UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

SEBASTIÃO PIRES FERREIRA FILHO

# Terapia imunossupressora em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: metanálise de série de casos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção de título de Mestre

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

**Coorientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib**

**Botucatu**

**2016**

**SEBASTIÃO PIRES FERREIRA FILHO**

# Terapia imunossupressora em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: metanálise de série de casos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção de título de Mestre

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

**Coorientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib**

**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

Ferreira Filho, Sebastião Pires.
Terapia imunossupressora em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal : metanálise de série de casos / Sebastião Pires Ferreira Filho. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida
Coorientador: Regina El Dib
Capes: 40101096

1. AIDS (Doença). 2. HIV (Vírus). 3. Transplante de rins. 4. Insuficiência renal crônica. 5. Metanálise. 6. Medicina tropical.

Palavras-chave: AIDS; HIV; Transplante renal.

**DEDICATÓRIA**

Em primeiro lugar, ofereço meu trabalho a Deus, fonte de toda a luz do mundo, que me proporcionou a vida, a saúde, a inteligência e todas as oportunidades para que eu chegasse até aqui!

## AGRADECIMENTO

Nem acredito que esse momento chegou! Muitas pessoas vêm a minha cabeça, tantas ajudas que recebi e, desde já, agradeço a todas.

Aos anjos de luz e ao meu anjo da guarda, muito obrigado pela proteção e vibrações positivas nessa jornada. Sem o auxílio espiritual de vocês, não conseguiria alcançar essa vitória. Que a luz permaneça conosco sempre!

Ao meu orientador, Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida, obrigado por tudo!

A minha coorientadora Regia El Dib por todo o apoio durante essa caminhada! Muito obrigado por tudo!

A minha mãe, Ana Célia Salmito Pires Ferreira, que tanto e, mesmo desencarnada, proporcionou a minha motivação para que eu pudesse chegar até aqui. Obrigado, mãe, por tamanha demonstração de carinho, amá-la-ei eternamente.

Ao meu pai, Sebastião Pires Ferreira, por proporcionar a minha vida terrestre bem como o caminho necessário para a minha vitória. Pai, obrigado por tudo! O senhor é o meu exemplo!

A minha irmã mais velha, Alice Célia Salmito Pires Ferreira, obrigado por todo o apoio e pelo incentivo de manter-me sempre firme! Amo-te muito!

A minha irmã mais nova, Irani Maira Salmito Pires Ferreira, muito obrigado por ser uma irmã tão maravilhosa! Obrigado por me incentivar a alcançar os meus objetivos e por cuidar de todas as responsabilidades de casa, enquanto caminho nessa jornada! Sabe, maninha, sem você, eu juro que nada seria possível aqui. Amo-te muito!

Para a minha segunda mãe, Rosa Maria Gomes da Silva, agradeço todo o apoio recebido e por ouvir-me, quando lhe telefono nas horas mais tardes, e por sempre de você ter ouvido: “Vai em frente, filho! Eu e sua mãe estamos aqui”. O seu apoio é e sempre será importante para mim.

Agradeço a todos os meus familiares, primos, tios, sobrinhos e afilhadas Valentina e Maria Laura por estarem comigo sempre. Em especial, agradeço a minha tia Amparo por ser o meu incentivo desde sempre na Infectologia, e a minha prima Sara Salmito! Sarinha, eu nunca tive dúvidas que somos irmãos de pais e mães diferentes! Por isso, mesmo que a vida se tornou tão especial para nós. Amo-te neném!

A minha família de Botucatu, eu sou muito grato por tudo que me foi proporcionado! Tia Carmen, obrigado pelas palavras doces, pelo acolhimento de mãe e por todos os incentivos. O carinho que recebi da senhora foi simplesmente mágico. Ao tio Celso, obrigado também pela receptividade, principalmente quando o senhor me fazia sorrir com as suas piadas e as “caipirinhas” nos domingos. Os meus finais de semana se tornaram mais divertidos. Marcelo, obrigado por me escutar como irmão mais velho. Você é um cara que estimo muito. Um forte abraço. Fabiana, minha grande nobre amiga e irmã. Não tenho como agradecer por todos os momentos que você esteve ao meu lado! Os incentivos, por cuidar de mim nos momentos mais delicados e por me ajudar a manter a chama da esperança acesa em meu coração! Sabe, Fabi, eu não tenho como retribuir o que você fez por mim; sempre a levo em meu coração. Muito obrigado por fazer parte da minha vida. Agradeço ainda à Ivone por todo o apoio na casa da tia Carmen e é claro pelas comidas deliciosas! Um beijo ,Ivone!

Amigos são essenciais nessa vida! Posso dizer que sou privilegiado por ter poucos, mas estou certo que esses são essenciais.

Wagner José Sousa Carvalho, há oito anos nos conhecemos. Posso dizer que sou o cara mais sortudo por ter você ao meu lado. Hoje, assumimos um momento diferente nas nossas vidas e me sinto muito privilegiado. Obrigado por me escutar, iluminar o meu caminho em meio à pouca luz, por fazer-me sorrir em meio à tempestade, ou seja, obrigado por demonstrar, constantemente, ser o meu companheiro. Eu o amo!

Mariana Miziara, eu agradeço imensamente por todo o carinho! Sabe, Mizi, chegar na sua casa, dar em você aquele abraço apertado, sincero, faziam as minhas forças serem renovadas. Obrigado por ser uma grande amiga e sempre me fazer acreditar que tudo daria certo. E, logicamente, pelo ensinamento que “Não sou obrigado”.

Leonardo, nesse período, jogar videogame com você me fez esquecer muitas vezes o quanto essa jornada estava pesada. Obrigado por tudo, cara! Sempre bom tê-lo ao meu lado. Um forte abraço.

Jéssica, obrigado por ser a minha nobre amiga durante todo esse período! Poder compartilhar toda essa jornada com você foi sensacional! Chegamos até aqui e realmente deu tudo certo! Valeu por tudo!

Sílvia e Sheila, dois anjos de luz no meu caminho! Obrigado por todo o carinho nessa caminhada! Um beijo!

Mariana Gatto, queria deixar aqui o meu carinho por você também nessa fase final! Um beijo!

Paula Dalsoglio, muito obrigado por todo o carinho e amizade. Sabe, Paula, eu tenho você guardada em meu coração de uma forma muito especial. Uma amizade sincera que nasceu no transplante e que carregarei por toda a vida. Sou muito feliz por ser seu amigo. Deixo registrado aqui os meus mais sinceros sentimentos. Um beijo!

Ao meu eterno grupo Pokémon (Bruno, Giselli, Otávia, Raquel e Wanessa), muito obrigado por todo o carinho! Nossa, eu tenho muito orgulho de sermos amigos. Dividimos as nossas felicidades, principalmente as nossas angústias e hoje evoluímos muito. Estaremos sempre juntos! Deixo o meu beijo para cada um de vocês e os meus mais sinceros agradecimentos por sempre mantermos o nosso foco.

Ana Luzia, minha amiga de luz! Obrigado por sempre me apoiar e me incentivar em todas as ocasiões! Temos mais de dez anos de amizade e tenho muito orgulho de levá-la sempre em meu coração. Eu a amo muito, Aninha!

Daísy, minha amiga de longa jornada! Muito obrigado por tudo!

Márcia e Suzi, obrigado por estarem comigo em todos os momentos! Sabe, meninas, a sala em frente à prescrição médica sempre foi o meu refúgio e lá eu sempre encontrava o apoio de vocês. Muitas vezes escutando o anjo bom e o anjo mau! Risos! Estamos juntos sempre!

Agradeço aos meus colegas de profissão, aos professores do Departamento de Doenças Tropicais, a equipe da CCIRAS que me apoiou e aos residentes! Um abraço em todos vocês!

**EPÍGRAFE**

**“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito. ” Martin Luther King Jr.**

**“É exatamente disso que a vida é feita: de momentos! Momentos os quais temos que passar, sendo bons ou não, para o nosso próprio aprendizado, por algum motivo. Nunca se esquecendo do mais importante: nada na vida é por acaso...”**

**Chico Xavier**

# RESUMO

**Terapia imunossupressora 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 imunossupressor 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 imunossupressores mais efetivos e seguros para PVHA submetidas ao TxR. **Métodos:** Foram incluídos estudos de relato e série de casos que tivessem avaliado qualquer esquema imunossupressor 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 imunossupressores por meio do *software* StatsDirect. A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste $I^2$. **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. Destes, 35 preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando 187 pacientes avaliados quanto ao esquema de indução e 148 quanto ao esquema de manutenção da imunossupressão. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos de pacientes que utilizaram esquemas de indução da imunossupressão com anticorpo anti-timócito, anticorpo anti-CD25, outros esquemas e os que não receberam esquemas de indução, em relação a todos os desfechos avaliados. Houve diferença estatisticamente significante em

relação à ocorrência de rejeição aguda ao final do primeiro ano, favorecendo o uso de FK+MMF+PDN (14%, IC 95% 0,05 a 0,27; $I^2$ = 0%, p=0,95; 15 estudos, 27 pacientes) quando comparado ao grupo de “outros” esquemas imunossupressores (61%, IC 95% 0,39 a 0,80; $I^2$ = 11%, p=0,34; 4 estudos, 23 pacientes). Encontrou-se, também, diferença estatisticamente significante na ocorrência de rejeição aguda ao final do seguimento, favorecendo também o uso do esquema de FK+MMF+PDN (13%, IC 95% 0,05 a 0,24; $I^2$ = 0%, p=0,96; 16 estudos, 39 pacientes), quando comparado ao grupo que utilizou CsP+MMF+PDN (46%, IC 95% 0,25 a 0,69; $I^2$ = 0%, p=0,48; 7 estudos, 15 pacientes) ou ao grupo de “outros” esquemas imunossupressores (56%, IC 95% 0,36 a 0,75; 12%, p=0,34; 8 estudos, 27 pacientes) Ocorreu, ainda, diferença significativa ao se avaliar o desfecho da necessidade de descontinuação do esquema inicial de manutenção por qualquer causa, em que os indivíduos que utilizaram FK+MMF+PDN (12%, IC 95% 0,04 a 0,24; $I^2$ = 0%, p=0,88; 17 estudos, 33 pacientes) precisaram descontinuar seu esquema inicial em menor número de vezes que os pacientes que utilizaram CsP+MMF+PDN (55%, IC 95% 0,34 a 0,76; $I^2$ = 0%, p=0,50; 7 estudos, 16 pacientes) ou “outros” esquemas de manutenção da imunossupressão (58%, IC 95% 0,32 a 0,81; $I^2$ = 36%, p=0,16; 7 estudos, 26 pacientes). **Discussão e Conclusões:** A presente metanálise proporcional de série de casos sugere que o esquema constituído por FK+MMF+PDN deva ser o esquema a ser utilizado para as PVHA submetidas ao TxR, pelo menos com relação aos desfechos de ocorrência de rejeição aguda e a necessidade de descontinuação do esquema inicial da manutenção da imunossupressão. Estes dados são inéditos na literatura. Deverá ser realizada atualização da pesquisa bibliográfica com o intuito de ampliação da casuística e, provavelmente, aumentar o poder estatístico do estudo.

***ABSTRACT***

**Immunosuppressive 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 immunosuppressive 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 immunosuppressive regimens for PLWHA submitted to KTx. **Methods:** Case series studies that have evaluated any immunosuppressive 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 immunosuppressive regimens through software StatsDirect. Statistical heterogeneity was assessed using the $I^2$ statistic. **Results:** From 2,841 studies initially identified by the literature search, 35 studies complied with the inclusion and exclusion criteria, totaling 187 patients evaluated for the induction scheme and 148 patients for the maintenance scheme of the immunosuppression. There was no statistically significant difference between the groups of patients who used the induction immunosuppression regimens based on anti-thymocyte globulin (ATG), anti-CD25 antibody (anti-CD25), other regimens, and no induction in relation to all outcomes considered. There was statistically significant difference between groups of patients using maintenance regimens consisting of tacrolimus + mycophenolate + prednisone/prednisolone (FK+MMF+PDN) (14%, IC 95% 0.05, 0.27; $I^2$ = 0%, p=0.95; 15 studies, 27 patients) and “other” schemes (61%, IC 95% 0.39, 0.80; $I^2$ = 11%, p=0.34; 4 studies, 23 patients) in relation to the occurrence of rejection in the first year after transplant, favoring the first one. There

was statistically significant difference in relation to the occurrence of rejection during follow-up, also favoring FK+MMF+PDN group (13%, IC 95% 0.05, 0.24; $I^2$ = 0%, p=0.96; 16 studies, 39 patients), when compared to patients that have used CsP+MMF+PDN (46%, IC 95% 0.25, 0.69; $I^2$ = 0%, p=0.48; 7 studies, 15 patients) or to the “others” group (56%, IC 95% 0.36, 0,75; $I^2$ = 12%, p=0.34; 8 studies, 27 patients). There was also statistically significant difference when we evaluated the need for discontinuation of initial maintenance regimen prescribed. The group of patients who used FK+MMF+PDN (12%, IC 95% 0.04, 0.24; $I^2$ = 0%, p=0.88; 17 studies, 33 patients) had the best results, when compared to the CsP+MMF+PDN group (55%, IC 95% 0.34, 0.76; $I^2$ = 0%, p=0.50; 8 studies, 16 patients) or to the “others” group (58%, IC 95% 0.32, 0.81; $I^2$ = 36%, p=0.16; 7 studies, 26 patients). **Discussion and Conclusions:** This proportional meta-analysis of case series suggests that FK+MMF+PDN should be the preferred regimen for PLWHA submitted to KTx. These data are unprecedented in the literature. 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.
**LPV/r** – Lopinavir com *booster* de ritonavir.
**DRV/r** – Darunavir com *booster* de ritonavir.
**ATV** – Atazanavir.
**ATV/r** – Atazanavir com *booster* de ritonavir.
**IDV** – Indinavir.
**D4T** – Estavudina.
**EFZ** – Efavirenz.
**+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.
**MPS** – Micofenolato sódico.
**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** – Antigeno Leucocitário Humano.
**HCFMB** – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.
**IS** – Imunossupressão.

# SUMÁRIO

**CAPÍTULO 1 – REVISÃO DA LITERATURA** ..... 03

**OBJETIVOS** ..... 11

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** ..... 13

**CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO 1** ..... 17

**CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO 2** ..... 35

**CONCLUSÃO FINAL – ARTIGOS CIENTÍFICOS 1 E 2** .....95

**ANEXO** .....97

# CAPÍTULO 1 – REVISÃO DA LITERATURA

### *Doença renal crônica e infecção pelo HIV.*

A doença renal crônica (DRC) é resultado da perda da função renal progressiva, com consequente 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.mdrd.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, coinfecção 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 rastreio 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 linfocitos T CD4 > 200 cél/mm$^3$, 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 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).

### *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, em sua menor interação medicamentosa com os agentes antirretrovirais, ao mesmo tempo que não induza o aparecimento de

complicações infecciosas mais graves e em seu 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 o receptor de 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).

***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 utiizando 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 imunossupressores mais efetivos e seguros a serem utilizados em pacientes PVHA submetidos ao transplante renal.

# OBJETIVOS

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

Esta dissertação também teve como objetivo descrever o primeiro transplante renal realizado em um paciente infectado pelo HIV em nosso serviço e evidenciar os desafios que são encontrados ao se tentar identificar as terapias ideais para as PVHA.

# 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, Boydstun, 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, Requiao-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.

## CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO 1

**(SUBMETIDO AO *JOURNAL OF VENOMOUS ANIMALS AND TOXINS INCLUDING TROPICAL DISEASES* )**

# Zidovudine (AZT) associated myelotoxicity in an HIV-infected patient submitted to kidney transplantation: a case report.

Sebastião Pires Ferreira Filho[1] - sebastiao.infecto@outlook.com
Ricardo de Souza Cavalcante[1] - mip.ricardo@gmail.com
Luís Gustavo Modelli de Andrade[2] - gustavomodelli@yahoo.com.br
Hong Si Nga[2] – honguinha2@gmail.com
Mariana Moraes Contti[2] – mmcontti@gmail.com
Leandro de Almeida Lustri[2] – leandrolustri@gmail.com
Ligia Niéro-Melo[2] – niero@fmb.unesp.br
Cristiano Claudino Oliveira[3] – cristiano_c_oliveira@hotmail.com
Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão[1] - atassiana@yahoo.com.br
Ricardo Augusto monteiro de Barros Almeida[1] – almeidaramb@yahoo.com.br

[1]Department of Tropical Diseases, Botucatu Medical School, UNESP - Univ Estadual Paulista, Botucatu, Brazil
[2]Department of Internal Medicine, Botucatu Medical School, UNESP - Univ Estadual Paulista, Botucatu, Brazil
[2]Department of Pathology, Botucatu Medical School, UNESP - Univ Estadual Paulista, Botucatu, Brazil

Corresponding author: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

## Abstract

**Background:** Until about a decade ago, HIV infection was considered an absolute contraindication for organ transplantation. Recent studies suggest that kidney transplantation is feasible for HIV-infected patients in selected cases. Current literature shows that the safest and most effective immunosuppressive and antiretroviral regimens for the HIV-infected patients submitted to kidney transplantation have not been identified. One of the adverse effects mostly related to AZT is myelotoxicity, which may lead to significant granulocytopenia and anemia.

Very few studies describe the outcomes for the patients that have used zidovudine (AZT) after undergoing kidney transplantation. Considering the extreme relevance and complexity of the topic, we report the experience of the first kidney transplantation performed on an HIV-infected patient in our center, whose antiretroviral therapeutic scheme contained zidovudine.

**Case presentation:** An HIV-infected 46-year-old white man underwent kidney transplantation. His antiretroviral regimen was zidovudine, lamivudine and efavirenz. Basiliximab was used for immunosuppression induction and his maintenance immunosuppressive regimen included tacrolimus, mycophenolate sodium and prednisone, in addition to prophylaxis with sulfametoxazole/trimethoprim. Approximately three months after the transplantation, the patient developed significant myelotoxicity for 35 days. Neutropenia was only resolved when zidovudine was discontinued, the mycophenolate sodium and sulfametoxazole/trimethropim dosages were reduced, and after the prescription of vitamins and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF).

**Conclusions:** Myelotoxicity, in this case, seems to be multifactorial and depends on the interaction of all drugs described herein, in association with the comorbidities presented by the HIV-infected patients. This case report reinforces the suggestion that the combination of zidovudine, mycophenolate and sulfametoxazole/trimethoprim should only be used when no other safer options are available.

**Keywords –** HIV – AIDS – Kidney transplantation – Zidovudine – AZT – Myelotoxicity

## Background

Chronic kidney disease (CKD) has a significant prevalence among people living with HIV/AIDS (PLWHA), reaching 32.6% depending on the population studied [1, 2]. The main causes of kidney dysfunction related to HIV infection are HIV-associated nephropathy (HIVAN) and other associated glomerulopathies, nephrotoxicity induced by medications and procedures, and the presence of other comorbidities. Multiple etiologies are often involved concurrently [1, 3]. Global

incidence and prevalence of end-stage renal disease (ESRD) in PLWHA are unknown. Studies show prevalence rates between 0.19% and 0.5% [4, 5].

Until about a decade ago, HIV infection was considered an absolute contraindication for organ transplantation [6]. Recent studies suggest that kidney transplantation (KTx) is feasible for PLWHA in selected cases. After the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), graft and PLWHA survival has been similar to that of individuals not infected by HIV [7-9]. Although it is quite effective, KTx in PLWHA carries a risk of significant complications. Most studies report higher incidences of acute rejection, reaching more than 50%. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interaction is pointed out as one of the most important causes, since it can lead to sub dosages of the immunosuppressive agents, resulting in rejection [8, 9].

Zidovudine (AZT) is an antiretroviral drug of the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) class. Because it is very similar to the thymidine molecule, AZT joins the DNA chain during reverse transcription, however, it does not allow the connection with other nucleotides, acting as a chain terminator and, consequently, inhibiting the replication of HIV. One of the adverse effects mostly related to AZT is myelotoxicity, which may lead to significant granulocytopenia and anemia [10]. Such effects are dosage-dependent and are usually aggravated by the presence of other predisposing factors like the HIV-infection itself and the use of medications that are potentially toxic to the bone marrow, as is the case of immunosuppressant agents used by KTx patients, mainly antimetabolite agents such as the mycophenolate. It has been verified that the combination of mycophenolate and AZT is antagonistic due to the inhibition of thymidine kinase. Even though such antagonism has only been proven *in vitro*, such a fact suggests that the use of the combination of AZT and mycophenolate should be avoided [11]. Antimicrobial agents, prophylactically or therapeutically used, may also potentiate AZT-induced myelotoxicity, as is the case of sulfamethoxazole/trimethoprim (SMZ-TMP).

Current literature shows that the safest and most effective immunosuppressive and antiretroviral regimens for the PLWHA submitted to KTx have not been identified [6, 8, 9]. Very few observational studies, the majority of

which are case reports and case series, describe the outcomes for the PLWHA that has used AZT after undergoing KTx [12-18].

Therefore, due to the unavailability of meta-analyses, systematic reviews and randomized clinical trials (RCTs), the publication of case reports is an essential tool to provide the best scientific evidence available. Also considering the extreme relevance and complexity of the topic, we report the experience of our first kidney transplantation performed on an HIV-infected patient, whose antiretroviral therapeutic scheme contained AZT.

## Case presentation

A 44-year-old white man presented to our Infectious Disease Service in March 2014. He had a medical history of hypertension for 10 years and CKD for four years. Two years before, he was diagnosed as HIV-positive. He had no history of opportunistic infection and his baseline CD4+ T-lymphocyte (CD4) count and HIV-1 plasma viral load (VL) were, respectively, 391 cells/$mm^3$ and 121,395 copies/mL (log = 5.08 $log_{10}$). Serologic markers for hepatitis B and C were negative. As soon as he was diagnosed, he began antiretroviral therapy with zidovudine plus lamivudine plus lopinavir/ritonavir (AZT+3TC+LPV/r), which was soon modified because of intolerance to LPV/r, so efavirenz (EFV) was introduced instead. Dosages were always adjusted according to his renal function. Since a renal biopsy was not performed, the etiology of CKD could not be determined. The patient remained without renal replacement therapy until November 2013, when he started hemodialysis. The patient showed only discrete signs of skin psoriasis and mixed dyslipidemia. The CD4 count reached 621 cells/$mm^3$ in March 2014. VL remained undetectable from the beginning of cART.

The patient did not have HIV-related symptoms during our follow-up, his CD4 counts stayed high, always above 500 cells/$mm^3$ and his VL remained undetectable. The treatment of dyslipidemia with atorvastatin was discontinued with the purpose of preventing drug-drug interactions with the immunosuppressive agents. Only omega 3 was maintained.

On 9 October 2015, the patient underwent KTx from a 51-year-old woman deceased donor. The cause of death was subarachnoid hemorrhage, and she

fulfilled expanded criteria donor. The donor remained six days in the intensive care unit (ICU). She was receiving norepinephrine 0.21 mcg/kg/min and ceftriaxone plus clindamycin for aspiration pneumonia. Her initial serum creatinine level was 0.8 mg/dL and the final serum level was 1.84 mg/dL. There were three human leukocyte antigen (HLA) mismatches between donor (A01/33, B35/44, DR01/14) and recipient (A01/03, B07/35, DR14/15) and the panel reactive antibody (PRA) level was 0%.

At the time of transplantation, patient's CD4 count was 1,168 cell/$mm^3$ and VL remained undetectable (< 40 copies/mL). His body mass index was 24.7 $kg/m^2$. Complete Blood Count (CBC) showed 3.72 million red blood cells (RBC)/$mm^3$, 13.8 g/dL of hemoglobin (Hb), hematocrit level (Ht) of 39.8%, mean corpuscular volume (MCV) equal to 107 $\mu m^3$, 175,000 platelets/$mm^3$, 8,300 white blood cells (WBC)/$mm^3$, 4,263 neutrophils/$mm^3$, 3,285 lymphocytes/$mm^3$, 474 monocytes/$mm^3$, 235 eosinophils/$mm^3$, and 42 basophils/$mm^3$.

Moderate punctiform kidney vessel bleeding occurred during surgery but there was not hemodynamic instability and graft perfusion was good. Cold ischemia time was 24 hours and 42 minutes. Immunosuppression was induced with basiliximab 20 mg on days 0 and 4. Additionally, methylprednisolone 500 mg was administered during anesthesia induction. His maintenance immunosuppressive regimen included tacrolimus (FK) 0.3 mg/kg/d until reaching 8 to 12 ng/mL, mycophenolate sodium (MPS) 720mg every 12 hours and prednisone (PDN) 30 mg per day, in addition to prophylaxis with sulfametoxazole/trimethoprim (SMZ-TMP) 400/80 mg every 12 hours. Delayed graft function did not occur after KTx. Antiretroviral therapy with AZT 300 mg/day, lamivudine 50 mg/day and EFV 600 mg/day was reintroduced in the day after KTx and the dosages were adjusted according to the evolution of renal function.

The following were introduced on the fourth day following KTx: vitamin B complex (B1 = 4 mg, B2 = 2 mg, B3 =10 mg, B5= 2 mg, and B6 =1 mg) 1 tablet every 12 hours; vitamin B complex (B1= 100 mg, B6 =100 mg and B12= 5 mg) 1 ampoule intramuscular (IM) every 2 days (totaling 3 ampoules); folic acid = 5 mg, 1 tablet per day; iron hydroxide saccharate (Fe III) = 1 ampoule intravenous (IV) once

a week, and erythropoietin= 4000 UI, subcutaneous (SC) 3 times a week, since the patient presented Hb = 8.7 g/dL and Ht = 26.1%.

The patient was discharged from the hospital on the 20 October 2015 with creatinine serum level (Cr) = 5 mg/dL and Cockcroft-Gault estimated creatinine clearance (Cr Cl) = 17 mL/min. CBC showed Hb = 8.8 g/dl, Ht = 25.4%, WBC without abnormalities, and discrete thrombocytosis.

On 29 October 2015, 6 ampoules of vitamin B complex IM were prescribed due to elevated MCV (120 $\mu m^3$) and SMZ-TMP was reduced to 400/80 mg per day.

On 12 November 2015, approximately 30 days after the transplant, the dosages of AZT and 3TC were readjusted according to renal function (600 mg per day and 300 mg per day, respectively), erythropoietin was reduced to 1 ampoule of 4.000 UI twice a week, and PDN was reduced to 20 mg per day. The patient was still taking folic acid 5 mg per day, iron hydroxide saccharate (Fe III) 1 ampoule IV once a week and vitamin B complex 1 tablet every 12 hours.

On 19 November 2015, erythropoietin and iron hydroxide saccharate (Fe III) were discontinued and replaced by 1 tablet a day of ferrous sulfate.

Preemptive strategy based on weekly CMV antigenemia (CMV pp65) did not show signs of reactivation.

Due to the good progress of the RBC and renal parameters, folic acid and ferrous sulfate were discontinued on 17 December 2015. The patient improved without major intercurrences or signs of infection. He was maintained with tacrolimus serum levels between 8 and 12 ng/mL most of the time and PDN was reduced until 5 mg per day.

CBC parameters improved until 7 January 2016 (90 days after the KTx, 56 days after increasing the dosage of antiretroviral medications and 21 days after the suspension of folic acid), when the patient began presenting neutropenia (880/$mm^3$). CD4 count was 615 cell/$mm^3$. No specific conduct was adopted until the tests were repeated after seven days.

Then, the neutropenia worsened (430/$mm^3$) despite RBC and platelet counts remained unaltered. CMV pp65 was negative. The dosage of MPS was reduced to 1,080 mg/d and 3 ampoules of vitamin B complex IM were prescribed together with folic acid 5 mg per day. The patient had been completely asymptomatic and his

physical exam was unremarkable. Antiretroviral medications were maintained; awaiting a possible improvement of neutropenia after the dosage of MPS was reduced and medullar stimulus with vitamins was initiated.

Despite the conducts adopted, on 21 January 2016, two weeks after the clinical condition began, the patient continued with neutropenia (250/$mm^3$) and started presenting discrete signs of impaired RBC and lymphocyte counts. AZT was replaced by abacavir (ABC). Such a replacement was possible because the patient had HLA B*3544, different from HLA B*5701, for which the use of ABC is contraindicated due to the possibility of severe adverse reactions.

The patient was also referred to the Hematology Center for assessment. Bone marrow aspiration showed (figure 1 and 2):

Decreased global cellularity for the age (Global Cellularity = 30%), L:E relation of 1:2 (inverted);

1) Erythroblastic cells with absolute and relative hypercellularity with expressive megaloblastic appearance;

2) Granulocytic cells with absolute and relative hypocellularity delayed maturation to at stage of myelocytes and few myeloblasts, no atypic forms, scarce eosinophils;

3) Lymphocyte count with absolute and relative hypocellularity and rare interstitial lymphocytes;

3) Megacaryocytes with absolute and relative hypocellularity, mild dyspoiesis;

4) Stromal cells: macrophages at phagocytosis of erithroblasts, numerous siderophages and thesaurocytes. Expressive lymphocytic infiltration with mature forms, centrocytes, and spread centroblasts, without atypia.

Histologic evaluation (clot): hypocellular bone marrow for the age, mild dysplasia in megakaryocyte series associated to HIV infection, partial megaloblastosis, reticulin network focal degree 2 and diffuse degree 1, positive hemosiderin 4+/6+ screening and moderate cytotoxicity.

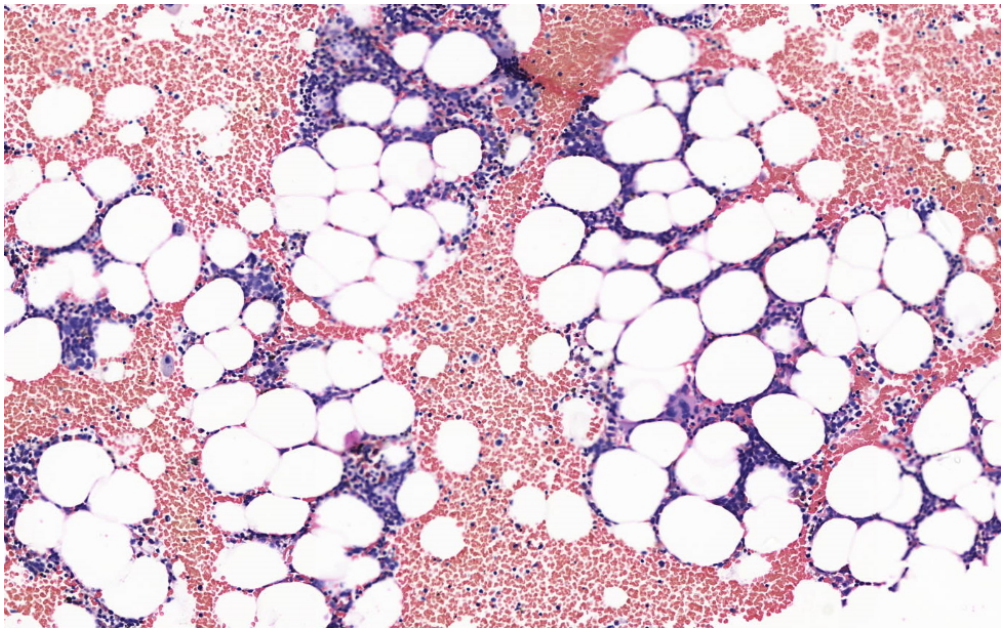


**Figure 1 (H&E, 100x) – Bone marrow morphology. Histological section showing decreased global cellularity for the age. There is intense hypocellularity of the granulocytic cells and relative hypercellularity of erythroid series, with sparce megaloblasts.**

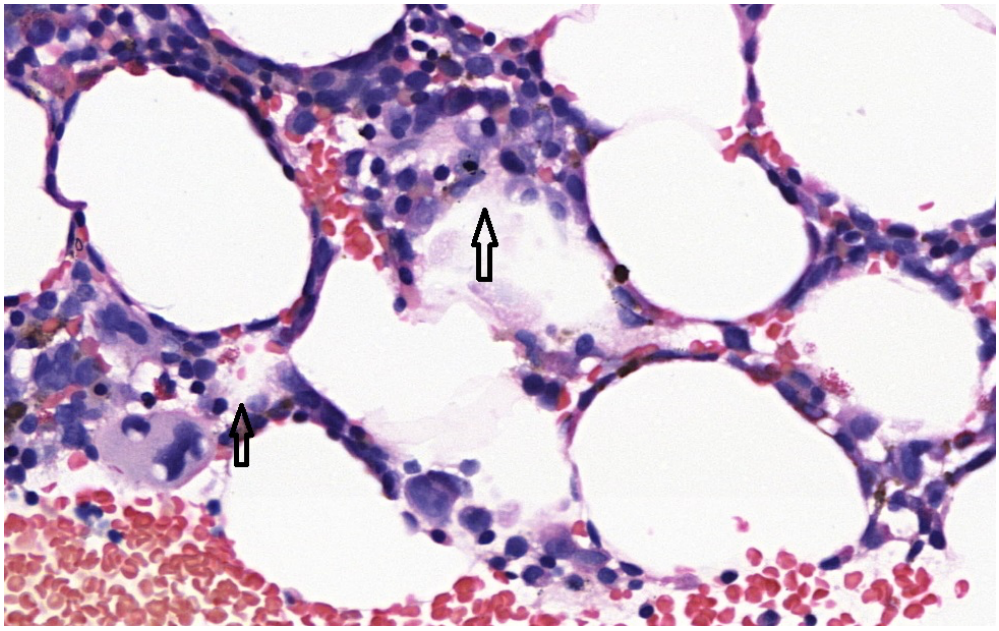


**Figure 2 (H&E, 400x) – Bone marrow morphology, particularly the stroma which has cytotoxicity foci (black arrow).**

Based on this diagnosis, and on the fact that ABC had already replaced AZT, three more doses of parenteral vitamin B complex were prescribed, every other day, and folic acid was continued, awaiting response within seven days to reassess the need of introducing granulocyte colony stimulating factor (G-CSF).

Although the patient remained still asymptomatic and there was a discrete improvement with respect to the RBC and the WBC count, the latter was still compromised (neutropenia = 480/mm$^3$), which indicated the administration of 1 ampoule of filgrastim subcutaneously (SC) and more vitamins.

A week later, on 4 February 2016, the patient presented a clinical condition that was compatible with allergic rhinitis and his neutropenia had become worse, reaching 250/mm$^3$ despite all of the conducts adopted. We decided to apply five more ampoules of filgrastim SC (1 ampoule per day) and, due to the elevated risk of bacterial infection, prophylaxis was initiated with levofloxacin 500 mg once a day. Four days later, the patient presented worsened neutropenia (140/mm3). The dosage of SMZ-TMP was reduced to 400/80 mg per day, 3 times a week, and one more ampoule of filgrastim was prescribed.

The patient returned on 11 February 2016 (35 days after the beginning of neutropenia, 28 days after the MPS dosage was reduced, 21 days after AZT was replaced by ABC and three days after the dosage of SMZ-TMP was reduced), finally presenting signs of medullary recovery, whose CBC showed 1,630 neutrophils/mm$^3$.

Since then, the patient has presented complete remission of myelotoxicity. Immunosuppressive and antiretroviral agents were maintained.

Eight months after KTx, the patient had a functioning graft, with Cr = 1.9 mg/dL and Cr Cl = 48 mL/min. CBC showed RBC = 4.71 million/mm$^3$, Hb = 15.5 g/dL, Ht = 47.8%, MCV = 101 μm$^3$, platelets = 209,000/mm$^3$, WBC = 7,500/mm$^3$ (neutrophils = 4,180/mm$^3$, lymphocytes = 2,990/mm$^3$, monocytes = 200/mm$^3$, eosinophils = 70/mm$^3$, basophils = 60/mm$^3$).

During follow up, the patient only presented *tinea pedis*, onychomycosis and one episode of bacterial sinusitis, which were treated without further complications. Decoy cells were detected in urine and polymerase chain reaction will be performed to confirm the presence of BK virus. There was not any other type of complication.

The last CD4 count available (five months after KTx) showed 1,019 cell/$mm^3$ and the VL was undetectable (< 40 copies/mL).

Table 1 (appendix 1) summarizes the laboratory tests and therapeutic management of the patient.

## Discussion

Kidney transplantation in PLWHA is a great challenge. Paradoxically, the noninfectious complications have major importance after KTx, mainly the occurrence of acute rejections and toxicities related to the large number of concomitant drug-drug interaction [8]. Every time one prepares PLWHA for KTx, doubts arise with respect to the antiretroviral and immunosuppressive therapeutic regimens to be used. When the workup of our first HIV-infected patient candidate for KTx began, we looked for the most recent evidence in literature. We could not find any meta-analysis on the topic; neither did we find any RCT.

A few more recent reviews and case series studies suggest changing the therapeutic regimen currently used for ABC + 3TC + raltegravir (RAL), since the latter has minimal drug-drug interaction with immunosuppressive agents and because ABC and RAL dosages do not have to be adjusted according to renal function [6, 8]. We were concerned about continuing the current regimen (AZT+3TC+EFV) because of the AZT associated myelotoxicity, potentially aggravated after introducing immunosuppressive agents, and due to the expected drug-drug interaction between EFV, calcineurin inhibitors and corticosteroids. Considering the excellent adaptation and the effectiveness of the cART used, the possible adverse effects and therapeutic failure resulting of changing the cART, and the few clinical studies assessing the risks of continuing the use of AZT in PLWHA who underwent kidney transplantation, we decided to continue the use of AZT + 3TC + EFV, following, even closer, the associated potential complications, mainly the hematological ones. The patient's wish to remain with the current therapeutic regimen also and highly influenced the decision made by the team.

Approximately three months after the KTx, the patient presented significant myelotoxicity for 35 days. Several factors may have contributed to medullary recovery, among which are the discontinuation of AZT, the vitamins and G-CSF

stimuli, and the reduction of the dosage of SMZ-TMP. Other reports of patients who developed myelotoxicity associated to AZT showed an improvement after the discontinuation of AZT [19] or of mycophenolate [13]. Coincidently, Erice et al. [17], in 1988, described the evolution of a patient that had undergone KTx and HIV infection was diagnosed five years later. The patient was taking azathioprine and prednisone as immunosuppressants, and SMZ-TMP for prophylaxis, when antiretroviral monotherapy with AZT 1,200 mg per day was initiated. A week after that, the patient developed significant neutropenia, which was resolved only after AZT and azathioprine were discontinued. SMZ-TMP use was continued. AZT was re-initiated at 300 mg per day at first and later at 400 mg per day; however, the patient developed neutropenia again, which was only resolved after SMZ-TMP was discontinued.

In the case of our patient, we were only able to resolve neutropenia after AZT was discontinued and the MPS and SMZ-TMP dosages were reduced. These data show that, in this case, the etiology of myelotoxicity seems to be multifactorial and depends on the interaction of all drugs described herein, associated with the comorbidities presented by the patient.

Otherwise, other studies did not show myelotoxicity associated with AZT in PLWHA who had undergone KTx [12, 14-16, 18, 20-24], nor even when such patients were concurrently taking mycophenolate and SMZ-TMP.

## Conclusions

The case reported calls our attention to the development of significant myelotoxicity for a long period of time in an HIV-infected patient who underwent KTx and concurrently take AZT, MPS and SMZ-TMP, in addition to the other immunological and pharmacological factors. The etiology of myelotoxicity seems to be multifactorial, especially when related to multiple drug-drug interactions.

While meta-analyses and RCTs on the topic are not available, the theoretical fundamentals of physiopathology and pharmacology, associated with severe myelotoxicity reported in some of the cases, seemingly suggest that this combination should only be used when no other safer options are available. Narrative reviews suggest that AZT should be changed to ABC when it is not a case

of HLA B*5701 but we have to consider the apparently higher cardiovascular risk of the latter.

## Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report. The study was submitted to the Ethics Committee of Botucatu Medical School.

## Competing interests

The authors declare that there are no competing interests.

## Funding

This study did not receive grants or financial support from any organization or institute.

## Authors' contributions

SPFF, RSC, LGMA, HSN, MMC, TRSG and RAMBA conducted the case and were major contributors in writing the manuscript. LAL and LNM conducted the case, performed the histological examination of the bone marrow and were major contributors in writing the manuscript. CCO performed the histological examination of the bone marrow, obtained the images, and was a major contributor in writing the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript.

## References

1. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG: **Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management**. *Drugs* 2008, **68**(7):963-980.

2. 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, **42**(10):1488-1495.

3. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA *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, **59**(9):e96-138.

4. Bickel M, Marben W, Betz C, Khaykin P, Stephan C, Gute P, Haberl A, Knecht G, Wolf T, Brodt HR *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, **14**(3):127-135.

5. Bansi L, Hughes A, Bhagani S, Mackie NE, Leen C, Levy J, Edwards S, Connolly J, Holt SG, Hendry BM *et al*: **Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK**. *AIDS (London, England)* 2009, **23**(18):2517-2521.

6. Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, Cavadas PC, Thione A, Nthumba P, Blanes M, Ibanez J: **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, **25**(9):3106-3115.

7. Vicari AR, Spuldaro F, Sandes-Freitas TV, Cristelli MP, Requiao-Moura LR, Reusing JO, Jr., Pierrotti LC, Oliveira ML, Girao CM, Gadonski G *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.

8. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, Ricart MJ, Brunet M, Cervera C, Manzardo C, Lopez-Dieguez M, Oppenheimer F, Moreno A *et al*: **Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update**. *Kidney international* 2011, **79**(8):825-842.

9. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A *et al*: **Outcomes of kidney**

**transplantation in HIV-infected recipients**. *The New England journal of medicine* 2010, **363**(21):2004-2014.

10. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Hirsch MS *et al*: **The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial**. *The New England journal of medicine* 1987, **317**(4):192-197.

11. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T: **Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review**. *AIDS patient care and STDs* 2012, **26**(10):568-581.

12. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, Ragni M, Fung JJ: **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, **8**(9):841-845.

13. Alstrup K, Kangas I, Laursen AL, Jorgensen KA: **Renal transplantation in an HIV-infected patient: pharmacokinetic aspects**. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2011, **45**(3):216-219.

14. Aubert O, Galmiche L, Rozenberg F, Duquesne A, Scemla A, Rabant M, Leruez M, Laude H, Legendre C, Sberro-Soussan R: **The case | Post-tranplant allograft dysfunction**. *Kidney international* 2013, **83**(4):765-767.

15. 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, **23**(4):423-425.

16. Spuldaro F, Ribeiro AR, Vicari AR, Denicol NT, Dini LI, dos Santos EB, Pegas KL, Goncalves LF, Manfro RC: **[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, **34**(4):387-391.

17. Erice A, Rhame FS, Dunn DL, Chinnock B, Balfour HH, Jr.: **Neutropenia in an HIV-1-infected renal transplant recipient treated with zidovudine**. *Jama* 1988, **259**(23):3407-3408.

18. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, Freise CE, Benet LZ, Ascher NL, Roberts JP *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, **8**(2):355-365.

19. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH, Jr.: **Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review**. *Reviews of infectious diseases* 1991, **13**(4):537-547.

20. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J: **Probable interaction between efavirenz and cyclosporine**. *AIDS (London, England)* 2002, **16**(3):505-506.

21. Gregoor PJHS, Van Gelder T, Van der Ende ME, Ijzermans JNM, Weimar W: **Cyclosporine and triple-drug treatment with human immunodeficiency virus protease inhibitors [1]**. *Transplantation* 1999, **68**(8):1210.

22. Schurmann D, Wesselmann H, Kurowski M, Suttorp N, Reinke P: **Kaletra single agent HAART after intolerance of NRTI- and NNRTI-containing regimens following kidney transplantation**. *Infection* 2007, **35**(3):194-196.

23. Klibanov OM, Van Den Berg-Wolf M, Kerper MM, Tedaldi EM: **Elevations in creatine kinase and hepatic transaminases in an HIV-positive patient**. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2006, **14**(3):181-184.

24. Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, Khan A, McCauley J, Marcos A, Fung JJ, Starzl TE, Shapiro R: **Living-related donor renal transplantation in HIV+ recipients using alemtuzumab preconditioning and steroid-free tacrolimus monotherapy: a single center preliminary experience**. *Transplantation* 2004, **78**(11):1683-1688.

# APPENDIX 1

**Table 1: Laboratory tests and therapeutic management of the HIV-infected patient who underwent kidney transplantation.**

| | D0 | D4 | D13 | D20 | D34 | D41 | D69 | D90 | D97 | D104 | D111 | D118 | D125 | D146 | D237 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10/09/2015 | 10/13/2015 | 10/22/2015 | 10/29/2015 | 11/12/2015 | 11/19/2015 | 12/17/2015 | 01/07/2016 | 01/14/2016 | 01/21/2016 | 01/28/2016 | 02/04/2016 | 02/11/2016 | 03/03/2016 | 06/02/2016 |
| RBC (x $10^6$) | 3.72 | 2.32 | 2.44 | 2.58 | 3.09 | 3.06 | 3.46 | 3.44 | 3.25 | 3.35 | 3.51 | 3.69 | 3.63 | 4.10 | 4.71 |
| Hb (g/dL) | 13.8 | 8.7 | 9.0 | 10.5 | 12.2 | 12.2 | 12.6 | 12.8 | 12.1 | 11.8 | 12.7 | 13.1 | 12.1 | 13.9 | 15.5 |
| Ht (%) | 39.8 | 26.1 | 28.0 | 30.9 | 36.8 | 36.9 | 38.2 | 38.2 | 35.6 | 36.4 | 38.2 | 39.8 | 37.6 | 41.1 | 47.8 |
| MCV ($\mu m^3$) | 107 | 113 | 115 | 120 | 119 | 121 | 110 | 111 | 110 | 109 | 109 | 108 | 104 | 100 | 101 |
| Platelets (x $10^3$) | 175 | 247 | 562 | 394 | 267 | 257 | 237 | 209 | 221 | 225 | 261 | 255 | 240 | 225 | 209 |
| WBC (x $10^3$) | 8.3 | 14.2 | 13.7 | 9.1 | 9.0 | 7.8 | 6.5 | 3.2 | 2.1 | 2.1 | 2.4 | 1.8 | 4.2 | 5.6 | 7.5 |
| Neutrophils | 4,263 | 11,800 | 7,780 | 5,440 | 5,170 | 4,880 | 3,590 | 880 | 430 | 250 | 480 | 250 | 1,630 | 2,860 | 4,180 |
| Lymphocytes | 3,285 | 1,960 | 4,600 | 3,010 | 3,220 | 2,360 | 1,940 | 1,850 | 1,400 | 1,550 | 1,610 | 1,160 | 1,730 | 2,270 | 2,990 |
| Monocytes | 474 | 840 | 730 | 430 | 440 | 400 | 65 | 190 | 120 | 170 | 220 | 300 | 470 | 300 | 200 |
| Eosinophils | 235 | 170 | 250 | 110 | 110 | 80 | 140 | 180 | 90 | 80 | 70 | 50 | 210 | 110 | 70 |
| Basophils | 42 | 160 | 340 | 110 | 60 | 80 | 170 | 100 | 60 | 40 | 20 | 40 | 170 | 70 | 60 |
| CD4 (cel/$mm^3$) | 1,168 | - | - | - | - | - | - | 615 | - | - | - | - | - | 1019 | - |
| VL (copies/mL) | < 40 | - | - | - | - | - | - | < 40 | - | - | - | - | - | < 40 | - |
| IS – Induction | Basiliximab | Basiliximab | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Dosage (mg) | 20 | 20 | - | | | | | | | | | | | | |
| IS – Maintenance | - | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN | FK+MPS+PDN |
| Dosage (mg/d) | | (20/1440/30) | (20/1440/30) | (20/1440/30) | (20/1440/20) | (16/1440/20) | (14/1440/10) | (15/1440/10) | (16/1080/10) | (15/1080/10) | (16/1080/5) | (16/1080/5) | (16/1080/5) | (14/1080/5) | (14/1080/5) |
| FK level (ng/mL) | - | 9.4 | 9.6 | 9.9 | 12.0 | 11.2 | 11.6 | 6.3 | 4.9 | 5.1 | 6.9 | 6.1 | - | 10.1 | 7.8 |
| cART | AZT+3TC+EFV | AZT+3TC+EFV | AZT+3TC+EFZ | AZT+3TC+EFZ | AZT+3TC+EFZ | AZT+3TC+EFZ | AZT+3TC+EFZ | AZT+3TC+EFZ | AZT+3TC+EFZ | ABC+3TC+EFZ | ABC+3TC+EFZ | ABC+3TC+EFZ | ABC+3TC+EFZ | ABC+3TC+EFZ | ABC+3TC+EFZ |
| Dosage (mg/d) | (300/50/600) | (300/50/600) | (300/50/600) | (300/50/600) | (600/300/600) | 600/300/600) | (600/300/600) | 600/300/600) | 600/300/600) | 600/300/600) | 600/300/600) | 600/300/600) | 600/300/600) | (600/300/600) | 600/300/600) |
| SMZ-TMP (mg/d) | - | 800/160 | 800/160 | 400/80 | 400/80 | 400/80 | 400/80 | 400/80 | 400/80 | 400/80 | 400/80 | 400/80 – 3/wk | 400/80 – 3/wk | 400/80 – 3/wk | - |
| B-complex IM (amp) | - | 3 | - | 6 | - | - | - | - | 3 | 3 | 4 | - | - | - | - |
| B-complex PO (tab/d) | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Fe PO (tab/d) | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Fe IV (amp/wk) | - | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Folic acid (tab/d) | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - |
| GCS-F (amp) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 5 | - | - | - |
| Erythropoietin (amp/wk) | - | 3 | 3 | 3 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cr (mg/dL) | 6.7 | 9.6 | 3.9 | 2.7 | 1.9 | 1.8 | 1.9 | 1.9 | 1.7 | 1.5 | 1.8 | 1.6 | 1.6 | 2.0 | 1.9 |
| Cl Cr (mL/min) | 13 | 9 | 23 | 32 | 45 | 48 | 46 | 46 | 52 | 59 | 49 | 55 | 56 | 44 | 48 |
| CMV pp65 (cells/slide) | - | - | - | negative | negative | negative | - | - | negative | negative | negative | - | - | - | - |

RBC = red blood cells; Hb = hemoglobin; Ht = hematocrit; MCV = mean corpuscular volume; WBC = white blood cells; CD4 = T CD4+ lymphocyte count; VL = HIV plasma viral load; IS = immunosuppression; FK = tacrolimus; cART = combined antiretroviral therapy; SMZ-TMP = sulfametoxazole/trimethoprim; B-complex IM = vitamin B complex (B1 = 100 mg, B6 = 100 mg and B12 = 5 mg) intramuscular; amp = ampoule; B-complex PO = vitamin B complex (B1 = 4 mg, B2 = 2 mg, B3 = 10 mg, B5 = 2 mg, and B6 = 1 mg) oral administration; tab = tablet; Fe PO = ferrous sulfate oral administration; Fe IV = iron hydroxide saccharate (Fe III) intravenous; wk = week; GCS-F = granulocyte colony stimulating factor; Cr = serum creatinine; Cl Cr = Cockcroft-Gault estimated creatinine clearance; CMV pp65 = CMV antigenemia; AZT = zidovudine; 3TC = lamivudine; EFZ = efavirenz; MPS = mycophenolate sodium; PDN = prednisone; 3/wk = three times a week.

## CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO 2

**(FORMATADO ATRAVÉS DAS REGRAS DO *AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION*)**

# Terapia imunossupressora em pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: metanálise de série de casos

**S. P. Ferreira Filho[1], R. El Dib[2], M. E. Pelicer[1], D. G. Teixeira[1], R. S. Cavalcante[1], L. G. M. Andrade[3], T. E. Archangelo[1], A. Kapoor[4] e R. A. M. B. Almeida[1]**

[1]*Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu, SP, Brasil*
[2]*Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu, SP, Brasil*
[3]*Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu, SP, Brasil*
[4]*McMaster Institute of Urology, McMaster University, Hamilton, ON, Canada*

**Autor correspondente: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida, almeidaramb@yahoo.com.br*

**Running title:** Imunossupressão em transplantados renais HIV+

**Abreviações:** 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; PVHA, pessoas vivendo com o HIV/aids; IRCT, insuficiência renal crônica terminal; TxR, transplante renal; cART, terapia antirretroviral combinada; ECR, ensaio clínico randomizado; PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses;* MOOSE, *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology Statements*; 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*; mTOR, *mammalian target of rapamycin*; FRE, função retardada do enxerto; AgHBs, antígeno de superfície do vírus da hepatite B; PCR, reação em cadeia da polimerase; VHC, vírus da hepatite C; $I^2$, teste estatístico $I^2$; ATG, anticorpo anti-timócito; Anti-CD25, anticorpo anti-CD25; IS, imunossupressão; CsP, ciclosporina;

MMF, micofenolato; PDN, prednisona/prednisolona; FK, tacrolimo; CNI, inibidor de calcineurina; 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; HIVAN, nefropatia associada ao HIV; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IC 95%, intervalo de confiança 95%; SIR, sirolimus.

## Resumo

Estudos sugerem que o transplante renal (TxR) é viável para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) adequadamente selecionadas. Porém, há elevada incidência de complicações, como a rejeição aguda. Nosso objetivo foi identificar, através de metanálise proporcional de série de casos, os esquemas de imunossupressores mais efetivos e seguros para PVHA submetidas ao TxR. Foram incluídos relatos e séries de casos que tivessem avaliado qualquer esquema imunossupressor utilizado em PVHA submetidas ao TxR e que fornecessem dados relacionados aos desfechos de mortalidade, sobrevida do enxerto, episódios de rejeição aguda, função renal e curso clínico e laboratorial da infecção pelo HIV. As bases de dados foram: MEDLINE, EMBASE, Scopus e LILACS (até dezembro/2014). Dois revisores selecionaram os estudos. Foram realizadas metanálises proporcionais de série de casos comparando a ocorrência dos desfechos em diferentes esquemas imunossupressores por meio do *software* StatsDirect. A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste $I^2$. Trinta e cinco estudos preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando 187 pacientes avaliados quanto ao esquema de indução e 148 quanto ao de manutenção da imunossupressão. Identificou-se maior efetividade do esquema tacrolimo+micofenolato+prednisona com relação aos desfechos de rejeição aguda em um ano e ao final do seguimento, e a necessidade de descontinuação do esquema inicial de manutenção, sugerindo que este esquema deva ser indicado para as PVHA submetidas ao TxR.

## Introdução

Estima-se que a prevalência de doença renal crônica (DRC) entre as pessoas vivendo com o HIV/aids (PVHA) seja de 7,2% a 32,6%, oscilando de acordo com a etnia da população estudada (1, 2). 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. Somam-se, ainda, outros fatores não relacionadas especificamente às PVHA, como tabagismo, outras infecções crônicas e obesidade (1, 3). 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 a presença de outras comorbidades. Frequentemente, há mais de um fator etiológico concomitante (1, 3). 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% dentre as pessoas com IRCT (4). Outros estudos mostram prevalências gerais entre 0,19% a 0,5% (5, 6).

Até há cerca de uma década, a infecção pelo HIV era considerada contraindicação absoluta para transplantes de órgãos (7). Estudos recentes sugerem que o transplante renal (TxR) é viável em PVHA adequadamente selecionadas. Após a introdução da terapia antirretroviral combinada (cART), as sobrevidas do enxerto e das PVHA mostraram-se semelhantes às dos indivíduos não infectados pelo HIV (8-10). 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% (9, 10). Fatores imunológicos e farmacológicos teriam grande influência. A interação medicamentosa entre os antirretrovirais e as drogas imunossupressoras é apontada como uma das causas mais importantes, visto que pode levar à sub-dose dos agentes imunossupressores e, consequentemente, à rejeição (9, 10). A literatura atual mostra que o melhor esquema imunossupressor para os TxRs em PVHA ainda não foi identificado (7, 9, 10).

Até o momento, não foram identificadas revisões sistemáticas e metanálises que tratassem deste assunto. Do mesmo modo, não foram identificados ensaios

clínicos randomizados (ECRs) referentes aos esquemas ideais de imunossupressores a serem utilizados nos TxRs de PVHA. Portanto, devido à extrema relevância do tema e à ausência de níveis de evidência científica mais elevados, o objetivo deste estudo foi buscar identificar, através de metanálise proporcional de série de casos, os esquemas de imunossupressão mais efetivos e seguros para PVHA submetidas ao TxR.

## Métodos

O relato desta revisão adere às seguintes diretrizes: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (11) *and Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) *Statements* (12).

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 (13-15).

### *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 compreensiva utilizando termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e outros termos relacionados, incluindo uma exaustiva lista de sinônimos relacionados com HIV, aids e transplante renal (material suplementar figura S1). 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 de indução ou manutenção da imunossupressão; 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 imunossupressores utilizados.

### *Seleção dos estudos*

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*

Com relação aos esquemas de indução, os mesmos foram classificados e avaliados de acordo com quatro grupos: (a) anticorpo anti-timócito (ATG); (b) anticorpo anti-CD25 (anti-CD25); (c) outros esquemas (outros) e (d) sem indução. Os esquemas de manutenção foram classificados de acordo com os seguintes grupos: (a) ciclosporina + micofenolato + prednisona/prednisolona (CsP+MMF+PDN), (b) tacrolimo + micofenolato + prednisona/prednisolona (FK+MMF+PDN), (c) qualquer inibidor de calcineurina + qualquer inibidor do *mammalian target of rapamycin* (CNI+mTOR+PDN) + prednisona/prednisolona e (d) outros esquemas (outros). Os esquemas imunossupressores foram agrupados independentemente das diferentes formulações, doses e posologias utilizadas.

Informações foram extraídas de cada estudo, de acordo com as diferentes classificações de esquemas imunossupressores 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 de manutenção da imunossupressão introduzido imediatamente após o TxR, mortalidade geral, sobrevida do enxerto (censurado o óbito), ocorrência de rejeição aguda, média da dosagem de creatinina sérica, pacientes com creatinina sérica < 2 mg/dL, 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 encontrados (celular, mediada por anticorpos ou mista).

### Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por dois revisores (SPFF 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, tipo de imunossupressor utilizado para a indução da imunossupressão e o primeiro esquema de manutenção da imunossupressão introduzido, esquemas antirretrovirais introduzidos ou reintroduzidos 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 definidos.

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 (13-15)*

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 (16).

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 significante entre as intervenções estudadas se os respectivos intervalos de confiança das estimativas combinadas de cada grupo estudado não se sobrepusessem (13).

A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico $I^2$. A heterogeneidade foi considerada significativa quando $I^2 > 50\%$ e/ou $p<0,10$ (17).

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" (Anexo 1 - Of. 18/2016-CEP).

## 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, 35 (18-52) estudos preencheram os critérios de elegibilidade, sendo incluídos para avaliação, totalizando 187 pacientes avaliados quanto ao esquema de indução e 148 quanto ao esquema de manutenção da imunossupressão.

A figura 1 mostra o fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.

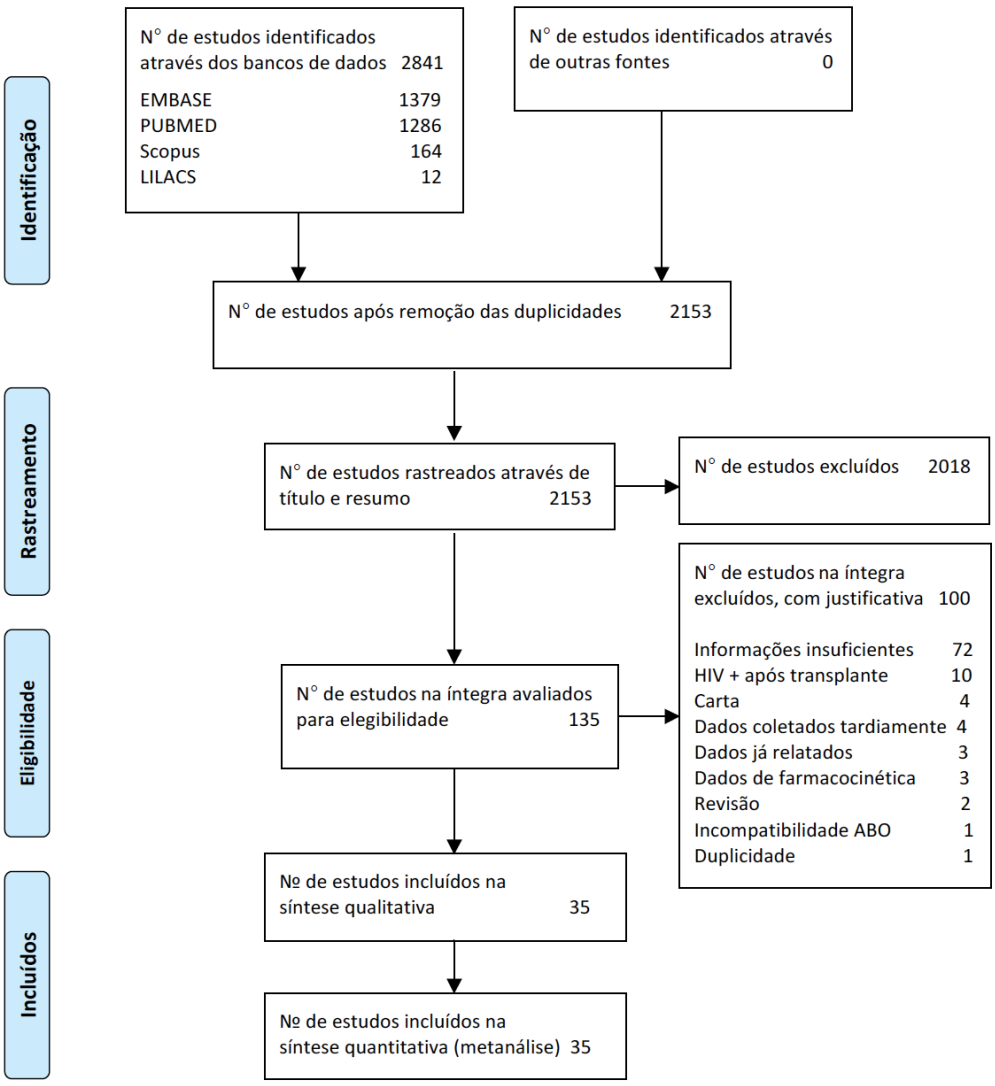



**Figura 1.** Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.

Dentre as justificativas de exclusão de 72 artigos com informações insuficientes, a maior parte deveu-se a não apresentação de informações sobre os desfechos de acordo com os esquemas imunossupressores utilizados.

### *Esquemas de indução da imunossupressão*

A tabela 1 apresenta as características dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal, de acordo com os diferentes esquemas de indução da imunossupressão utilizados.

## Tabela 1: Características dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: comparação entre diferentes esquemas de indução.

| | ATG | Anti-CD25 | Outros | Sem indução |
|---|---|---|---|---|
| **Total de séries/relatos (n)** | 7 | 20 | 2 | 7 |
| **Total de pacientes (n)** | 24 | 141 | 2 | 20 |
| **Média de idade (anos)** | 41 | 41 | 42 | 50 |
| **Sexo masculino - n (%)** | 10 (42) | 99 (74) | 2 (100) | 7 (78) |
| **Cor negra - n (%)** | 14 (82) | 79 (83) | 0 (0) | 2 (100) |
| **HIV-1 - n (%)** | 6 (100) | 22 (92) | 1 (50) | NR |
| **HIV-2 - n (%)** | 0 (0) | 2 (8) | 1 (50) | NR |
| **Etiologias da doença renal crônica - n (%)** | | | | |
| **HIVAN** | 13 (54) | 51 (42) | 0 (0) | 1 (13) |
| **Diabetes melitus** | 2 (8) | 4 (3) | 0 (0) | 1 (13) |
| **HAS** | 5 (21) | 37 (30) | 0 (0) | 3 (38) |
| **Glomerulonefrite** | 6 (25) | 12 (10) | 1 (50) | 2 (25) |
| **Outras** | 1 (8) | 7 (8) | 0 (0) | 2 (25) |
| **Desconhecida** | 0 (0) | 10 (11) | 1 (50) | 0 (0) |
| **Média de HLA discordantes (n)** | 5 | 4 | 5 | 3 |
| **Média das porcentagens de anticorpos contra painel (%)** | 0 | 0 | 0 | 73 |
| **Média de tempo de diálise (anos)** | 9 | 4 | NR | 2 |
| **Hemodiálise - n (%)** | 10 (91) | 40 (95) | 1 (100) | 5 (100) |
| **Diálise peritoneal - n (%)** | 1 (9) | 2 (5) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Primeiro transplante renal - n (%)** | 3 (100) | 71 (100) | 2 (100) | 5 (100) |
| **Transplante com doador falecido - n (%)** | 21 (91) | 98 (81) | 2 (100) | 7 (44) |
| **Pacientes AgHBs reagentes - n (%)** | 2 (100) | 4 (12) | NR | 0 (0) |
| **Pacientes com PCR para VHC positivo - n (%)** | 4 (33) | 15 (21) | NR | 1 (33) |
| **Esquemas de manutenção da IS - n (%)** | | | | |
| **CsP+MMF+PDN** | 0 (0) | 4 (4) | 0 (0) | 10 (50) |
| **FK+MMF+PDN** | 9 (69) | 37 (35) | 2 (100) | 6 (30) |
| **CNI+mTOR+PDN** | 0 (0) | 47 (44) | 0 (0) | 1 (5) |
| **Outros** | 4 (31) | 19 (18) | 0 (0) | 3 (15) |
| **Esquemas antirretrovirais - n (%)** | | | | |
| **TDF+3TC+RAL** | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| **ABC+3TC+RAL** | 1 (14) | 3 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| **2 ITRN+ITRNN** | 3 (43) | 6 (23) | 1 (50) | 9 (45) |
| **+RTV** | 1 (14) | 12 (46) | 1 (50) | 4 (20) |
| **Outros** | 2 (29) | 5 (19) | 0 (0) | 7 (35) |
| **Média das contagens de linfócitos T CD4 pré-transplante (cél/mm$^3$)** | 552 | 555 | NR | 359 |
| **Pacientes com carga viral plasmática do HIV indetectável pré-transplante - n (%)** | 13 (100) | 96 (94) | 1 (100) | 16 (100) |
| **Pacientes com infecções oportunistas antes do transplante - n (%)** | 0 (0) | 5 (63) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Média de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (meses)** | 110 | 149 | 120 | 49 |
| **Média de tempo desde início da terapia antirretroviral (meses)** | 72 | 90 | 12 | 49 |
| **Média de tempo de isquemia fria (horas)** | 28 | 17 | 13 | 22 |
| **Tempo de seguimento mínimo (meses)** | 3 | 2 | 17 | 6 |
| **Tempo de seguimento máximo (meses)** | 30 | 73 | 17 | 75 |
| **Tempo médio de seguimento (meses)** | 12 | 21 | 17 | 27 |

**n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; ATG = anticorpo anti-timócito; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; Outros = qualquer outro esquema de indução da imunossupressão; NR = não relatado; VHC = vírus da hepatite C; IS = imunossupressão; CsP = ciclosporina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; FK = tacrolimo; CNI = inibidor de calcineurina; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; 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; HIVAN = nefropatia associada ao HIV; HAS = hipertensão arterial sistêmica.**

Dentre os 141 pacientes que receberam esquemas indutores da imunossupressão com anticorpos anti-CD25, 132 foram constituídos por basiliximab e nove por daclizumab. Dos 24 pacientes que foram induzidos com ATG, sete foram derivados de coelho e não foram relatadas informações para os outros 17 pacientes. Dentre os outros esquemas, utilizados por dois pacientes, um foi constituído por alemtuzumab e outro pela associação de basiliximab e imunoglobulina.

De um modo geral, alguns dados chamam a atenção. Houve aparente menor proporção de pacientes do sexo feminino no grupo que utilizou ATG. Também pode-se notar o menor tempo de diálise e o menor número de doadores falecidos dentre os que não receberam indução. Quanto aos esquemas de manutenção da imunossupressão, ocorreu predomínio do esquema CsP+MMF+PDN no grupo que não recebeu indução, enquanto que, no grupo que foi induzido com ATG, predominou o esquema de FK+MMF+PDN e, no grupo que recebeu anti-CD-25, o esquema com CNI+mTOR+PDN foi o mais utilizado. Nenhum grupo apresentou pacientes que utilizaram a combinação de antirretrovirais TDF+3TC+RAL, assim como muito poucos pacientes fizeram uso de ABC+3TC+RAL. O tempo de isquemia fria mostrou-se maior no grupo que utilizou ATG, assim como o tempo médio de seguimento mostrou-se menor neste grupo. Por fim, deve-se enfatizar que a média elevada das porcentagens de anticorpos contra painel (73%) dentro do grupo que não recebeu indução da imunossupressão foi baseada em apenas um paciente.

A tabela 2 apresenta as referências dos estudos, 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 indução da imunossupressão utilizado.

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos de pacientes que utilizaram esquemas de indução da imunossupressão com anticorpo anti-timócito, anticorpo anti-CD25, outros esquemas e os que não receberam esquemas de indução, em relação a todos os desfechos avaliados, visto que que seus IC 95% sempre se mostraram sobrepostos.

A heterogeneidade ($I^2$) entre os estudos foi muito baixa. Somente observou-se heterogeneidade estatisticamente significante dentro do grupo de pacientes que

utilizaram anti-CD25, para os desfechos rejeição aguda um ano após o Tx, rejeição aguda ao final do seguimento e ocorrência de FRE.

Dentro da seção de informações suplementares, encontram-se as figuras S2 a S12, representando todas as metanálises realizadas, de acordo com os diferentes desfechos e esquemas de indução. Ainda nesta seção, são disponibilizadas a tabela S1, discriminando os tipos de rejeição aguda que ocorreram nos diferentes grupos de indução da imunossupressão, assim como a tabela S2, que apresenta dados sobre as médias de dosagens de creatinina sérica e contagens de linfócitos T CD4 dos diferentes grupos de indução da imunossupressão ao final do seguimento.

**Tabela 2: Proporções de desfechos e heterogeneidade das metanálises proporcionais de série de casos: comparação entre diferentes tipos de indução da imunossupressão.**

| | ATG | | | Anti-CD25 | | | Outros | | | Sem indução | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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** | 10 (27,28,29) | 6% (0% – 26%) | 0% (0,90) | 97 (18,20,21,22,23,24,25, 33,34,36,37,40,41,45) | 11% (6% – 19%) | 6% (0,38) | 2 (39,49) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) | 17 (19,21,24,31,35, 38) | 6% (0% – 20%) | 0% (0,96) |
| **Mortalidade ao final seguimento** | 24 (19,27,28,29,30, 44,46) | 5% (0% – 16%) | 0% (0,99) | 141 (18,20,21,22,23,24,25, 26,27,29,30,32,33,34, 36,37,40,41,45,47) | 13% (8% – 19%) | 0% (0,46) | 2 (39,49) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) | 20 (19,21,24,31,35, 38,43) | 6% (0% – 18%) | 0% (0,98) |
| **Perda do enxerto em 1 ano** | 4 (27,28) | 9% (2% – 45%) | 0% (0,79) | 84 (18,20,21,22,23,24,25, 32,33,34,36,37,40,41, 45) | 10% (5% – 17%) | 0% (0,80) | 2 (39,49) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) | 17 (19,21,24,31,35, 38) | 13% (2% – 30%) | 0% (> 0,99) |
| **Perda do enxerto ao final seguimento** | 18 (19,27,28, 30,44,46) | 20% (6% – 40%) | 0% (0,94) | 128 (18,20,21,22,23,24,25, 26,27,30,32,33,34,36, 37,40,41,45,47) | 16% (10% – 22%) | 0% (0,86) | 2 (39,49) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) | 20 (19,21,24,31,35, 38,43) | 11% (2% – 27%) | 0% (0,99) |
| **Rejeição aguda em 1 ano** | 4 (27,28) | 46% (7% – 89%) | 13% (0,28) | 43 (18,20,21,22,23,24,32, 33,36,37,40,41,45) | 30% (14% – 50%) | **42,1% (0,05)** | 2 (39,49) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) | 14 (19,21,28,38) | 30% (11% – 54%) | 0% (0,82) |
| **Rejeição aguda ao final do seguimento** | 7 (19,27,28,44,46) | 31% (7% – 62%) | 0% (0,66) | 93 (18,20,21,22,23,24,25, 26,27,32,33,36,37,40, 41,45,47) | 30% (16% – 47%) | **50,4% (0,01)** | 2 (39,49) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) | 15 (19,21,28,38,43) | 39% (18% – 63%) | 0% (0,56) |
| **Infecções definidoras de aids ao final do seguimento** | 5 (28,44,46) | 10% (0% – 42%) | 0% (0,95) | 78 (18,20,22,23,25,26,32, 33,36,40,47) | 6% (1% – 14%) | 17% (0,28) | - - | - - | - - | 2 (38,43) | 15% (3% – 67%) | 0% (> 0,99) |
| **Carga viral plasmática indetectável ao final do seguimento** | 7 (19,27,28,44,46) | 89% (62% – 100%) | 0% (0,99) | 84 (18,22,23,24,25,26,27, 33,34,36,37,41) | 92% (83% – 98%) | 29% (0,15) | - - | - - | - - | 14 (19,24,35,38) | 95% (80% – 100%) | 0% (0,85) |
| **Falha terapêutica virológica durante seguimento** | 7 (19,27,28,44,46) | 11% (0% – 38%) | 0% (0,99) | 86 (18,20,22,23,24,25,26, 27,32,34,37,41) | 12% (6% – 19%) | 0% (0,81) | - - | - - | - - | 14 (19,24,35,38) | 5% (0% – 20%) | 0% (0,85) |
| **Ocorrência de FRE** | 14 (19,27,30,46) | 56% (23% – 86%) | 25% (0,26) | 60 (18,20,22,27,30,32,34, 40,47) | 34% (13% – 59%) | **62% (0,01)** | - - | - - | - - | 3 (19,21,35) | 63% (15% – 98%) | 19% (0,29) |
| **Creatinina sérica < 2 mg/dL ao final do seguimento** | 7 (19,27,28,44,46) | 67% (36% – 92%) | 0% (0,59) | 24 (18,21,22,27,32,37,41, 45,47) | 83% (67% – 94%) | 0% (0,85) | - - | - - | - - | 9 (19,21,31,35,38, 43) | 80% (54% – 97%) | 0% (0,99) |

**n = número de pacientes avaliados; Ref = referências; IC 95% = intervalo de confiança 95%; $I^2$ = heterogeneidade; p = probabilidade de significância; ATG = anticorpo anti-timoglobulina; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; Outros = qualquer outro esquema de indução; FRE = função retardada do enxerto. Os valores de $I^2$ e p em negrito foram considerados como estatisticamente significantes.**

### *Esquemas de manutenção da imunossupressão*

A tabela 3 apresenta as características dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal, de acordo com os diferentes esquemas de manutenção da imunossupressão utilizados.

Dentre os 42 pacientes que foram incluídos no grupo CNI+mTOR+PDN, todos utilizaram o sirolimus como mTOR. Dos 27 pacientes que utilizaram outros esquemas de manutenção, nove fizeram uso de CsP+MMF, sete receberam FK+MMF, em seis pacientes o esquema escolhido foi MMF+sirolimus (SIR)+PDN, em três o esquema foi constituído por MMF+PDN e os esquemas FK+azatioprina (AZA)+PDN e monoterapia com MMF foram utilizados por um paciente cada.

Houve predomínio do sexo feminino no grupo que utilizou FK+MMF+PDN. Observou-se menor proporção de pacientes afrodescendentes nos grupos que fizeram uso de FK+MMF+PDN e CsP+MMF+PDN. Predominaram os doadores vivos no grupo CsP+MMF+PDN. A indução da imunossupressão foi realizada predominantemente com anti-CD25 em todos os grupos, com a exceção do grupo que utilizou CsP+MMF+PDN, no qual a maioria dos pacientes não recebeu esquema de indução. Deve-se enfatizar que a baixa média de tempo de isquemia fria (0h) dentro do grupo que recebeu CsP+MMF+PDN foi baseada em apenas um paciente.

## Tabela 3: Características dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a transplante renal: comparação entre diferentes esquemas de manutenção.

| | CsP+MMF+PDN | FK+MMF+PDN | CNI+mTOR+PDN | Outros |
|---|---|---|---|---|
| **Total de séries/relatos (n)** | 8 | 19 | 2 | 8 |
| **Total de pacientes (n)** | 16 | 63 | 42 | 27 |
| **Média de idade (anos)** | 41 | 42 | 46 | 47 |
| **Sexo masculino - n (%)** | 5 (71) | 35 (56) | 37 (93) | 14 (70) |
| **Cor negra - n (%)** | 1 (25) | 3 (27) | 39 (98) | 10 (56) |
| **HIV-1 - n (%)** | NR | 29 (91) | NR | NR |
| **HIV-2 - n (%)** | NR | 3 (9) | NR | NR |
| **Etiologias da doença renal crônica - n (%)** | | | | |
| **HIVAN** | 1 (25) | 33 (56) | 13 (33) | 3 (17) |
| **Diabetes melitus** | 0 (0) | 3 (6) | 1 (3) | 2 (11) |
| **HAS** | 2 (50) | 2 (4) | 21 (53) | 1 (6) |
| **Glomerulonefrite** | 0 (0) | 9 (18) | 1 (50) | 6 (33) |
| **Outra** | 2 (50) | 7 (14) | 1 (3) | 1 (6) |
| **Desconhecida** | 0 (0) | 1 (2) | 3 (8) | 6 (33) |
| **Média de HLA discordantes (n)** | 4 | 4 | NR | 5 |
| **Média das porcentagens de anticorpos contra painel (%)** | NR | 1 | NR | 0 |
| **Média de tempo de diálise (anos)** | 2 | 5 | NR | 6 |
| **Hemodiálise - n (%)** | 3 (75) | 46 (100) | NR | 17 (89) |
| **Diálise peritoneal - n (%)** | 1 (25) | 0 (0) | NR | 2 (11) |
| **Primeiro transplante renal - n (%)** | 7 (100) | 21 (100) | 40 (100) | 18 (100) |
| **Transplante com doador falecido - n (%)** | 7 (44) | 26 (72) | 36 (86) | 24 (92) |
| **Pacientes AgHBs reagentes - n (%)** | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (9) |
| **Pacientes com PCR para VHC positivo - n (%)** | 0 (0) | 1 (6) | NR | 1 (6) |
| **Esquemas de indução da IS - n (%)** | | | | |
| **ATG** | 0 (0) | 9 (17) | 0 (0) | 4 (15) |
| **Anti-CD25** | 4 (29) | 37 (68) | 41 (98) | 19 (73) |
| **Outros** | 0 (0) | 2 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Sem indução** | 10 (71) | 6 (11) | 1 (2) | 3 (12) |
| **Esquemas antirretrovirais - n (%)** | | | | |
| **TDF+3TC+RAL** | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| **ABC+3TC+RAL** | 0 (0) | 4 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| **2 ITRN+ITRNN** | 5 (31) | 8 (29) | 1 (50) | 6 (50) |
| **+RTV** | 4 (25) | 12 (43) | 1 (50) | 4 (33) |
| **Outro** | 7 (44) | 4 (14) | 0 (0) | 2 (17) |
| **Média das contagens de linfócitos T CD4 pré-transplante (cél/mm$^3$)** | 594 | 497 | NR | 475 |
| **Pacientes com carga viral plasmática do HIV indetectável pré-transplante - n (%)** | 16 (100) | 54 (95) | 42 (100) | 24 (96) |
| **Pacientes com infecções oportunistas antes do transplante - n (%)** | 0 (0) | 5 (56) | NR | 0 (0) |
| **Média de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (meses)** | 138 | 124 | NR | 137 |
| **Média de tempo desde início da terapia antirretroviral (meses)** | 76 | 82 | NR | 77 |
| **Média de tempo de isquemia fria (horas)** | 0 | 18 | NR | 24 |
| **Tempo de seguimento mínimo (meses)** | 3 | 3 | 6 | 3 |
| **Tempo de seguimento máximo (meses)** | 76 | 67 | 37 | 73 |
| **Tempo médio de seguimento (meses)** | 26 | 18 | 27 | 24 |

**n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; CsP = ciclosporina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; FK = tacrolimo; CNI = inibidor de calcineurina; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; Outros = qualquer outro esquema de manutenção da imunossupressão; NR = não relatado; VHC = vírus da hepatite C; ATG = anticorpo anti-timócito; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; 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; HIVAN = nefropatia associada ao HIV; HAS = hipertensão arterial sistêmica.**

A tabela 4 apresenta as referências dos estudos, 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 manutenção da imunossupressão utilizado.

**Tabela 4: Proporções de desfechos e heterogeneidade das metanálises proporcionais de série de casos: comparação entre diferentes tipos de manutenção da imunossupressão.**

| | CsP+MMF+PDN | | | FK+MMF+PDN | | | CNI+mTOR+PDN | | | 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** | 13 (21,24,35,36,38) | 6% (0% – 23%) | 0% (0,94) | 49 (19,20,21,22,23,27,28, 29,31,32,33,34,37,39, 40,45,48,49) | 8% (3% – 17%) | 0% (0,92) | 42 (24,25) | 15% (6% – 28%) | 0% (0,76) | 23 (18,24,28,42) | 7% (0% – 19%) | 0% (0,58) |
| **Mortalidade ao final seguimento** | 16 (21,24,35,36,38, 41,51,52) | 11% (1% – 28%) | 0% (0,60) | 63 (19,20,21,22,23,27,28, 29,31,32,33,34,37,39, 40,45,48,49,50) | 8% (3% – 15%) | 0% (0,85) | 42 (24,25) | 18% (8% – 30%) | 0% (0,68) | 27 (18,24,28,42,43, 44,46,47) | 8% (1% – 20%) | 0% (0,94) |
| **Perda do enxerto em 1 ano** | 13 (21,24,35,36,38) | 15% (2% – 36%) | 0% (> 0,99) | 30 (19,20,21,22,23,27,28, 31,32,33,34,37,39,40, 45,48,49) | 11% (3% – 23%) | 0% (0,99) | 42 (24,25) | 11% (3% – 22%) | 0% (0,93) | 22 (18,24,28,42) | 7% (0% – 20%) | 0% (0,54) |
| **Perda do enxerto ao final seguimento** | 16 (21,24,35,36,38, 41,51,52) | 15% (3% – 33%) | 0% (> 0,99) | 44 (19,20,21,22,23,27,28, 31,32,33,34,37,39,40, 45,48,49,50) | 8% (2% – 17%) | 0% (0,99) | 42 (24,25) | 11% (3% – 22%) | 0% (0,93) | 23 (18,24,28,42,43, 44,46,47) | 17% (6% – 34%) | 0% (0,68) |
| **Rejeição aguda em 1 ano** | 11 (24,36,38) | 30% (9% – 57%) | 0% (0,77) | 27 (19,20,21,22,23,27,28, 32,33,37,39,40,45,48, 49) | 14% (5% – 27%) | 0% (0,95) | - - | - - | - - | 23 (18,24,28,42) | 61% (39% – 80%) | 11% (0,34) |
| **Rejeição aguda ao final do seguimento** | 15 (21,24,36,41,38, 51,52) | 46% (25% – 69%) | 0% (0,48) | 39 (19,20,21,22,23,27,28, 32,33,37,39,40,45,48, 49,50) | 13% (5% – 24%) | 0% (0,96) | 42 (24,25) | 54% (1% – 100%) | **82% (0,02)** | 27 (18,24,28,42,43, 44,46,47) | 56% (36% – 75%) | 12% (0,34) |
| **Infecções definidoras de aids ao final do seguimento** | 4 (36,38,51,52) | 15% (0% – 51%) | 0% (> 0,99) | 18 (20,22,23,28,32,33,40) | 10% (1% – 26%) | 0% (0,51) | - - | - - | - - | 19 (18,28,43,44,46, 47) | 16% (4% – 34%) | 0% (0,99) |
| **Carga viral plasmática indetectável ao final do seguimento** | 16 (21,24,35,36,38, 41,51,52) | 81% (61% – 95%) | 0% (0,84) | 22 (19,22,23,27,28,32,33, 34,37,48,49) | 89% (75% – 98%) | 0% (0,87) | 42 (24,25) | 99% (94% – 100%) | 0% (0,48) | 25 (18,24,28,42,44, 46) | 96% (86% – 100%) | 0% (0,96) |
| **Falha terapêutica virológica durante seguimento** | 14 (24,35,38,41,51, 52) | 7% (0% – 23%) | 0% (0,97) | 32 (19,20,22,23,27,28,32, 34,37,48,50) | 14% (5% – 27%) | 0% (0,90) | 42 (24,25) | 9% (2% – 19%) | 0% (0,97) | 24 (18,24,28,44,46) | 11% (2% – 26%) | 0% (0,86) |
| **Necessidade de descontinuação do esquema de manutenção inicial** | 16 (21,24,35,36,38, 41,51,52) | 55% (34% – 76%) | 0% (0,50) | 33 (19,20,21,22,23,27,28, 32,33,34,37,39,40,45, 46,48,49) | 12% (4% – 24%) | 0% (0,88) | - - | - - | - - | 26 (18,24,28,42,43, 44,47) | 58% (32% – 81%) | 36% (0,16) |
| **Ocorrência de FRE** | 2 (21,35) | 50% (0% – 100%) | 46% (0,17) | 20 (19,20,21,22,27,32,34, 39,40,48) | 28% (13% – 47%) | 0% (0,51) | - - | - - | - - | 15 (18,46,47) | 54% (6% – 97%) | **63% (0,07)** |
| **Creatinina sérica < 2 mg/dL ao final do seguimento** | 6 (21,35,38,41,51, 52) | 75% (44% – 96%) | 0% (0,69) | 18 (19,21,22,27,28,31,32, 37,45) | 87% (70% – 97%) | 0% (0,99) | - - | - - | - - | 18 (18,28,43,44,46, 47) | 69% (49% – 87%) | 0% (0,66) |

**n = número de pacientes avaliados; IC 95% = intervalo de confiança 95%; $I^2$ = heterogeneidade; p = probabilidade de significância; CsP = ciclosporina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; FK = tacrolimo; CNI = inibidor de calcineurina; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; Outros = qualquer outro esquema de manutenção; FRE = função retardada do enxerto. Os valores de $I^2$ e p em negrito foram considerados como estatisticamente significantes.**

A figura 2 demonstra que houve diferença estatisticamente significante em relação à ocorrência de rejeição aguda ao final do primeiro ano, favorecendo o uso de FK+MMF+PDN (14%, IC 95% 0,05 a 0,27; $I^2$ = 0%, p=0,95; 15 estudos, 27 pacientes) quando comparado ao grupo de "outros" esquemas imunossupressores (61%, IC 95% 0,39 a 0,80; $I^2$ = 11%, p=0,34; 4 estudos, 23 pacientes).

Encontrou-se, também, diferença estatisticamente significante na ocorrência de rejeição aguda ao final do seguimento, favorecendo também o uso do esquema de FK+MMF+PDN (13%, IC 95% 0,05 a 0,24; $I^2$ = 0%, p=0,96; 16 estudos, 39 pacientes), quando comparado ao grupo que utilizou CsP+MMF+PDN (46%, IC 95% 0,25 a 0,69; $I^2$ = 0%, p=0,48; 7 estudos, 15 pacientes) ou ao grupo de "outros" esquemas imunossupressores (56%, IC 95% 0,36 a 0,75; 12%, p=0,34; 8 estudos, 27 pacientes) (figura 3). O extenso intervalo de confiança do grupo que utilizou CNI+mTOR+PDN (54%, IC 95% 0,01 a 1,00; $I^2$ = 82%, p=0,02; 2 estudos, 42 pacientes) prejudicou a avaliação da diferença estatística com os demais grupos.

A figura 4 mostra que ainda ocorreu diferença significativa ao se avaliar o desfecho da necessidade de descontinuação do esquema inicial de manutenção por qualquer causa, em que os indivíduos que utilizaram FK+MMF+PDN (12%, IC 95% 0,04 a 0,24; $I^2$ = 0%, p=0,88; 17 estudos, 33 pacientes) precisaram descontinuar seu esquema inicial em menor número de vezes que os pacientes que utilizaram CsP+MMF+PDN (55%, IC 95% 0,34 a 0,76; $I^2$ = 0%, p=0,50; 8 estudos, 16 pacientes) ou "outros" esquemas de manutenção da imunossupressão (58%, IC 95% 0,32 a 0,81; $I^2$ = 36%, p=0,16; 7 estudos, 26 pacientes).

Não foi evidenciada diferença estatística significante ao se avaliar os grupos de esquemas de manutenção da imunossupressão com relação aos desfechos de mortalidade geral em um ano, mortalidade geral ao final do seguimento, sobrevida do enxerto (censurado o óbito) em um ano, sobrevida do enxerto (censurado o óbito) ao final do seguimento, ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids ao final do seguimento, indivíduos com carga viral plasmática do HIV indetectável ao final do seguimento, ocorrência de falha terapêutica virológica durante o seguimento, ocorrência de função retardada do enxerto (FRE) e pacientes com creatinina sérica < 2 mg/dL ao final do seguimento.

**Figura 2 – Manutenção da imunossupressão - Ocorrência de rejeição aguda em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**

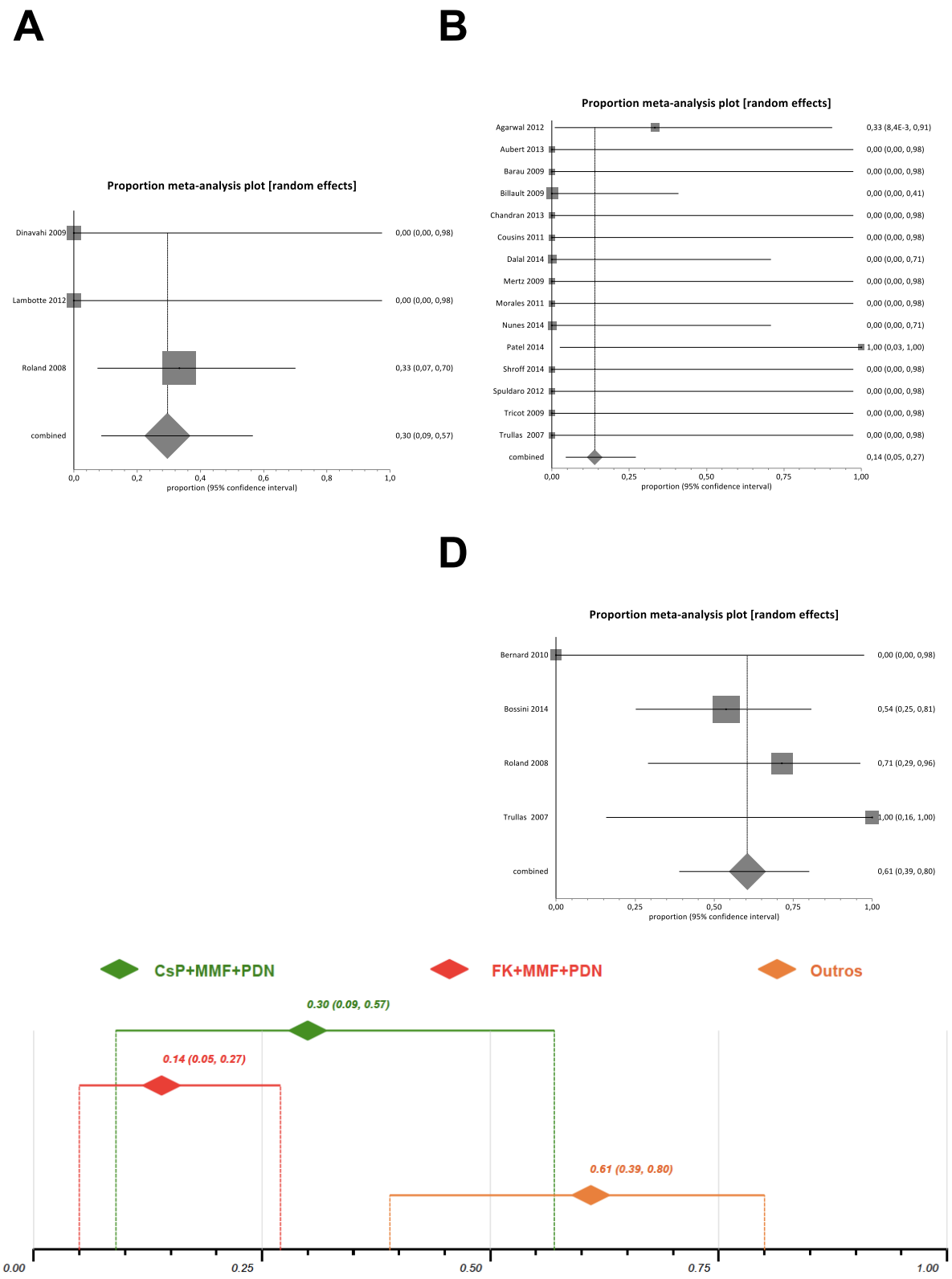


**Figura 3 – Manutenção da imunossupressão - Ocorrência de rejeição aguda ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). (A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

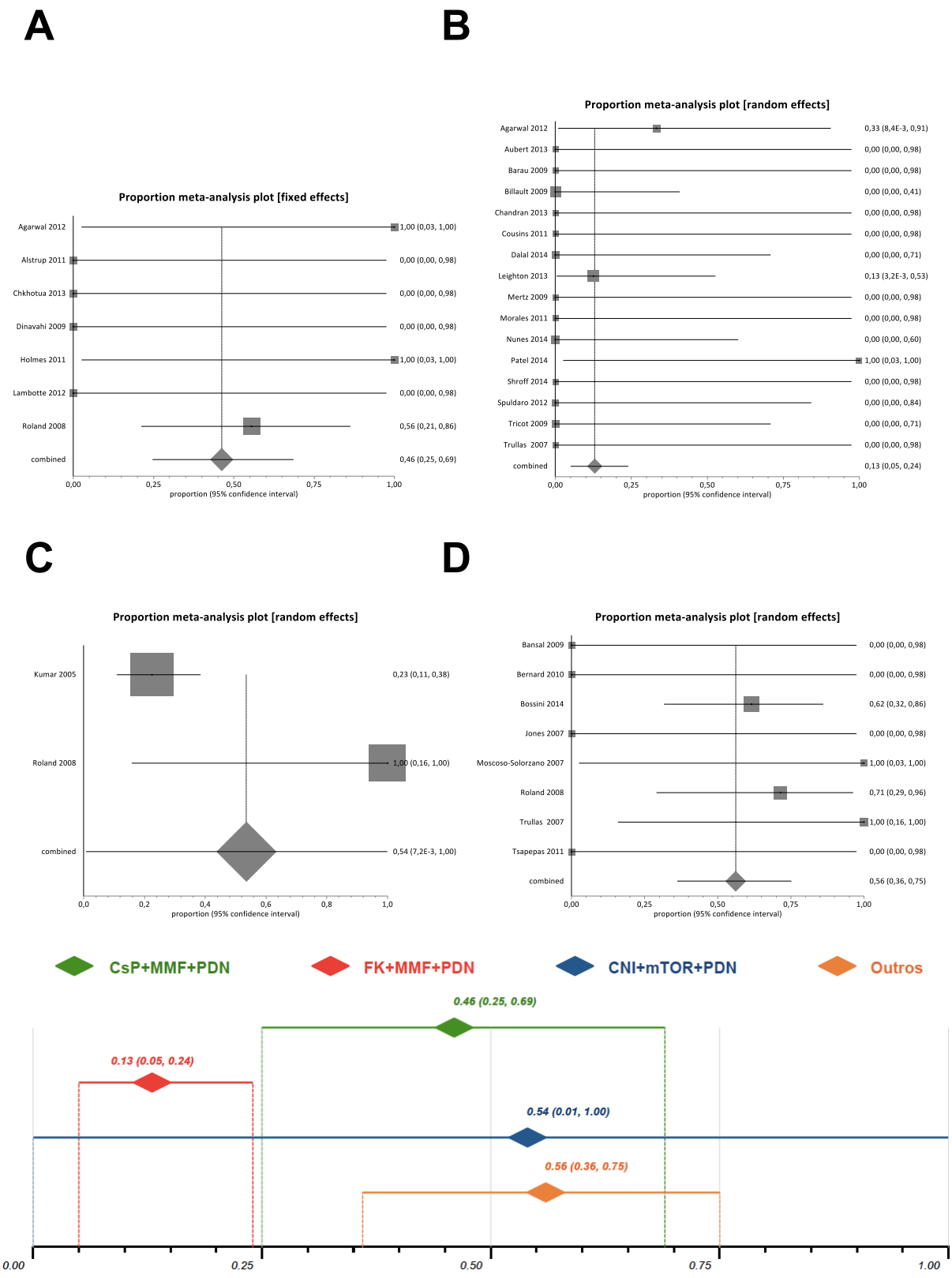
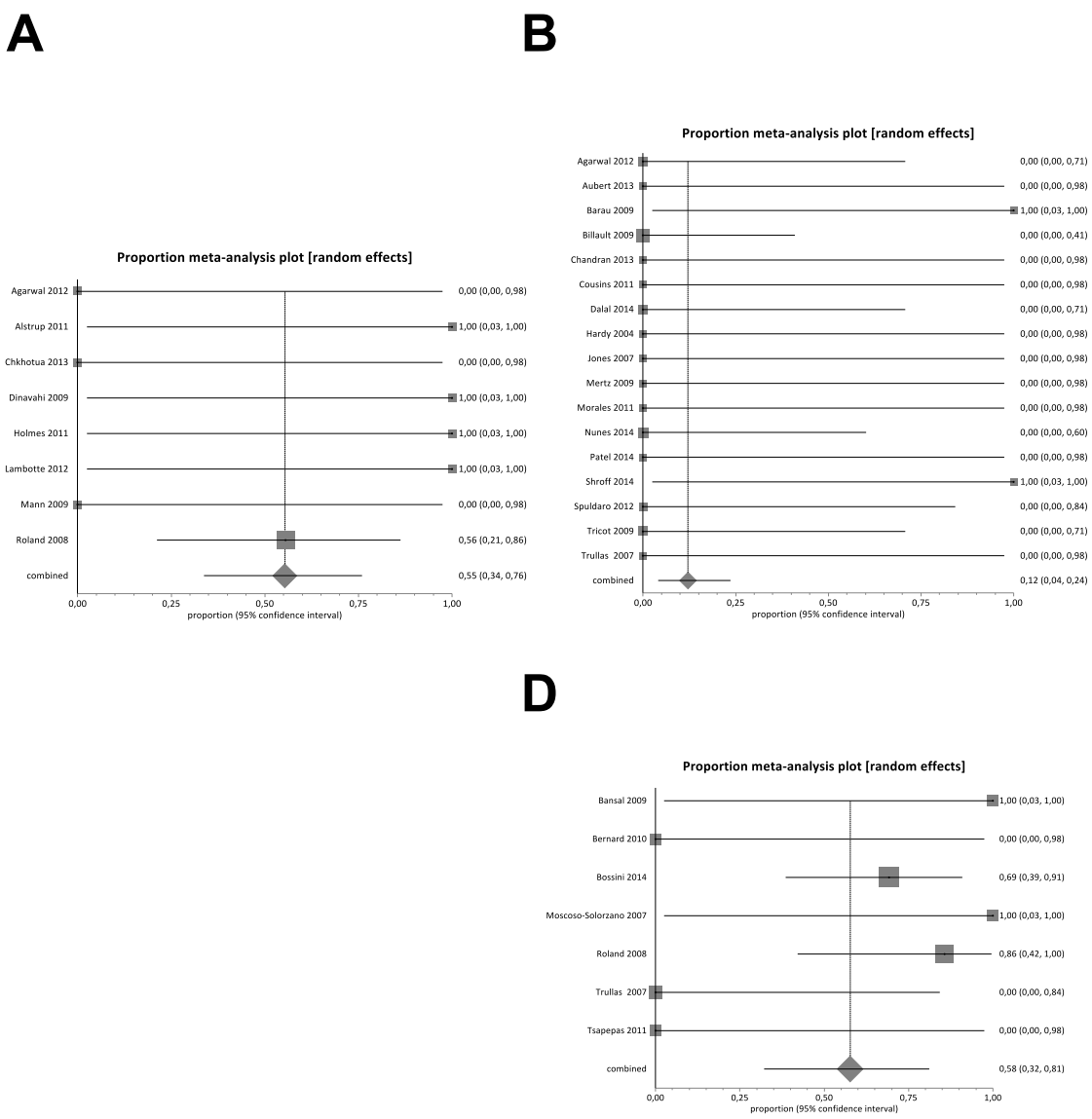


**Figura 4 – Manutenção da imunossupressão - Necessidade de descontinuação do esquema de manutenção por qualquer causa: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**



Dentro da seção de informações suplementares, encontram-se as figuras S13 a S24, representando todas as metanálises realizadas, de acordo com os diferentes esquemas de manutenção. Ainda nesta seção, é disponibilizada a tabela S3, discriminando os tipos de rejeição aguda que ocorreram nos diferentes grupos de manutenção da imunossupressão.

A tabela 5 apresenta dados sobre as médias de dosagens de creatinina sérica e contagens de linfócitos T CD4 dos diferentes grupos de manutenção da imunossupressão ao final do seguimento.

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

| | CsP+MMF+PDN | FK+MMF+PDN | CNI+mTOR+PDN | Outros |
|---|---|---|---|---|
| **Média de dosagem de creatinina sérica (mg/dL)** | 1,5 | 1,3 | - | 1,7 |
| **Média de contagem de linfócitos T CD4 (cél/mm$^3$)** | 270 | 479 | - | 283 |

**CsP = ciclosporina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; FK = tacrolimo; CNI = inibidor de calcineurina; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; Outros = qualquer outro esquema de manutenção da imunossupressão; NR = não relatado.**

A média das dosagens de creatinina sérica ao final do seguimento apresentou valor menor dentre os pacientes que utilizaram FK+MMF+PDN, quando comparada às médias encontradas nos grupos de pacientes que utilizaram CsP+MMF+PDN e outros esquemas. Já a média das contagens de linfócitos T CD4 apresentou-se mais elevada no grupo que recebeu FK+MMF+PDN como primeiro esquema imunossupressor de manutenção após o TxR.

A heterogeneidade ($I^2$) entre os estudos analisados foi muito baixa. Somente encontrou-se heterogeneidade estatisticamente significante dentro do grupo de pacientes que utilizaram CNI+mTOR+PDN, para o desfecho rejeição aguda ao final do seguimento, e para o grupo de pacientes que utilizou outros esquemas de manutenção, ao se avaliar a ocorrência de FRE.

## Discussão

A realização de transplantes renais em pacientes infectados pelo HIV tornou-se possível e necessária. Apresenta 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 (7, 9, 10). 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 imunossupressores 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.

De um modo geral, os dados gerais observados em nossa revisão, apresentados nas tabelas 1 e 3, 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 (7, 9, 10). O mesmo parece ocorrer com os desfechos mortalidade geral, sobrevida do enxerto, episódios e tipos de de rejeição aguda e função renal residual (7, 9, 10).

Os resultados encontrados na presente metanálise proporcional de série de casos, demonstrando maior efetividade do esquema contendo FK+MMF+PDN para os desfechos de rejeição aguda um ano após o TxR e ao final do seguimento, e a necessidade de descontinuação do esquema inicial de manutenção da imunossupressão é inédito na literatura. Talvez as menores taxas de rejeição relacionadas ao esquema FK+MMF+PDN possam estar relacionadas a sua provável maior potência e segurança. A maior efetividade deste esquema foi previamente demonstrada na população geral através do estudo *(ELITE)–Symphony* (53). Revisões narrativas da literatura sugerem a utilização do esquema constituído por CNI+MMF+PDN, especialmente o FK, para PVHA. Contudo, os autores reforçam a necessidade de evidências científicas mais fortes sobre o assunto (9, 10).

Deve-se enfatizar que o esquema FK+MMF+PDN foi numericamente mais efetivo em praticamente todos os desfechos estudados.

Talvez as diferenças de eficácia e segurança entre os esquemas de indução da imunossupressão sejam menores e necessitem de maior casuística para que se possa comprovar alguma superioridade. O número limitado de pacientes que foram induzidos com ATG corrobora o receio do uso deste imunossupressor na população de PVHA até o final de 2014.

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 infecciosa 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.

A metodologia utilizada nesta metanálise proporcional de série de casos é bastante rigorosa e já foi empregada em outros estudos recentemente publicados (13-15). 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.

Talvez a maior limitação encontrada em nosso estudo foi a limitada disponibilidade de dados específicos sobre os desfechos, principalmente para alguns grupos específicos. Para contornar esta limitação, seria muito importante que os autores de relatos e séries de casos sobre o assunto disponibilizassem os dados de tal forma que se pudesse avaliar os desfechos de acordo com os esquemas imunossupressores utilizados.

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 numero restrito de séries de casos incluídas nas meta-análises e à inclusão de relatos de caso no estudo.

## Conclusões

A presente metanálise proporcional de série de casos sugere que o esquema constituído por FK+MMF+PDN deva ser o esquema a ser utilizado para as PVHA submetidas ao TxR, pelo menos com relação aos desfechos de ocorrência de rejeição aguda e a necessidade de descontinuação do esquema inicial da manutenção da imunossupressão. Estes dados são inéditos na literatura.

Deverá ser realizada atualização da pesquisa bibliográfica com o intuito de ampliação da casuística e, provavelmente, aumentar o poder estatístico do estudo.

Os resultados deste estudo também acenam para a escolha do esquema FK+MMF+PDN como um dos braços de futuros ECRs sobre o assunto.

## Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento da bolsa de iniciação científica do coautor e aluno de graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP Matheus Esteves Pelicer (Processo nº 2015/03055-6). Da mesma forma, agradecemos o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP) pelo financiamento da bolsa de iniciação científica PIBIC/Reitoria 2015/2016 (Processo nº 34.443) para o mesmo aluno.

## Conflitos de interesse

Os autores deste manuscrito não possuem conflitos de interesse, conforme descritos pelo *American Journal of Transplantation*.

## Referências

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Vicari AR, Spuldaro F, Sandes-Freitas TV, Cristelli MP, Requiao-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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials. 1986 Sep;7(3):177-88.

17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

18. Bossini N, Sandrini S, Casari S, Tardanico R, Maffeis R, Setti G, et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients treated with a steroid-free immunosuppressive regimen. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2014 Oct;27(10):1050-9.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. Billault C, Duvivier C, Valantin MA, Arzouk N, Mercadal L, Ourahma S, et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients: report of our first 7 cases. Transplantation proceedings. 2009 Oct;41(8):3301-4.

24. 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.

25. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. Kidney international. 2005 Apr;67(4):1622-9.

26. Bonucchi D, Cocchi S, De Amicis S, Ghiandai G, Damiano F, Albertazzi V, et al. Raltegravir and enfuvirtide as a "bridge" antiretroviral therapy in kidney-transplanted patients with hiv infection receiving an everolimus-based regimen: A study on outcomes and drug interactions. Transplantation. 2010 27 Jul;90:617.

27. 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.

28. Trullas JC, Cofan F, Cocchi S, Cervera C, Linares L, Aguero 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.

29. Canaud G, Dejucq-Rainsford N, Avettand-Fenoel V, Viard JP, Anglicheau D, Bienaime F, et al. The kidney as a reservoir for HIV-1 after renal transplantation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2014 Feb;25(2):407-19.

30. Manitpisitkul W, Sparkes T, Pickard M, Masters B, Bartlett S, Davis C, et al. Choice of induction in HIV-infected kidney transplant recipients and its impact on transplant outcomes. Transplantation. 2014 15 Jul;98:584-5.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

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

36. Lambotte O, Lecuroux C, Saez-Cirion A, Barbet C, Shin SY, Boufassa F, et al. Kidney transplantation in an elite HIV controller: limited impact of immunosuppressive therapy on viro-immunological status. The Journal of infection. 2012 Jun;64(6):630-3.

37. 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.

38. Dinavahi RV, Mehrotra A, Murphy BT, Huprikar S. Human immunodeficiency virus and renal transplantation. Kidney international. 2009 Oct;76(8):907-10.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. Bernard S, Blanc M, Bartoli M, Carron PL, Stanke-Labesque F. Haemodialysis reduces raltegravir plasma concentrations. NDT Plus. 2010 April;3(2):201-2.

43. 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.

44. 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.

45. Chandran S, Jen KY, Laszik ZG. Recurrent HIV-associated immune complex glomerulonephritis with lupus-like features after kidney transplantation. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2013 Aug;62(2):335-8.

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

47. Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M, Lopez-Larrea C, Mastroianni-Kirsztajn G, Ortega F. Single dose of Rituximab plus plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. Transplantation proceedings. 2007 Dec;39(10):3460-2.

48. 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.

49. Aubert O, Galmiche L, Rozenberg F, Duquesne A, Scemla A, Rabant M, et al. The case | Post-tranplant allograft dysfunction. Kidney international. 2013 Apr;83(4):765-7.

50. Leighton J, Johnson L, Lee V, Wilkins E, Vas A. Renal transplantation in HIV-positive patients in Greater Manchester. HIV medicine. 2013 April;14:64.

51. 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.

52. 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.

53. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. The New England journal of medicine. 2007 Dec 20;357(25):2562-75.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

## Figura S1: 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)

**Figuras S2 a S12: Metanálises proporcionais de série de casos realizadas de acordo com os diferentes desfechos e esquemas de indução.**

**Figura S2 – Indução da imunossupressão - Mortalidade em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; C, Outros; D, Sem indução)**

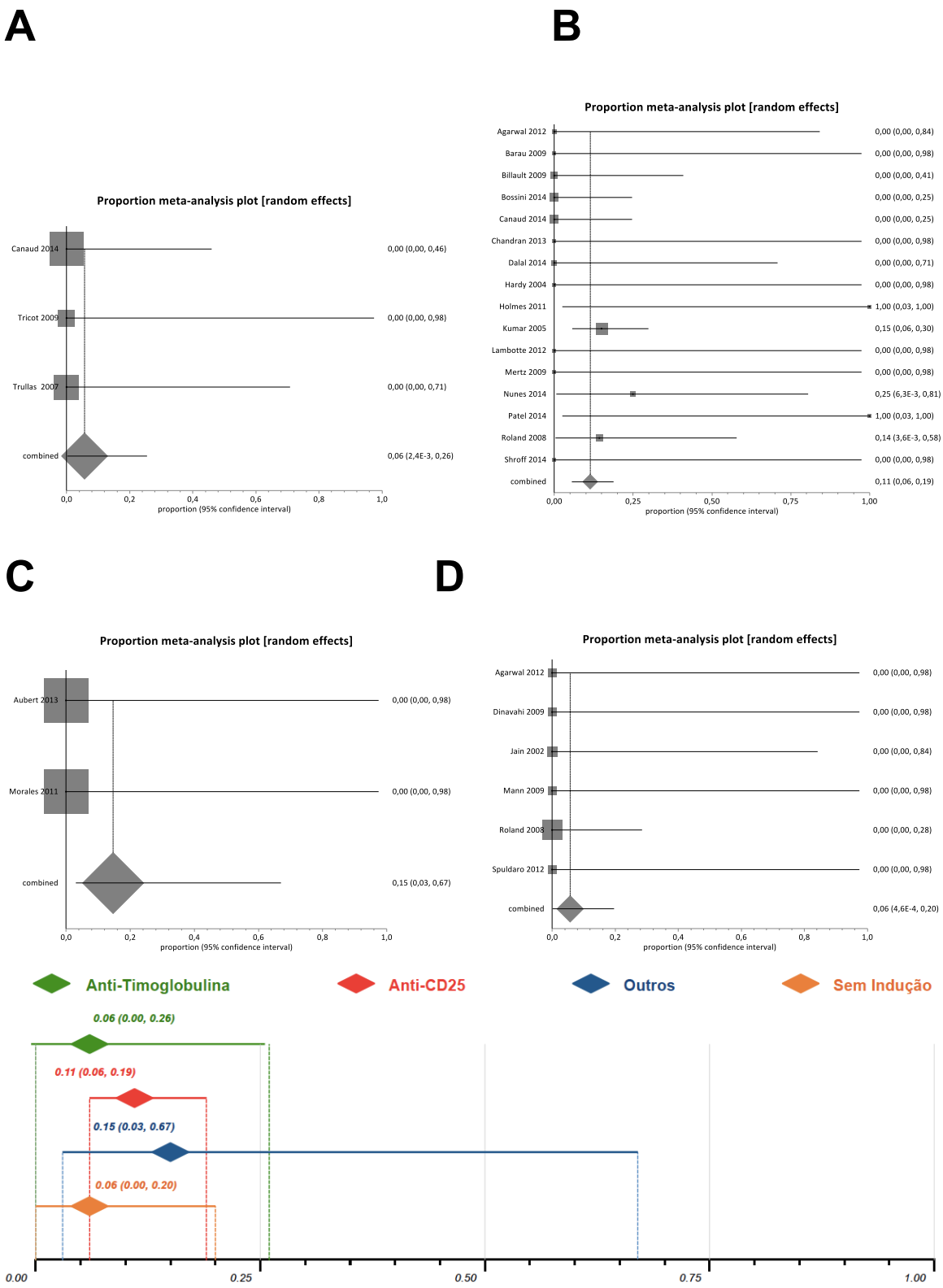


**Figura S3 – Indução da imunossupressão - Mortalidade ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; C, Outros; D, Sem indução)**

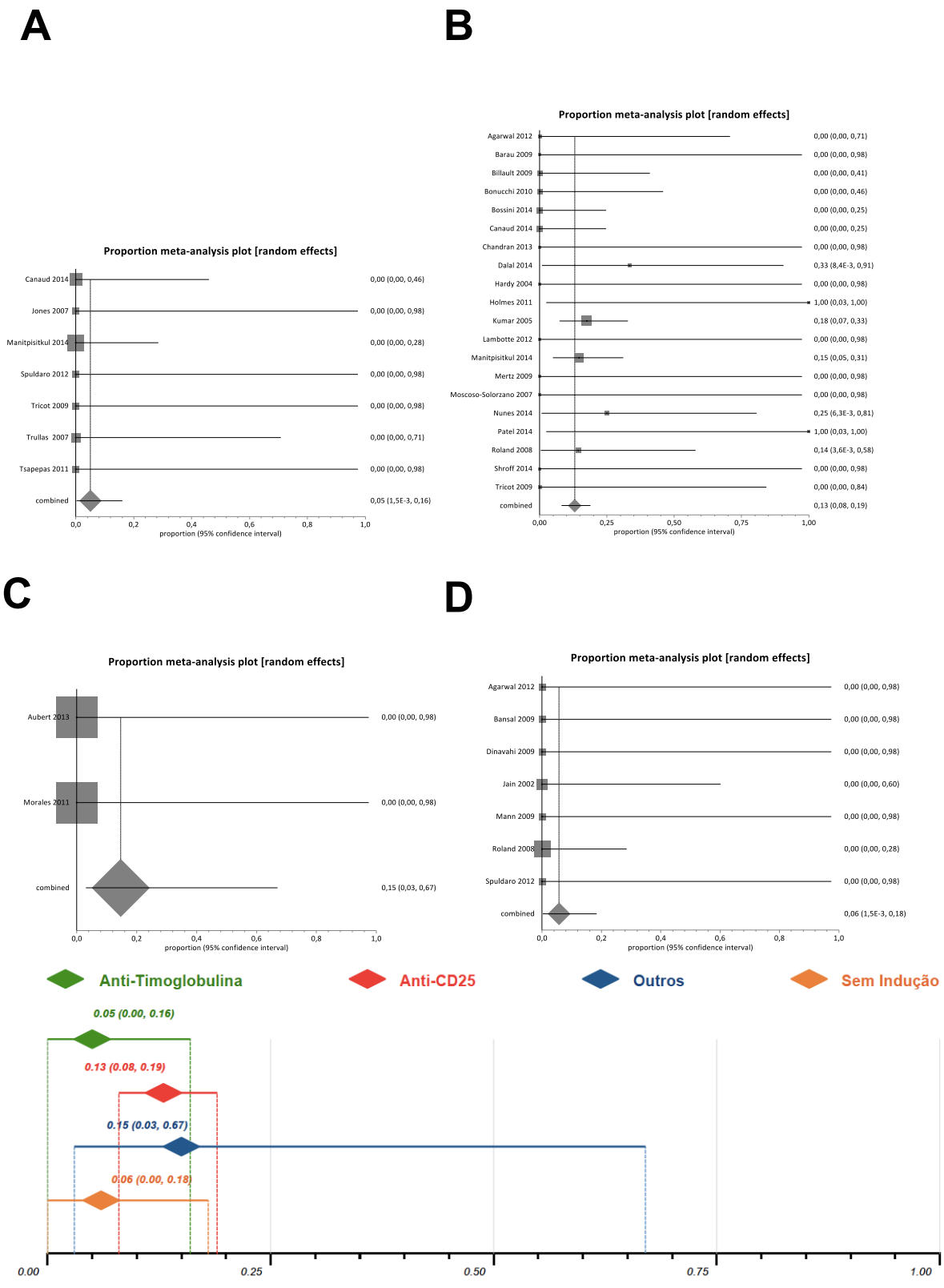


**Figura S4 – Indução da imunossupressão - Perda do enxerto em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; C, Outros; D, Sem indução)**

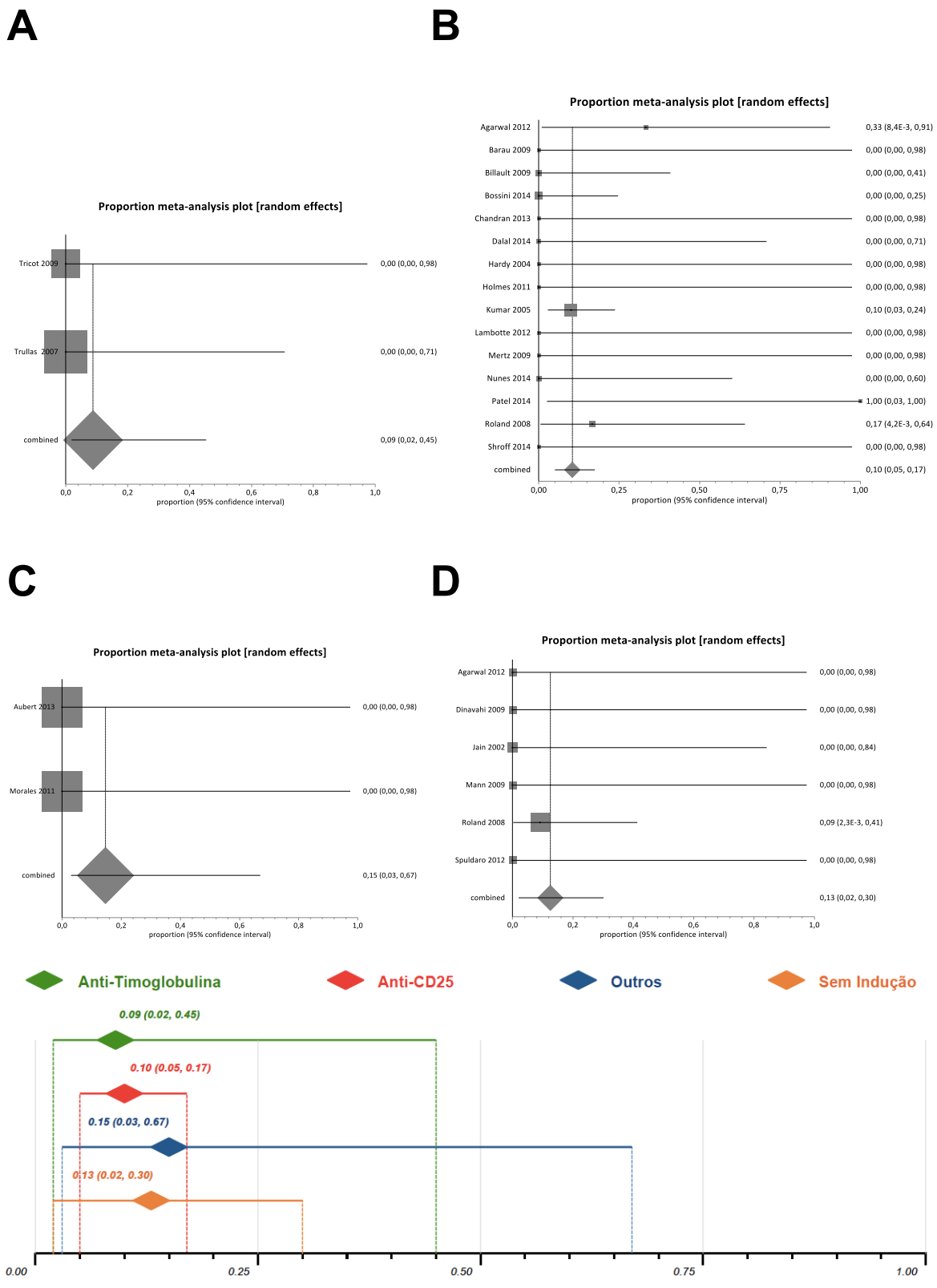


**Figura S5 – Indução da imunossupressão - Perda do enxerto ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**

**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; C, Outros; D, Sem indução)**

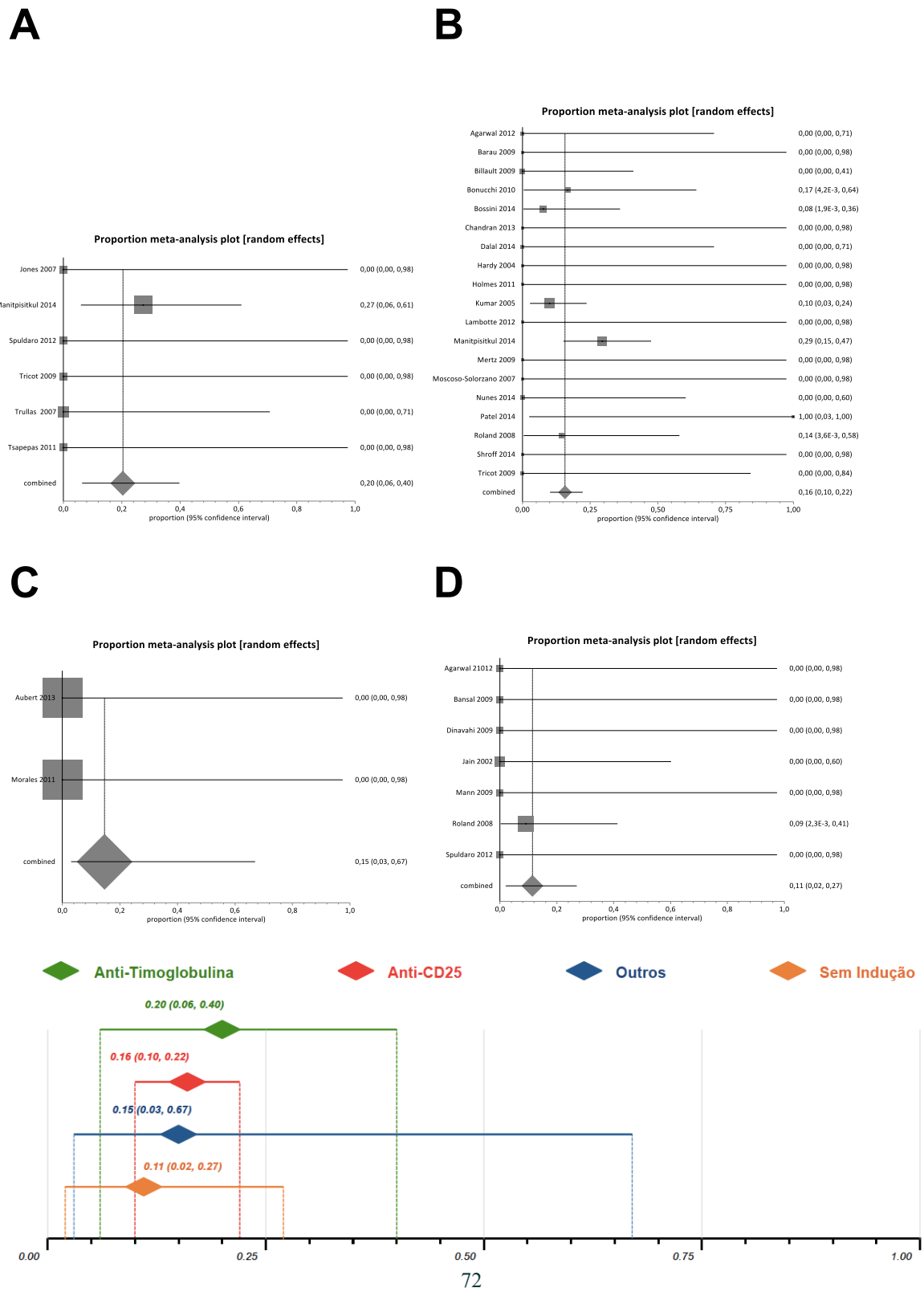


**Figura S6 – Indução da imunossupressão - Ocorrência de rejeição aguda em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; C, Outros; D, Sem indução)**

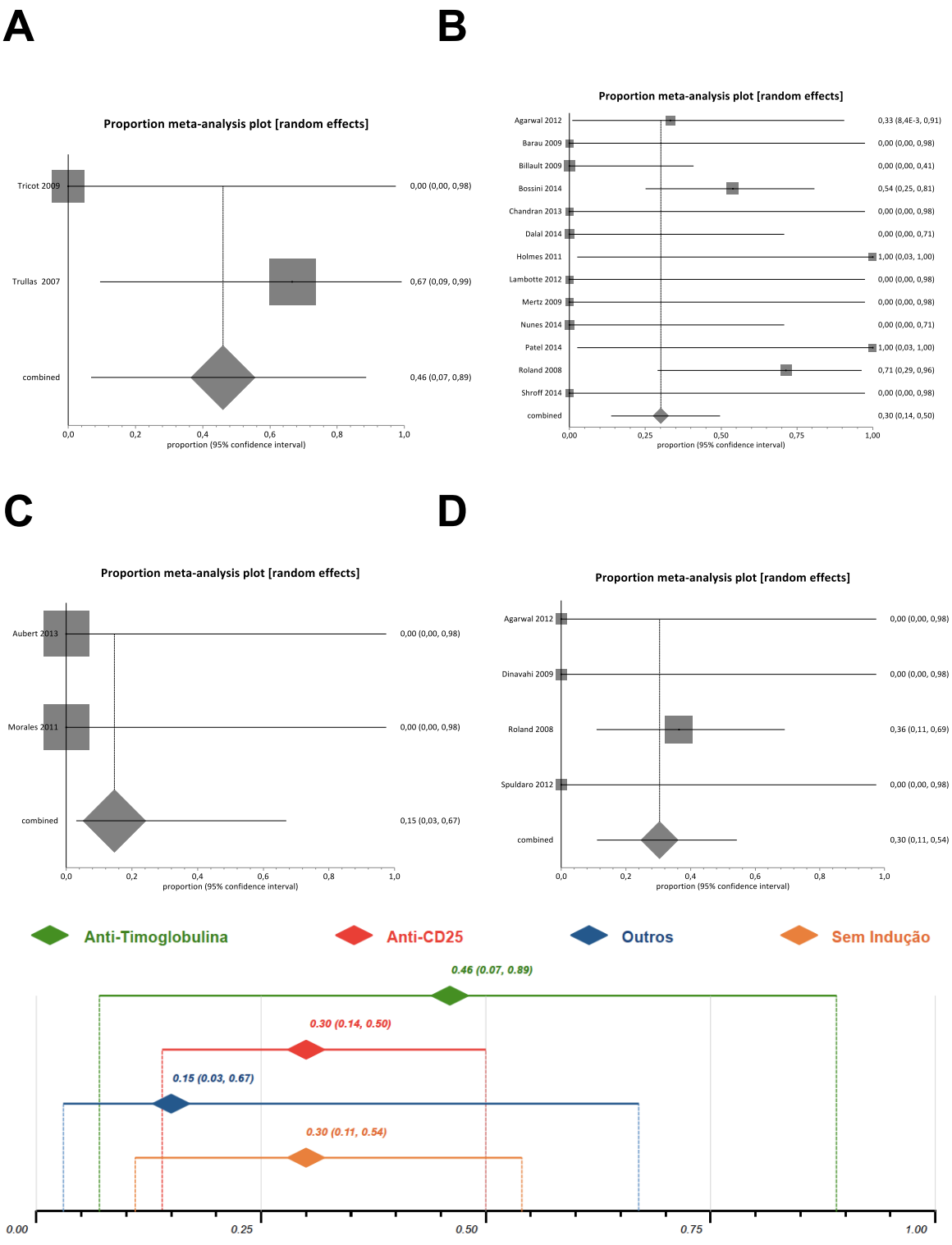


**Figura S7 – Indução da imunossupressão - Ocorrência de rejeição aguda ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**

**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; C, Outros; D, Sem indução)**

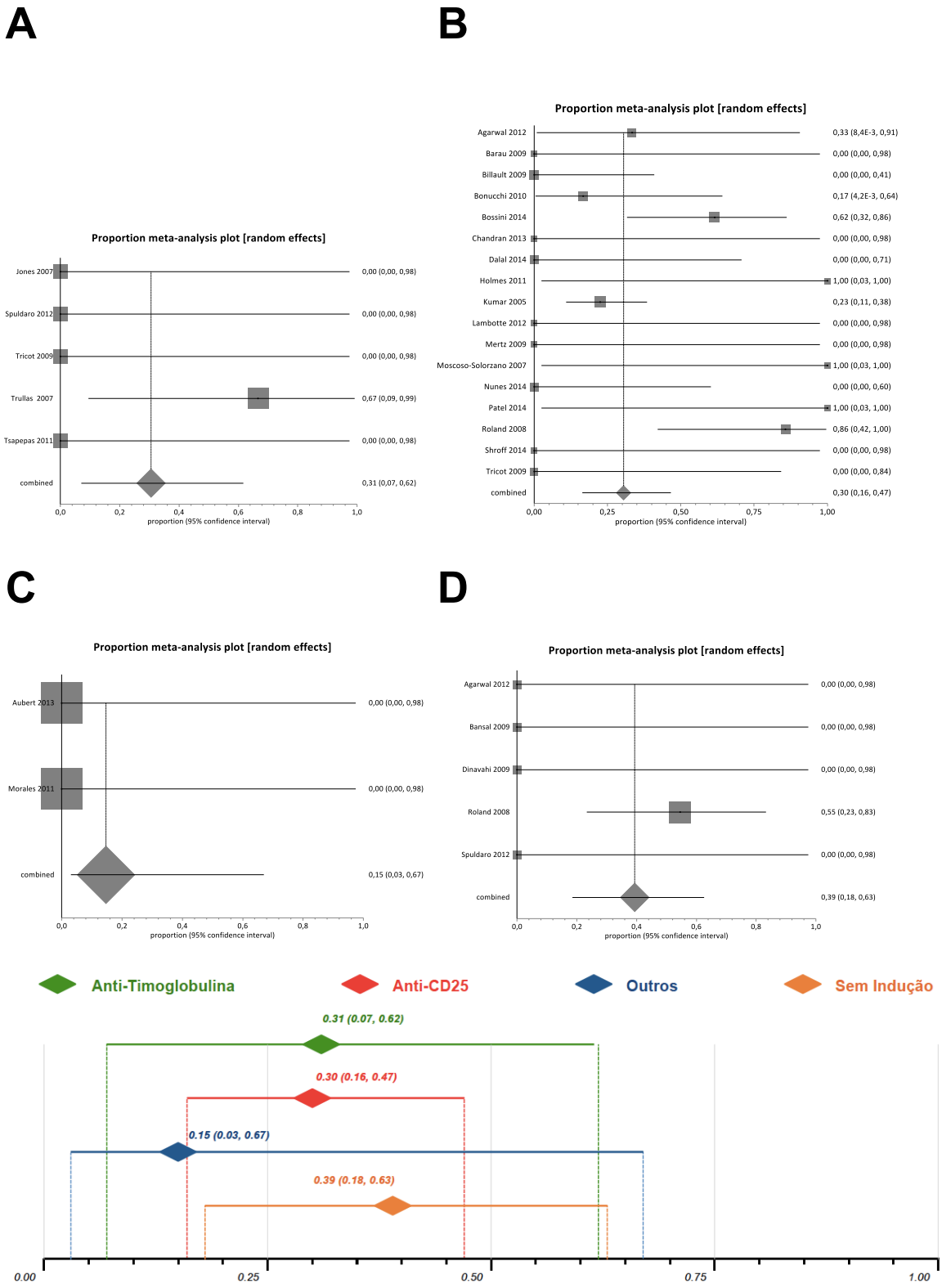
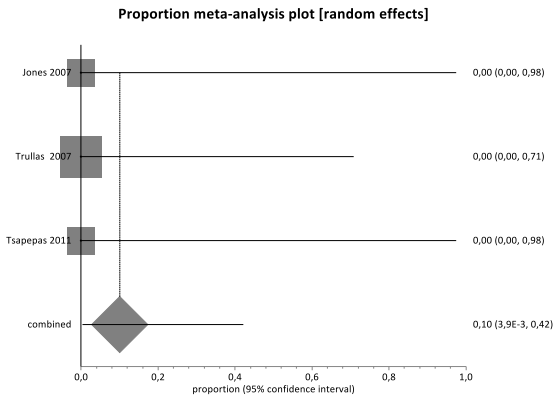
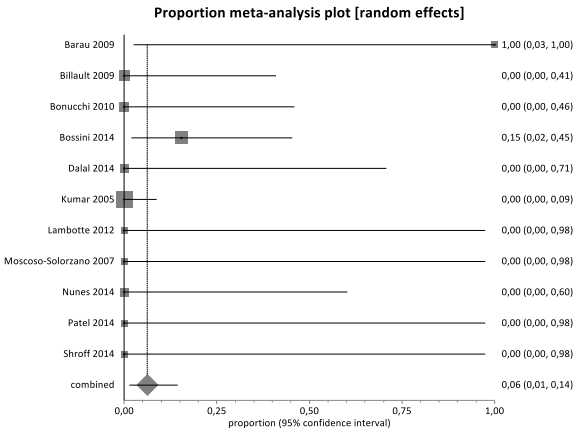


**Figura S8 – Indução da imunossupressão - Ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; D, Sem indução)**

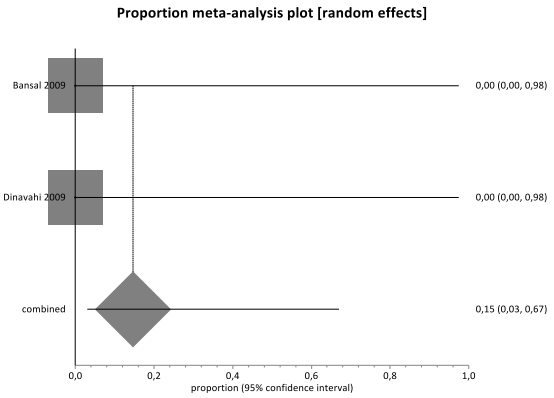
**A**




**B**




**D**



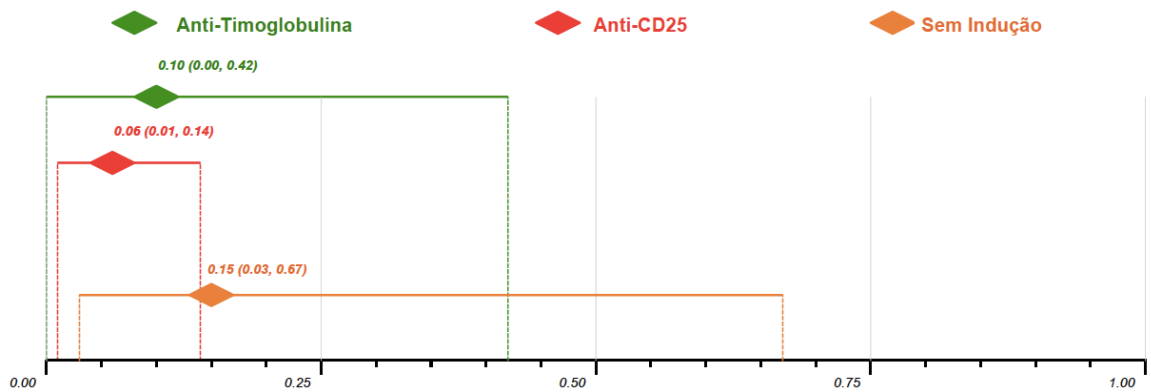



**Figura S9 – Indução da imunossupressão - Indivíduos com carga viral plasmática do HIV indetectável ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; D, Sem indução)**

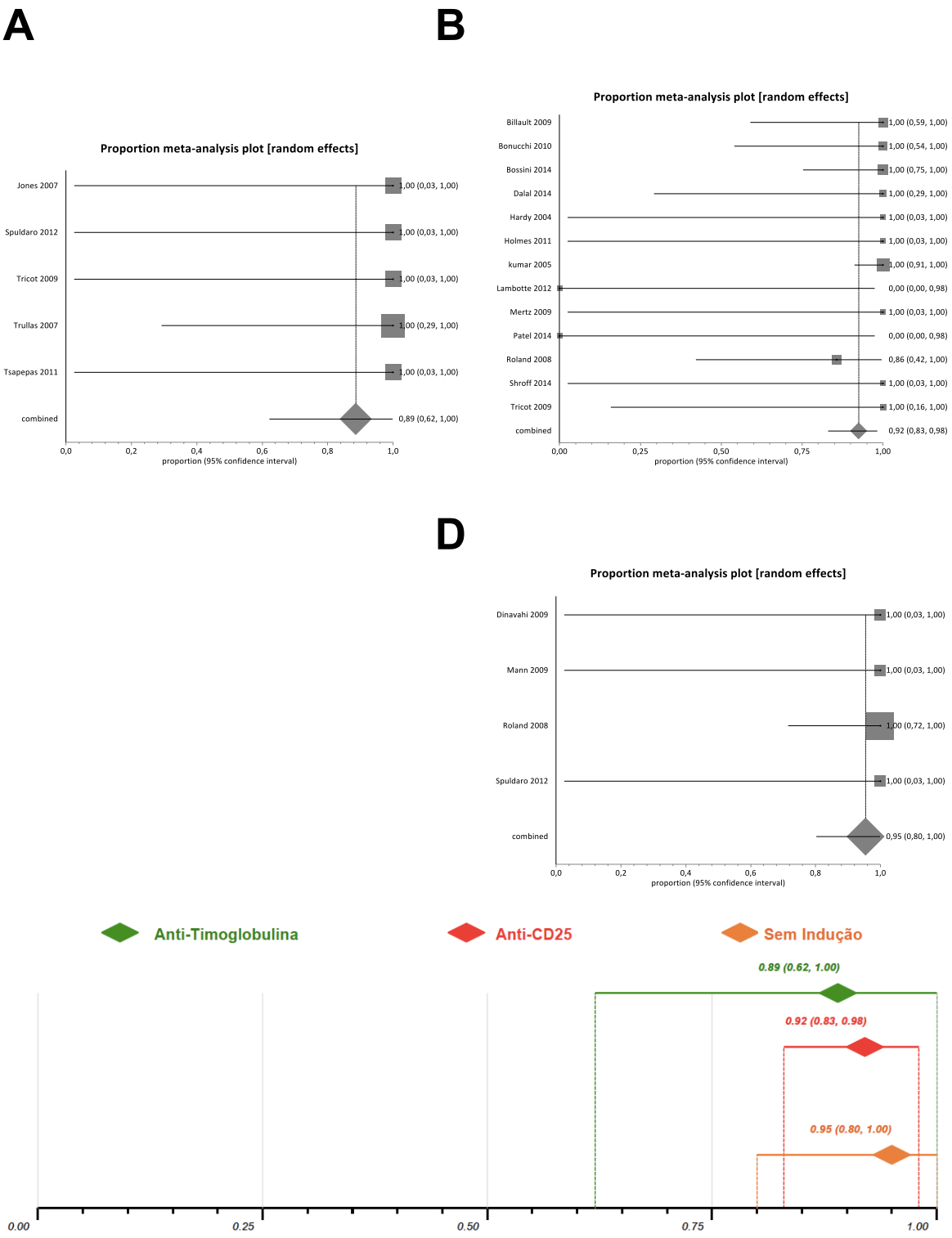


**Figura S10 – Indução da imunossupressão - Indivíduos com ocorrência de falha terapêutica virológica durante o seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; D, Sem indução)**

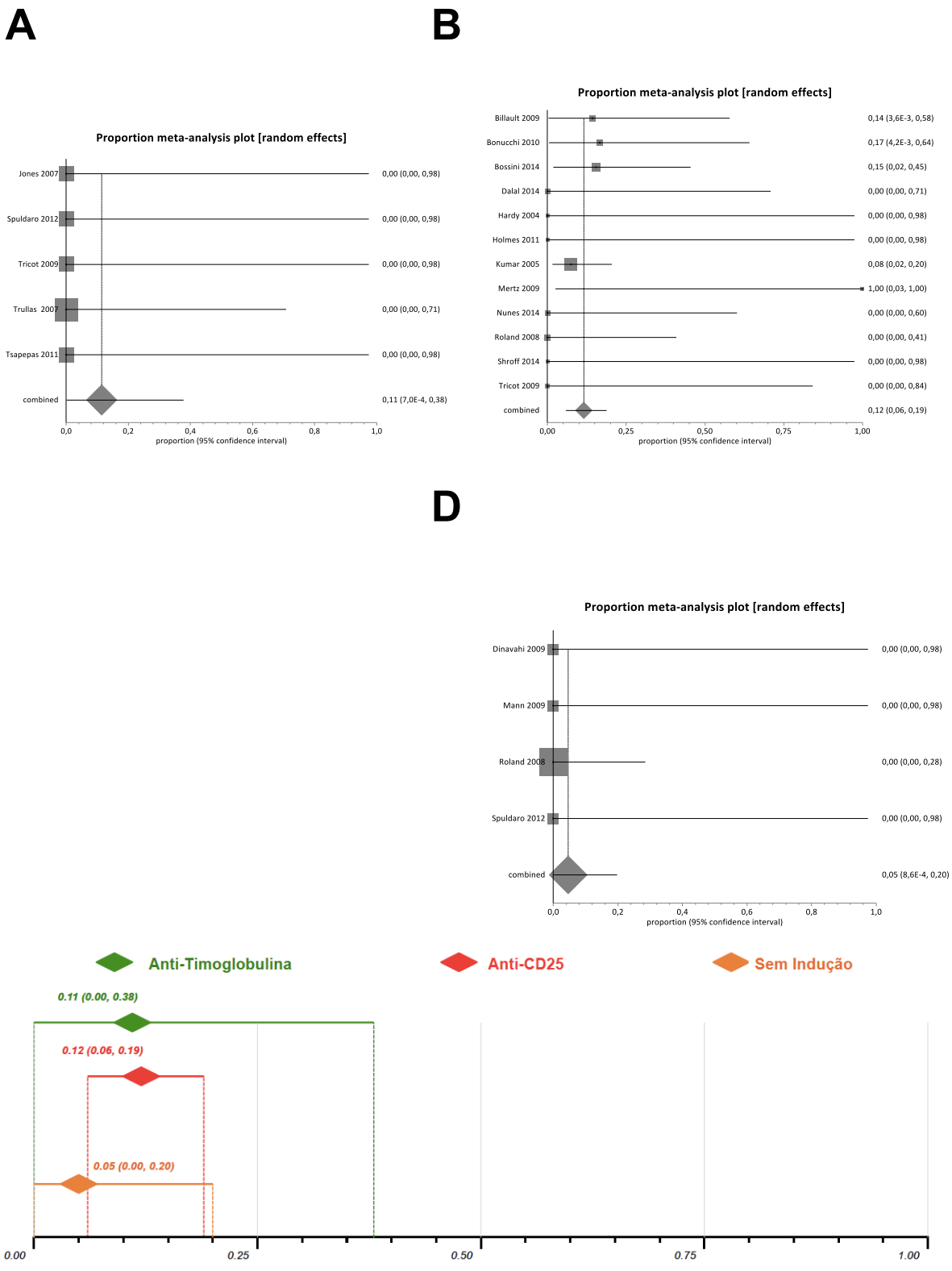


**Figura S11 – Indução da imunossupressão – Ocorrência de função tardia do enxerto: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; D, Sem indução)**

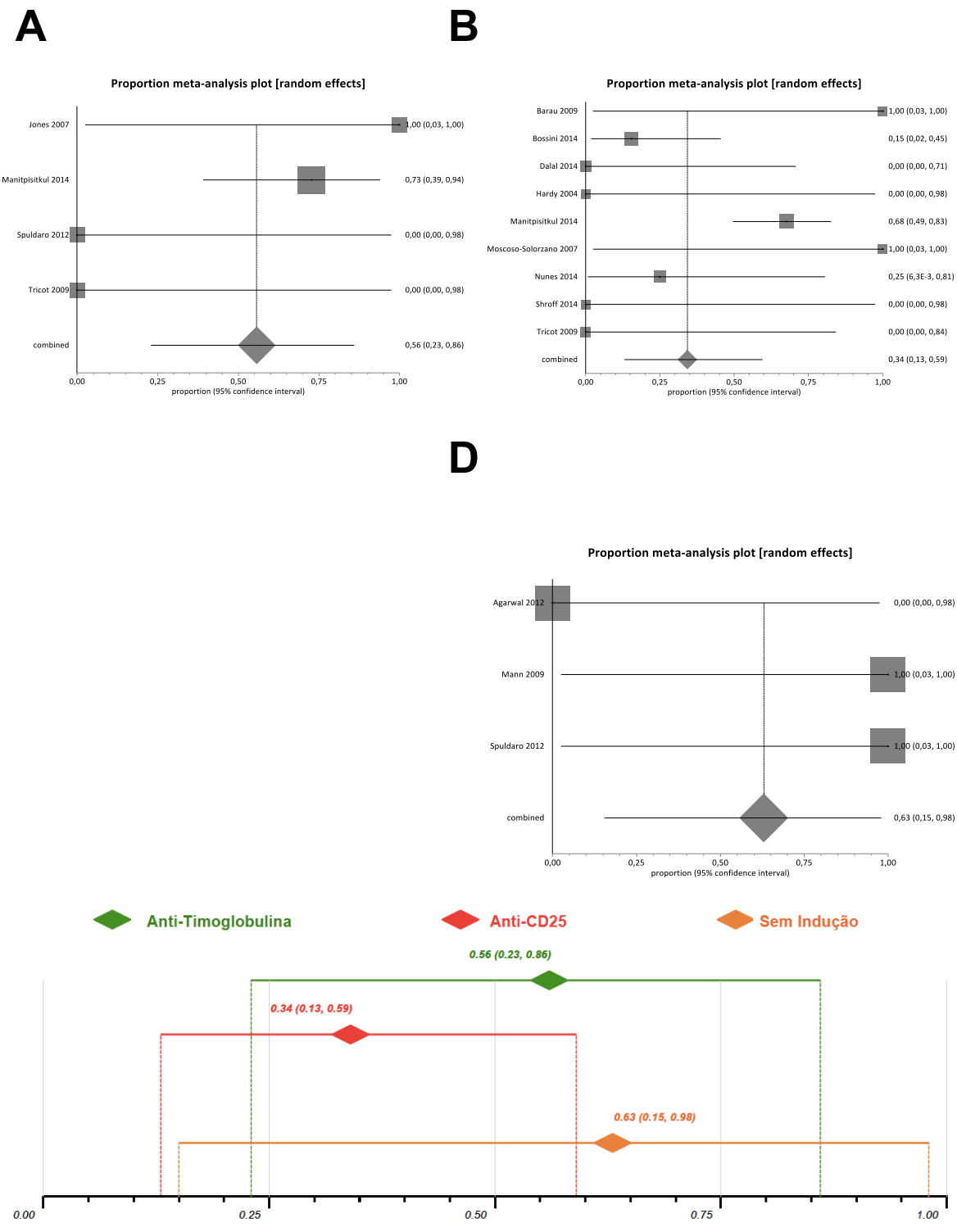
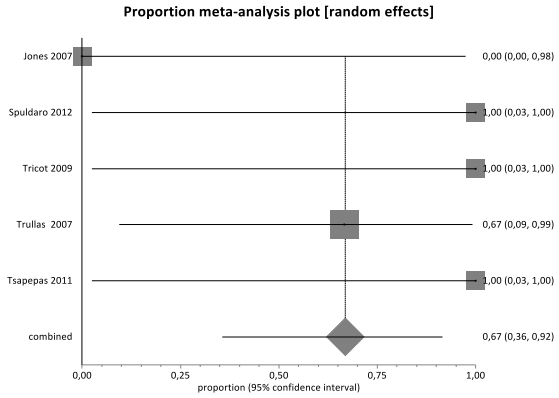


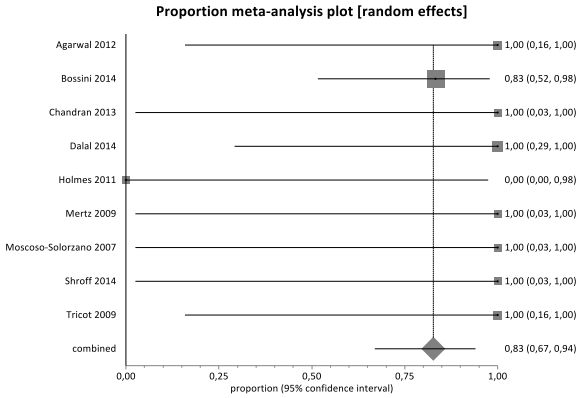
**Figura S12 – Indução da imunossupressão - Creatinina sérica < 2 mg/dL ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**

**(A, Anti-timoglobulina; B, Anti-CD25; D, Sem indução)**

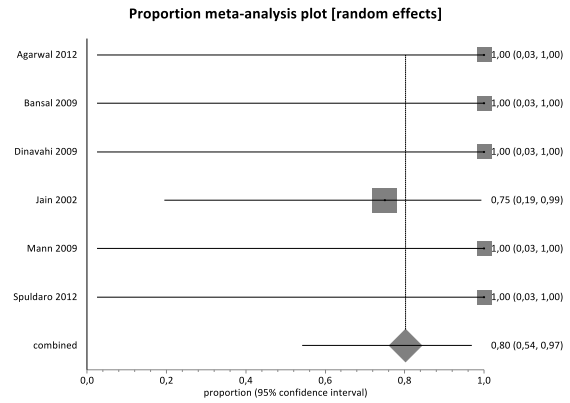
**A**




**B**




**D**



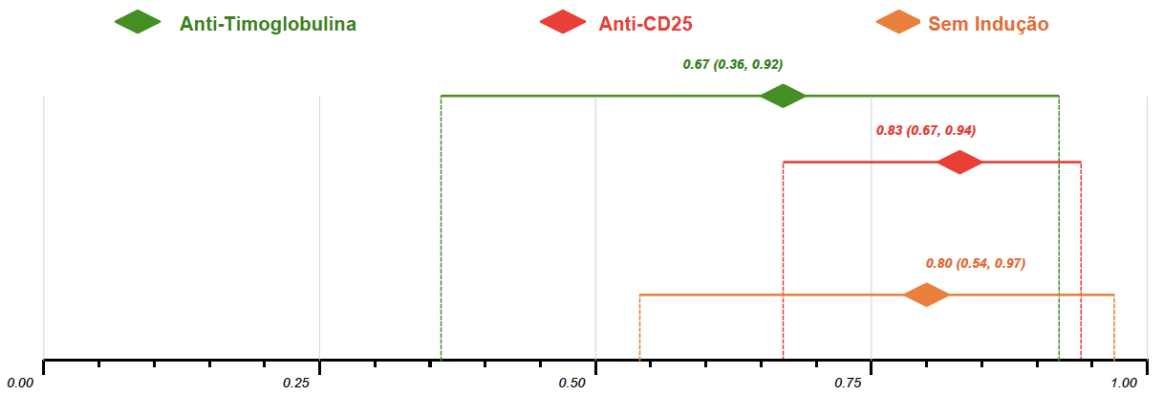



**Tabela S1: Caracterização dos tipos de rejeição aguda de acordo com os grupos do estudo.**

| | ATG | Anti-CD25 | Outros | Sem indução |
|---|---|---|---|---|
| **Rejeição Aguda (n)** | 2 | 28 | 0 | 6 |
| **Rejeição Aguda Celular n (%)** | - | 5 (18) | - | 0 (0) |
| **Rejeição Mediada por Anticorpos n (%)** | - | 3 (11) | - | 0 (0) |
| **Rejeição Aguda Mista n (%)** | - | 2 (7) | - | 0 (0) |
| **Não relatado n (%)** | 2 (100) | 18 (64) | - | 6 (100) |

**n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; ATG = anticorpo anti-timócito; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; Outros = qualquer outro esquema de indução da imunossupressão.**

**Tabela S2: Média de dosagem de creatinina sérica e contagem de linfócitos T CD4 ao final do seguimento.**

| | ATG | Anti-CD25 | Outros | Sem indução |
|---|---|---|---|---|
| **Média de dosagem de creatinina sérica (mg/dL)** | 1,6 | 1,5 | - | 1,2 |
| **Média de contagem de linfócitos T CD4 (cél/mm$^3$)** | 591 | 275 | 368 | - |

**ATG = anticorpo anti-timócito; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; Outros = qualquer outro esquema de indução da imunossupressão.**

**Figuras S13 a S24: Metanálises proporcionais de série de casos realizadas de acordo com os diferentes desfechos e esquemas de manutenção.**

**Figura S13 – Manutenção da imunossupressão - Mortalidade em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

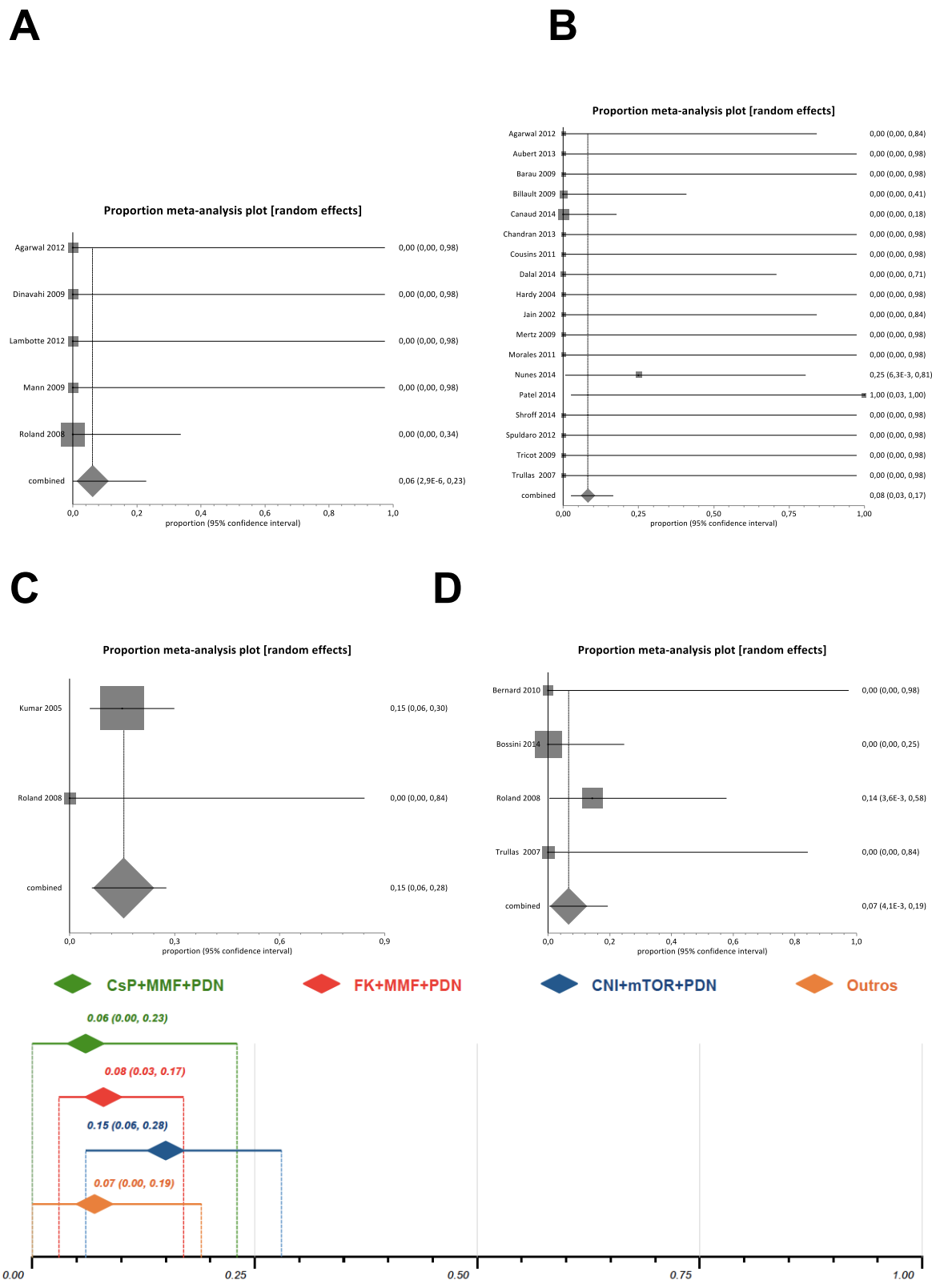


**Figura S14 – Manutenção da imunossupressão - Mortalidade ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

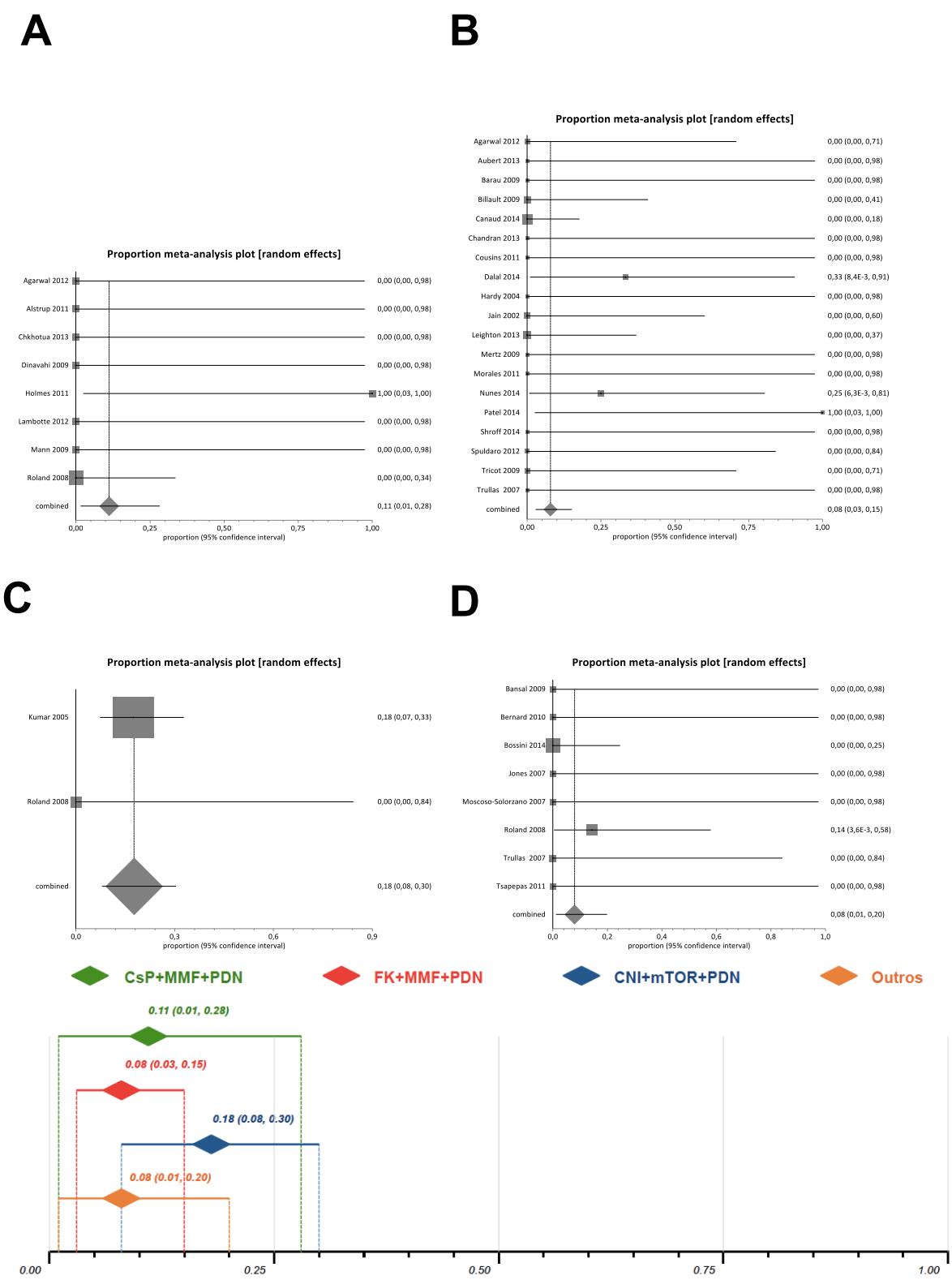


**Figura S15 – Manutenção da imunossupressão - Perda do enxerto em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

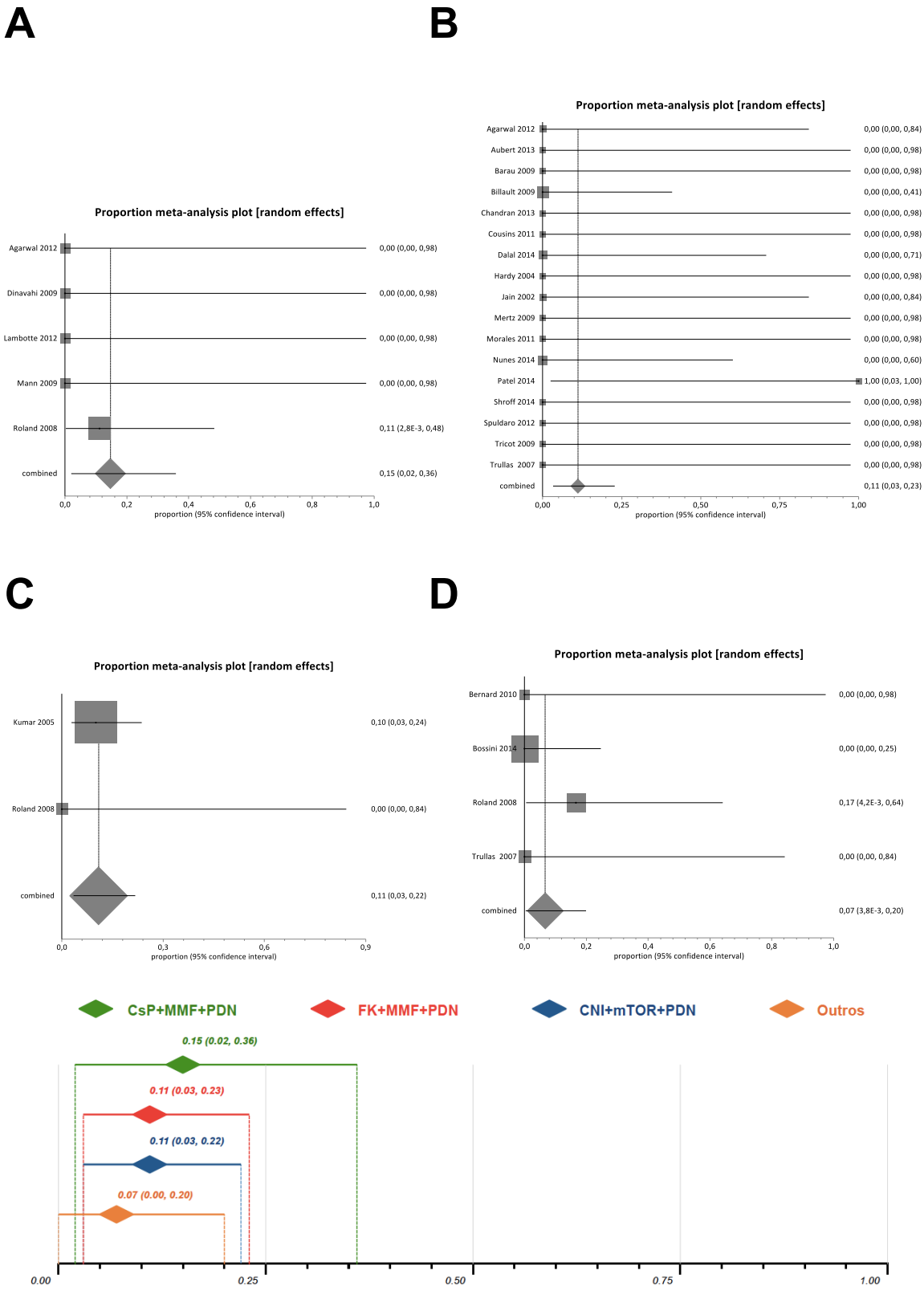


**Figura S16 – Manutenção da imunossupressão - Perda do enxerto ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**

**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

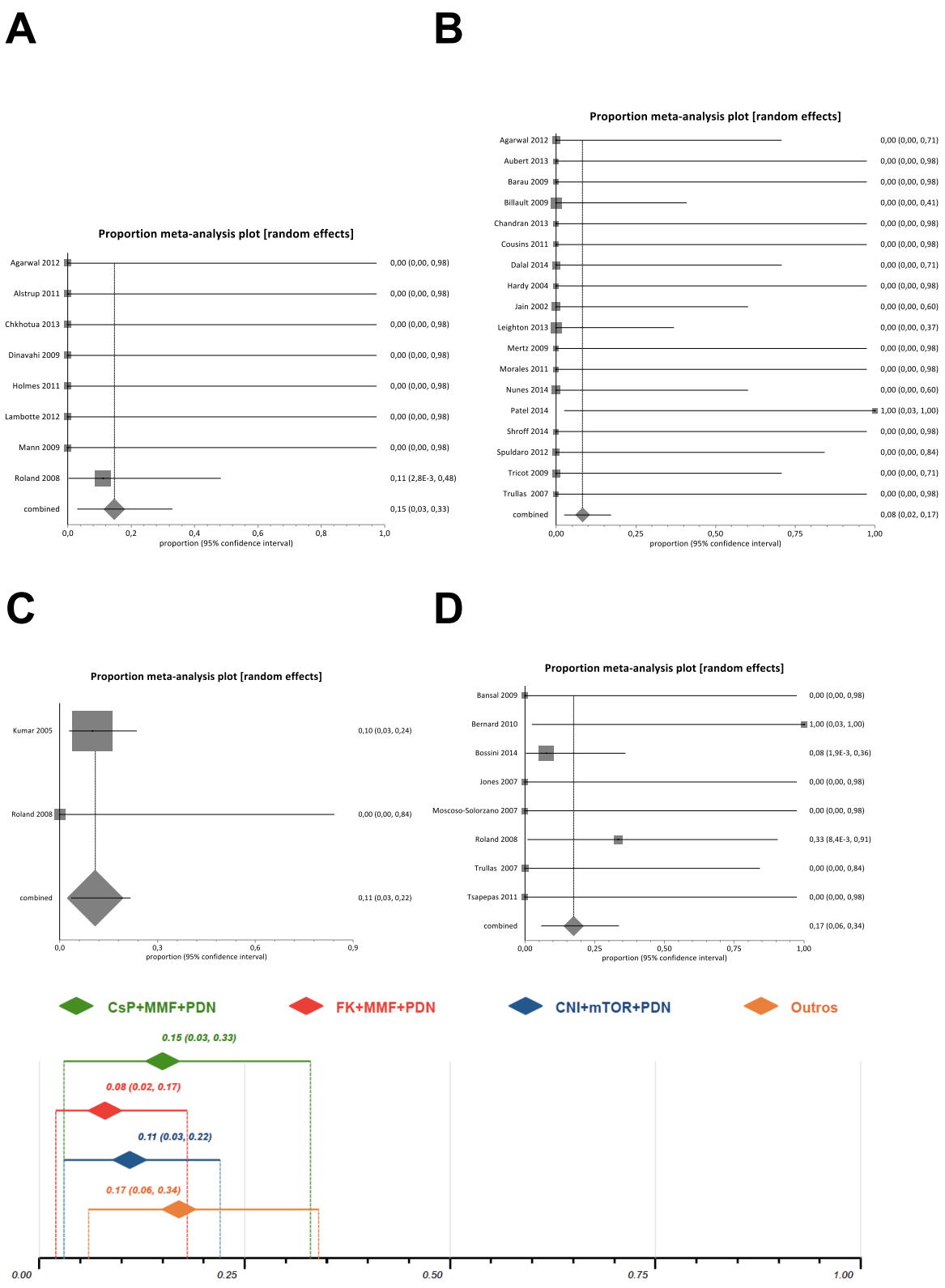


**Figura S17 – Manutenção da imunossupressão - Ocorrência de rejeição aguda em 1 ano: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**

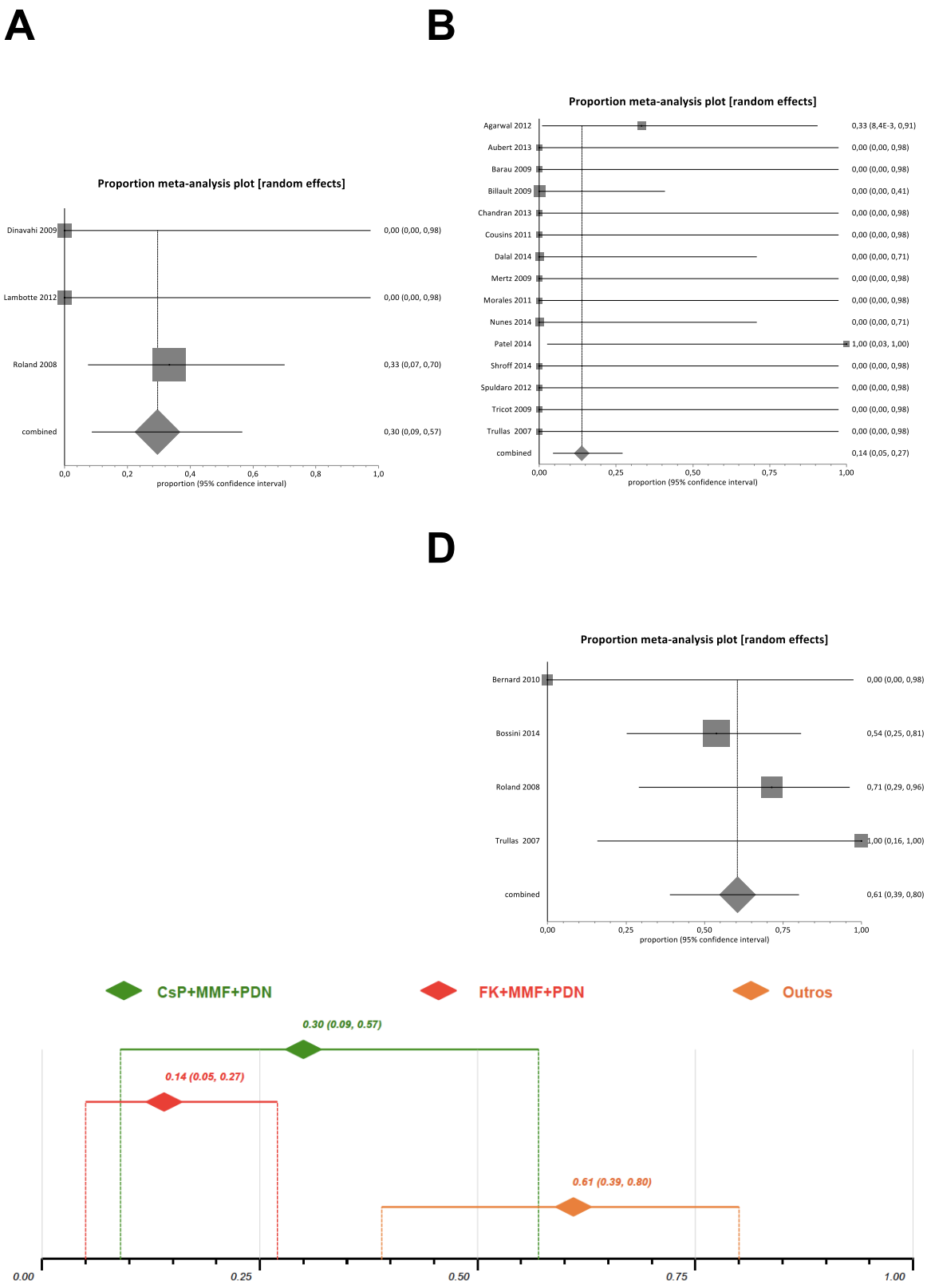


**Figura S18 – Manutenção da imunossupressão - Ocorrência de rejeição aguda ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**

**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

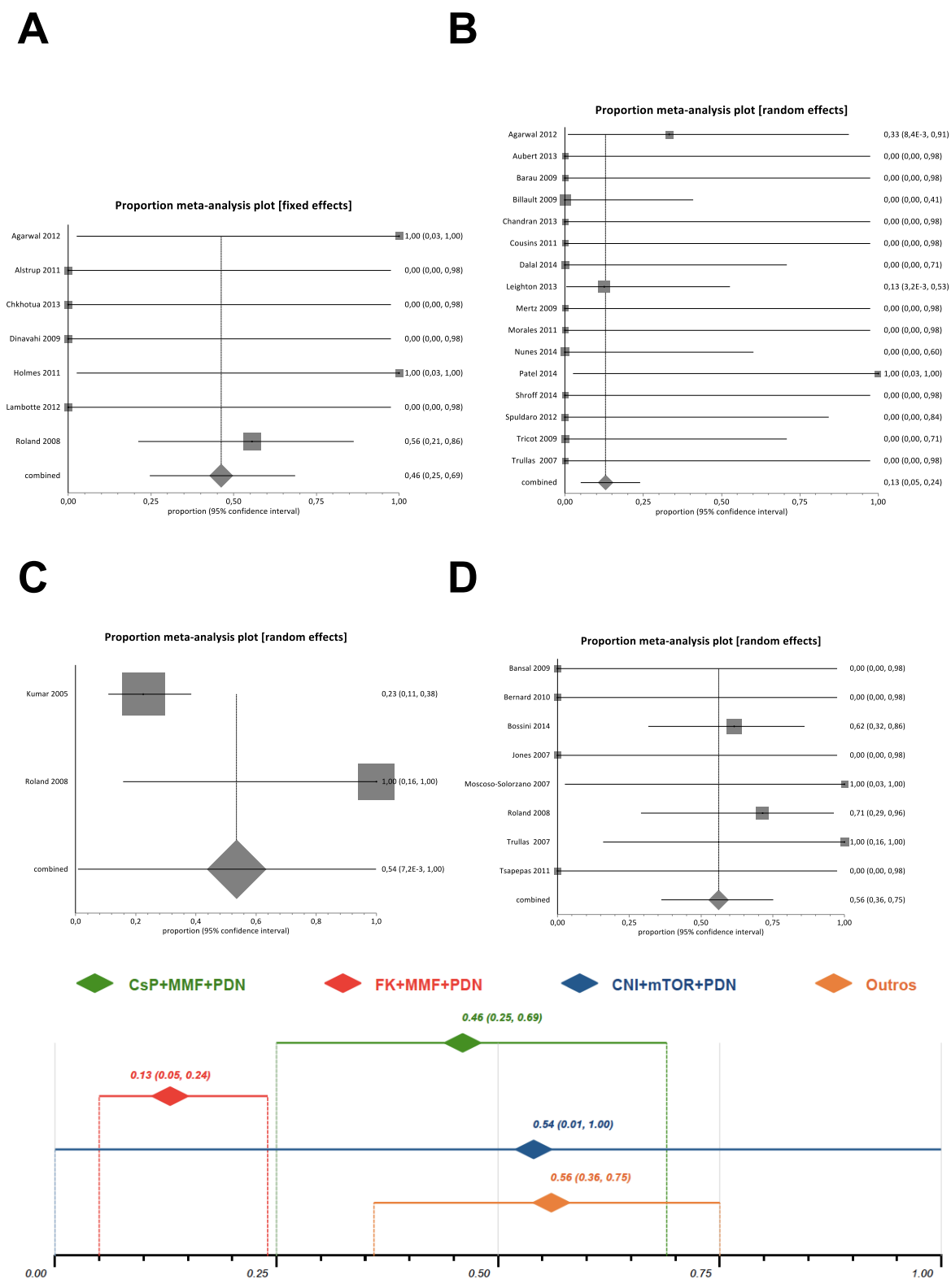


**Figura S19 – Manutenção da imunossupressão - Ocorrência de infecções oportunistas definidoras de aids ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**

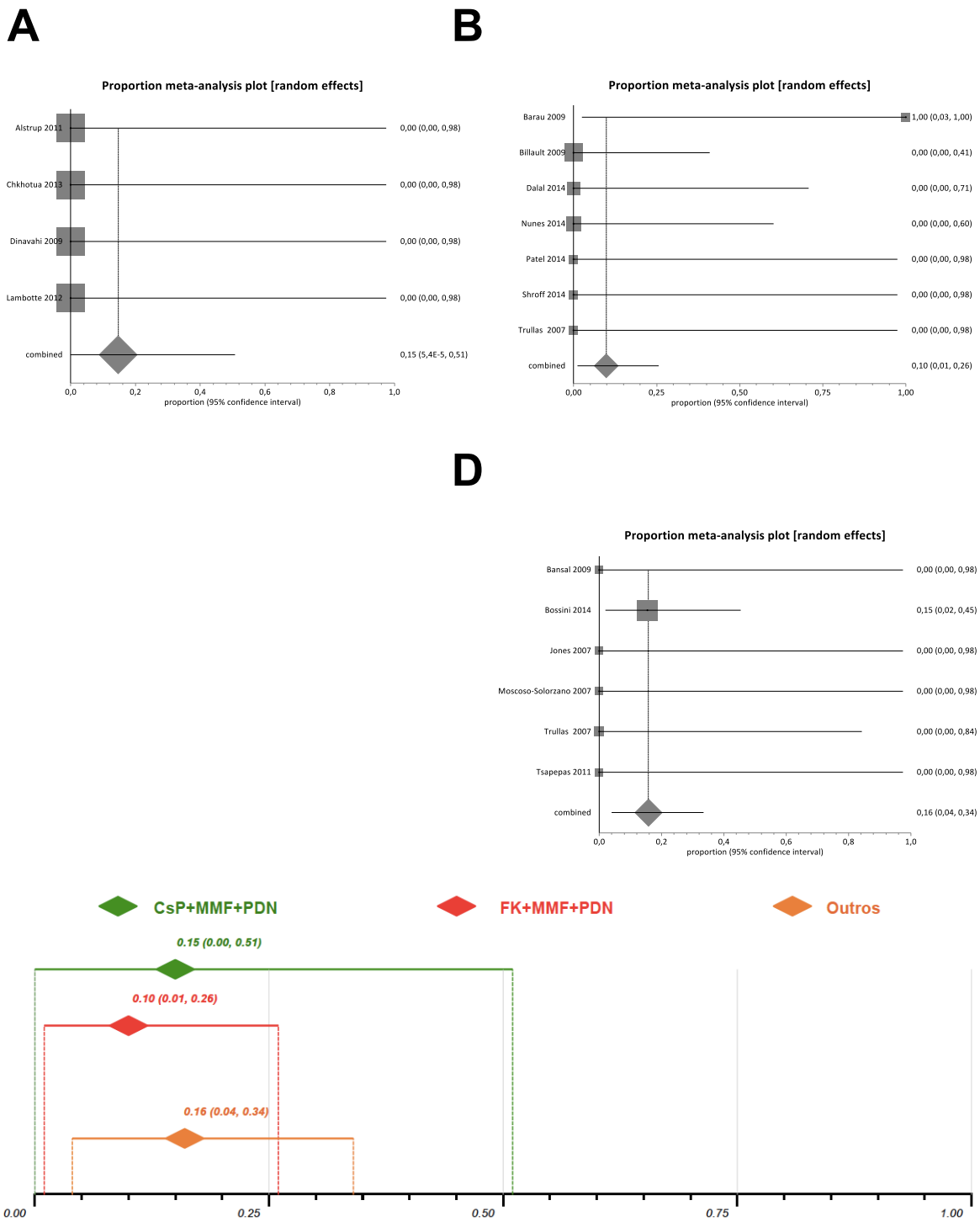


**Figura S20 – Manutenção da imunossupressão - Indivíduos com carga viral plasmática do HIV indetectável ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

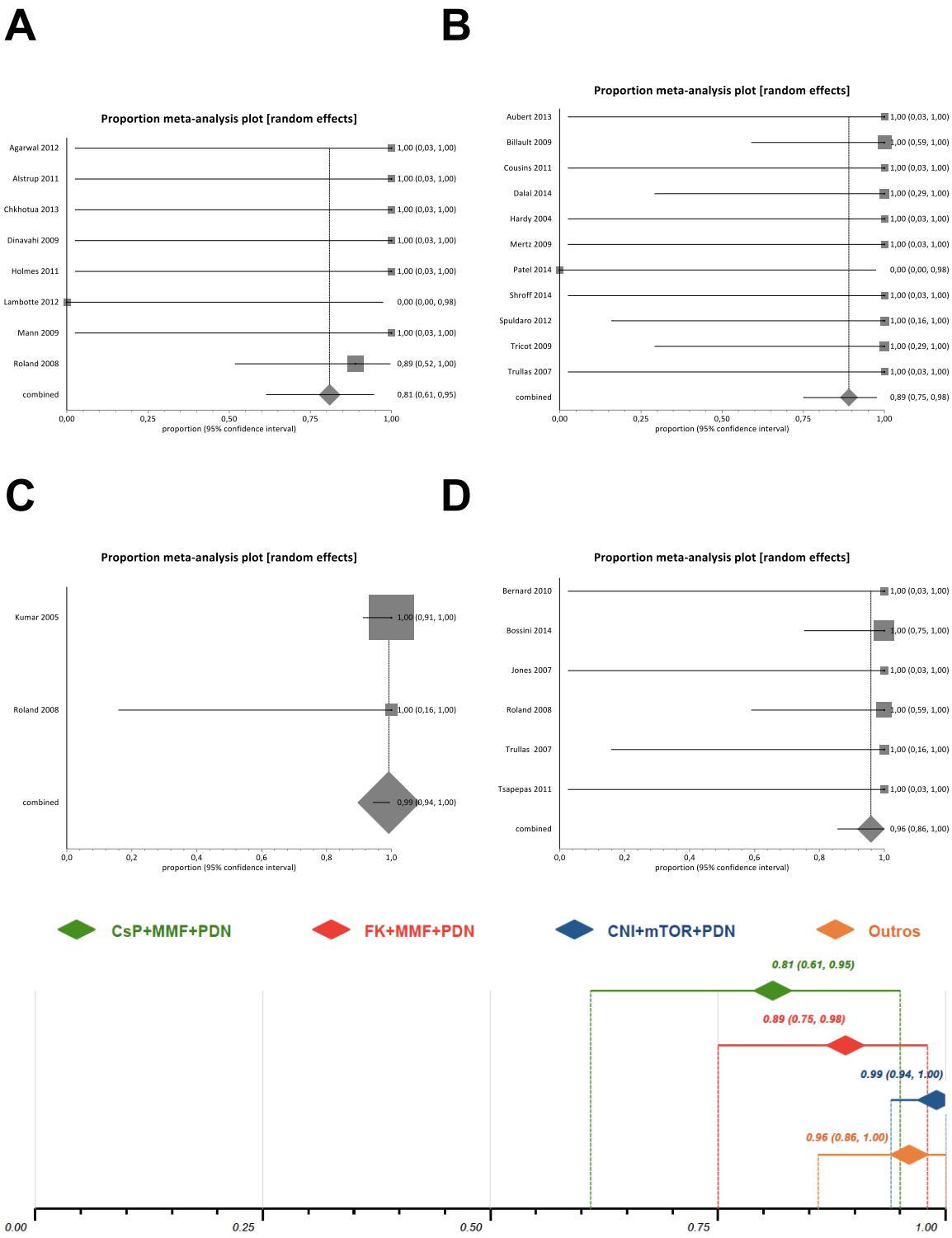


**Figura S21 – Manutenção da imunossupressão - Indivíduos com ocorrência de falha terapêutica virológica durante o seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; C, CNI+mTOR+PDN; D, Outros)**

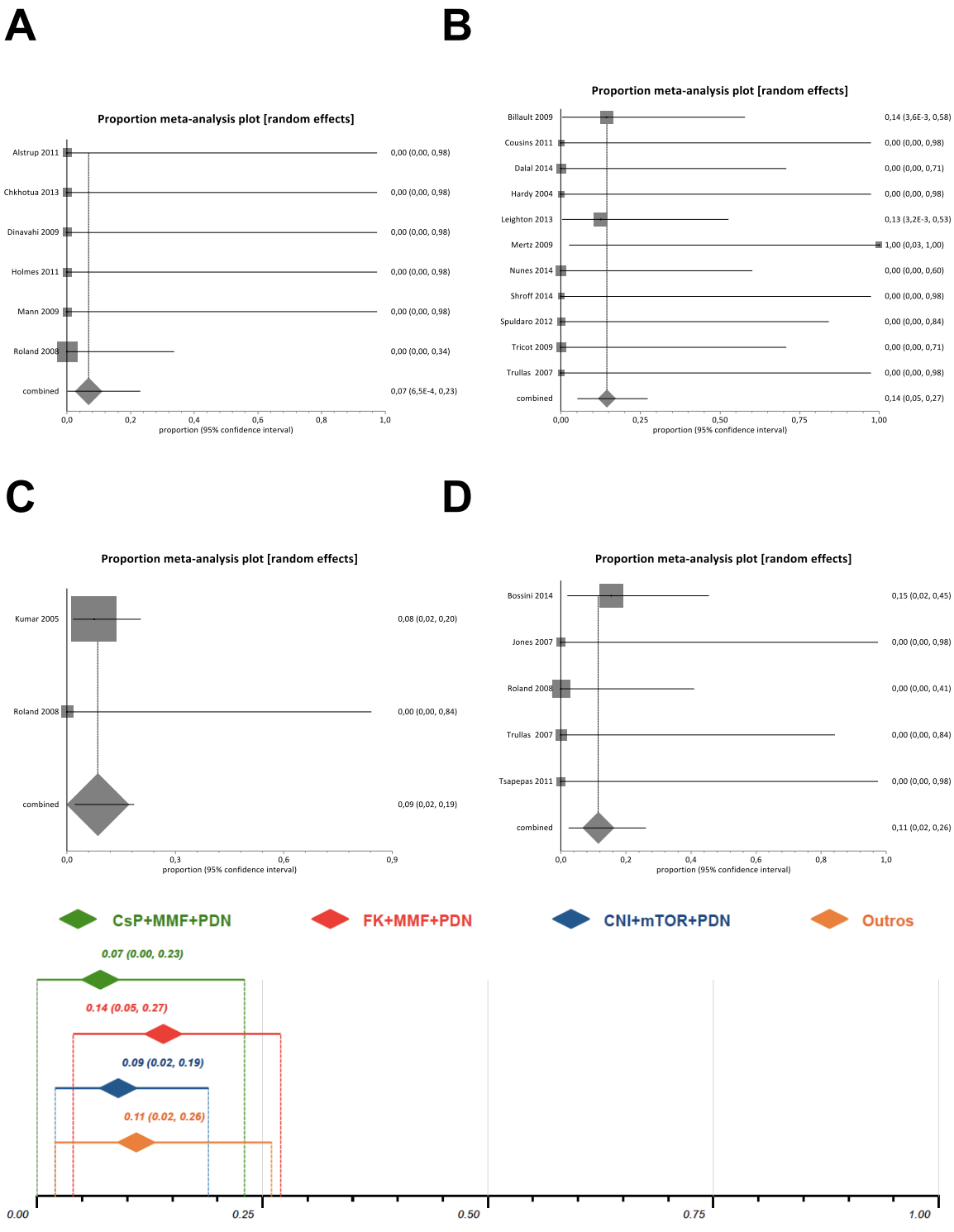
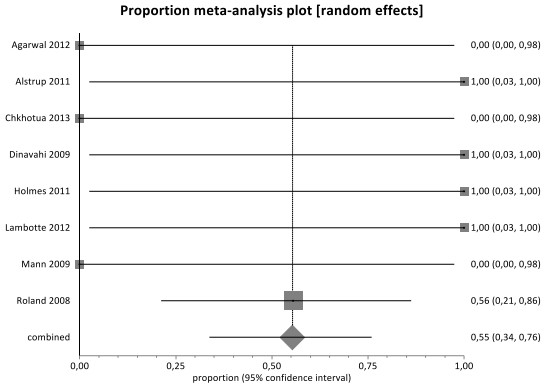
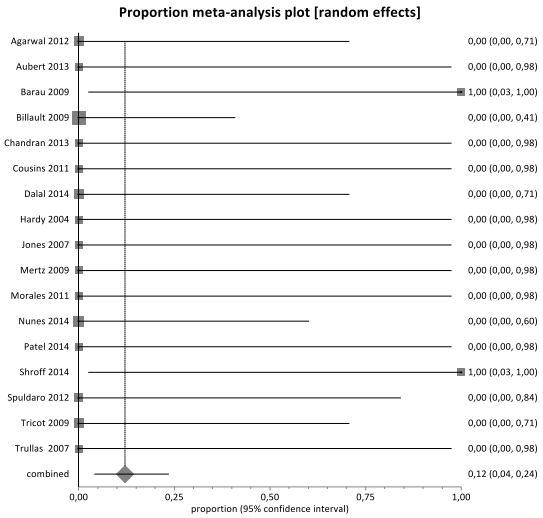


**Figura S22 – Manutenção da imunossupressão - Necessidade de descontinuação do esquema de manutenção por qualquer causa: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**

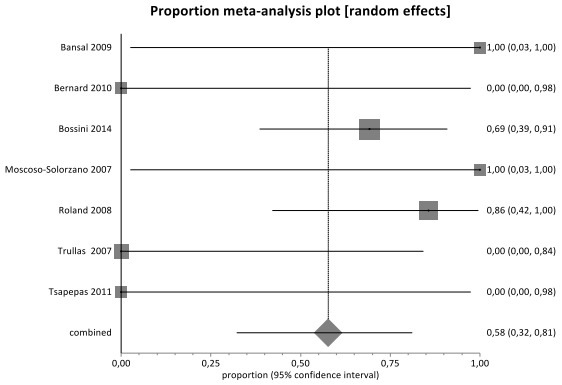
**A**




**B**




**D**



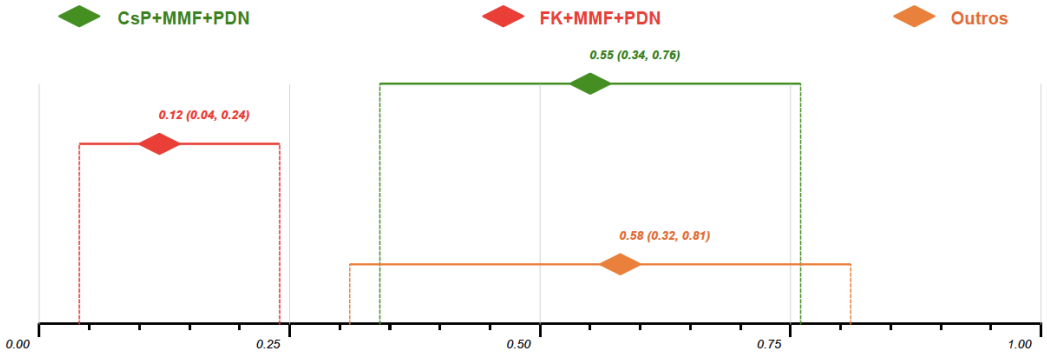



**Figura S23 – Manutenção da imunossupressão – Ocorrência de função tardia do enxerto: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**

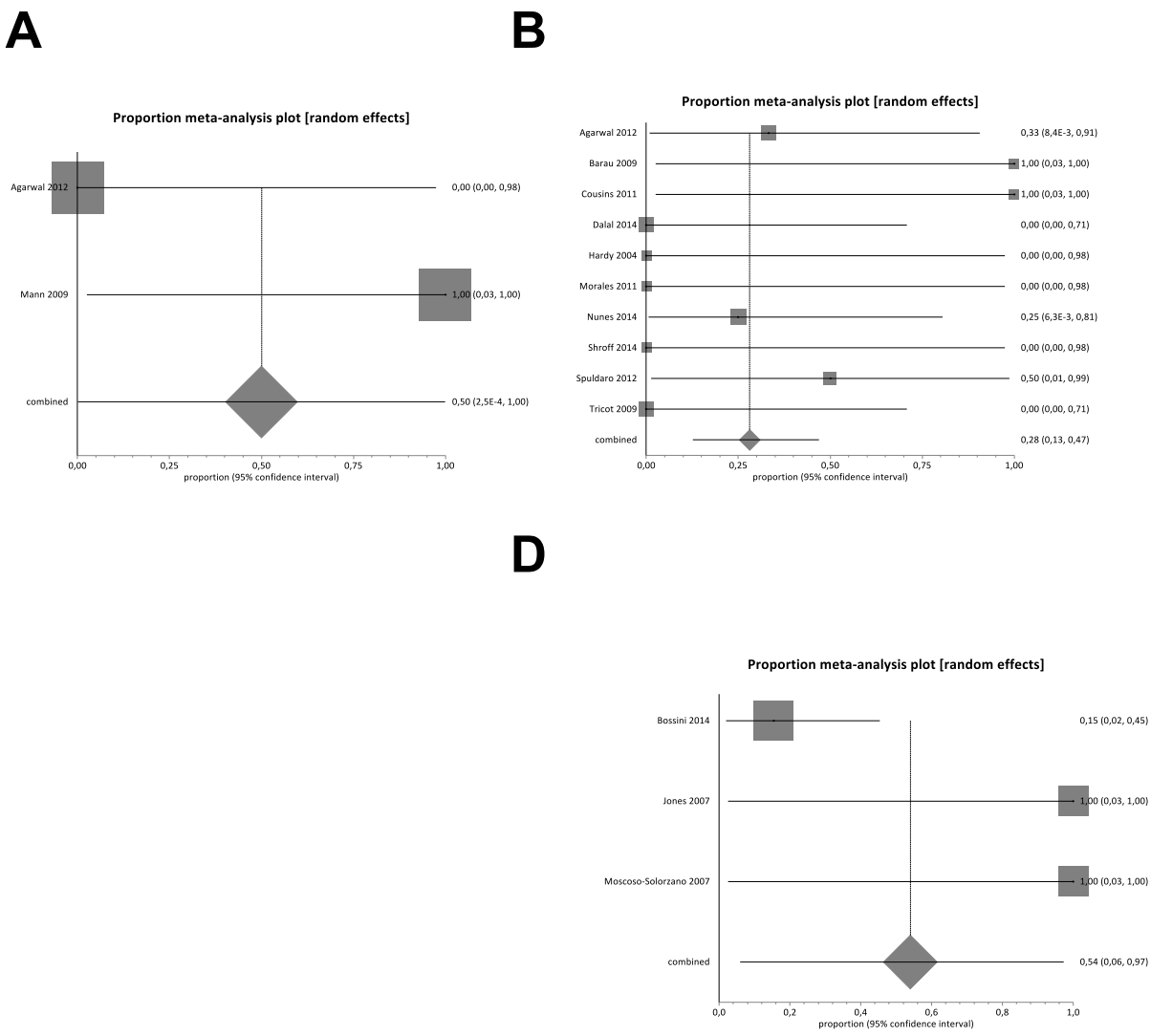


**Figura S24 – Manutenção da imunossupressão - Creatinina sérica < 2 mg/dl ao final do seguimento: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico).**
**(A, CsP+MMF+PDN; B, FK+MMF+PDN; D, Outros)**

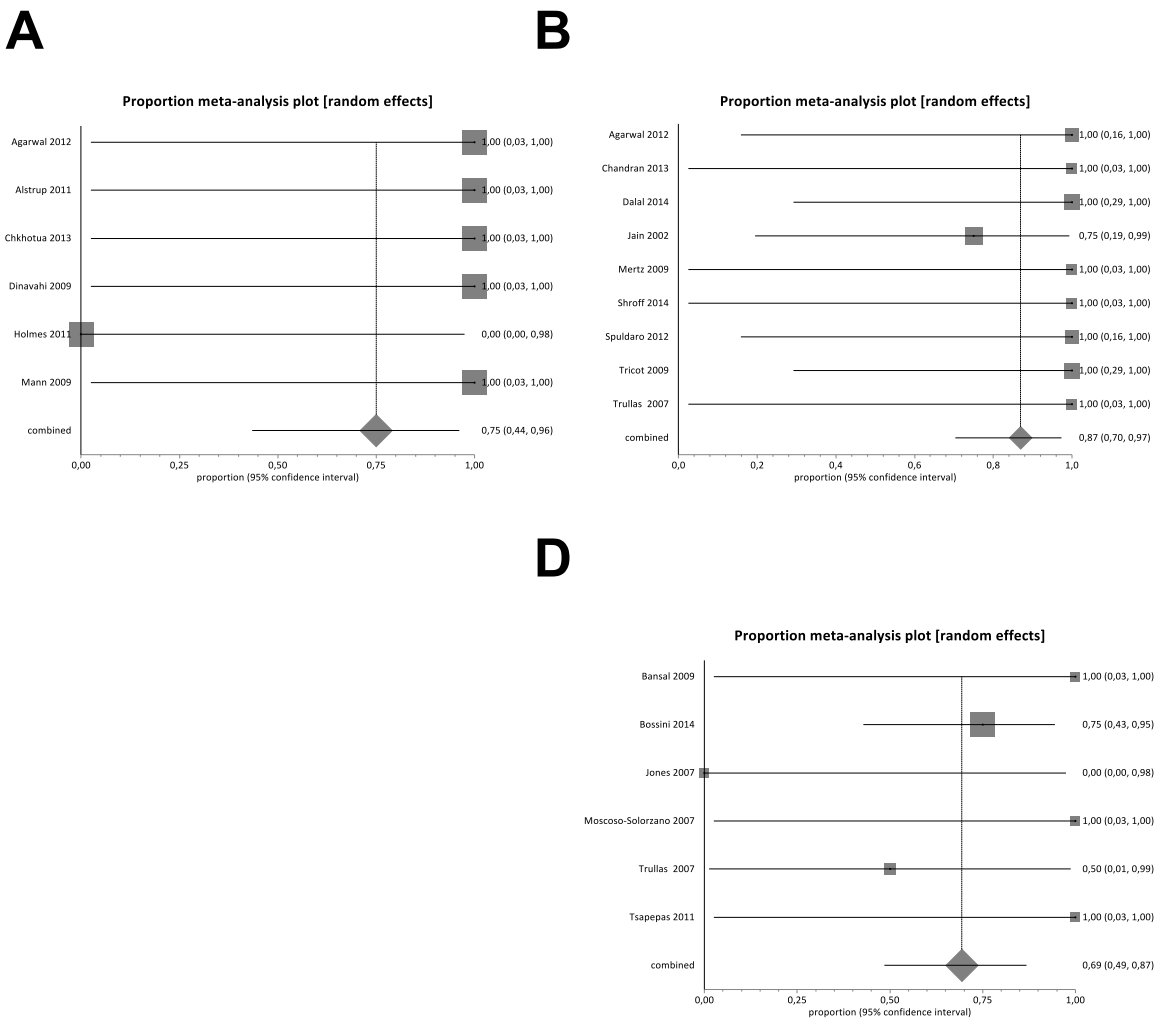


**Tabela S3: Caracterização dos tipos de rejeição aguda de acordo com os grupos do estudo.**

| | CsP+MMF+PDN | FK+MMF+PDN | CNI+mTOR+PDN | Outros |
|---|---|---|---|---|
| **Rejeição Aguda (n)** | 7 | 3 | 11 | 16 |
| **Rejeição Aguda Celular n (%)** | 1 (14) | - | - | 4 (25) |
| **Rejeição Mediada por Anticorpos n (%)** | - | 2 (67) | - | 3 (19) |
| **Rejeição Aguda Mista n (%)** | - | - | - | 2 (12) |
| **Não relatado n (%)** | 6 (86) | 1 (33) | 11 (100) | 7 (44) |

**n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; CsP = ciclosporina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; FK = tacrolimo; CNI = inibidor de calcineurina; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; Outros = qualquer outro esquema de manutenção da imunossupressão; NR = não relatado.**

# CONCLUSÃO FINAL – ARTIGOS CIENTÍFICOS 1 E 2

O relato de caso sugere que a combinação entre AZT, MPS and SMZ-TMP deva ser evitada, sempre que possível, devido à possibilidade de mielotoxicidade importante.

A metanálise proporcional de série de casos sugere que o esquema constituído por FK+MMF+PDN deva ser o esquema a ser utilizado para a manutenção da imunossupressão nas PVHA submetidas ao TxR, pelo menos com relação aos desfechos de ocorrência de rejeição aguda e a necessidade de descontinuação do esquema inicial da manutenção da imunossupressão. Estes dados são inéditos na literatura.

Deverá ser realizada atualização da pesquisa bibliográfica com o intuito de ampliação da casuística e, provavelmente, aumentar o poder estatístico do estudo.

# ANEXO

## Anexo 1 – Dispensa de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

unesp
**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 coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br

Ética
Comitê de Ética em Pesquisa

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 14 de março de 2016 Of. 18/2016-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.

Caro Prof. Ricardo,

Com referência ao Projeto de Pesquisa intitulado "Terapia imunossupressora em pacientes infectados pelo HIV-1 submetidos a transplante renal. Metanálise de série de casos" que será conduzido por Sebastião Pires Ferreira Filho, orientado por Vossa Senhoria, informo que não há necessidade de obtenção de parecer ético, uma vez que o projeto em questão trata-se de "Revisão da literatura através de metanálise proporcional de série de casos".

Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP-FMB-UNESP.