização da pesquisa bibliográfica deverá ser realizada com o intuito de ampliação da casuística.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy in HIV-infected patients undergoing kidney transplantation: a meta-analysis of case series.

Introduction: Until about a decade ago, HIV infection was considered absolute contraindication for organ transplants. Recent studies suggest that kidney transplantation (KTx) is feasible for people living with HIV/AIDS (PLWHA) in select cases. Although highly effective, the KTx in PLWHA presents major difficulties. Most studies report higher incidences of acute rejection, reaching more than 50%. Immunological and pharmacological factors have great influence. Current literature shows that the best antiretroviral (ARV) regimen for KTx in PLWHA has not been identified. **Objectives:** Due to the relevance of the subject and the absence of randomized controlled trials (RCTs), the objective of the study was to identify, the most effective and safest ARV regimens for PLWHA submitted to KTx. **Methods:** Case series studies that have evaluated any ARV regimen used in PLWHA submitted to KTx and that provided data related to the outcomes of interest - mortality, graft survival, acute rejection, renal function and clinical and laboratory course of HIV infection - were included. Research in databases was performed using the sources: MEDLINE, EMBASE, Scopus, and LILACS (until December 2014). Two reviewers independently selected studies through the databases. Meta-analyses of case series were conducted comparing the occurrence of different outcomes in ARV schemes through software StatsDirect. Statistical heterogeneity was assessed using the I^2 statistic. **Results and Discussion:** From 2,841 studies initially identified by the literature search, 24 studies complied with the inclusion and exclusion criteria, totaling 57 patients. There was no statistically significant difference between groups of patients who used ARV regimens based on two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors plus one non-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (2NRTI+NNRTI), a combination of abacavir, lamivudine and raltegravir (ABC+3TC+RAL), any regimen containing ritonavir (+RTV) and other regimens (Others) in relation to all outcomes considered. We believe that the small sample has significantly reduced the statistical power of the study. **Conclusion:** There was no statistical difference regarding the effectiveness and safety of ARV regimens used by PLWHA submitted to KTx. An updated literature search should be made for the expansion of the casuistry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/aids.
TxR – Transplante renal.
ARV – Antirretroviral.
ECR – Ensaio Clínico Randomizado.
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana.
HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1.
HIV-2 – Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2.
DRC – Doença renal crônica.
MEDLINE – *US National Library of Medicine*.
EMBASE – *Excerpta Medica Database*.
LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MeSH – *Medical Subject Headings*.
ITRN – Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo.
ITRNN – Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo.
CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*.
TDF – Tenofovir.
ABC – Abacavir.
3TC – Lamivudina.
RAL – Raltegravir.
RTV – Ritonavir.
AZT – Zidovudina.
FTC – Emtricitabina.
LPV/r – Lopinavir com *booster* de ritonavir.
DRV/r – Darunavir com *booster* de ritonavir.
ATV – Atazanavir.
ATV/r – Atazanavir com *booster* de ritonavir.
FPV/r – Fosamprenavir com *booster* de ritonavir.
NFV – Nelfinavir.
IDV – Indinavir.
SQV – Saquinavir.
DDI – Didanosina.
D4T – Estavudina.
NVP – Nevirapina.
EFZ – Efavirenz.
T20 – Enfuvirtida.
+RTV – Qualquer esquema que contenha ritonavir.
FRE – Função retardada do enxerto.
PCR – Reação em cadeia da polimerase.
VHC – Vírus da hepatite C.
AgHBs – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B.
VHB – Vírus da hepatite B.
IC – Intervalo de confiança.
HAS – Hipertensão arterial sistêmica.
ATG – Anticorpo anti-timócito.
Anti-CD25 – Anticorpo contra o receptor CD25.
CsP – Ciclosporina.
MMF – Micofenolato.
PDN – Prednisona/prednisolona.
mTOR – *mammalian target of rapamycin*.
CNI – Inibidor da calcineurina.
FK – Tacrolimo.
UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids.
HIVAN – Nefropatia associada ao HIV.
GESF – Glomeruloesclerose segmentar e focal.
TARV – Terapia antirretroviral.
HIVICK – Doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV.
LDL – Lipoproteína de baixa densidade.
IRCT – Insuficiência renal crônica terminal.
cART – Terapia antirretroviral combinada.
HLA – Antígeno Leucocitário Humano.
HCFMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.
IS – Imunossupressão.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	02
OBJETIVO	11
MÉTODOS	13
RESULTADOS	18
DISCUSSÃO	47
CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
APÊNDICES	60

INTRODUÇÃO

Doença renal crônica e infecção pelo HIV.

A doença renal crônica (DRC) é resultado da perda da função renal progressiva, com conseqüente alteração da filtração glomerular e retenção de toxinas predominantemente decorrentes do metabolismo das proteínas. Existem várias etiologias para a DRC (Figura 1) e sua evolução varia de acordo com fatores como etnia, pressão arterial elevada, eventos desencadeantes, excesso de proteínas na dieta, entre outros (1).

Quando há falha nas medidas terapêuticas iniciais, perda da função com clearance de creatinina abaixo de 5 a 10 mL/mim e exacerbação de manifestações clínicas gastrointestinais e neurológicas, está indicada terapia substitutiva dialítica (1).

Nefropatia diabética
Hipertensão arterial
Glomerulonefrite crônica
Pielonefrite
Necrose tubular crônica
Amiloidose
Lúpus eritematoso sistêmico disseminado
Processos renais obstrutivos crônicos
Rins policísticos
Síndrome de Alport

Figura 1- Causas de doença renal crônica.

O desenvolvimento da diálise como terapia, na década de 1960, aumentou a expectativa de vida dos pacientes com doença renal crônica. O inquérito nacional da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estimava que o número total de pacientes em diálise no país era de 100.397 em 1 de julho de 2013. Este número vinha aumentando gradualmente ao longo dos anos: 97.586 no ano de 2012, 91.314 em 2011, e 54.523 em 2003. Observou-se um aumento anual médio de 3% no número de pacientes nos três anos anteriores (2).

A terapêutica da DRC em estágio terminal é um problema de grande relevância em saúde pública, principalmente devido as suas complicações, a sua

complexidade, seus custos e às diferentes formas de tratamento. As terapêuticas oferecem bons resultados para os portadores de DRC, porém às custas de um impacto relevante na qualidade de vida (3).

Segundo dados da UNAIDS (4), havia cerca de 36,7 milhões de pessoas vivendo com o HIV/aids (PVHA) no planeta, ao final de 2015, levando a cerca de 1,1 milhões de óbitos somente neste ano. Até o ano de 2015, foram registrados 798.366 casos de aids no Brasil e cerca de 290 mil óbitos relacionados até o final de 2014 (5).

Estima-se que a prevalência de DRC seja de 7,2% a 32,6% dentre as PVHA, oscilando de acordo com a etnia da população estudada (6-8). Os fatores associados ao risco de DRC em PVHA são, sexo feminino, idade avançada, presença de proteinúria no sedimento urinário, histórico familiar de nefropatia, raça negra, carga viral elevada, baixa contagem de linfócitos T CD4, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes melitus. Adicionalmente, somam-se outros fatores não específicos da população de PVHA, como tabagismo, outras infecções crônicas, obesidade (6-8).

O processo de perda da função renal piora o prognóstico da infecção pelo HIV, promovendo o aumento da sua mortalidade (6, 9). As principais causas de disfunção renal associada à infecção pelo HIV são a nefropatia do HIV e demais glomerulopatias associadas, a nefrotoxicidade por medicamentos e procedimentos, e outras comorbidades. Frequentemente, as PVHA apresentam mais de um fator etiológico concomitante (6, 8). Inicialmente a causa mais prevalente, a nefropatia do HIV vem sendo ultrapassada por outras etiologias não específicas da infecção pelo HIV, como o diabetes melitus e a hipertensão arterial (8, 10).

A forma clássica de acometimento glomerular pelo HIV é denominada como nefropatia do HIV (HIVAN). Muito frequente em pacientes afrodescendentes, ela geralmente se desenvolve nas fases tardias da infecção e tem sua apresentação marcada pela proteinúria nefrótica e perda da função renal de forma progressiva (7). Os achados histopatológicos das biópsias renais realizadas em PVHA com DRC compatíveis com HIVAN são caracterizadas pela variante colapsante da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), com lesão tubulointersticial (9). Há

evidências crescentes que relacionam a patogênese da HIVAN diretamente com a infecção intra-renal pelo HIV e a expressão de seus genes (11).

O principal tratamento específico da HIVAN é o controle da infecção pelo HIV, através da terapia antirretroviral (TARV), além de inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II. Os corticoides também podem ser utilizados, principalmente para pacientes com piora da função renal apesar da terapia específica (11). Outras glomerulopatias podem ocorrer em PVHA, como a doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV (HIVICK), nefropatia por IgA, glomerulonefrite similar ao lúpus, glomerulonefrite pós-infecciosa e glomerulonefrite membranoproliferativa associada ao vírus da hepatite C. Microangiopatia trombótica e formas tradicionais de acometimento glomerular, como as relacionadas ao diabetes e à hipertensão também podem ocorrer (6, 8, 11).

Alguns antirretrovirais, associados ou não a outras medicações, podem gerar alterações agudas ou crônicas da função renal. A tabela 1 mostra os principais antirretrovirais e outras medicações frequentemente utilizadas por PVHA que se relacionam com lesão renal (6).

Tabela 1: Disfunção renal relacionada a medicamentos e drogas na infecção pelo HIV				
Pré-renal	Disfunção tubular	Nefrite intersticial aguda	Síndrome hemolítica urêmica/Púrpura trombocitopênica trombótica	Obstrutiva
IECA*	Adefovir	Abacavir	Indinavir	Indinavir
Anfotericina B	Cidofovir	Indinavir	Cocaína	Atazanavir
Inib. COX 2	Aminoglicosídeos	Ritonavir	Ciclosporina	Foscarnet
Ciclosporina	Anfotericina B	Aciclovir	Valaciclovir	Sulfadiazina
Diuréticos	Foscarnet	Cefalosporinas		Sulfonamidas
Interferon	Pentamidina	Cimetidina		
AINE**	Tenofovir DF	Ciprofloxacina		
	Cocaína	AINE**		
		Penicilaminas		
		Sulfonamidas		
		SMX-TMP***		

*IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

**AINE: anti-inflamatórios não esteroides

***SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima

Sempre que há alteração da função renal, é de fundamental importância o ajuste de dose dos ARV através da estimativa do clearance de creatinina, realizada através do cálculo pelas equações de Cockcroft-Gault ou MDRD (www.mdrrd.com).

O estudo de coorte EuroSIDA mostrou evolução para DRC em 3,3% dos pacientes durante o período de quatro anos. A DRC foi associada à exposição cumulativa ao tenofovir, indinavir, atazanavir e lopinavir/ritonavir, e, menos evidentemente, ao efavirenz, abacavir, zidovudina ou estavudina. Os fatores associados ao desenvolvimento de DRC foram: sexo feminino, idade avançada, baixa taxa de filtração glomerular, doenças definidoras de aids, carga viral elevada, hipertensão arterial, diabetes, coinfeção pelo vírus da hepatite C. Não foi possível avaliar a relação de DRC com o uso de classes de antirretrovirais mais recentes, como etravirina, darunavir, raltegravir ou maraviroque (12).

As PVHA estão frequentemente expostas a outros medicamentos nefrotóxicos, como antimicrobianos, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e contraste iodado endovenoso, utilizado para realização de exames de imagem, o que certamente pode contribuir para a alteração da função renal.

Não se deve esquecer que as alterações metabólicas relacionadas à TARV podem apresentar impacto potencial sobre a função renal (8, 11).

Lucas et al. e Santos et al. (11, 13) sugerem protocolos para o *screening* de doenças renais associadas à infecção pelo HIV. Além do rastreamento para detecção precoce, em PVHA com DRC devem-se atingir alvos para a prevenção primária e retardo da progressão da DRC, tais como pressão arterial abaixo de 125 x 75 mmHg, glicemia de jejum abaixo de 110 mg/dL, hemoglobina glicada abaixo de 7%, proteinúria ausente, colesterol total abaixo de 200 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade (LDL) abaixo de 100 mg/dL e triglicerídeos abaixo de 150 mg/dL, além de se evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos (6).

Insuficiência renal crônica terminal e transplante renal em PVHA.

A incidência e prevalência global de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em PVHA é desconhecida. Na Europa, o estudo EuroSIDA revelou a prevalência de 0,46% de PVHA dentre as pessoas com IRCT (14). Outros estudos mostram prevalências gerais entre 0,19% a 0,5% (15, 16).

A sobrevida de PVHA em diálise aumentou nas últimas duas décadas. Estudos realizados na década de 1980 relatavam que a sobrevida de pacientes diagnosticados com aids e IRCT, e que iniciavam hemodiálise, era bem pequena. A maioria destes pacientes apresentava doença avançada e doenças oportunistas. Houve melhora dramática na evolução clínica destes pacientes e a mortalidade, atualmente, encontra-se semelhante à de pacientes não infectados pelo HIV (17). A introdução da terapia antirretroviral combinada (cART), o tratamento de doenças oportunistas e as melhorias na terapia dialítica foram fatores fundamentais para o aumento do tempo da sobrevida destes pacientes.

Os fatores de risco para mortalidade em PVHA em diálise são baixa contagem de linfócitos T CD4, carga viral plasmática elevada, ausência de cART e história de infecções oportunistas (17). Sub-doses ou ajuste de dose inadequado para a cART em pacientes com função renal diminuída e/ou recebendo diálise também podem contribuir para o excesso de mortalidade entre PVHA (17).

Até há cerca de uma década, a infecção pelo HIV era considerada contraindicação absoluta para transplantes de órgãos (18). Estudos recentes vêm sugerindo que o transplante renal é viável em PVHA adequadamente selecionadas. Após a introdução de cART, as sobrevidas do enxerto e das PVHA mostraram-se semelhantes às dos indivíduos não infectados pelo HIV (10, 17, 19).

A maioria dos países adota critérios semelhantes para a indicação e contraindicação do transplante renal (TxR) em PVHA, sobretudo quanto à contagem de linfócitos T CD4 > 200 cél/mm³, carga viral plasmática abaixo do limite de detecção com uso de cART e ausência de neoplasias. Algumas infecções oportunistas prévias não são mais consideradas como critérios de exclusão, como é o caso da tuberculose, da candidíase esofágica e da pneumocistose (17).

Apesar de serem atualmente bastante efetivos, quando comparados aos realizados na população geral, os transplantes renais em PVHA apresentam dificuldades importantes. A maioria dos estudos relatam incidências mais elevadas de rejeição aguda em transplantes realizados em PVHA do que os realizados em pacientes HIV negativos. Em algumas séries, a rejeição aguda chega a mais de 50%. Fatores imunológicos e farmacológicos teriam grande influência na elevada ocorrência de rejeição nesta população. A interação medicamentosa entre os

antirretrovirais e as drogas imunossupressoras podem levar à sub-dose destas últimas, induzindo à ocorrência de rejeição (17, 19).

Terapia imunossupressora e transplante renal em PVHA.

Um dos grandes desafios do transplante renal em PVHA é a escolha do esquema imunossupressor ideal para cada paciente.

Alguns agentes imunossupressores também possuem atividade anti-HIV e poderiam ser benéficos para o controle da sua viremia, como a ciclosporina, o micofenolato mofetil e sirolimus. A escolha dos imunossupressores mais adequados reflete em sua capacidade de reduzir as elevadas taxas de rejeição encontradas nos transplantes renais realizados em PVHA, sua menor interação medicamentosa com os agentes antirretrovirais, ao mesmo tempo que não induza o aparecimento de complicações infecciosas mais graves e que possua um perfil de segurança a longo prazo adequado, visto que apenas a infecção pelo HIV já induz complicações infecciosas e não infecciosas, principalmente cardiovasculares e neoplásicas (17).

Dentre os esquemas mais comumente utilizados no transplante renal para PVHA, destacam-se a indução com anticorpos monoclonais contra a IL-2 (basiliximab/daclizumab) ou anticorpos anti-timócitos (timoglobulina), seguidos de esquema de manutenção com um inibidor de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina), micofenolato e prednisona. Em alguns casos, o inibidor de calcineurina é substituído por inibidor m-TOR (sirolimo) (17).

Terapia antirretroviral e transplante renal em PVHA.

O esquema ideal de antirretrovirais a ser utilizado em PVHA submetidas ao transplante renal ainda não foi estabelecido e devem ser seguidas as orientações gerais sobre terapia antirretroviral. Os esquemas ideais deverão ser potentes e sustentáveis, levando à recuperação de linfócitos T CD4 e redução da carga viral plasmática a níveis indetectáveis. Além disso, para evitar efeitos colaterais e interações medicamentosas com os imunossupressores, os esquemas antirretrovirais ideais deverão possuir as seguintes propriedades (17).

1. Baixa probabilidade de induzir dislipidemia, osteopenia/osteoporose, resistência à insulina e toxicidade renal (todos estes são efeitos das drogas imunossupressoras). A segurança cardiovascular também tem que ser considerada.

2. Evitar as interações farmacocinéticas com inibidores de calcineurina e inibidores m-TOR, que são metabolizados pelo citocromo P 450.

Trullas et al. (17) apresentam dados sobre a extensa, complexa e importante interação medicamentosa entre os imunossupressores e os agentes antirretrovirais.

Paradoxalmente, o transplante renal em PVHA parece não elevar significativamente as complicações infecciosas, associadas ou não à infecção pelo HIV (17-19).

Justificativa do estudo.

Artigos publicados em periódicos de elevado fator de impacto, reconhecem que os melhores esquemas antirretrovirais e imunossupressores para os transplantes renais em PVHA ainda não foram identificados e que estudos com maior casuística e preferencialmente controlados devam ser realizados para que se possa identificar quais esquemas seriam mais efetivos e seguros para a redução de morbimortalidade (17-19).

As revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados possuem elevado grau de evidência científica, porém, até o momento não foram identificados estudos utilizando esta metodologia que buscaram identificar os esquemas ideais de antirretrovirais e imunossupressores para o TxR de PVHA. Do mesmo modo, não foram identificados ensaios clínicos randomizados (ECRs) referentes a este assunto.

Recentemente, o Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) incluiu PVHA em sua lista de espera, o que gerou a necessidade de revisão do assunto na literatura. Portanto, devido à extrema relevância do tema e à ausência de níveis de evidência científica mais elevados, os autores deste trabalho propuseram a realização desta metanálise proporcional de série de casos, que buscasse identificar os esquemas

de antirretrovirais mais efetivos e seguros a serem utilizados em pacientes PVHA submetidos ao transplante renal.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi identificar, através de metanálise proporcional de série de casos, os esquemas antirretrovirais mais efetivos e seguros em PVHA submetidos a TxR.

O relato desta revisão adere às seguintes diretrizes: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (20) and *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) *Statements* (21).

Uma revisão da literatura através de metanálises proporcionais de relatos e séries de casos foi realizada. O método utilizado neste estudo para a realização de metanálises proporcionais foi previamente descrito (22-24).

Busca na literatura

A busca foi realizada pela autora RED. Não houve restrições de idiomas. Os estudos foram obtidos a partir das seguintes bases de dados: *US National Library of Medicine* (MEDLINE; 1966 até 15 de dezembro de 2014), *Excerpta Medica Database* (EMBASE; 1980 até 15 de dezembro de 2014), Scopus (Scopus; 1823 até 15 de dezembro de 2014) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS; 1982 até 15 de dezembro de 2014). Realizou-se uma estratégia de busca abrangente utilizando termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e outros termos relacionados, incluindo uma exaustiva lista de sinônimos relacionados com HIV, aids e transplante renal (Apêndice 1). A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados para aumentar a sensibilidade. As referências bibliográficas de artigos relevantes também foram examinadas em busca de estudos elegíveis. Especialistas na área foram contatados para obtenção de informações sobre estudos não publicados.

Critérios de elegibilidade

Os seguintes critérios de inclusão dos estudos foram utilizados: (a) relatos de caso ou séries de casos; (b) pacientes de ambos os sexos, sem restrição de etnia ou idade, infectados pelo HIV-1 e/ou HIV-2 e submetidos ao transplante renal, independentemente da modalidade (doador vivo ou falecido) e da doença renal de base; (c) pacientes em uso de qualquer esquema antirretroviral após o TxR; e (d) que tenha sido avaliado, pelo menos, um dentre os desfechos de mortalidade, sobrevida do enxerto e rejeição aguda do enxerto.

Foram excluídos os casos em que o diagnóstico da infecção pelo HIV ocorreu após o transplante relatado; os casos em que havia incompatibilidade do

sistema ABO; e quando os desfechos não foram fornecidos, de acordo com os diferentes esquemas antirretrovirais utilizados.

Seleção dos estudos e definição dos desfechos

Dois revisores (SPFF e RAMBA) selecionaram independentemente os estudos identificados pelas bases de dados e pesquisa bibliográfica. Divergências foram resolvidas por meio de discussão entre os revisores e, quando necessário, consulta com os demais autores da revisão, com o intuito de garantir a qualidade dos processos.

Estratificação dos grupos de estudo

Os esquemas antirretrovirais foram classificados e avaliados de acordo com cinco grupos: (a) tenofovir + lamivudina + raltegravir (TDF+3TC+RAL); (b) abacavir + lamivudina + raltegravir (ABC+3TC+RAL); (c) dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo e um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo (2ITRN+ITRNN); (d) qualquer esquema que contenha ritonavir (+RTV); (e) outros esquemas (outros). Os esquemas antirretrovirais foram agrupados independentemente das diferentes formulações, doses e posologias utilizadas.

Informações foram extraídas de cada estudo, de acordo com as diferentes classificações de esquemas antirretrovirais acima propostas.

Definição dos desfechos

Os seguintes desfechos foram considerados em períodos variáveis após o TxR: ocorrência de função retardada do enxerto (FRE), necessidade de descontinuação do esquema antirretroviral introduzido imediatamente após o TxR, mortalidade geral, sobrevida do enxerto (censurado o óbito), ocorrência de rejeição aguda, média da dosagem de creatinina sérica, média de contagem de linfócitos T CD4, ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids, indivíduos com carga viral plasmática do HIV indetectável, indivíduos que apresentaram falha terapêutica virológica. Para complementação dos dados relacionados aos

desfechos estudados, foram extraídas informações sobre os tipos de rejeição aguda encontradas (celular, mediada por anticorpos ou mista).

Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por dois revisores (DGT e RAMBA) de forma independente, sendo que as divergências foram resolvidas por meio de discussão e, quando necessário, consulta aos demais autores da revisão. Os seguintes dados foram extraídos: número de pacientes, esquema antirretroviral introduzido ou reintroduzido imediatamente após o transplante, média de idade, gênero, etnia (afrodescendente versus outras), infecção pelo HIV-1 e/ou HIV-2, média de HLA discordantes, média das porcentagens de anticorpos contra painel, média de tempo de diálise, tipo de diálise (hemodiálise ou peritoneal), pacientes submetidos ao primeiro transplante renal, tipo de doador (vivo versus falecido), pacientes com AgHBs reagente, pacientes com PCR para VHC positivo, etiologia da doença renal crônica, média das contagens de linfócitos T CD4 pré-transplante, pacientes com carga viral plasmática do HIV indetectável pré-transplante, pacientes com histórico de infecções oportunistas antes do transplante, média de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, média de tempo desde início da terapia antirretroviral, média de tempo de isquemia fria, tempo de seguimento mínimo, tempo de seguimento máximo, tempo médio de seguimento, além dos desfechos.

Nos casos em que houve mais de um artigo publicado com o mesmo grupo de pacientes, estes foram analisados para verificar se os mesmos relatavam, ou não, diferentes desfechos. Caso os desfechos fossem os mesmos, os dados foram extraídos do artigo que apresentou tamanho amostral maior.

Análise estatística (22-24)

Os desfechos dicotômicos foram analisados com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Devido às diferenças claras existentes entre os estudos incluídos e diversas variáveis não controláveis, o modelo de efeito randômico foi utilizado para plotar os dados disponíveis dos estudos (25).

Metanálises foram realizadas com dois ou mais estudos. A interpretação de uma metanálise proporcional de série de casos é semelhante á de uma metanálise

tradicional. Cada linha horizontal num gráfico de floresta representa um estudo de relato de caso ou de série de casos incluído. O comprimento de cada linha corresponde ao intervalo de confiança de 95%. A estimativa do efeito é marcada com um quadrado preto sólido. O tamanho do quadrado representa o peso que o respectivo estudo exerce na metanálise proporcional. A estimativa combinada é marcada com um diamante não preenchido no final do gráfico de floresta. Definiu-se como uma diferença estatisticamente significativa entre as intervenções estudadas se os respectivos intervalos de confiança das estimativas combinadas de cada grupo estudado não se sobrepusessem (22).

A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico I². A heterogeneidade foi considerada significativa quando I² > 50% e/ou p < 0,10 (26).

Planejou-se a realização da inspeção de viés de publicação por meio do gráfico de funil quando meta-análises apresentassem pelo menos 10 séries de casos. Entretanto, não foi possível a realização desta análise, visto que não havia séries de casos suficientes. Além disso, a mesma não se adequa para estudos de relato de caso.

As variáveis contínuas foram analisadas de forma descritiva como média.

Ética em pesquisa

O presente estudo foi dispensado de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Of. 74/2016-CEP – Apêndice 2).

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica identificou 2.841 artigos, dos quais, restaram 2.153 após eliminação de duplicidades. Após a triagem dos títulos e resumos, foram obtidos 135 estudos na íntegra para avaliação de elegibilidade. Destes, 24 estudos respeitaram os critérios de inclusão e exclusão (27-50), totalizando 57 pacientes.

A figura 2 mostra o fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.

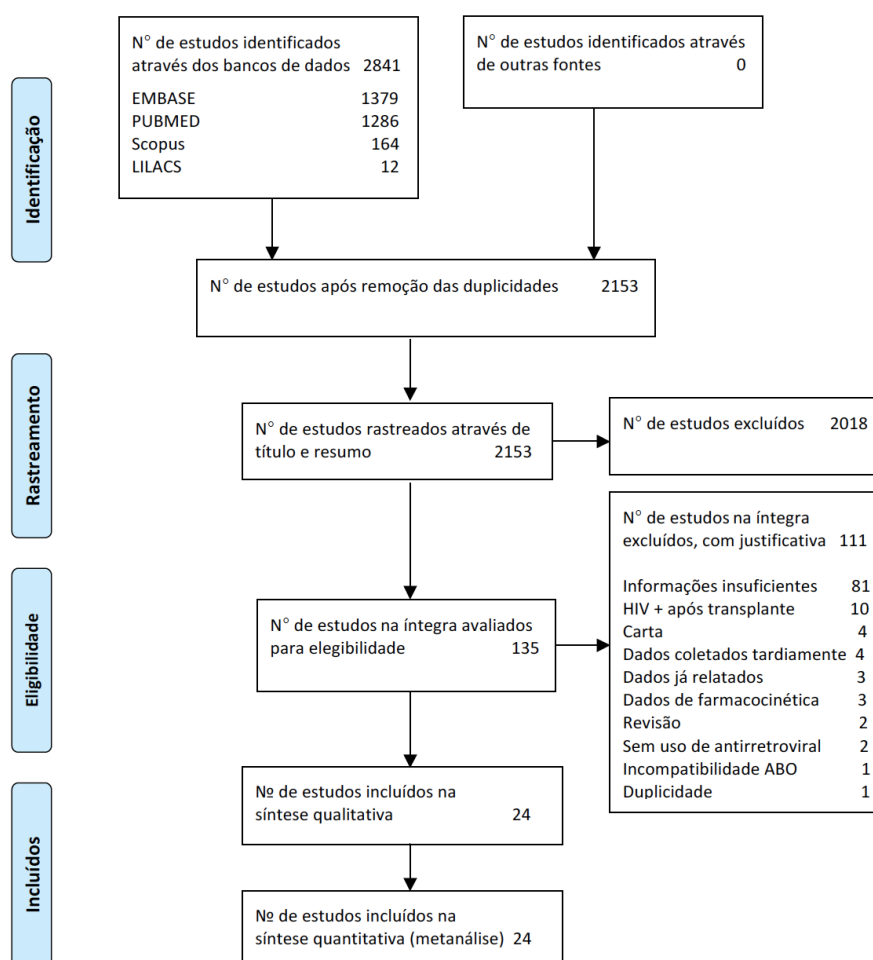


Figura 2 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos

Dentre as justificativas de exclusão de 81 artigos com informações insuficientes, a maior parte deveu-se a não apresentação de informações sobre os desfechos de acordo com os esquemas antirretrovirais utilizados.

A tabela 2 apresenta as características dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal, de acordo com os diferentes esquemas antirretrovirais utilizados.

Tabela 2: Características dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: comparação entre diferentes esquemas antirretrovirais.

	ABC+3TC+RAL	2ITRN+ITRNN	+RTV	Outros
Total de séries (n)	2	11	13	6
Total de pacientes (n)	4	20	20	13
Média de idade (anos)	51	47	42	46
Sexo masculino - n (%)	1 (25)	9 (64)	11 (69)	3 (60)
Cor negra - n (%)	0 (0)	1 (17)	4 (67)	2 (50)
HIV-1 - n (%)	0 (0)	1 (100)	5 (83)	NR
HIV-2 - n (%)	1 (100)	0 (0)	1 (17)	NR
Etiologias da doença renal crônica - n (%)				
HIVAN	2 (50)	0 (0)	8 (62)	1 (20)
Diabetes melitus	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (40)
HAS	0 (0)	1 (10)	1 (8)	3 (60)
Glomerulonefrite	1 (25)	6 (60)	0 (0)	1 (20)
Outra	1 (25)	3 (30)	1 (8)	0 (0)
Desconhecida	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)
Média de HLA discordantes (n)	4	4	3	NR
Média das porcentagens de anticorpos contra painel (%)	0	0	0	73
Média de tempo de diálise (anos)	NR	4	4	3
Hemodiálise - n (%)	1 (100)	8 (89)	6 (86)	3 (100)
Diálise peritoneal - n (%)	0 (0)	1 (11)	1 (14)	0 (0)
Primeiro transplante renal - n (%)	1 (100)	9 (100)	15 (100)	3 (100)
Transplante com doador falecido - n (%)	NR	7 (41)	10 (63)	8 (67)
Pacientes AgHBs reagentes - n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Pacientes com PCR para VHC positivo - n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	1 (100)
Esquemas de indução da IS - n (%)				
ATG	1 (25)	3 (17)	1 (6)	2 (15)
Anti-CD25	3 (75)	6 (33)	13 (72)	4 (31)
Outros	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
Sem indução	0 (0)	8 (44)	4 (22)	7 (54)
Esquemas de manutenção da IS - n (%)				
CsP+MMF+PDN	0 (0)	5 (25)	4 (20)	6 (46)
FK+MMF+PDN	4 (100)	8 (40)	12 (60)	4 (31)
CNI+mTOR+PDN	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Outro	0 (0)	6 (30)	3 (15)	3 (23)
Média das contagens de linfócitos T CD4+ pré-transplante (cél/mm ³)	311	633	394	527
Pacientes com carga viral plasmática do HIV indetectável pré-transplante - n (%)	4 (100)	17 (100)	18 (100)	11 (92)
Pacientes com infecções oportunistas antes do transplante - n (%)	NR	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Média de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (meses)	124	85	116	126
Média de tempo desde início da terapia antirretroviral (meses)	NR	47	106	96
Média de tempo de isquemia fria (horas)	NR	13	NR	25
Tempo de seguimento mínimo (meses)	3	3	6	3
Tempo de seguimento máximo (meses)	12	75	60	76
Tempo médio de seguimento (meses)	7	20	21	24

n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; NR = não relatado; VHC = vírus da hepatite C; TDF = tenofovir; 3TC = lamivudina; RAL = raltegravir; ABC = abacavir; ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; +RTV = qualquer esquema contendo ritonavir; IS = imunossupressão; ATG = anticorpo anti-tímócito; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; CsP = ciclosporina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; CNI = inibidor de calcineurina; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; HIVAN = nefropatia associada ao HIV; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Nenhum estudo mostrou dados relativos ao uso do esquema antirretroviral TDF+3TC+RAL. O apêndice 3 discrimina todos os esquemas antirretrovirais avaliados pelos estudos, de acordo com a classificação proposta.

Os esquemas antirretrovirais mais utilizados foram qualquer esquema que contenha ritonavir (+RTV) e dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo e um não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo (2ITRN+ITRNN), seguidos de outros esquemas e abacavir + lamivudina + raltegravir (ABC+3TC+RAL). A média de idade foi semelhante entre todos os grupos de intervenção, variando entre 42 e 51 anos. Houve predomínio do sexo masculino em todos os grupos, com exceção do grupo que utilizou ABC+3TC+RAL. Os indivíduos da cor negra predominaram no grupo que utilizou esquema contendo ritonavir. O HIV-1 predominou, apesar de a grande maioria dos artigos não especificarem o tipo de HIV que infectava os pacientes. A HIVAN predominou como etiologia da DRC nos grupos que utilizaram ABC+3TC+RAL e +RTV, enquanto que no grupo que fez uso de 2ITRN+ITRNN predominaram outras glomerulonefrites e no que utilizou outros esquemas antirretrovirais a HAS foi a causa mais frequente da DRC. Apesar da média de HLA discordantes não ter se mostrado tão baixa, a média de porcentagem de anticorpos contra o painel mostrou-se bem reduzida, com exceção da única paciente do grupo de outros antirretrovirais em que este dado era disponível, a qual apresentava reatividade de 73%. De acordo com os dados disponíveis, o tempo médio de diálise variou entre 3 e 4 anos e houve predomínio da modalidade de hemodiálise. Todos os pacientes eram submetidos ao primeiro transplante renal, predominando os doadores falecidos em todos os grupos, com exceção dos que utilizaram 2ITRN+ITRNN. O número total de pacientes com AgHBs e PCR reagente para VHC foi baixo. A maioria dos pacientes que utilizaram esquemas contendo ABC+3TC+RAL e +RTV tiveram a sua imunossupressão induzida por anti-CD25, enquanto que os que utilizaram 2ITRN+ITRNN e outros esquemas antirretrovirais não receberam esquemas de indução da imunossupressão. Com relação ao esquema de manutenção da imunossupressão inicial, prevaleceu em todos os grupos o esquema contendo FK+MMF+PDN, com exceção dos pacientes que utilizaram outros esquemas antirretrovirais, os quais utilizaram predominantemente o esquema

CsP+MMF+PDN. As médias das contagens de linfócitos T CD4 pré-transplante sempre se mantiveram acima de 300 células/mm³ e apenas 1 paciente apresentava carga viral plasmática detectável antes do transplante (grupo de outros esquemas antirretrovirais). Poucos pacientes apresentaram infecções oportunistas antes de se submeterem ao transplante renal. O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV variou de 85 a 126 meses. A média de tempo desde início da terapia antirretroviral variou entre 47 e 106 meses, sendo maior nos grupos que utilizaram +RTV e outros esquemas antirretrovirais. O tempo médio de isquemia fria variou entre 13 e 25 horas, mostrando-se mais elevado nos pacientes que utilizaram outros esquemas antirretrovirais. O tempo médio de seguimento foi menor dentre os pacientes que utilizaram ABC+3TC+RAL.

A tabela 3 apresenta as referências dos estudos avaliados, o número total de pacientes incluídos, as proporções e IC 95% dos desfechos estudados, assim como a heterogeneidade (I^2) e sua probabilidade de significância (p) dentre as metanálises proporcionais de série de casos realizadas de acordo com cada esquema de antirretroviral utilizado.

Pode-se observar que, em todos os desfechos avaliados, não houve diferença significativa entre os grupos, já que seus IC 95% sempre se mostraram sobrepostos.

A heterogeneidade (I^2) entre os estudos analisados, de acordo com os grupos de ARVs utilizados e os desfechos estudados, foi muito baixa. Somente encontrou-se heterogeneidade estatisticamente significativa dentro do grupo de pacientes que utilizaram ABC+3TC+RAL, para os desfechos mortalidade geral ao final do seguimento e ocorrência de FRE.

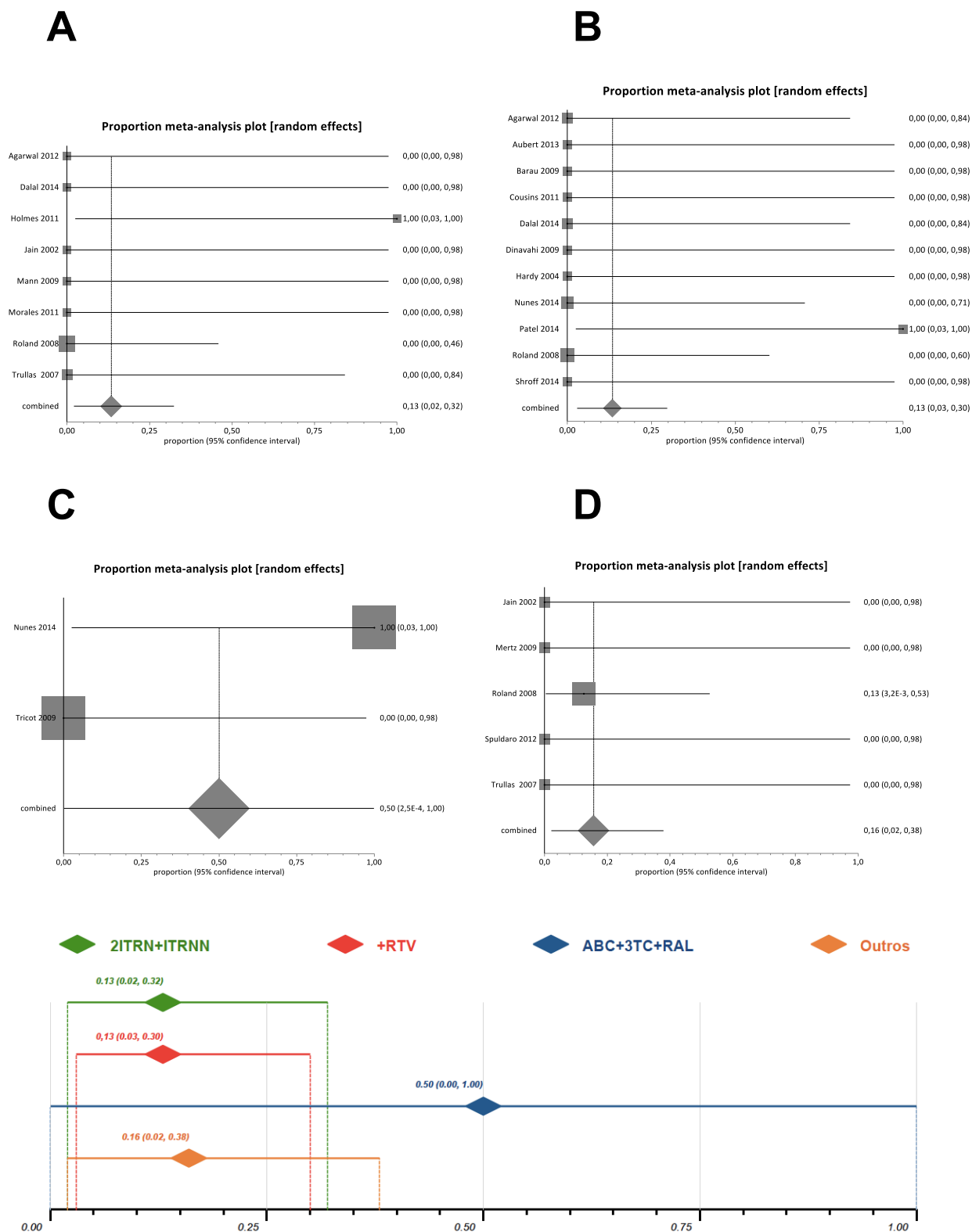
As figuras 3 a 13 mostram os gráficos em floresta relativos aos desfechos estudados e à ocorrência de função retardada do enxerto comparando os grupos de pacientes que receberam esquemas compostos por ABC+3TC+RAL, 2ITRN+ITRNN, +RTV e outros antirretrovirais.

Tabela 3: Número de pacientes avaliados, proporções de desfechos e heterogeneidade das metanálises proporcionais de série de casos: comparação entre diferentes esquemas antirretrovirais.

	2ITRN+ITRRN			+RTV			ABC+3TC+RAL			Outros		
	n (Ref)	Proporção (IC 95%)	I ² (p)	n (Ref)	Proporção (IC 95%)	I ² (p)	n (Ref)	Proporção (IC 95%)	I ² (p)	n (Ref)	Proporção (IC 95%)	I ² (p)
Mortalidade em 1 ano	14 (38.30.31.33.37.43.45.46)	13% (2% - 32%)	0% (0,69)	18 (27.29.31.34.41.42.44.45.46.47.48)	13% (3% - 30%)	0% (0,92)	2 (29.32)	50% (0% - 100%)	46% (0,17)	12 (28.30.31.33.40)	16% (2% - 38%)	0% (>0,99)
Mortalidade ao final seguimento	20 (38.30.31.33.36.37.38.43.45.46.50)	21% (8% - 38%)	0% (0,69)	20 (27.29.31.34.35.41.42.44.45.46.47.48.49)	21% (8% - 38%)	0% (0,90)	4 (29.32)	38% (5% - 100%)	71,6%* (0,06)	13 (28.30.31.33.39.40)	16% (3% - 37%)	0% (>0,99)
Perda do enxerto em 1 ano	13 (38.30.31.36.43.45.46)	9% (0% - 27%)	0% (0,99)	18 (27.29.31.34.41.42.44.45.46.47.48)	18% (6% - 36%)	0% (0,92)	--	--	--	11 (28.30.31.33.40)	17% (2% - 40%)	0% (0,99)
Perda do enxerto ao final seguimento	20 (38.30.31.33.36.37.38.43.45.46.50)	14% (3% - 29%)	0% (>0,99)	20 (27.29.31.34.35.41.42.44.45.46.47.48.49)	18% (6% - 34%)	0% (0,97)	4 (29.32)	9% (2% - 45%)	0% (0,79)	12 (28.30.31.33.39.40)	22% (6% - 46%)	0% (0,99)
Rejeição aguda em 1 ano	13 (30.31.36.37.45.46)	48% (23% - 74%)	10,5% (0,35)	16 (27.29.31.34.41.42.44.45.47.48)	23% (8% - 43%)	0% (0,76)	--	--	--	11 (30.31.33.40)	44% (19% - 70%)	0,2% (0,39)
Rejeição aguda ao final do seguimento	16 (30.31.33.36.37.38.45.46.50)	54% (33% - 75%)	2,5% (0,41)	20 (27.29.31.34.35.41.42.44.45.46.47.48.49)	24% (10% - 42%)	0% (0,87)	4 (29.32)	9% (2% - 45%)	0% (0,79)	12 (30.31.33.39.40)	37% (10% - 71%)	27,2% (0,24)
Infecções definidoras de aids ao final do seguimento	5 (30.38.45.50)	13% (0% - 45%)	0% (0,99)	11 (27.29.34.35.41.44.45.49)	17% (3% - 39%)	0% (0,79)	--	--	--	2 (30.39)	15% (3% - 67%)	0% (>0,99)
Carga viral plasmática indetectável ao final do seguimento	13 (30.31.33.37.43.45.50)	91% (73% - 100%)	0% (0,99)	19 (27.29.31.35.41.42.44.45.46.47.48.49)	87% (71% - 97%)	0% (0,95)	4 (29.32)	91% (55% - 98%)	0% (0,79)	12 (30.31.33.39.40)	84% (62% - 98%)	0% (>0,99)
Falha terapêutica virológica durante seguimento	13 (30.31.33.37.43.45.50)	9% (0% - 27%)	0% (0,99)	15 (27.29.31.35.41.42.44.45.47.49)	10% (0% - 27%)	0% (>0,99)	4 (29.32)	9% (2% - 45%)	0% (0,79)	12 (30.31.33.39.40)	16% (0% - 45%)	23,8% (0,26)
Ocorrência de FRE	4 (38.36.43.45)	50% (11% - 89%)	18,9% (0,29)	10 (28.34.35.42.44.45.47)	36% (9% - 68%)	33,2% (0,17)	4 (29.32)	38% (5% - 100%)	71,6%* (0,06)	--	--	--
Necessidade de descontinuação do esquema antirretroviral introduzido após o 1 ^o ano	20 (38.30.31.33.36.37.38.43.45.46.50)	14% (3% - 29%)	0% (>0,99)	20 (27.29.31.34.35.41.42.44.45.46.47.48.49)	28% (13% - 46%)	0% (0,50)	4 (29.32)	9% (2% - 45%)	0% (0,79)	13 (28.30.31.33.39.40)	39% (17% - 63%)	0% (0,57)

n = número de pacientes avaliados; Ref = números das referências dos artigos incluídos na análise; IC 95% = intervalo de confiança 95%; I² = heterogeneidade; p = probabilidade de significância; ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRRN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; +RTV = qualquer esquema contendo ritonavir; 3TC = lamivudina; RAL = raltegravir; ABC = abacavir; Outros = qualquer outro esquema antirretroviral; FRE = função retardada do enxerto; TxR = transplante renal. *Heterogeneidade estatisticamente significante.

Figura 3 – Terapia antirretroviral - Mortalidade em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). (A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)

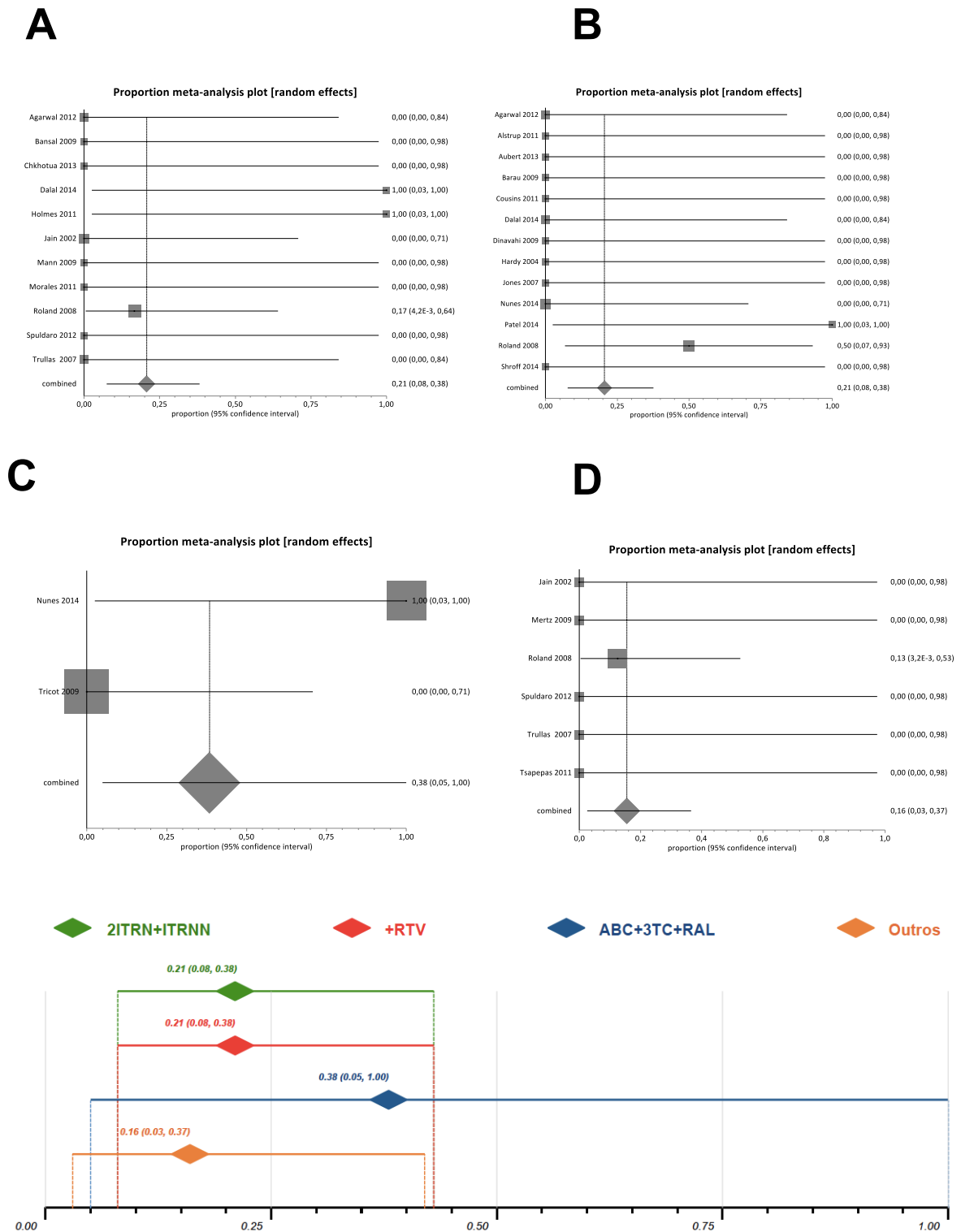


Resultados - Mortalidade geral 1 ano após o TxR.

As proporções de mortalidade geral 1 ano após o TxR, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com oito estudos avaliados (28, 30, 31, 36, 37, 43, 45, 46) e um total de 14 pacientes, 13% [IC 95% 0,02-0,32; $I^2 = 0\%$, $p=0,69$]; grupo +RTV, com 11 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48) e um total de 18 pacientes, 13% [IC 95% 0,03-0,30; $I^2 = 0\%$, $p=0,92$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 2 pacientes, 50% [IC 95% 0,00-1,00; $I^2 = 46\%$, $p=0,17$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com cinco estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 40) e um total de 12 pacientes, 16% [IC 95% 0,02-0,38; $I^2 = 0\%$, $p=>0,99$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 3). Não houve, também, diferença estatisticamente significativa quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 4 – Terapia antirretroviral - Mortalidade ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).
(A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)

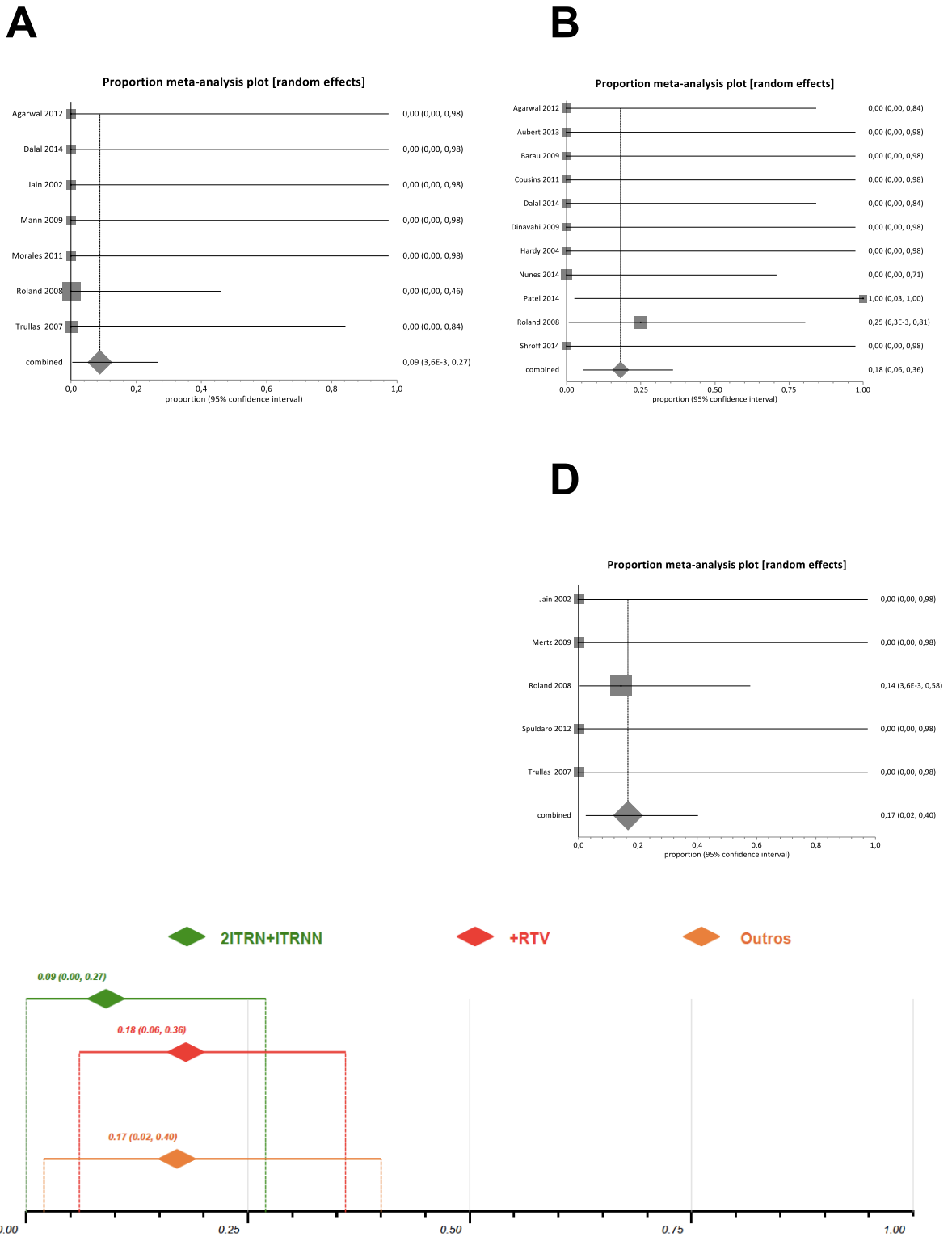


Resultados - Mortalidade geral ao final do seguimento.

As proporções de mortalidade geral ao final do seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com 11 estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 36, 37, 38, 43, 45, 46, 50) e um total de 20 pacientes, 21% [IC 95% 0,08-0,38; $I^2 = 0\%$, $p=0,69$]; grupo +RTV, com 13 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 35, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49) e um total de 20 pacientes, 21% [IC 95% 0,08-0,38; $I^2 = 0\%$, $p=0,90$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 38% [IC 95% 0,05-1,00; $I^2 = 71,6\%$, $p=0,06$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com seis estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 39, 40) e um total de 13 pacientes, 16% [IC 95% 0,03-0,37; $I^2 = 0\%$, $p>0,99$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 4). Houve, porém, diferença estatisticamente significativa quanto à heterogeneidade dentro do grupo que utilizou ABC+3TC+RAL.

Figura 5 – Terapia antirretroviral - Perda do enxerto em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). (A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; D, Outros)

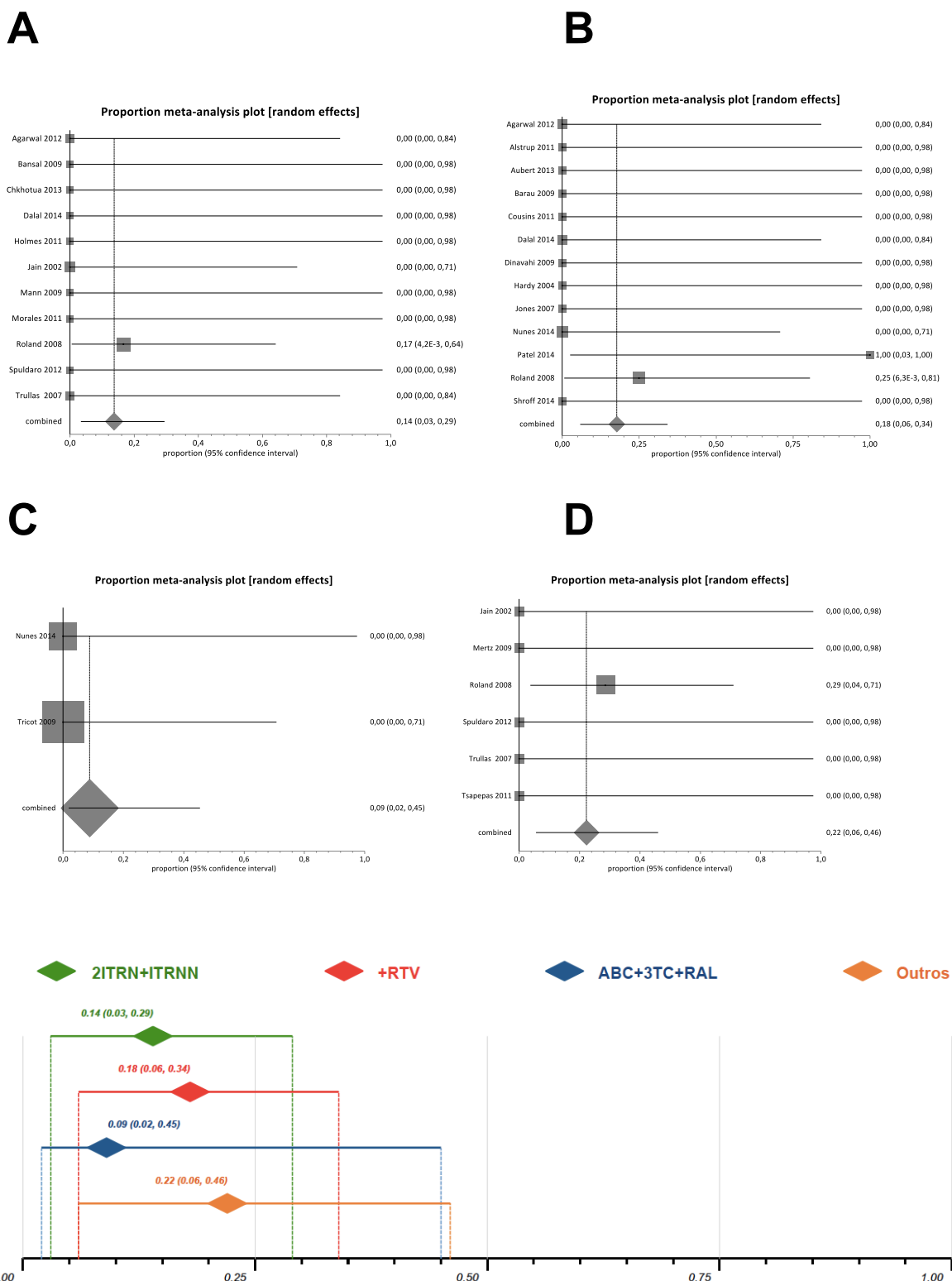


Resultados – Perda do enxerto 1 ano após o TxR.

As proporções de perda do enxerto 1 ano após o TxR, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com sete estudos avaliados (28, 30, 31, 36, 43, 45, 46) e um total de 13 pacientes, 9% [IC 95% 0,00-0,27; $I^2 = 0\%$, $p=0,99$]; grupo +RTV, com 11 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48) e um total de 18 pacientes, 18% [IC 95% 0,06-0,36; $I^2 = 0\%$, $p=0,92$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com cinco estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 40) e um total de 11 pacientes, 17% [IC 95% 0,02-0,40; $I^2 = 0\%$, $p=0,99$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 5). Não houve, também, diferença estatisticamente significante quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 6 – Terapia antirretroviral - Perda do enxerto ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). (A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)

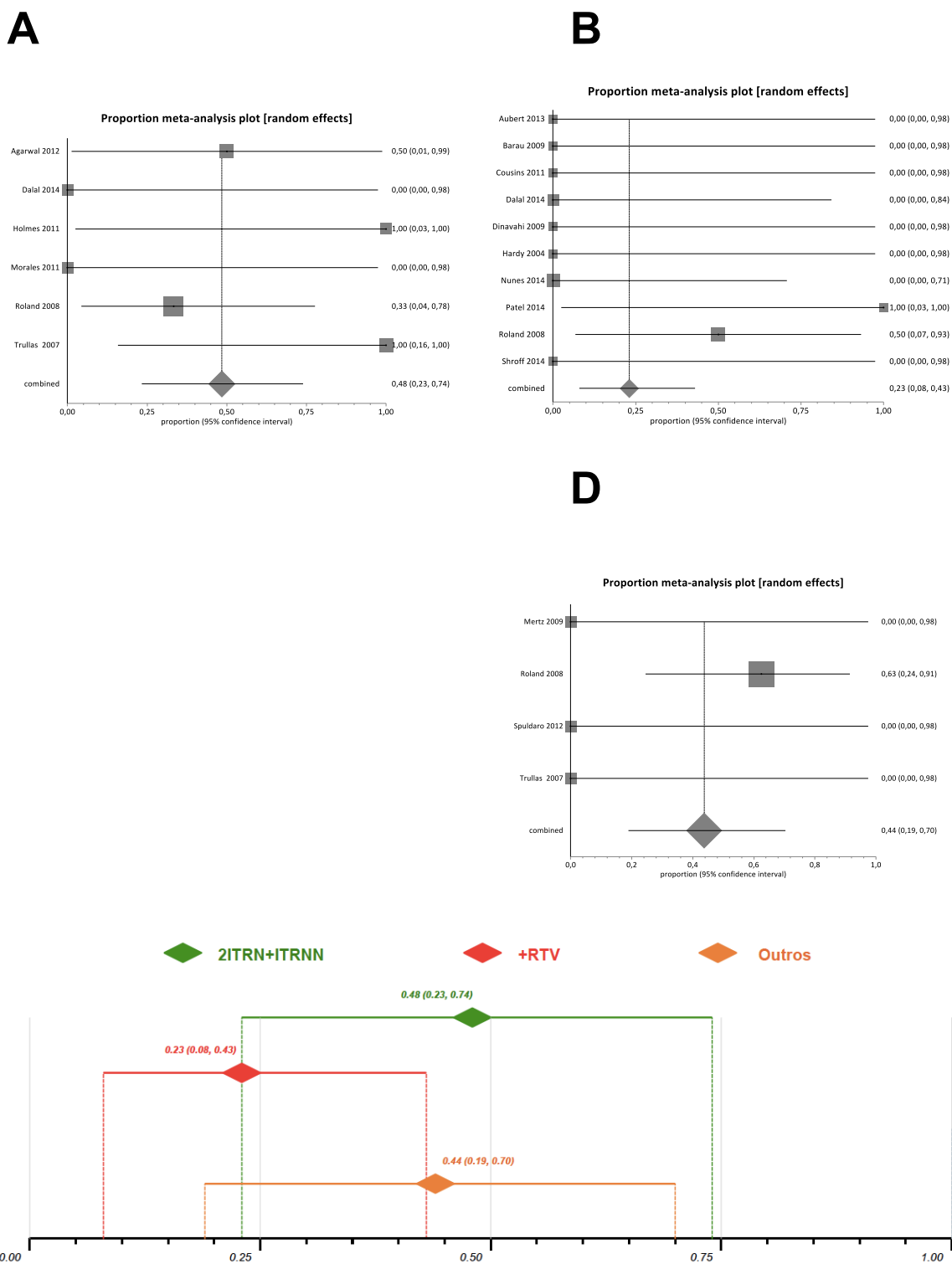


Resultados – Perda do enxerto ao final do seguimento.

As proporções de perda do enxerto ao final do seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com 11 estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 36, 37, 38, 43, 45, 46, 50) e um total de 20 pacientes, 14% [IC 95% 0,03-0,29; $I^2 = 0\%$, $p > 0,99$]; grupo +RTV, com 13 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 35, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49) e um total de 20 pacientes, 18% [IC 95% 0,06-0,34; $I^2 = 0\%$, $p = 0,97$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 9% [IC 95% 0,02-0,45; $I^2 = 0\%$, $p = 0,79$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com seis estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 39, 40) e um total de 12 pacientes, 22% [IC 95% 0,06-0,46; $I^2 = 0\%$, $p = 0,99$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 6). Não houve, também, diferença estatisticamente significativa quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 7 – Terapia antirretroviral - Ocorrência de rejeição aguda em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). (A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; D, Outros)



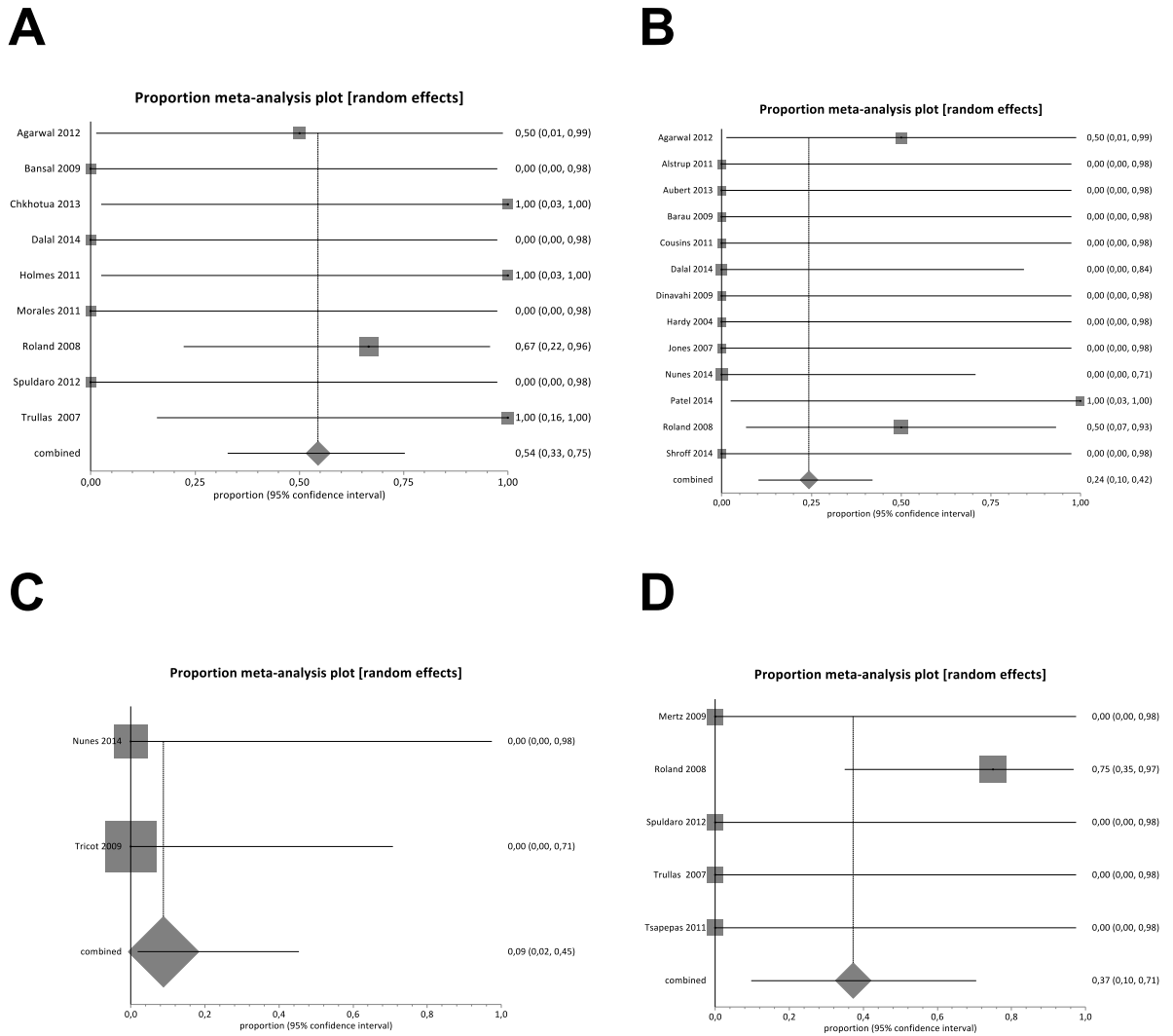
Resultados – Ocorrência de rejeição aguda 1 ano após o TxR.

As proporções de ocorrência de rejeição aguda 1 ano após o TxR, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com seis estudos avaliados (30, 31, 36, 37, 45, 46) e um total de 13 pacientes, 48% [IC 95% 0,23-0,74; $I^2 = 10,5\%$, $p=0,35$]; grupo +RTV, com 10 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 41, 42, 44, 45, 47, 48) e um total de 16 pacientes, 23% [IC 95% 0,08-0,43; $I^2 = 0\%$, $p=0,76$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com quatro estudos avaliados (30, 31, 33, 40) e um total de 11 pacientes, 44% [IC 95% 0,19-0,70; $I^2 = 0,2\%$, $p=0,39$].

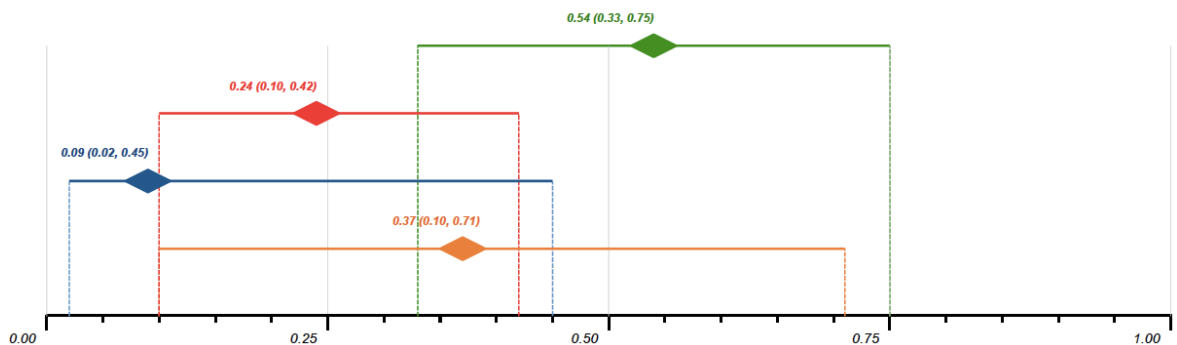
Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 7). Não houve, também, diferença estatisticamente significante quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 8 – Terapia antirretroviral - Ocorrência de rejeição aguda ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).

(A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)



◆ 2ITRN+ITRNN
 ◆ +RTV
 ◆ ABC+3TC+RAL
 ◆ Outros



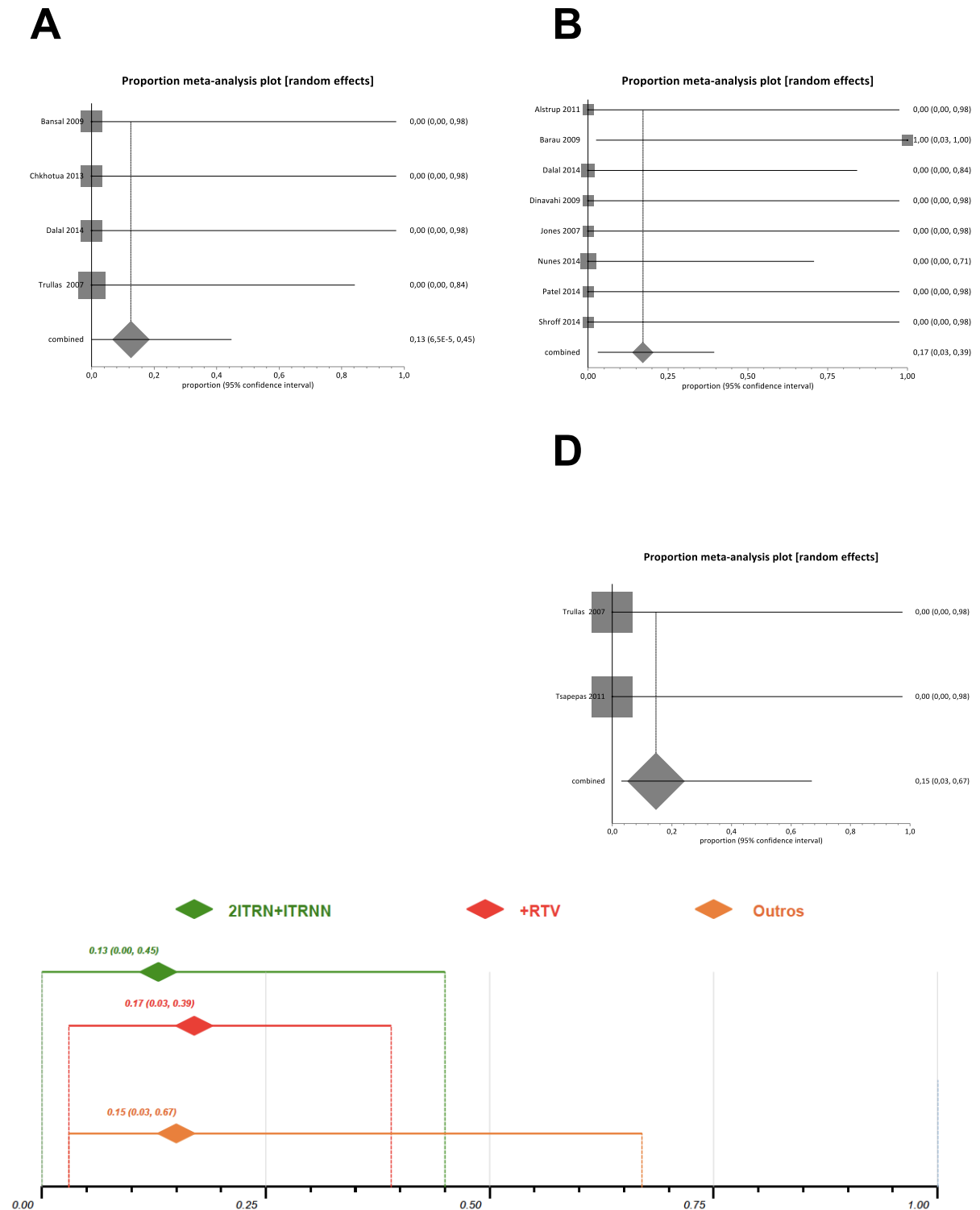
Resultados – Rejeição aguda ao final do seguimento.

As proporções de rejeição aguda ao final do seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com nove estudos avaliados (30, 31, 33, 36, 37, 38, 45, 46, 50) e um total de 16 pacientes, 54% [IC 95% 0,33-0,75; $I^2 = 2,5\%$, $p=0,41$]; grupo +RTV, com 13 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 35, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49) e um total de 20 pacientes, 24% [IC 95% 0,10-0,42; $I^2 = 0\%$, $p=0,87$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 9% [IC 95% 0,02-0,45; $I^2 = 0\%$, $p=0,79$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com cinco estudos avaliados (30, 31, 33, 39, 40) e um total de 12 pacientes, 37% [IC 95% 0,10-0,71; $I^2 = 27,2\%$, $p=0,24$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 8). Não houve, também, diferença estatisticamente significativa quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 9 – Terapia antirretroviral - Ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).

(A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; D, Outros)



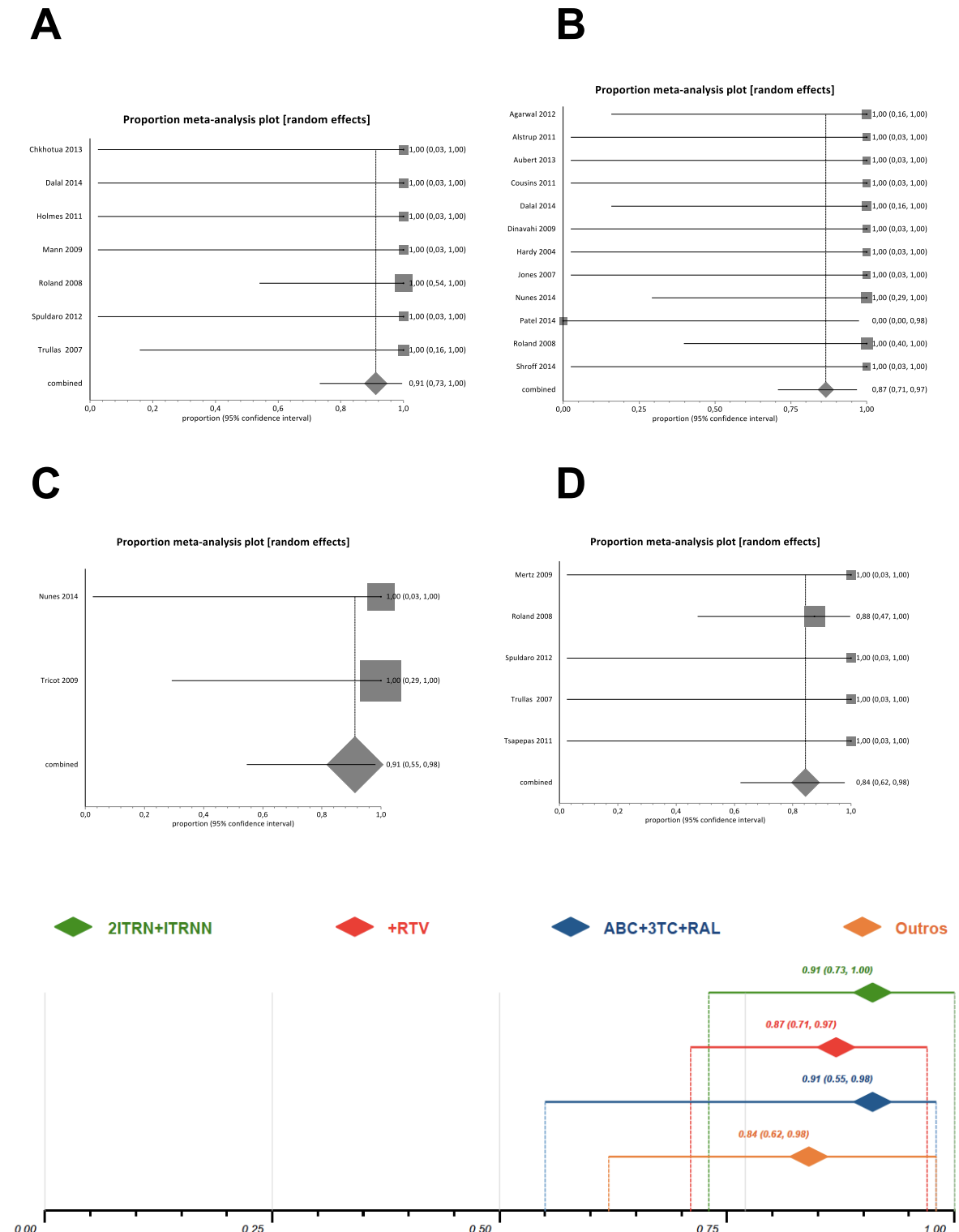
Resultados – Ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids ao final do seguimento.

As proporções de ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids ao final do seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com quatro estudos avaliados (30, 38, 45, 50) e um total de cinco pacientes, 13% [IC 95% 0,00-0,45; $I^2 = 0\%$, $p=0,99$]; grupo +RTV, com oito estudos avaliados (27, 29, 34, 35, 41, 44, 45, 49) e um total de 11 pacientes, 17% [IC 95% 0,03-0,39; $I^2 = 0\%$, $p=0,79$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com dois estudos avaliados (30, 39) e um total de 2 pacientes, 15% [IC 95% 0,03-0,67; $I^2 = 0\%$, $p>0,99$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 9). Não houve, também, diferença estatisticamente significante quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 10 – Terapia antirretroviral - Indivíduos com carga viral plasmática do HIV indetectável ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).

(A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)



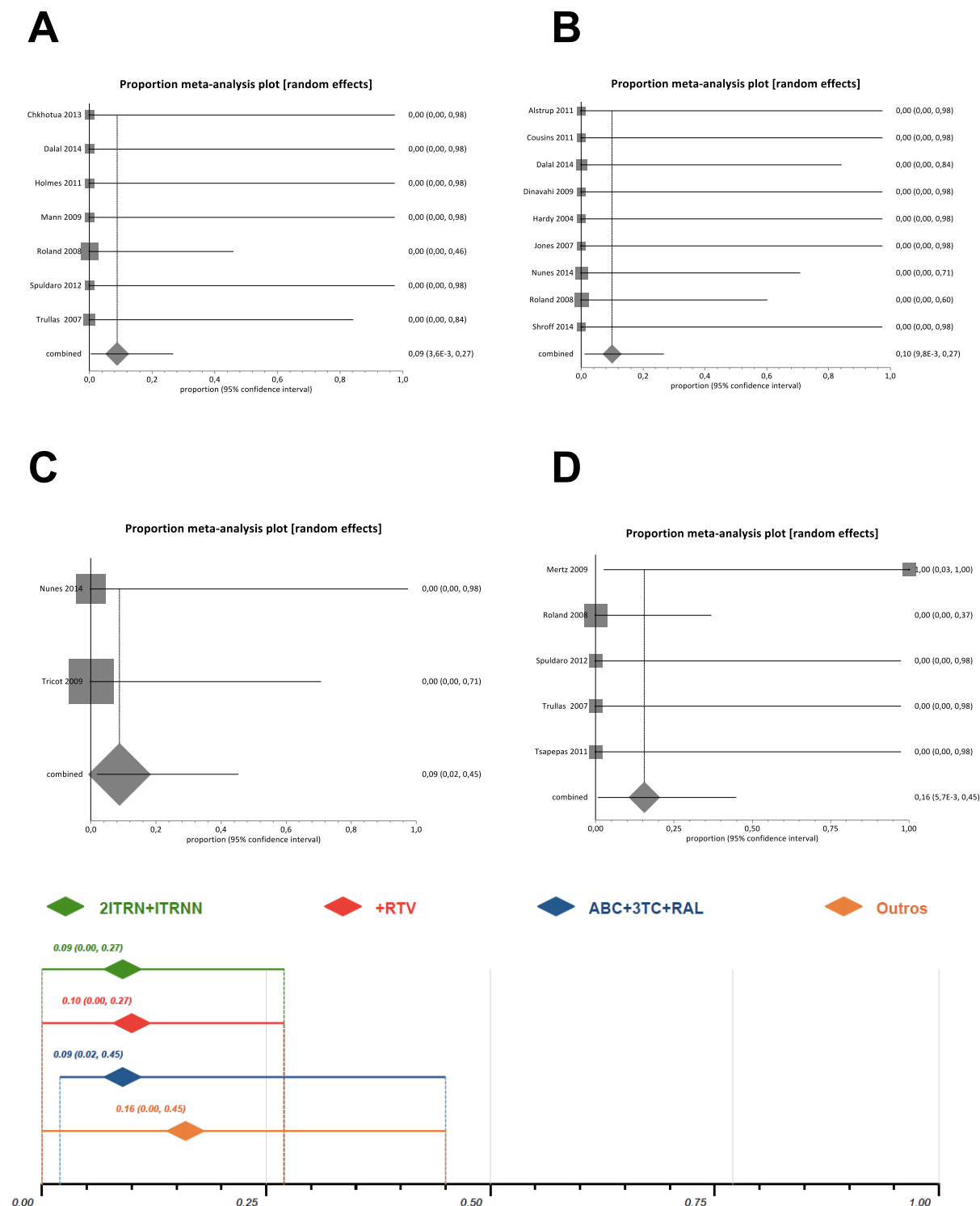
Resultados – Indivíduos com carga viral plasmática indetectável ao final do seguimento.

As proporções de indivíduos com carga viral plasmática indetectável ao final do seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com sete estudos avaliados (30, 31, 33, 37, 43, 45, 50) e um total de 13 pacientes, 91% [IC 95% 0,73-1,00; $I^2 = 0\%$, $p=0,99$]; grupo +RTV, com 13 estudos avaliados (27, 29, 31, 35, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49) e um total de 19 pacientes, 87% [IC 95% 0,71-0,97; $I^2 = 0\%$, $p=0,95$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 91% [IC 95% 0,55-0,98; $I^2 = 0\%$, $p=0,79$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com cinco estudos avaliados (30, 31, 33, 39, 40) e um total de 12 pacientes, 84% [IC 95% 0,62-0,98; $I^2 = 0\%$, $p>0,99$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 10). Não houve, também, diferença estatisticamente significante quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 11 – Terapia antirretroviral - Indivíduos com ocorrência de falha terapêutica virológica durante o seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).

(A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)

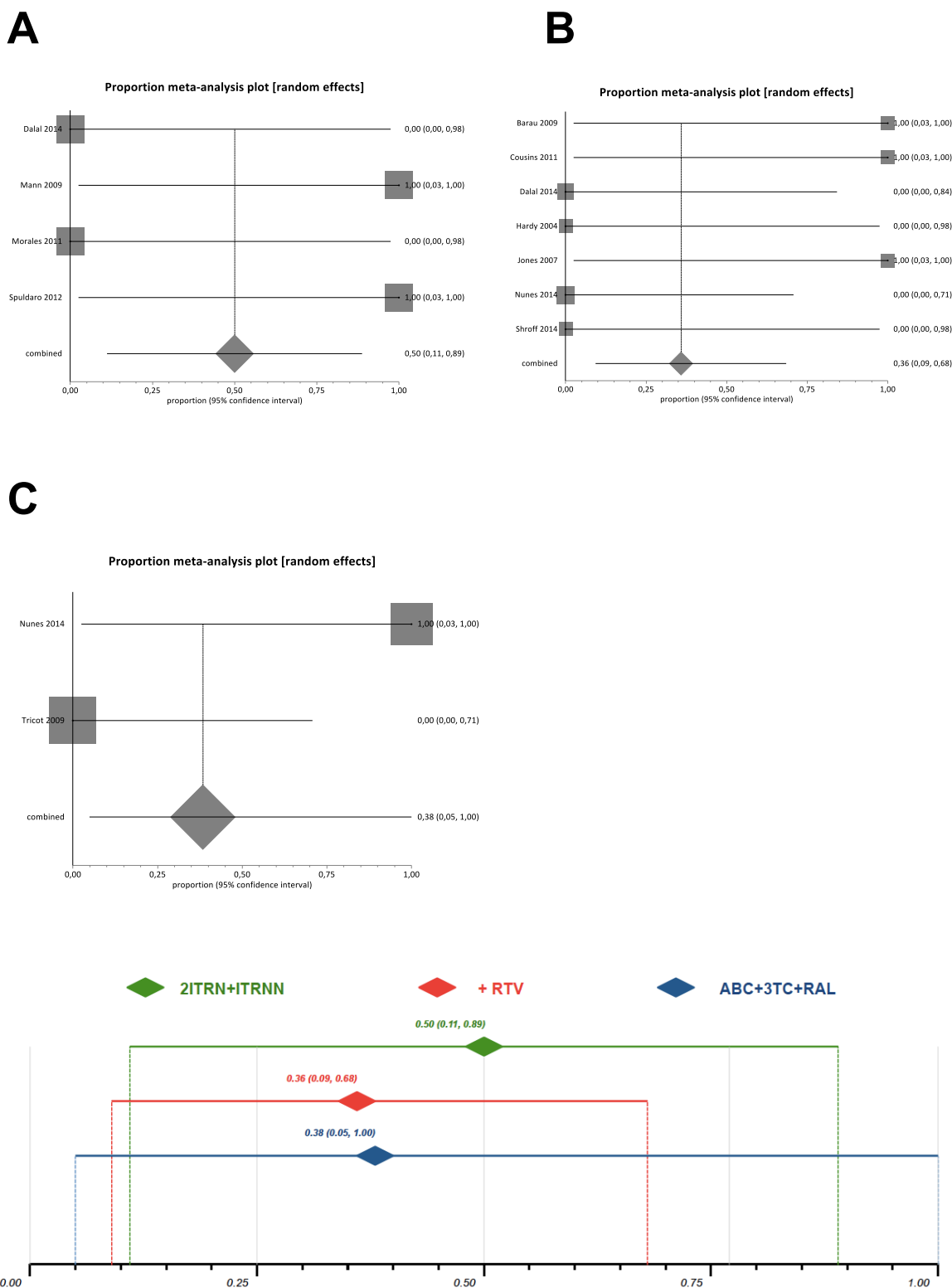


Resultados – Indivíduos com ocorrência de falha terapêutica virológica durante o seguimento.

As proporções de indivíduos com ocorrência de falha terapêutica virológica durante o seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com sete estudos avaliados (30, 31, 33, 37, 43, 45, 50) e um total de 13 pacientes, 9% [IC 95% 0,00-0,27; $I^2 = 0\%$, $p=0,99$]; grupo +RTV, com nove estudos avaliados (27, 29, 31, 35, 42, 44, 45, 47, 49) e um total de 15 pacientes, 10% [IC 95% 0,00-0,27; $I^2 = 0\%$, $p>0,99$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 9% [IC 95% 0,02-0,45; $I^2 = 0\%$, $p=0,79$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com cinco estudos avaliados (30, 31, 33, 39, 40) e um total de 12 pacientes, 16% [IC 95% 0,00-0,45; $I^2 = 23,8\%$, $p=0,26$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 11). Não houve, também, diferença estatisticamente significante quanto à heterogeneidade em todas as análises.

Figura 12 – Terapia antirretroviral – Ocorrência de função retardada do enxerto: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). (A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL)



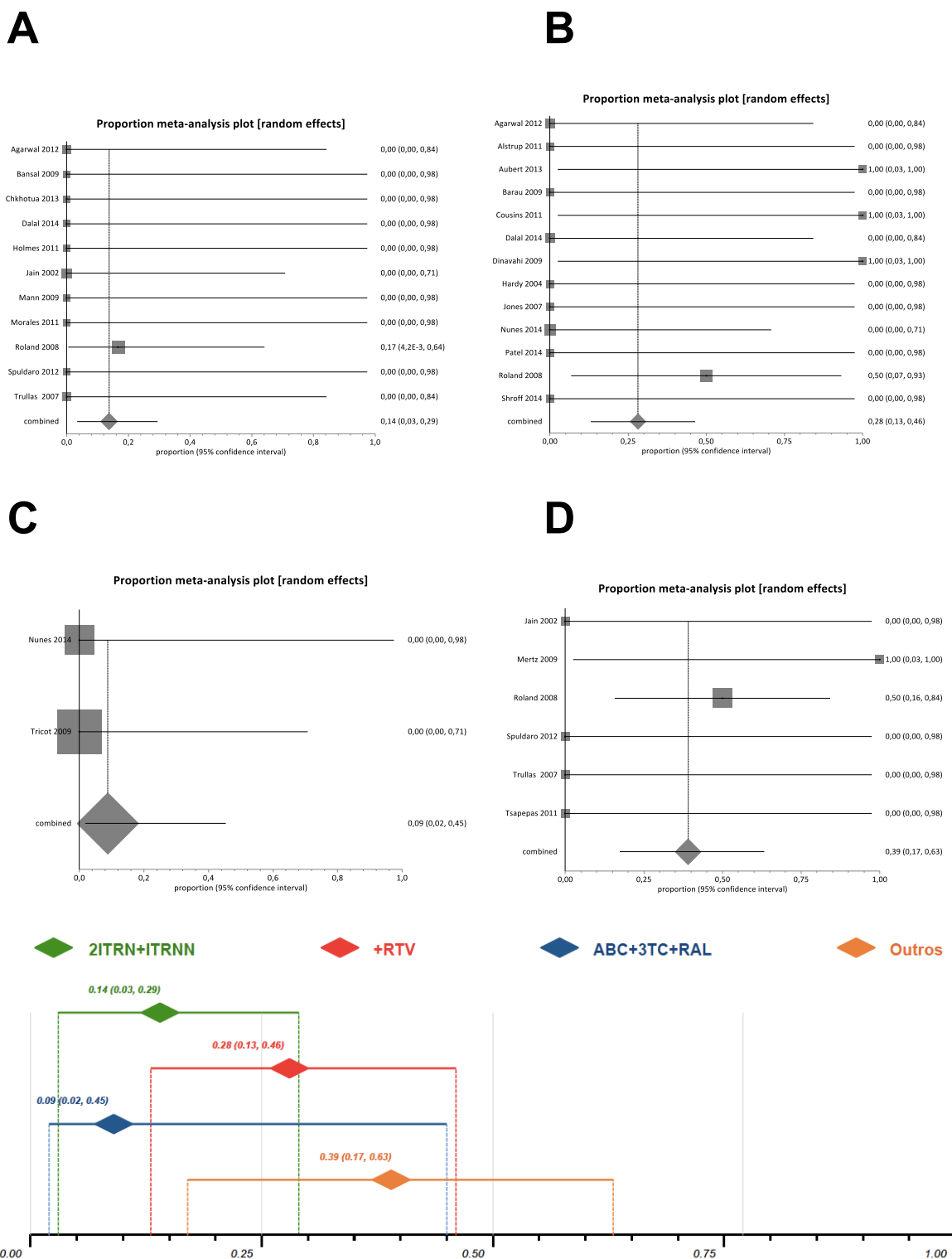
Resultados - Ocorrência de função retardada do enxerto.

As proporções de ocorrência de função retardada do enxerto, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com quatro estudos avaliados (33, 36, 43, 45) e um total de 4 pacientes, 50% [IC 95% 0,11-0,89; $I^2 = 18,9\%$, $p=0,29$]; grupo +RTV, com 7 estudos avaliados (29, 34, 35, 42, 44, 45, 47) e um total de 10 pacientes, 36% [IC 95% 0,09-0,68; $I^2 = 33,2\%$, $p=0,17$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 38% [IC 95% 0,05-1,00; $I^2 = 71,6\%$, $p=0,06$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 12). Houve, porém, diferença estatisticamente significativa quanto à heterogeneidade dentro do grupo que utilizou ABC+3TC+RAL.

Figura 13 – Terapia antirretroviral – Necessidade de descontinuação do esquema antirretroviral inicial durante o seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).

(A, 2ITRN+ITRNN; B, +RTV; C, ABC+3TC+RAL; D, Outros)



Resultados – Necessidade de descontinuação do esquema antirretroviral inicial durante o seguimento.

As proporções de indivíduos com necessidade de descontinuação do esquema antirretroviral inicial durante o seguimento, nos grupos analisados foram: grupo 2ITRN+ITRNN, com 11 estudos avaliados (28, 30, 31, 33, 36, 37, 38, 43, 45, 46, 50) e um total de 20 pacientes, 14% [IC 95% 0,03-0,29; $I^2 = 0\%$, $p > 0,99$]; grupo +RTV, com 13 estudos avaliados (27, 29, 31, 34, 35, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49) e um total de 20 pacientes, 28% [IC 95% 0,13-0,46; $I^2 = 0\%$, $p = 0,50$]; grupo ABC+3TC+RAL, com dois estudos avaliados (29, 32) e um total de 4 pacientes, 9% [IC 95% 0,02-0,45; $I^2 = 0\%$, $p = 0,79$]; grupo “Outros” antirretrovirais, com seis estudos avaliados (30, 31, 33, 39, 40) e um total de 13 pacientes, 39% [IC 95% 0,17-0,63; $I^2 = 0\%$, $p = 0,57$].

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho estudado, visto que seus IC 95 apresentaram-se sempre sobrepostos (figura 13). Não houve, também, diferença estatisticamente significativa quanto à heterogeneidade em todas as análises.

A tabela 4 discrimina os tipos de rejeição aguda que ocorreram nos diferentes grupos de esquemas antirretrovirais. A quase totalidade dos estudos não especificou qual tipo de rejeição aguda ocorreu entre seus pacientes.

Tabela 4: Caracterização dos tipos de rejeição aguda de acordo com os grupos do estudo.

	ABC+3TC+RAL	2ITRN+ITRNN	+RTV	Outros
Rejeição Aguda (n)	0	8	4	6
Rejeição Aguda Celular n (%)	-	0 (0)	1 (25)	0 (0)
Rejeição Mediada por Anticorpos n (%)	-	1 (12)	0 (0)	0 (0)
Rejeição Aguda Mista n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Não relatado n (%)	-	7 (88)	3 (75)	6 (100)

ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; RAL = raltegravir; ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; +RTV = qualquer esquema contendo ritonavir; Outros = qualquer outro esquema antirretroviral.

A tabela 5 apresenta dados sobre as médias de dosagens de creatinina sérica e contagens de linfócitos T CD4 dos diferentes grupos ao final do seguimento. As médias das dosagens de creatinina sérica disponíveis mantiveram-se muito semelhantes e sempre abaixo de 2 mg/dL. As médias das contagens de linfócitos T CD4 mantiveram-se acima de 200 cél/mm³ ao final do seguimento em todos os grupos, apresentando-se mais baixa dentre os pacientes que utilizaram 2ITRN+ITRNN.

Tabela 5: Média de dosagem de creatinina sérica e contagem de linfócitos T CD4 ao final do seguimento.

	ABC+3TC+RAL	2ITRN+ITRNN	+RTV	Outros
Média de dosagem de creatinina sérica (mg/dL)	NR	1,5	1,4	1,3
Média de contagem de linfócitos T CD4 (cél/mm ³)	623	218	384	404

ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; RAL = raltegravir; ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; +RTV = qualquer esquema contendo ritonavir; Outros = qualquer outro esquema antirretroviral; NR = não relatado.

A realização de transplantes renais em pacientes infectados pelo HIV tornou-se possível e necessária, apresentando resultados equivalentes aos dos pacientes não infectados por este vírus, apesar das dificuldades inerentes encontradas, como a elevada incidência de rejeição aguda e outras complicações relacionadas às interações medicamentosas entre as medicações antirretrovirais e os agentes imunossupressores (17-19). Apesar de o transplante renal já se encontrar instituído, não foram identificados na literatura ECRs que pudessem fornecer evidências científicas mais fortes com relação aos agentes antirretrovirais mais efetivos e seguros a serem utilizados nesta população específica.

Considerando a inexistência de ECRs, a organização sistemática dos dados disponíveis, mesmo que provenientes de níveis menores de evidência científica, poderia auxiliar no mapeamento e direcionamento de algumas condutas e/ou proposta de futuros ECRs, de modo a responder questão tão relevante. A metodologia utilizada nesta metanálise proporcional de série de casos é bastante rigorosa e já foi empregada em outros estudos recentemente publicados (22-24). Porém, como se utilizaram dados secundários, provenientes de relatos e série de casos, deve-se sempre considerar os vieses e as dificuldades inerentes a este tipo de estudo.

Inicialmente, foi proposta a coleta de outros dados e desfechos, como o índice de massa corpórea, doadores de critério expandido, pacientes com classificação “C da infecção pelo HIV, de acordo com critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), função glomerular estimada, complicações infecciosas gerais, neoplásicas, cardiovasculares e outros tipo de complicação, porém, os dados disponíveis mostraram-se insuficientes para serem incluídos no estudo. Da mesma forma, a avaliação de desfechos como mortalidade, perda do enxerto, rejeições agudas e seus tipos, níveis de creatinina sérica e contagem de linfócitos T CD4 em outros períodos após o TxR não pode ser realizada.

Não foi identificada diferença estatística ao se avaliar todos os desfechos propostos. Talvez, a maior disponibilidade de dados através de atualização da busca de estudos na literatura possa fornecer maior poder estatístico para que se possa comparar a efetividade e segurança dos diferentes esquemas antirretrovirais em pacientes submetidos ao transplante renal. A atualização da busca na literatura,

provavelmente, ainda deverá permitir a inclusão dos esquemas atualmente mais indicados por especialistas, como TDF+3TC+RAL e ABC+3TC+RAL.

Os dados gerais encontrados em nossa revisão, como média de idade, sexo, etnia, etiologia da DRC, tempo de seguimento, risco imunológico, tipo de doador, coinfeções por VHC e VHB, média de linfócitos TCD4 e carga viral plasmática antes e após transplante, esquemas de indução e manutenção da imunossupressão, mortalidade geral, sobrevida do enxerto, episódios e tipos de rejeição aguda e função renal residual parecem estar de acordo com os encontrados em grandes séries de casos e artigos de revisões sobre o transplante renal em pacientes infectados pelo HIV, sobretudo nos grupos com maior casuística disponível (17-19).

Talvez a maior limitação encontrada em nosso estudo foi a limitada disponibilidade de dados específicos sobre os desfechos, de acordo com os diferentes esquemas antirretrovirais estudados. Apenas 24 estudos, a maioria relatos de casos, disponibilizaram tais dados para a metanálise. Por outro lado, a heterogeneidade foi muito baixa de um modo geral, sugerindo boa homogeneidade entre os estudos avaliados. Não foi possível avaliar a extensão do risco de viés de publicação, devido ao número restrito de séries de casos incluídas nas meta-análises e à inclusão de relatos de caso no estudo.

Por fim, ainda não é possível realizar conclusões seguras sobre os resultados encontrados até o momento, porém, acreditamos que a recuperação de maior número de dados poderá nos fornecer melhor evidência e sugerir direcionamentos com relação a este tema tão relevante.

Enquanto não há evidências mais fortes, talvez devamos seguir a opinião de especialistas na área, que preconizam esquema potente e sustentável, de acordo com histórico de medicações utilizadas e perfis de resistência virais prévios, que possua a menor interação medicamentosa e efeitos adversos possíveis e que necessite pouco ou nenhum ajuste de doses de acordo com a função renal do paciente. Caso seja possível e não haja contraindicações, recomenda-se a combinação de abacavir com lamivudina (ou emtricitabina) e raltegravir. O abacavir somente deverá ser prescrito a pacientes que não possuam e/ou não recebam rins provenientes de doadores com HLA-B*5701, para evitar potenciais graves reações

de hipersensibilidade. Deve-se considerar, ainda, o maior potencial de indução de efeitos adversos cardiovasculares do ABC. O tenofovir ficaria como segunda opção ao uso de abacavir, devido ao seu potencial nefrotóxico. O efavirenz seria a droga de escolha alternativa ao raltegravir. Deve-se enfatizar a necessidade de sempre se readequar as doses dos antirretrovirais, imunossupressores e outras drogas, de acordo com as interações medicamentosas previstas e a função renal do paciente, monitorando seus níveis sempre que possível (17).

CONCLUSÃO

Não houve diferença estatística com relação à efetividade e segurança entre os esquemas antirretrovirais utilizados por PVHA submetidas ao TxR na presente metanálise. Deverá ser realizada atualização da pesquisa bibliográfica com o intuito de ampliação da casuística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014 May;63(5):713-35.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Dos Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - trend analysis between 2011 and 2013. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2014 Oct-Dec;36(4):476-81.
3. Trentini M, Corradi EM, Araldi MAR, Tigrinho FC. Qualidade de vida de pessoas dependentes de hemodiálise considerando alguns aspectos físicos, sociais e emocionais. *Texto Contexto Enferm* 2004;13(1):74-82.
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS by the numbers. Geneva: UNAIDS; 2016 [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: AIDS e DST 2015 Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf.
6. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [updated July 31 2015; cited 2016 Apr 20]. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf.
7. Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006 May 15;42(10):1488-95.
8. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs*. 2008;68(7):963-80.
9. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected

patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005 Jun 1;40(11):1559-85.

10. Vicari AR, Spuldaro F, Sandes-Freitas TV, Cristelli MP, Requião-Moura LR, Reusing JO, Jr., et al. Renal transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients: a case-control study from the Brazilian experience. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016 Aug 9.

11. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Nov;59(9):e96-138.

12. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS (London, England)*. 2010 Jul 17;24(11):1667-78.

13. Santos ALGd, Silva ACCdMe, Toscano ALdCC, Catania AS, Oliveira ACPd, Rodrigues CEr, et al. Guia de Investigação, Manejo e Prevenção das Comorbidades Associadas ao HIV São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas 2013 [cited 2016 Apr 20]. 2nd:[Available from: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/18_informacion_general/guia_manejo_comorbilidades_VIH_IIER_2013.pdf.

14. Trullas JC, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis CI, et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010 Dec 15;55(5):582-9.

15. Bickel M, Marben W, Betz C, Khaykin P, Stephan C, Gute P, et al. End-stage renal disease and dialysis in HIV-positive patients: observations from a long-term cohort study with a follow-up of 22 years. *HIV medicine*. 2013 Mar;14(3):127-35.

16. Bansi L, Hughes A, Bhagani S, Mackie NE, Leen C, Levy J, et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. *AIDS (London, England)*. 2009 Nov 27;23(18):2517-21.

17. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, Ricart MJ, Brunet M, Cervera C, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney international*. 2011 Apr;79(8):825-42.
18. Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, Cavadas PC, Thione A, Nthumba P, et al. Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Sep;25(9):3106-15.
19. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *The New England journal of medicine*. 2010 Nov 18;363(21):2004-14.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2535.
21. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
22. El Dib R, Nascimento Junior P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*. 2013 Dec;28(12):870-6.
23. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012 Aug;110(4):510-6.
24. Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2014;14:445.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986 Sep;7(3):177-88.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

27. Dinavahi RV, Mehrotra A, Murphy BT, Huprikar S. Human immunodeficiency virus and renal transplantation. *Kidney international*. 2009 Oct;76(8):907-10.
28. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002 Sep;8(9):841-5.
29. Nunes AT, Pereira L, Cerqueira A, Bustorff M, Sampaio S, Ferreira I, et al. Renal transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients: a report of four cases. *Transplantation proceedings*. 2014 Jul-Aug;46(6):1718-22.
30. Trullas JC, Cofan F, Cocchi S, Cervera C, Linares L, Agüero F, et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. *AIDS research and human retroviruses*. 2007 Oct;23(10):1161-5.
31. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008 Feb;8(2):355-65.
32. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009 Aug;9(8):1946-52.
33. Spuldaro F, Ribeiro AR, Vicari AR, Denicol NT, Dini LI, dos Santos EB, et al. [Kidney transplantation in HIV positive patients: two case reports from Hospital de Clinicas de Porto Alegre initial experience]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2012 Oct-Dec;34(4):387-91.
34. Barau C, Blouin P, Creput C, Taburet AM, Durrbach A, Furlan V. Effect of coadministered HIV-protease inhibitors on tacrolimus and sirolimus blood

concentrations in a kidney transplant recipient. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2009 Aug;23(4):423-5.

35. Jones S, Bologna R. Renal transplant in an HIV-positive patient. *The AIDS reader*. 2007 Apr;17(4):172-4, 80-2.

36. Morales J, Alba A, Espinoza R, Sepulveda C, Contreras L, Buckel E, et al. Alloantigen-specific response is preserved and autoimmunity is maintained in an HIV-positive patient with immunoglobulin A nephropathy undergoing renal transplantation: a warning about long-term reduction in immunosuppression--a case report. *Transplantation proceedings*. 2011 Jul-Aug;43(6):2341-3.

37. Holmes MV, Kulasegaram R, Lucas SB, Wong T, Hilton R. Fatal lactic acidosis in a kidney transplant recipient on combination antiretroviral therapy after initiation of tacrolimus therapy. *Case reports in transplantation*. 2011;2011:210178.

38. Bansal SB, Singhal M, Ahlawat R, Kher V. Kidney transplantation in a patient with HIV disease. *Indian journal of nephrology*. 2009 Apr;19(2):77-9.

39. Tsapepas DS, Webber AB, Aull MJ, Figueiro JM, Saal SD. Managing the atazanavir-tacrolimus drug interaction in a renal transplant recipient. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2011 Jan 15;68(2):138-42.

40. Mertz D, Battegay M, Marzolini C, Mayr M. Drug-drug interaction in a kidney transplant recipient receiving HIV salvage therapy and tacrolimus. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009 Jul;54(1):e1-4.

41. Patel A, Bishburg E, Nagarakanti S. Mucormycosis in an HIV-infected renal transplant patient: A case report and review of the literature. *American Journal of Case Reports*. 2014 15 Feb;15:74-8.

42. Hardy G, Stanke-Labesque F, Contamin C, Serre-Debeauvais F, Bayle F, Zaoui P, et al. Protease inhibitors and diltiazem increase tacrolimus blood concentration in a patient with renal transplantation: a case report. *European journal of clinical pharmacology*. 2004 Oct;60(8):603-5.

43. Mann A, Soundararajan P, Shroff S. Renal transplantation in a HIV positive patient. *Indian journal of nephrology*. 2009 Jul;19(3):119-21.

44. Shroff RC, McCulloch M, Novelli V, Shingadia D, Bradley S, Clapson M, et al. Successful outcome of renal transplantation in a child with HIV-associated nephropathy. *Archives of disease in childhood*. 2014 Nov;99(11):1026-8.
45. Dalal S, Patel AK, Patel KK, Shukla KD, Darji P. Living related donor renal transplant in human immunodeficiency virus infected patient: case reports from tertiary care hospital in Western India. *Journal of global infectious diseases*. 2014 Jul;6(3):118-21.
46. Agarwal DK, Hota JK, Nag N, Mehta SN. Renal transplantation in HIV patients: A series of four cases. *Indian journal of nephrology*. 2012 Mar;22(2):139-42.
47. Cousins D, Topping K, Lee V, Sweeney J, Lawton M. Successful tacrolimus treatment following renal transplant in a HIV-infected patient with raltegravir previously treated with a protease inhibitor based regimen. *Drug metabolism and drug interactions*. 2011;26(3):139-41.
48. Aubert O, Galmiche L, Rozenberg F, Duquesne A, Scemla A, Rabant M, et al. The case | Post-transplant allograft dysfunction. *Kidney international*. 2013 Apr;83(4):765-7.
49. Alstrup K, Kangas I, Laursen AL, Jorgensen KA. Renal transplantation in an HIV-infected patient: pharmacokinetic aspects. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011 Apr;45(3):216-9.
50. Chkhotua A, Gabunia P, Tataradze A, Nibladze N, Tsertsvadze T, Managadze L. The first kidney transplant in HIV infected patient in Georgia. *Georgian medical news*. 2013 Nov(224):7-11.

Apêndice 1: Estratégia de busca.

(Acquired Immunodeficiency Syndrome OR Acquired Immunodeficiency Syndromes OR Acquired Immunodeficiency Deficiency Syndrome OR Acquired Immune Deficiency Syndromes OR Acquired Immuno-Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno-Deficiency Syndromes OR Acquired Immuno Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno Deficiency Syndromes OR AIDS OR HIV OR Seropositivities OR HIV Seropositivity OR AIDS Seropositivity OR AIDS Seropositivities OR Anti-HIV Positivity OR Anti HIV Positivity OR Anti-HIV Positivities OR HTLV-III Seropositivity OR HTLV III Seropositivity OR HTLVIII-Seropositivities OR HIV Seroconversion OR HIV Seroconversions OR HTLV III Seroconversion OR HTLV-III Seroconversions OR AIDS Seroconversion OR AIDS Seroconversions OR HIV Antibody Positivity OR HIV Antibody Positivities OR HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus OR AIDS Virus OR AIDS Viruses OR HTLV-III OR Human Immunodeficiency Virus OR Human Immunodeficiency Viruses OR Human T Cell Lymphotropic Virus Type III OR Human T Lymphotropic Virus Type III OR Human T-Cell Leukemia Virus Type III OR Human T Cell Leukemia Virus Type III OR Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III OR Human T-Lymphotropic Virus Type III OR LAV-HTLV-III OR Lymphadenopathy-Associated Virus OR Lymphadenopathy Associated Virus OR Lymphadenopathy-Associated Viruses OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) AND (Kidney Transplantation OR Kidney Transplantations OR Renal Transplantation OR Renal Transplantations OR Kidney Grafting)

Apêndice 2: Dispensa de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Of. 74/2016-CEP).



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.

CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadora: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 15 de agosto de 2016

OF. 74/2016-CEP

Ilustríssimo Senhor

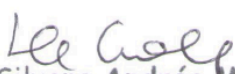
Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. Ricardo.

Em relação ao Projeto de Pesquisa “Terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal”, que será desenvolvido por Danilo Galvão Teixeira, orientado por Vossa Senhoria, informo tratar-se de “Revisão Sistemática da Literatura”, sem necessidade de obtenção de parecer ético.

Atenciosamente,


Prof^a Dr^a Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP

Apêndice 3: Terapias Antirretrovirais utilizadas grupos analisados.

	2ITRN+ITRNN (n)	RTV+ (n)	ABC+3TC+RAL (n)	Outros (n)
ABC+3TC+RAL	-	-	4	-
d4T+3TC+EFZ	2	-	-	-
ABC+3TC+EFZ	4	-	-	-
ABC+FTC+EFZ	1	-	-	-
ABC+3TC+NVP	5	-	-	-
ddl+3TC+NVP	1	-	-	-
ddl+3TC+EFZ	1	-	-	-
d4T+3TC+NVP	5	-	-	-
AZT+3TC+EFZ	1	-	-	-
ABC+3TC+EFZ+LPV/r	-	1	-	-
ABC+3TC+ATV/r	-	2	-	-
RAL+LPV/r	-	1	-	-
RAL+3TC+DRV/r	-	1	-	-
d4T+3TC+SQV+RTV	-	2	-	-
AZT+3TC+ATV/r	-	1	-	-
ABC+EFZ+LPV/r	-	1	-	-
d4T+3TC+LPV/r	-	1	-	-
ABC+3TC+LPV/r	-	1	-	-
AZT+ddl+LPV/r	-	1	-	-
ABC+3TC+SQV+LPV/r	-	1	-	-
d4T+NVP+LPV/r	-	1	-	-
d4T+3TC+ddl+LPV/r	-	1	-	-
ABC+d4T+LPV/r	-	1	-	-
DRV/r	-	1	-	-
DRV/r+RAL	-	2	-	-
AZT+3TC+FPV/r	-	1	-	-
AZT+3TC+ATV	-	-	-	2
d4T+3TC+NFV	-	-	-	2
ddl+3TC+NFV+NVP	-	-	-	1
ABC+3TC+NFV	-	-	-	1
3TC+EFZ+NVP	-	-	-	1
ddl+3TC+IDV+NFV	-	-	-	1
AZT+3TC+SQV	-	-	-	1
AZT+3TC+ABC	-	-	-	1
ddl+3TC+EFZ+T20	-	-	-	1
ABC+3TC+ATV	-	-	-	1
ABC+3TC+ddl+IDV	-	-	-	1

n = número de esquemas; ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; +RTV = qualquer esquema contendo ritonavir; RTV = ritonavir; 3TC = lamivudina; DDI = didanosina; FTC = emtricitabina; D4T = estavudina; T20 = enfuvirtida; NVP = nevirapina; EFZ = efavirenz; IDV = indinavir; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir com ritonavir; SQV = saquinavir; NFV = nelfinavir; FPV = fosamprenavir; RAL = raltegravir; DRV/r = darunavir com ritonavir; LPV/r = lopinavir com ritonavir; ABC = abacavir; Outros = qualquer outro esquema antirretroviral.