

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/09/2017.



**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!

“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 significativa 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 significativa 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 significativa 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 – Antígeno 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/min e exacerbação de manifestações clínicas gastrointestinais e neurológicas, está indicada terapia substitutiva dialítica (1).

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

Figura 1- Causas de doença renal crônica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

**AINE: anti-inflamatórios não esteroides

***SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima

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

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

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

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

Lucas et al. e Santos et al. (11, 13) sugerem protocolos para o *screening* de doenças renais associadas à infecção pelo HIV. Além do 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 linfócitos T CD4 $> 200 \text{ células/mm}^3$, 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 utilizando esta metodologia que buscaram identificar os esquemas ideais de antirretrovirais e imunossupressores para o TxR de PVHA. Do mesmo modo, não foram identificados ensaios clínicos randomizados (ECRs) referentes a este assunto.

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

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.