

TESE DE MESTRADO

TRANSPLANTAÇÃO RENAL NO DOENTE COM INFECÇÃO PELO HIV

Mestrado Integrado em Medicina

Ano lectivo: 2010/2011

Tipo: Revisão Bibliográfica

Autor

Eduardo Pedro Varzim Miranda Beirão Reis
edureis1@gmail.com

Orientador

Dra. Maria de La Salette Soares Martins Silva

Afiliação

Instituto de Ciências Abel Salazar - Universidade do Porto / Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Dra. La Salete Martins pelo seu empenho, dedicação, orientação e acompanhamento na realização desta revisão bibliográfica.

Gostaria também de deixar um abraço à Sofia e aos meus amigos pela contribuição que deram a esta tese. Foram exemplares.

Índice

• Glossário.....	1
• Abstract.....	2
• Introdução.....	3
• A infecção pelo HIV e o rim.....	4
1. HIVAN.....	4
2. Outras causas de IRC em doentes HIV.....	6
3. Lesão renal aguda.....	6
4. Infecção vírica da células renais.....	7
• Lesão Renal por drogas.....	8
1. Antiretrovirais.....	8
2. Lesão renal por outras drogas.....	9
• Estratégias de imunossupressão.....	10
• Interações medicamentosas	12
• Terapia de substituição renal em doentes HIV positivos.....	14
1. Diálise	14
2. Transplante.....	15
3. O que se verifica na actualidade?.....	15
4. Rejeição aguda.....	20
5. Co-infecção HIV/HCV.....	21
6. Resultados na população HIV positiva transplantada.....	22
7. Realidade Europeia.....	23
• Profilaxia de infecções oportunistas actualmente recomendadas em doentes com HIV.....	25
• Controlo a grande prazo.....	26
• Critérios de selecção do doente HIV positivo para transplante.....	27
• Conclusões.....	28
• Bibliografia.....	30

Glossário

ATB- Antibióticos

CXCR4- Chemokine receptor type 4

CCR5- Chemokine Receptor Type 5

CMV- Citomegalovirus

DRC- Doença renal crónica

EBV- Epstein Barr vírus

ERA-EDTA- European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association

IBP- inibidores da bomba protões

IgA- imunoglobulina tipo A

IO- Infecções oportunistas

IP- Inibidores da protease

IRC- Insuficiência renal crónica

HAART - Highly active antiretroviral therapy

HIV- Human immunodeficiency virus

HIVAN- Nefropatia associada ao HIV

HPV- Vírus do papiloma humano

HTA- Hipertensão arterial

LRA- Lesão renal aguda

MMF- Micofenolato Mofetil

mTOR- mammalian target of rapamycin

NIH- National Institute of Health

NRTI- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

NNRTI- Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SRTR- Scientific Registry of Transplant Recipients

VHB- vírus da hepatite B

VHC- vírus da hepatite C

TMP- Trimetropim Sulfametoxazole

Abstract

Introduction:

The advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) has changed the course of HIV disease, which has evolved into a chronic condition. As a result, there is an increasing rate of morbidity and mortality from end-stage, kidney, liver and heart disease in HIV infected people.

The HIV infection was viewed as a contraindication to transplantation due to logical concerns that immunosuppression would exacerbate an already immunocompromised state. Nevertheless, other issues, such as the demand for the limited pool of donor organs in a group of patients with a limited expectancy for survival and the lack of expert care for such complex patients, also contributed to the controversy.

The transplant community had some difficulties to recognize the transition of HIV infection to a chronic condition. Unfortunately, delayed patient evaluation and enlistment on the transplant waitlist have contributed to high mortality rates on the waiting lists, thus contributing to the confusion surrounding the safety and efficacy of transplantation in HIV-infected subjects. In light of the foreseeable increasing demand for transplantation as the definitive management of end-organ failure in these patients, this has prompted many transplant centers to eliminate HIV infection as a contraindication to transplantation.

Objective

Review and describe the evolving clinical strategies that have resulted in good outcomes after Kidney transplantation in the HIV-positive recipient.

Conclusion

Kidney transplantation appears to be safe in patients undergoing HAART. However, larger series of patients are needed to determine the best protocols for the induction and maintenance of immunosuppression.

Key words:

"Kidney transplant", "HIV and renal disease", "Immunodeficiency Virus (HIV)", "Recipient selection".

Introdução

A infecção pelo HIV, é hoje em dia, um grande problema de saúde pública. Com a introdução da terapia HAART (highly active antiretroviral therapy) em 1996, o início da profilaxia empírica e o tratamento contra as infecções oportunistas, a mortalidade por SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) diminuiu de forma substancial.

Nos países desenvolvidos a infecção pelo HIV era considerada uma infecção fatal, porém, actualmente, é reconhecida como uma doença crónica. Assim, as taxas de morbilidade e mortalidade de outras condições clínicas, como doença renal terminal (DRT), cirrose hepática e doença cardíaca, estão a aumentar de uma forma gradual nos doentes infectados com HIV. A infecção por HIV, era, outrora, considerada uma contra-indicação absoluta para o transplante de órgão, por diversas razões. Se por um lado a imunossupressão farmacológica induzida para o transplante é necessária para evitar a rejeição do órgão, por outro, pode agravar ainda mais o estado de imunodeficiência do doente HIV positivo, podendo aumentar a replicação do vírus, com consequente desfecho fatal para o doente. A falta de estudos sobre os resultados a longo termo, combinado com número limitado de dadores cadavéricos disponíveis, tornavam o transplante neste grupo, contra-indicado.

Infelizmente, o atraso na avaliação e colocação dos doentes HIV positivos com DRT numa lista de transplantação, contribuiu para um aumento das taxas de mortalidade, influenciando negativamente a apreciação da eficácia e a segurança do transplante renal nestes doentes.

Actualmente, o transplante renal em doentes HIV positivos tem-se mostrado uma opção viável em doentes criteriosamente seleccionados e sob terapêutica HAART mantida.

A infecção pelo HIV e o rim

Com a introdução da terapia HAART, a incidência de infecções oportunistas tem vindo a diminuir e as doenças de carácter crónico e multi-orgânico a aumentar, sendo hoje causas major de morbilidade e mortalidade nos indivíduos infectados pelo HIV.

Nos EUA, as doenças crónicas que resultam da infecção pelo HIV substituíram as infecções oportunistas como a causa principal de mortalidade nestes doentes⁽¹⁾.

HIVAN (HIV- associated nephropathy)

A doença renal tornou-se uma complicação relativamente comum nos doentes infectados pelo HIV, acarretando um aumento na morbilidade e mortalidade neste grupo^(2,3).

A nefropatia associada ao HIV (HIVAN) é a forma mais comum de doença renal crónica (DRC) nos doentes HIV positivos, especialmente na raça negra. Nos EUA, esta representa a terceira causa de DRC em diálise na população negra entre os 20 e os 64 anos, a seguir à diabetes e à hipertensão arterial (HTA)^(4,5). Estes doentes têm pior prognóstico na diálise crónica, quando comparados aos doentes HIV negativos.

A HIVAN é caracterizada por proteinúria tipicamente na faixa nefrótica e hipoalbuminémia, não sendo comuns a hipertensão, o edema e a hiperlipidémia. A taxa de filtração glomerular declina inexoravelmente e de uma forma rápida⁽⁶⁾. À ecografia verificam-se, por vezes, rins aumentados de tamanho *.

Apesar do diagnóstico poder ser feito de uma forma atempada e o tratamento realizado de uma forma adequada, os doentes evoluem, na sua maioria, para DRT⁽⁷⁾.

Os achados histopatológicos clássicos são a glomerulosclerose focal e segmentar com glomérulos colapsados, hiperplasia mesangial com celularidade aumentada e deposição de matriz mesangial.

A inflamação tubular está presente, podendo ser proeminente e mais marcada do que a inflamação glomerular correspondente, provocando dilatação micro-tubular quística, uma alteração característica que distingue a HIVAN das outras causas glomerulares idiopáticas. O recrutamento de citocinas pro-inflamatórias que levam à produção de matriz e esclerose glomerular parece resultar da infecção directa das células epiteliais pelo HIV⁽⁸⁾.

Os achados da imunofluorescência normalmente são negativos ou muito pouco específicos nas biópsias renais.

Classicamente, a HIVAN, é uma complicação tardia da infecção pelo HIV e está associada a baixas contagens de linfócitos T CD4 + e cargas virais altas.

* Quanto maior for a evolução e a fibrose, mais atrofia se verifica nos rins. Na doença avançada os rins são pequenos.

No entanto, também foi descrita em doentes a realizar terapia HAART e com cargas virais indetectáveis⁽⁹⁾.

O síndrome retroviral agudo por vezes está associado a um declínio rápido e progressivo da função renal e parece ser uma consequência da HIVAN^(10,11).

É sugerida uma associação familiar, em afro-americanos, pois verifica-se que doentes com HIVAN têm, mais frequentemente, familiares que sofrem de doenças renais crónicas⁽¹²⁾. Até a data, a alteração genética de maior importância encontrada foi o polimorfismo da enzima de conversão da angiotensina, associada tanto à HIVAN, como à glomerulonefrite focal e segmentar idiopática⁽¹³⁾.

Até 60 % de todas as biópsias renais realizadas nestes doentes com IRC demonstram achados histológicos compatíveis com HIVAN.

Em resumo, a HIVAN é uma forma de glomerulosclerose segmentar focal colapsante, com lesão túbulo-intersticial, apresentando-se frequentemente com síndrome nefrótica.

Evidências crescentes descritas na literatura, referem que esta patologia renal implica uma infecção directa pelo HIV nas células epiteliais, bem como a expressão de genes que contribuem para a génese da HIVAN^(8,14,15,16).

Os factores de risco que têm vindo a ser associados a uma diminuição da função renal em doentes tratados com HAART são cargas virais altas (>4000 cópias/ml) ou baixas contagens de linfócitos T CD4 + (< 200/ μ l), e um diagnóstico associado de diabetes e hipertensão⁽¹⁷⁾.

Na literatura é referido que doentes recém diagnosticados com SIDA e com DRT, na era pré HAART, sobreviviam uma média de 1 a 3 meses após o início de diálise^(18,19). Estes doentes tinham um prognóstico reservado à partida, devido à doença de base muito avançada e alta prevalência de infecções oportunistas.

No entanto, nos EUA, na era pós implementação da terapia HAART, os doentes que fazem diálise têm melhorado de forma promissora as taxas de sobrevida.

Dados recentes demonstram que a taxa de mortalidade dos doentes com SIDA e DRT são menores quando estas são comparadas com a era pré HAART. Actualmente, as suas taxas de mortalidade estão a aproximar-se das outras causas de DRT na população geral sem HIV⁽²⁰⁾.

Apesar do uso liberal da terapêutica HAART diminuir a incidência da HIVAN ^(21, 22), a frequência global de doença renal continua a aumentar nos doentes HIV positivos^(2,3). Isto resulta do uso prolongado desta terapêutica, da toxicidade medicamentosa, idade avançada e infecções virais crónicas, nomeadamente pelos vírus da hepatite e pelo HIV.

Fine et al. resumem com detalhe a epidemiologia, patogenia e o correcto tratamento a instituir nos pacientes com DRT e HIV⁽²³⁾.

Outras causas de IRC em doentes HIV

Para além da HIVAN, são encontradas na literatura outras condições histopatológicas específicas nos pacientes com HIV. A nefropatia membranosa causada pela infecção concomitante do HIV com o vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) ou sífilis, são alguns dos exemplos.

As causas não-HIVAN têm maior probabilidade de ocorrer em doentes caucasianos, normo-tensos, com co-infecção com VHB ou VHC e contagens superiores de linfócitos T CD4 ⁺(24).

Outras causas de IRC não-HIVAN consistem em: glomeronefrite membrano-proliferativa, que pode estar associada ou não à crioglobulinemia mista, nefropatia diabética e hipertensiva, glomeronefrites por depósito de complexos imunes, onde se verifica a associação directa entre imunoglobulina A (IgA) e os antígenos do HIV(25), e a nefrite lúpus “like”, sem marcadores diagnósticos. Esta forma de doença renal não é tão agressiva como a HIVAN.

Apesar de ser importante reconhecer a sua etiologia, o resultado comum verificado nestas patologias é a DRT.

Outras causas de morbilidade e mortalidade importantes são as microangiopatias trombóticas, que assumem duas formas clássicas: o síndrome hemolítico urémico e a púrpura trombocitopénica trombótica. Estes, podem surgir nos doentes HIV positivos. A lesão das células endoteliais induzidas pelo HIV provoca activação plaquetária e deposição de trombos na micro-vasculatura renal.

Estes síndromes afectam de forma predominante os caucasianos jovens do sexo masculino, normalmente com taxas de mortalidade elevadas(26).

Lesão renal aguda (LRA) no doente HIV

Os doentes HIV positivos, com valores de creatinina superiores a 1.5 mg/dl, ou com um aumento 1.3 vezes relativamente aos valores basais, que resolvem em 3 meses, tem LRA(27).

Apesar de as causas mais comuns de LRA serem de origem pré-renal ou por nefrotoxicidade aguda, relacionada tanto com o tratamento das infecções oportunistas (IO) como com o tratamento de doenças malignas associadas ao HIV, existem outras patologias que devem ser consideradas.

A rabdomiólise associada às estatinas, bem como as microangiopatias trombóticas, são causas de LRA nos doentes HIV(28).

A infecção com pneumocistis jiroveci (até há uns anos designado por pneumocistis carinii) pode provocar LRA devido à obstrução dos capilares glomerulares e inter-lobulares por agregados de organismos. Na tomografia axial computadorizada (TAC) observam-se calcificações renais(29, 30).

As infecções secundárias ao vírus de Epstein Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV) e BK vírus, podem coexistir e provocar nefrite intersticial.

Existe ainda referência à formação de abscessos corticais devido a infecções por *Cryptococcus* e espécies de *Nocardia*, bem como nefrite granulomatosa secundária à infecção por Tuberculose e micobactérias atípicas.

A nefrite intersticial associada à síndrome da restauração da imunidade depois de ser iniciada a terapia HAART pode causar IRA⁽³¹⁾.

Na era pré-HAART, a LRA estava associada a idade jovem, infecções oportunistas e septicémia.

Na era pós-HAART, os factores de risco associados a LRA são: sexo masculino, contagens de linfócitos T CD4+ (<200/ μ l), cargas virais (>10000 cópias/ml), co-infecção com HCV e nunca ter realizado terapêutica HAART⁽³²⁾.

Ou seja, após a implementação da terapia HAART, as causas de LRA são mais semelhantes às tradicionais dos doentes sem HIV.

Outros factores de risco gerais são a idade avançada, HTA, diabetes mellitus, IRC preexistente e cirrose hepática.

Verifica-se que existe um aumento do risco de desenvolver LRA quando estes doentes estão hospitalizados, associando-se a maior mortalidade⁽³³⁾.

Infecção vírica das células renais

Um dos aspectos importantes relacionados com a patogénese da DRT nos doentes HIV, era determinar se este conseguia infectar directamente a células renais.

Verificou-se que a replicação vírica parece ser restringida pela falta de receptores CD4 necessários para a entrada do vírus nas células epiteliais do rim. No entanto, existem processos de transferência de ácidos nucleicos inter-celulares que permitem a transferência de receptores CD4 e CXCR4, de célula para célula⁽³⁴⁾. Existem outros processos envolvidos, mas parece haver evidência actual de que as células do epitélio renal são um dos locais de replicação vírica activa⁽³⁵⁾.

A infecção crónica pelo HIV é caracterizada por um estado pró-inflamatório onde se verifica um aumento nos níveis das imunoglobulinas circulantes e complexos imunes que se depositam na microcirculação renal. Estes dão origem a um espectro de manifestações renais muito diferentes.

O fenótipo observado, decorrente da infecção, parece, por isso, ter uma grande variabilidade, e depende das características genéticas do portador.

Lesão renal por drogas

Anti-retrovirais

A infecção pelo HIV parece ser determinante tanto na génese, como na própria evolução da HIVAN, por isso, a terapêutica antiretroviral, vulgo HAART, é a escolha lógica no tratamento, tanto da infecção pelo vírus, como das manifestações renais deste.

Recomendações actuais para o tratamento da infecção pelo HIV advogam um mínimo de 3 antiretrovirais.

O regime típico consiste na associação de dois análogos nucleosídeos, associados com um inibidor da protease ou a um análogo não nucleosídeo.

Actualmente, a terapia HAART é responsável por uma diminuição de 80% na taxa de mortalidade dos doentes com HIV^(36, 37).

As reduções na mortalidade e a diminuição do risco para evolução da doença para SIDA conseguidos com a terapia HAART, estão associadas a efeitos laterais importantes, como a nefrotoxicidade, entre outros.

Os efeitos renais mais comuns descritos na literatura incluem a obstrução renal cristalúrica associada aos inibidores da protease (Indinavir e Atazanavir) e a lesão tubular proximal relacionada com os análogos nucleotídeos da transcriptase reversa, como o Tenofovir.

Apesar da incidência de lesão renal ser muito baixa, (0.5-1.5 % em estudos coorte)^(38,39) esta pode ser induzida pelo comprometimento mitocondrial celular severo nos túbulos proximais, possivelmente associados a acidose láctica concomitante⁽⁴⁰⁾.

Apesar de estarem descritos outros efeitos laterais, o potencial de toxicidade insidiosa parece ser subestimado, uma vez que uma proporção de doentes com complicações agudas do tratamento com HAART parece não recuperar a sua função renal basal ao longo de 2 anos. No entanto, não é claro se tal será efeito da própria terapia HAART ou da evolução natural da doença pelo HIV⁽⁴⁰⁾. Existem outros factores importantes associados frequentemente a esta terapêutica, como a insulino-resistência, idade, dislipidemia e HTA. Estes são considerados factores de risco major para doença renal terminal nos EUA⁽⁴¹⁾.

A identificação de doentes com doença renal crónica pré-existente, ou que estão em risco de ter lesão renal, tal como os diabéticos e os hipertensos, devem ser monitorizados com maior frequência, com ajustes de dose e evicção de fármacos potencialmente nefrotóxicos⁽⁴⁰⁾.

À medida que a terapêutica HAART se torna cada vez mais acessível aos doentes HIV positivos e estes vão tendo maior tempo de evolução da doença, a evolução para IRC e a necessidade de transplante renal para o tratamento da DRT, relacionada ou não com o HIV, vai aumentar⁽⁷⁾.

Lesão renal por outras drogas

Tabela 1 Fonte: (42)

A nefrotoxicidade pode ser induzida ou exacerbada pela terapêutica anti-retrovírica, como já descrito, mas também pela profilaxia das IO⁽⁴²⁾. A necrose tubular aguda e a nefrite intersticial alérgica podem ambas ocorrer quando o doente é tratado com cotrimoxazol. A hipercalemia e a acidose tubular renal distal estão também associadas à disfunção tubular distal provocadas por este fármaco.

Lesão renal	Fármacos
<i>Necrose tubular aguda</i>	Pentamidina Foscarnet Cidofovir Adefovir Anfotericina B Aminoglicosídeos Trimetropim sulfametoxazole
<i>Obstrução intra tubular secundária a precipitação de cristais</i>	Sulfadizine Foscarnet Acyclovir
<i>Nefrite intersticial</i>	ATB Betalactâmicos Quinolonas TMP Rifampicina
<i>Diabetes insípida nefrogénica</i>	Foscarnet
<i>Acidose tubular renal</i>	Foscarnet Trimetropim sulfametoxazole

A Anfotericina B causa lesão renal por vasoconstrição renal e pelos efeitos tóxicos directos no epitélio tubular proximal. É normalmente dependente da dose e as formulações lipossómicas estão associadas a uma menor nefrotoxicidade.

Os aminoglicosídeos acumulam-se nas células epiteliais tubulares proximais e distais e provocam nefrotoxicidade.

Os inibidores da calcineurina, como a Ciclosporina e Tacrolimus, usados na terapêutica imunossupressora após transplante renal, são também agentes nefrotóxicos importantes, promovendo o aparecimento de lesões tanto agudas como crónicas. As lesões agudas são causadas por uma vasoconstrição intra-renal que propicia a necrose tubular aguda. A lesão renal crónica traduz-se numa redução irreversível da taxa de filtração glomerular, associado a proteinúria e hipertensão. A hipercalemia é outra complicação comum e pode também resultar da resistência dos tubulos à aldosterona, necrose celular etc.

A tabela 1⁽⁴²⁾ em cima agrupa os principais nefrotóxicos.

Estratégias de imunossupressão

A imunossupressão farmacológica induzida para o transplante é necessária para evitar a rejeição do órgão. Esta pode agravar ainda mais o estado de imunodeficiência do doente HIV positivo, levar à elevada replicação do vírus e conduzir a um desfecho fatal para o doente. Verifica-se ainda que a imunodesregulação que existe nos doentes com HIV recém transplantados pode contribuir para taxas de rejeição maiores do que as dos doentes HIV negativos⁽⁴³⁾.

A terapêutica de manutenção utilizada no transplante renal em doentes com HIV, consiste em corticoides, inibidores da calcineurina (Tacrolimus ou Ciclosporina) e um agente antiproliferativo como o Micofenolato de Mofetil (MMF), associado ou não a esquemas de indução iniciais anti-linfocitários.

É interessante verificar que os agentes usados mais frequentemente na imunossupressão têm também propriedades antiretrovirais. A Ciclosporina e o Tacrolimus têm efeitos antiretrovirais bem documentados que interferem com a inibição selectiva do crescimento celular de células infectadas⁽⁴⁴⁾. Estes dois agentes interferem com a função das proteínas virais, o que implica uma redução na formação do vírus⁽⁴⁵⁾.

Existem estudos que sugerem que a progressão para SIDA pode ser atrasada em doentes que recebem esquemas de imunossupressão baseados em Ciclosporina⁽⁴⁶⁾.

O MMF é também eficaz e parece actuar de forma sinérgica com os análogos dos nucleotídeos da transcriptase reversa, como o Abacavir e a Didanosine, que são fármacos que integram a terapêutica HAART, para inibir a replicação viral. O MMF causa depleção dos nucleosídeos que são necessários ao ciclo de vida do HIV⁽¹⁾.

O Sirolimus, uma lactona macrocíclica também chamada rapamicina, é uma recente adição aos esquemas de imunossupressão e parece ter também actividade antiretroviral, pois, provoca uma *downregulation* do receptor CCR5 nos monócitos e linfócitos, impedindo assim que o HIV infecte e se replique nas células⁽⁴⁷⁾.

Estas características antiretrovirais verificadas nos agentes imunossupressores, têm aumentado a expectativa das equipas transplantadoras no sucesso do transplante renal nos doentes HIV positivos.

No entanto, os doentes HIV positivos transplantados parecem ser capazes de formar uma resposta aloimune robusta contra o enxerto renal, assim, o uso de terapêutica de indução, como por exemplo, os inibidores da interleucina 2 (ou anticorpos anti-CD25), entre outros, pode ser necessário para diminuir os episódios de rejeição⁽¹⁾.

Na tabela 2 estão apresentados os imunossupressores mais comuns utilizados no transplante renal:

Agente	Farmacologia	Mecanismo	Efeitos colaterais
Glicocorticóides	Aumento da biodisponibilidade com hipo-albuminemia e doença hepática	Ligam-se aos receptores citosólicos e proteínas do choque térmico. Bloqueiam a transcrição de IL-1,2, 3,6, TNF- α e IFN- γ	Hipertensão, intolerância a glicose, dislipidemia, osteoporose
Ciclosporina	Polipeptídeo lipossolúvel	Complexo trimolecular com ciclofilina e calcineurina, bloqueio da produção de citocinas (IL-2) estimula a produção de TGF- β	Nefrotoxicidade, hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose, hirsutismo/hiperplasia gengival
Tacrolimus	Macrólide bem absorvido	Mesmo da ciclosporina	Semelhante a ciclosporina. Diabetes mellitus
Azatioprina	Análogo da mercaptopurina	Metabolitos hepáticos inibem síntese da purina	Mielossupressão
Micofenolato de mofetil	Metabolizado em ácido micofenólico	Inibe a síntese de purinas através da inosina monofosfato desidrogenase	Diarreia cólicas, supressão medular e hepática relacionada com a dose é incomum
Sirolimus	Lactona macrocíclica	Forma complexos com FKBP-12 e depois bloqueia P70 S6 quinase na via do receptor da IL-2 para a proliferação celular	Hiperlipidemia, trombocitopenia.

Table 2 Fonte: Harrison's Principles of internal medicine, 17^a edition

Interacções medicamentosas

As interacções medicamentosas são muito comuns nos doentes HIV positivos que são transplantados, pois muitos dos fármacos que integram a terapia HAART são metabolizados pelo mesmo citocromo que os imunossupressores. Quando combinados, estes fármacos podem induzir ou inibir o citocromo P 450 3A. Estas interacções podem levar a efeitos colaterais graves, como rejeição de órgão por níveis sub-terapêuticos de imunossupressão, disfunção renal por níveis elevados de um ou vários fármacos nefrotóxicos, e evolução precoce e descontrolada da infecção pelo HIV.

A inibição do citocromo P 450 3A pelos inibidores da protease leva a um aumento considerável dos níveis da Ciclosporina, Tacrolimus e Sirolimus. Deste modo é necessário proceder a uma monitorização apertada, bem como reduzir de forma significativa as doses destes imunossupressores. Aliás, a LRA em contexto de níveis aumentados destes imunossupressores, é frequente^(48,49).

Consequentemente, a dose de imunossupressão eficaz para doentes HIV positivos sob terapêutica HAART mantida é bastante inferior à dos doentes não-HIV transplantados, sendo necessário proceder a ajustes terapêuticos frequentes no período pós-trasplante. A redução recíproca dos inibidores da protease não é necessária.

O efavirenz, que pertence à classe dos NNRTI, sendo um indutor do citocromo P 450, tem um efeito oposto sobre os níveis dos inibidores da calcineurina e do Sirolimus. Isto obriga a um aumento considerável destes imunossupressores para obter níveis terapêuticos⁽⁵⁰⁾. No entanto, parece que a indução provocada pelo Efavirenz é menos pronunciada que a inibição do citocromo P 450 pelos inibidores da protease.

Certos antibióticos e antifúngicos utilizados, tanto na profilaxia como no tratamento de infecções oportunistas, têm também interacções com o citocromo P 450. O flucanazole, por exemplo, inibe o citocromo P 450, sendo necessário reduzir de forma ainda mais extensa, as doses dos inibidores da Calcineurina e o Sirolimus, quando associados aos inibidores da protease.

O Azatanavir deve ser evitado quando associado aos inibidores da bomba de prótons, frequentemente utilizados em doentes com gastrite, pois inibem a absorção intestinal deste inibidor da protease.

O MMF parece ser antagonista aos efeitos anti-replicativos do Zidovudine e do Stavudine. Por isso esta combinação farmacológica deve ser evitada^(51, 52, 53, 54).

Diversos estudos referem que, na generalidade dos doentes, o risco de progressão para SIDA é reduzido quando estes mantêm o esquema HAART que realizavam antes de serem transplantados^(1, 4).

Por fim, se por alguma razão os doentes são incapazes de manter a politerapia HAART no período pós transplante, esta deve ser descontinuada

imediatamente, de forma a evitar o aparecimento de estirpes HIV resistentes. Assim, a monoterapia é desaconselhada por este motivo.

A experiência clínica de alguns centros refere que doentes com HIV recém transplantados podem tolerar a cessação temporária do esquema terapêutico HAART por várias semanas, sem grandes alterações nas cargas virais e nas contagens dos linfócitos T CD4 +^(55, 56).

Outros autores referem que é seguro interromper a terapia HAART por 48 semanas em doentes com contagens de linfócitos T CD4 + > 350^(57, 58).

São aguardados com expectativa os resultados do estudo prospectivo multicêntrico da National Institutes of health (NIH) para determinar qual o melhor protocolo de imunossupressão combinada com o esquema HAART, de forma a diminuir as taxas de rejeição agudas e aumentar a sobrevida, tanto do enxerto, como do doente, a longo termo⁽⁵⁵⁾.

Níveis dos fármacos imunossupressores

Antiretrovirais	Tacrolimus e Ciclosporina	Sirolimus	Recomendações
<i>Ritonavir</i>	↑↑↑	↑↑↑	Monitorização terapêutica dos fármacos para Sirolimus e Inibidores da calcineurina
<i>Nelfinavir</i>	↑↑	↑↑	
<i>Lopinavir/Ritonavir</i>	↑↑	↑↑	
<i>Tipranavir</i>	↓↓	↓↓	
<i>Indinavir</i>	↑↑	↑↑	
<i>Saquinavir</i>	↑↑	↑↑	
<i>Darunavir</i>	↑↑	↑↑	
<i>Fosamprenavir</i>	↑↑	↑↑	
<i>Efavirenz</i>	↓↓	↓↓	
<i>Nevirapine</i>	↓↓	↓↓	
<i>Delavirdine</i>	↑	↑	
<i>Etravirine</i>	↓↓	↓↓	

Table 3 Fonte: (59)

Terapia de substituição renal em doentes HIV positivos

Diálise

O prognóstico dos doentes que faziam diálise na era pré HAART era muito reservado. Hoje em dia, o HIV é considerado por muitos como uma infecção crónica, associada a morbi-mortalidade elevadas.

Os doentes com DRT e HIV podem ter taxas de sobrevida ao ano (74%) comparáveis às dos doentes na população geral⁽⁶⁰⁾. É recomendável que se adotem medidas para diminuir os factores de risco passíveis de serem modificados, como a HTA e outros riscos cardiovasculares inerentes à infecção.

O acesso mais eficaz para hemodiálise é realizado através de uma fístula artério-venosa, que garante menor risco de infecção.

A estimulação de citocinas inflamatórias induzidas pela hemodiálise parece não contribuir para aumentar a replicação do HIV.

Apesar de ser menos usada, a diálise peritoneal contínua é um método eficaz. Com o advento da terapia HAART, o tempo de sobrevivência em diálise peritoneal contínua tem vindo a aumentar. No entanto, existe uma maior incidência de peritonites bem como um aumento nas taxas de hospitalização destes doentes⁽⁶¹⁾.

A escolha entre hemodiálise e diálise peritoneal como método de substituição renal, não é um factor preditivo do aumento de sobrevida dentro do grupo de doentes com HIV e DRT⁽⁶²⁾.

Apesar de, actualmente, existir melhor prognóstico para os doentes HIV positivos que estão em diálise, a evidência mostra que o transplante representa a melhor terapia de substituição renal e que, relativamente à diálise, é a que oferece melhor sobrevida em todos os grupos populacionais⁽⁶³⁾.

Aliás, nos EUA, o transplante de rim também é considerado a terapia de substituição renal “gold standard” para o tratamento da DRT, nos doentes que reúnem os critérios enumerados adiante. Existem, no entanto, preocupações relacionadas com os resultados a longo prazo⁽⁶⁴⁾.

Transplante

O transplante renal foi considerado, no passado, uma contra-indicação absoluta para os doentes com HIV e com DRT. Dados relativos aos EUA mostram que 1% de todos os doentes com doença renal terminal estão infectados com HIV e que 10% das mortes nos doentes com HIV parecem relacionar-se com a IRC e DRT concomitantes^(2, 3, 65). Outros autores relatam taxas maiores: 1,5 % dos doentes a realizar diálise encontram-se infectados com HIV e 0.4 % têm SIDA⁽⁶⁶⁾.

Na era pré-HAART, o transplante renal raramente era considerado uma opção, e os que eram realizados tinham muito mau prognóstico. Na era pós-HAART, verificou-se, embora em estudos de pequenas dimensões, um aumento substancial na sobrevida. Actualmente, esta aproxima-se à dos doentes transplantados na população geral HIV-negativa^(43,4). Deste modo, considera-se que o transplante em doentes HIV positivos com DRT, poderá representar uma opção viável.

Os doentes que são transplantados têm taxas de sobrevivência maiores aos 2 anos do que aqueles que mantêm a diálise como método de substituição renal. No entanto é de considerar a existência de viés de selecção, uma vez que os doentes elegíveis para transplante são, à partida, melhores candidatos do que os que permanecem em diálise⁽⁴⁾.

O que se verifica na actualidade?

Um dos primeiros estudos prospectivos efectuados na era pós HAART seguiu 10 doentes transplantados. Não foi realizada terapia de indução, e o esquema de imunossupressão incluía MMF e Ciclosporina. Estes doentes foram seleccionados devido à ausência de infecções oportunistas e tinham cargas virais indetectáveis no soro.

Apesar da sobrevida ao ano ser semelhante à dos doentes sem HIV, foi relatado que mais de metade dos doentes tinham sofrido episódios agudos de rejeição e disfunção de enxerto⁽⁴³⁾.

Na literatura há evidência de que existe um risco acrescido de disfunção do aloenxerto precoce, bem como rejeição aguda de órgão, em relação aos doentes HIV negativos. São reportados episódios de rejeição aguda, com taxas de incidência que variam num intervalo de 13% até 67 %⁽⁶³⁾.

Sub-clinicamente, 29% das biópsias protocoladas demonstram sinais de rejeição aguda⁽⁴⁾.

Estes episódios de rejeição aguda são frequentemente resistentes aos glucocorticoides, reflectindo a gravidade da rejeição⁽⁶⁷⁾.

A etiologia da rejeição aguda permanece incerta, mas a desregulação do sistema imune e a imunossupressão insuficiente, até pela interacção dos fármacos atrás explicada, parecem ser duas hipóteses a considerar. Os esquemas de imunossupressão, quando combinados com a terapia HAART, são particularmente difíceis de controlar e manter, contribuindo para o desenvolvimento de rejeição aguda e disfunção precoce do enxerto. Apesar destes dados desencorajadores, kumar et al⁽⁴⁾, verificaram que a implementação de terapêutica de indução utilizando anticorpos monoclonais

anti-CD25 (inibidores da interleucina 2), associada a terapêutica de manutenção com Sirolimus, estava associada a taxas de rejeição agudas inferiores às relatadas em estudos similares.

Um dos esquemas de indução mais utilizados na literatura foram os anticorpos anti-CD25, associado à terapêutica de manutenção que consistia na combinação tripla de um inibidor da calcineurina (sendo a Ciclosporina o mais usado), MMF e corticoides⁽⁶⁸⁾.

O risco de disfunção precoce do enxerto pode ser minorado pela limitação do tempo de isquemia fria, isto é, o tempo que medeia entre a colheita de órgão de dador de cadáver e o seu implante no receptor, para menos de 16 horas.

Um artigo recente, relatou a possibilidade de atingir bons resultados a longo termo com um transplante de rim ABO incompatível⁽⁶⁹⁾.

Um dos pontos críticos para o sucesso da transplantação é a selecção de um protocolo farmacológico eficaz, capaz de prevenir os casos de rejeição aguda, bem como a manutenção dos fármacos na janela terapêutica sem atingir níveis tóxicos.

Apesar de os resultados serem promissores, foi relatado um aumento das infecções oportunistas graves nos doentes que realizaram esquemas de indução com anticorpos anti-linfocitários.

Antes da introdução da terapêutica HAART, os doentes com HIV transplantados com dador cadavérico tinham um maior risco de morte e complicações, quando comparados com os doentes HIV negativos⁽⁷⁰⁾.

Estes dados são demonstrados pela taxa de sobrevida aos 3 anos dos doentes HIV positivos transplantados com rim cadavérico (83%) versus a taxa de sobrevida dos doentes não infectados com HIV (88%)⁽⁷⁰⁾.

O maior estudo retrospectivo publicado examinou 138 doentes transplantados com HIV, 38 na era pré HAART e 100 após implementação da HAART.

Os resultados foram promissores e trouxeram evidência adicional de que a sobrevida dos doentes transplantados na era pós-HAART era similar à sobrevida dos doentes transplantados sem HIV⁽⁷¹⁾.

Locke et al⁽⁷²⁾ avaliaram, entre 2004 e 2006, 36492 doentes HIV negativos e 100 doentes HIV positivos que respeitavam os critérios de inclusão para transplante renal. Os doentes HIV positivos tinham maior probabilidade de ser afro-americanos, ter co-infecção com HCV, receber um enxerto de dador cadáver e terem atraso na função inicial do enxerto renal. Os doentes HIV negativos que fizeram transplante eram mais propensos a ter diabetes mellitus. Neste estudo não foram encontradas diferenças substanciais, no que respeita à sobrevida, entre doentes HIV positivos versus HIV negativos, 95.4% e 96.2% respectivamente. No mesmo estudo, refere-se que os doentes HIV com menos de 50 anos que recebem um enxerto de rim de dador cadáver têm uma sobrevida similar aos doentes HIV negativos na população geral transplantada. Nos casos onde se verifica este atraso na função inicial do enxerto renal, os doentes HIV positivos têm taxas de sobrevida do enxerto 20% menores ao ano, do que os doentes na população geral transplantada.

Assim, o transplante de rim em doentes HIV positivos é plausível. No entanto, os candidatos seleccionados nos estudos não são representativos da população geral de doentes HIV positivos. A sua aceitação depende de cumprirem os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para estes doentes.

Stock et al⁽⁶⁷⁾, realizaram um estudo prospectivo não randomizado, entre Novembro de 2003 e Junho de 2009, que seguiu 150 doentes transplantados com HIV.

Todos os candidatos tinham contagens de linfócitos T CD4 + superiores a 200 e níveis indetectáveis do RNA do HIV. Os doentes estavam a fazer terapia HAART e estavam dentro dos critérios que, hoje em dia, são consensuais na literatura para se realizar o transplante em doentes HIV positivos.

A imunossupressão utilizada inicialmente consistia em glucocorticoides, inibidores da calcineurina, quer Ciclosporina, quer Tacrolimus, e MMF. O Sirolimus foi utilizado em doentes que sofreram nefrotoxicidade associada aos inibidores da calcineurina. A terapia de indução com anticorpos monoclonais anti-CD25 e globulinas anti-timocíticas foram ambas usadas nos esquemas imunossupressores iniciais. A idade média dos doentes transplantados era de 46 anos, havia mais doentes do sexo masculino, e a raça negra era predominante.

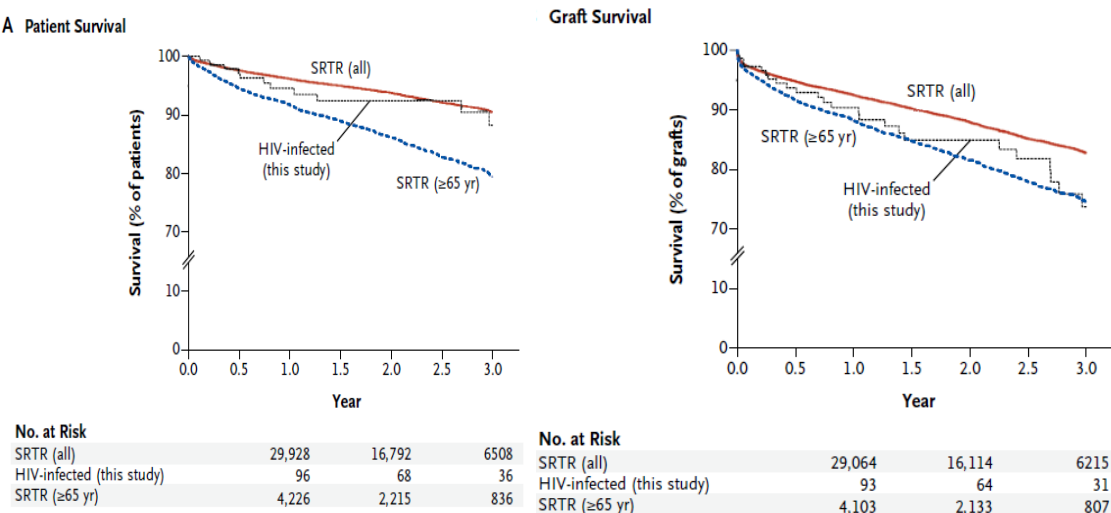
As causas descritas para a DRT são as mesmas descritas na literatura. A HTA foi a causa mais frequente para DRT, imediatamente seguida da HIVAN. A nefropatia diabética e a glomerulosclerose focal foram também causas de DRT.

A contagem média de linfócitos T CD4 + foi de 524 por mm³ e a co-infecção por HCV esteve presente em 28 dos 150 doentes.

A sobrevida do doente e do aloenxerto foram considerados os objectivos primários de avaliação do estudo. As complicações inerentes às infecções oportunistas, a alteração dos valores das contagens dos linfócitos T CD4+ e os níveis de RNA viral no plasma foram considerados os objectivos secundários de avaliação.

A sobrevida dos doentes transplantados no primeiro e terceiro ano foram de 94% e 88%, respectivamente. Em relação à viabilidade do aloenxerto renal, a sobrevida no primeiro e terceiro ano foi de 90.4% e 73.7%, respectivamente.

Em gráfico⁽⁶⁷⁾ são representados os dados da sobrevida do doente e do aloenxerto, comparados com os dados da população geral transplantada (SRTT):



Fonte: (67) Autorizado por Peter G. Stock MD, Ph.D.

Os resultados expostos estão também de acordo com a restante literatura médica consultada sobre o transplante em HIV positivos.

As taxas de sobrevida foram comparadas com as taxas reportadas na *Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)*, no que respeita aos transplantados renais com mais de 65 anos, e também com a globalidade dos transplantados renais, no mesmo período de tempo, como se pode ver na tabela 4:

Taxas de sobrevida dos doentes e do aloenxerto no 1º e 3º nos doentes infectados com HIV e nos doentes da população geral

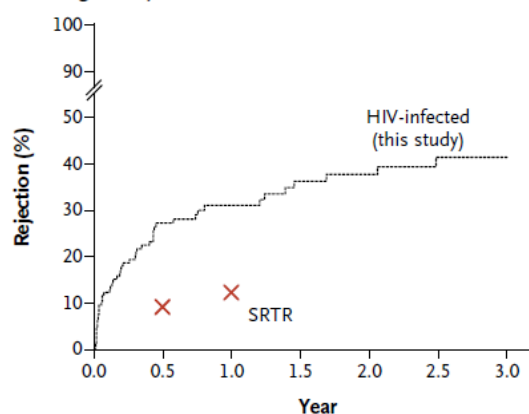
População	Sobrevida do paciente		Sobrevida do enxerto	
	1º ano	3º ano	1º ano	3º ano
Intervalos de confiança dentro do percentil 95				
<i>Doentes do estudo</i>	94.6 (88.9-97.4)	88.2 (78.3-93.8)	90.4 (83.9-94.3)	73.7 (61.9-82.4)
<i>População geral</i>				
<i>Idade > 65 anos</i>	91.8 (91.1-92.4)	79.5 (78.0- 80.9)	88.3 (87.5-89.1)	74.4 (72.9-75.9)
<i>Geral</i>	96.2 (96.0-96.4)	90.6 (90.2-91.09)	92.5 (92.3-92.8)	82.8 (82.3-83.3)

Tabela 4 Fonte: (67)

Os resultados nos HIV foram semelhantes aos disponíveis na SRTR, o que demonstra que o HIV, hoje em dia, não é uma contra-indicação absoluta para o transplante renal.

Os resultados favoráveis do estudo parecem ser influenciados pela selecção minuciosa dos doentes, pela aderência aos protocolos existentes na literatura e pela existência de uma equipa multidisciplinar coordenada, que inclui infecciologistas, nefrologistas e peritos em transplantação.

C Time to First Acute Allograft Rejection



Fonte: (67) Autorizado por Peter G. Stock MD, Ph.D.

Apesar do transplante renal poder vir a ser uma realidade nestes doentes, este estudo reforça a dificuldade em atingir os níveis de imunossupressão terapêuticos e não tóxicos para os doentes, visto que, à semelhança do que é referido noutros estudos, as interacções medicamentosas são muito frequentes e potencialmente prejudiciais à sobrevida a longo prazo, tanto dos doentes como dos órgãos transplantados.

Como é observada na imagem C, os níveis de rejeição aguda e disfunção de aloenxerto são superiores aos observados na população geral, o que pode ser devido à incapacidade de manter níveis terapêuticos de imunossupressão. Aliás, os autores referem que esta é uma das conclusões mais relevantes obtidas com este estudo.

Um estudo piloto anterior realizado pelos mesmos autores apontava para resultados semelhantes⁽⁷³⁾.

Por isso, as globulinas anti-timócito são uma das opções usadas como terapia de indução para diminuir os episódios de rejeição. No entanto, o seu uso parece estar associado a uma duplicação da incidência de infecções graves. Assim, a terapia de indução com estes fármacos deve ser restrita a doentes com um risco de rejeição imunológico elevado. Porém, na literatura médica não é muito claro qual o esquema de indução a utilizar ou mesmo qual o melhor esquema de imunossupressão a escolher.

Neste estudo foram observadas taxas de rejeição superiores nos doentes que utilizaram regimes de manutenção à base de Ciclosporina. O Tacrolimus será o inibidor da calcineurina com melhores resultados.

Quando os resultados obtidos nos doentes com um diagnóstico de base de HIVAN foram comparados com os dos doentes com etiologias de DRT diferentes de HIVAN, não foram evidenciadas diferenças substanciais.

A disfunção do aloenxerto precoce foi definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana no período pós-transplante. Ocorreu disfunção em 46% dos doentes transplantados com dador de cadáver, dados estes que não diferem dos da população geral.

A progressão da infeção pelo HIV foi um dos objectivos secundários deste estudo.

Foram relatados casos de sarcoma de kaposi, casos de IO, como pneumonia por pneumocistis jiroveci, cryptosporidiose e candidíase esofágica em alguns doentes, infecções estas que representam critérios de SIDA.

Verificou-se que alguns doentes tinham uma deterioração precoce e acentuada da função renal. Através de biopsia foi confirmado o aparecimento de novo de HIVAN, apesar de níveis ausentes do RNA do vírus no soro.

As reduções nas contagens dos linfócitos T CD4 + verificaram-se mais frequentemente nos doentes que tinham realizado terapêutica de indução com globulina anti-timócito, comparado com os que não tinham realizado qualquer terapia de indução.

Foram descritos episódios de virémia transitória sem tradução clínica aparente. Os autores do estudo referem que estes episódios não foram precipitados pelos esquemas de imunossupressão e que, apesar de terem ocorrido interacções medicamentosas problemáticas, a infeção pelo HIV foi bem controlada. Apesar de algumas alterações iniciais das contagens dos linfócitos T CD4 +, a aceleração da progressão da doença não foi objectivada.

Rejeição aguda

A alta incidência de rejeição aguda representa um dos grandes problemas relacionados com o transplante em doentes HIV positivos. Os doentes com HIV são, por isso, classificados como doentes de alto risco.

Na literatura, a taxa média de rejeição de órgão foi de 36% e a taxa de retorno para diálise foi menor que 12%⁽⁶⁸⁾. Por sua vez, a rejeição aguda na população geral transplantada renal é de 10 a 15%⁽⁷⁴⁾.

Estes dados sugerem que os doentes HIV conseguem ter uma resposta imunológica ao aloenxerto quando tratados com terapia HAART. Estes dados são reiterados por outros autores⁽⁶⁸⁾.

A corticoterapia em bólus foi o método inicial mais usado para tratar os casos de rejeição aguda. Para as rejeições resistentes aos corticoides foram utilizadas as globulinas anti-timócito⁽⁶⁸⁾. Estes agentes foram capazes de tratar de forma eficaz a rejeição aguda grave⁽⁷⁵⁾. A depleção de linfócitos associada ao tratamento com estas globulinas, aumenta de forma exponencial o risco para o desenvolvimento de infecções oportunistas, bem como o risco de progressão da doença para SIDA. Por isso, muitos centros de transplantação são relutantes em utilizar estes agentes depletos de linfócitos na indução, dado que estes agentes provocam uma depleção profunda de linfócitos T CD4 + durante muitos meses, até anos⁽⁶³⁾. Apesar de os doentes terem contagens muito baixas de linfócitos T CD4 +, a probabilidade de desenvolverem infecções oportunistas parece ser reduzida se realizarem uma profilaxia adequada e atempada⁽⁷⁶⁾.

Carter et al⁽⁷⁷⁾, descreveram que a mortalidade estava mais associada a complicações não infecciosas do que infecciosas, o que contradiz a ideia inicial de que, nestes doentes, a causa de morte mais frequente após o transplante renal seria maioritariamente devida a complicações infecciosas.

Co-infecção HIV/HCV

Uma vez que a imunossupressão exacerba a infecção pelo HCV, os doentes com esta co-infecção são particularmente difíceis de controlar.

Estes doentes são mais susceptíveis a complicações, tanto agudas como crónicas, relativamente ao transplante renal e são considerados candidatos de alto risco. Quando associado ao HIV, a sobrevida global do doente e do enxerto foi menor⁽⁷⁸⁾.

Está recomendado o tratamento com Interferon e Ribavirina antes do transplante, no sentido de controlar a infecção pelo HCV, apesar da baixa eficácia do tratamento⁽⁷⁹⁾. O tratamento do HCV com Interferão após o transplante renal é desaconselhado, dado que aumenta o risco de rejeição de órgão numa população já de si com risco aumentado de rejeição^(80, 81).

É interessante verificar que alguns dos doentes co-infectados com HCV deixaram de ter infecção detectável após a combinação dos imunossupressores com a terapia HAART.

É necessário identificar os subgrupos de doentes com co-infecção HIV e HCV que irão beneficiar do transplante renal, uma vez que dados iniciais parecem demonstrar resultados aceitáveis. A sobrevida a longo prazo está a ser investigada num estudo prospectivo multicêntrico actual⁽⁵⁵⁾.

Resultados na população HIV positiva transplantada

Nesta tabela podemos ver um resumo da sobrevida dos doentes com HIV transplantados, segundo resultados de vários estudos publicados:

Estudo	Doentes	Terapia de indução	Terapida de manutenção	Sobrevida dos doentes	Sobrevida do enxerto
<u>Stock et al</u>	10	Nenhuma	Cyclosporina MMF Prednisolona	100% 480 dias	100% 480 dias
<u>Roland et al</u>	26	Desconhecidos	Desconhecidos	92% 1 ano	89% 1 ano
<u>Pelletier et al</u>	100	Desconhecidos	Desconhecidos	92% 1 ano	84% 1 ano
<u>Abbott et al</u>	47	Desconhecidos	Desconhecidos	95 % 3 anos	97.8% 3 anos
<u>Tan et al</u>	4	Alemtuzumab	Tacrolimus	100% 3 anos	100 % 3 anos
<u>Kumar et al</u>	40	Basiliximab	Ciclosporina Sirolimus Prednisona	85% 1 ano	75% 1 ano
<u>Trullas et al</u>	3	Timoglobulina	Sirolimus MMF Prednisona	100% 1 ano	100% 1 ano
<u>Gruber et al</u>	8	Inibidor do receptor IL-2	MMF Ciclosporina Prednisona	100% 1 ano	88% 1 ano
<u>Roland et al</u>	18	Inibidor do receptor IL-2	Ciclosporina prednisona MMF	94% 3 anos	83% 3 anos

Tabela 5 Fonte: (1)

Realidade europeia

Os dados referentes à prevalência de doentes HIV com DRT na Europa são mais escassos, particularmente nos doentes que realizam diálise⁽⁸²⁾.

Menos de 1% dos doentes a realizar diálise estão infectados com HIV. Estes dados, provêm de estudos de pequenas dimensões realizados em Espanha, França e Reino Unido.

Joan Carles Trullas et al⁽³⁾, estimam que, através da análise de dados obtidos em muitos centros de diálise espanhóis, 0,54% dos doentes em diálise estão infectados com HIV. Destes, 61% estão co-infectados com HCV e apenas 12% estão em lista de espera para transplante renal.

A associação europeia de diálise e transplante (ERA-EDTA) criou um registo de doentes que realizam terapia de substituição renal (diálise e transplante) na Europa. Dos 152628 doentes, 190 (0,12%) estavam infectados com HIV⁽⁸³⁾.

O EuroSIDA⁽⁸⁴⁾, um estudo coorte observacional prospectivo, seguiu 16599 doentes com HIV em 102 hospitais de 33 países europeus, incluindo também Israel e Argentina. Joan Carles Trullas et al⁽⁸²⁾ realizaram um estudo multicêntrico relativo ao estudo EuroSIDA 2008, de onde se salientam diversas conclusões.

Verificou-se que a DRT ocorre em 0.5 % dos doentes infectados com HIV, dados estes que contrastam com a realidade americana onde 1% dos doentes em diálise tinham HIV. Dos 122 pacientes com DRT incluídos na análise, 96 estavam em diálise e 26 tinham realizado um transplante renal. A duração média de infecção foi de 11 anos e um terço da globalidade dos doentes já tinham tido episódios de SIDA, ou seja, critérios de exclusão para transplante renal. A maioria dos doentes estavam a fazer o esquema HAART e 20.5% tinham co-infecção com HCV. As causas mais comuns de DRT foram a HIVAN (46%) e outras glomerulonefrites (28%), resultados que se coadunam com os verificados nos EUA. 34% dos doentes encontravam-se em lista de espera para transplante renal. A dificuldade em controlar a infecção pelo HIV foi a razão mais comum para exclusão da lista de transplantação. A maioria dos doentes era de raça negra. Ao contrário dos EUA, em que a maioria dos doentes com DRT e HIV são afro-americanos, os caucasianos são mais prevalentes em alguns estudos realizados na Europa^(85, 86, 87).

Os doentes de descendência europeia normalmente têm glomerulonefrite como causa da sua DRT. No entanto, nos de raça negra, a HIVAN parece ser mais prevalente⁽⁸²⁾.

Os doentes transplantados eram mais novos, tinham menos eventos definidores de SIDA no decorrer da doença, contagens de linfócitos T CD4 + superiores e RNA viral indetectável no soro. Os esquemas imunossupressores foram semelhantes aos esquemas americanos e consistiram na combinação, de Tacrolimus, corticóides e MMF, associados à terapia HAART.

Também aqui se verificou que os doentes transplantados tinham taxas de rejeição superiores (30%)⁽⁸²⁾. Os autores advogam razões semelhantes às avançadas pelos estudos americanos para a etiologia desta rejeição aguda.

Um estudo caso controlo espanhol comparou 20 doentes transplantados renais, HIV positivos, com 40 doentes também transplantados, sem HIV⁽⁸⁸⁾. Neste estudo, a maioria dos doentes eram caucasianos. Aqui, a glomerulonefrite foi uma das principais causas de DRT, o que contrasta com a realidade nos EUA. Os doentes com HIV tinham mais tempo de diálise e mais casos de infecções oportunistas do que os doentes HIV negativos. Apesar de terem verificado uma baixa incidência de “não função imediata” do aloenxerto, as taxas de rejeição foram ligeiramente superiores. Diálise prolongada, risco superior de nefrotoxicidade farmacológica e co-infecção por HCV são factores para rejeição aguda identificados neste estudo.

Relativamente às taxas de sobrevida entre os doentes HIV positivos e HIV negativos transplantados não foram encontradas diferenças. As taxas de sobrevida do enxerto foram de 85% no primeiro ano e 74.4% no terceiro e quinto ano. Nos HIV negativos, as taxas de sobrevida do enxerto foram ligeiramente melhores: 97.5% no primeiro ano e 91% no quinto ano. As taxas de filtração glomerulares foram inferiores nos doentes com HIV. Esta diferença pode ser explicada, essencialmente, pelos efeitos dos fármacos nefrotóxicos e por uma maior incidência de rejeição.

Profilaxia de IO actualmente recomendadas em doentes transplantados com HIV ⁽⁶³⁾ :

O uso de esquemas terapêuticos para a profilaxia de infecções oportunistas melhorou de forma significativa a sobrevida. Tanto os doentes HIV como os doentes transplantados são susceptíveis às mesmas infecções oportunistas. Por isso utilizam esquemas terapêuticos semelhantes entre si para prevenir estas infecções.

A profilaxia standard inclui o fluconazole para prevenir infecções por cândida, Valganciclovir para prevenir a infecção pelo CMV, trimetopim sulfametoxazole para a infecção pelo pneumocistis jiroveci⁽⁶³⁾.

Os doentes transplantados devem também ser vacinados conforme as guidelines existentes para os doentes HIV positivos. Os doentes adultos que não tiveram infecção por varicela não devem receber vacina mas sim imunoglobulina G⁽⁷⁾.

Doença	Profilaxia primária	Profilaxia secundária
<i>Pneumonia por Pneumocistis Jiroveci</i>	Ad eternum, Deve ser iniciada imediatamente após ser referenciado para lista de transplante TMP, dapstone, Atovaquone	Mesma
<i>Toxoplasmose</i>	Indicada quando IgG + e TCD4 + <200/ml; TMP, Atovaquone, Sulfadiazina+ Pirimetadina+Leucovorina TCD4 + < 50/ml	Mesma
<i>MAC</i>	Azitromicina 1200 mg/semana ou claritromicina	Claritromicina+etambutol TCD4 + <50/ml
<i>CMV</i>	Sem indicação específica	Indicada TCD4 + < 75-100 ml Valganciclovir, Foscarnet ou Cidofovir
<i>Criptococose extrapulmonar</i>	Sem indicação específica	Indicada quando TCD4 +< 200 Fluconazole
<i>Histoplasmose</i>	Sem indicação específica	Ad eternum, Itraconazole
<i>Tuberculose</i>	Se contacto prévio faz Isoniazida durante 1 ano	

Tabela 6 Fonte: (63)

Controlo a longo prazo

Os indivíduos com HIV tem um risco superior de desenvolver complicações cardiovasculares. Os inibidores da protease alteram o metabolismo lipídico. Nestes doentes é comum o síndrome metabólico, que se manifesta por níveis altos de colesterol e triglicérideos bem como resistência à insulina. Os inibidores da calcineurina provocam vasoconstrição e fenómenos de remodelagem vascular que contribuem para aterosclerose precoce. A hipertensão também é comum nos doentes HIV positivos. Assim, estes doentes devem ser seguidos por uma equipa multidisciplinar para controlar e minorar os factores de risco cardiovasculares.

Dados actuais mostram que a incidência de tumores em doentes tratados com imunossuppressores é de 5% a 6%, ou seja, 100 vezes maior do que a da população geral na mesma faixa etária. As neoplasias mais comuns são o carcinoma da pele e dos lábios, carcinoma *in situ* do colo uterino, canal anal e linfomas, principalmente não-Hodgkin. Num estudo, efectuado por Stock et al, foi verificado que o sarcoma de kaposi, com elevada incidência nos imunodeprimidos, parece ser bem controlado com Sirolimus⁽⁶³⁾. As neoplasias associadas ao vírus do papiloma humano (HPV), são uma das preocupações na população HIV positiva, pois o seu crescimento é exacerbado pela imunossupressão. O seu despiste é importante.

Critérios de selecção do doente HIV positivo para transplante⁽⁷⁾

Critérios de exclusão:

- RNA do HIV detectável;
- História de leuco-encefalopatia progressiva multifocal, criptosporidiose intestinal crónica, linfoma(Burkitt, Imunoblástico ou Cerebral);
- História de resistência a múltiplas drogas no tratamento de infecções fúngicas;
- História de neoplasia, excepto aquelas incluídas nos critérios de inclusão;
- História de uso de substâncias ilícitas;
- Uso factores estimulantes dos granulócitos-macrófagos, 6 meses antes do transplante;
- Cirrose documentada na biópsia hepática em doentes co-infectados com HCV, a não ser que o doente esteja em lista de espera para transplante fígado/rim.

Critérios de inclusão:

- Respeitar os critérios standard para o transplante renal;
- Conhecimento do tratamento do HIV presente, ao nível dos cuidados primários de saúde;
- Contagens de linfócitos T CD4 + > 200/ μ l, 16 semanas antes do transplante;
- HIV-RNA < 50 cópias/ml;
- Regime antiretroviral deve ser estabelecido 3 meses antes do transplante;
- Capacidade de manter o regime antiretroviral em terapêutica combinada (>2 fármacos). A necessidade de interrupção de uma das drogas, obriga à paragem da terapêutica HAART pela elevada probabilidade de se desenvolverem resistências ao regime HAART;
- Capacidade de seguir os protocolos de tratamento contra as infecções oportunistas;
- Se houver história de sarcoma de Kaposi, carcinoma anogenital *in situ*, tumores da pele tipo espinocelular e basocelular, ou tumores sólidos tratados com terapia curativa, o doente deve ter um período livre de doença de 5 anos antes do transplante renal.

Conclusões

O reconhecimento de que a terapia HAART tornou a infecção pelo HIV numa doença crónica, tem vindo a ser um processo gradual. Actualmente, a sobrevida aumentou significativamente, de tal modo que a HIVAN se tornou uma causa relativamente comum de disfunção renal.

Múltiplos estudos mostram resultados de sobrevida, aos 3 e aos 5 anos, bastante promissores em doentes que foram submetidos a transplante renal com terapia HAART mantida. Nestes, a contagem de linfócitos T CD4 + manteve-se estável, o RNA viral manteve-se suprimido e as infecções oportunistas parecem não ter aumentado de forma significativa.

As taxas de rejeição e disfunção do aloenxerto são superiores nos doentes HIV positivos que são transplantados. A etiologia exacta desta disfunção pode ser multifactorial, mas parece estar bastante relacionada com as interacções farmacológicas, extremamente importantes, entre o esquema HAART e a própria imunossupressão. Este será mesmo um dos grandes problemas condicionadores da sobrevida a longo prazo do transplante renal nos doentes com HIV.

Os doentes com HIVAN, poderão ter recorrência desta no aloenxerto, apesar do óptimo controlo do HIV, com diminuição progressiva da função do mesmo.

No entanto, será a sobrevida tão diferente do que se verifica nos doentes com outras comorbilidades que são actualmente candidatos a transplante renal?

Se observarmos a sobrevida dos transplantados renais com diabetes mellitus tipo II, quando comparados com os não diabéticos, os resultados não são melhores do que os dos doentes HIV positivos transplantados.

Assim, actualmente, a infecção por HIV não deve ser mais considerado uma contra-indicação absoluta para o transplante renal. O transplante é seguro, parece ser o método de substituição renal mais eficaz nestes doentes e o que lhes confere maior sobrevida.

Apesar de se terem verificado algumas diferenças entre estudos americanos e europeus, os resultados são essencialmente semelhantes.

Por outro lado, os resultados positivos que se verificam na literatura podem não ser uma tradução muito fiel da realidade, visto que os doentes HIV que são transplantados resultam de uma selecção positiva e não representam a maioria dos doentes HIV positivos que tem DRT. Esta população é de facto, muito heterogénea.

O transplante só pode ser realizado em doentes que cumpram os critérios estabelecidos, de modo a minorar o risco de insucesso do transplante renal bem como o risco de vida do doente. Estes devem ser seguidos por equipas multidisciplinares que, através do seu esforço conjunto, sejam capazes de melhorar a sobrevida.

As infecções oportunistas, as neoplasias e a reactivação do HIV parecem ser menos comuns do que se temia.

É necessário comparar a eficiência e a segurança dos diferentes protocolos de imunossupressão, pois ainda não há um consenso global sobre o assunto.

Foi realçado que a co-infecção pelo HCV traz piores resultados, quer na diálise, quer na transplantação, o que enfatiza a necessidade de tratar o HCV antes da transplantação.

São necessários mais estudos prospectivos para que exista evidência suficiente quanto ao aumento da sobrevida a longo prazo, sendo esta, sem dúvida, a maior dificuldade evidenciada na literatura médica.

Um estudo multicêntrico prospectivo, englobando um grande número de doentes, está a ser realizado actualmente nos EUA e irá, possivelmente, responder a muitas destas questões. Teremos que aguardar os resultados.

É necessário minimizar ainda mais os episódios de rejeição, através da pesquisa de melhores estratégias para a imunossupressão, bem como melhorar o controlo dos doentes co-infectados com HCV.

Assim, o transplante de rim é hoje uma opção viável como método de terapia de substituição renal em doentes HIV positivos criteriosamente seleccionados.

Bibliografia

1-Locke, JE; Segev DL; Renal Transplant in HIV-Positive Recipientes; Curr Infect Dis Rep (2010) 12:71-75.

2-Selik, R. M., Byers, R. H. Jr, & Dworkin, M. S. Trends in diseases reported on U. S. death certificates that mentioned HIV infection 1987–1999. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 29, 378–387 (2002).

3-Trullàs, J. C. et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. AIDS Res Hum Retrovirus 2008, 24 :1229-1235.

4-Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, et al.: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. Kidney Int 2005, 67:1622–1629.

5-Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al.: Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. N Engl J Med 2001, 344:1979–1984

6-Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M, et al.: Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. Am J Kidney Dis 2000, 35:884–888.

7-Tan-Tam, Clara C.; Frassetto, Lyanda A.; Stock, Peter G.; Liver and kidney Transplantation in HIV-Infected Patients; AIDS Rev. 2009; 11:1990-204

8-Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, Klotman PE. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV associated nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2001; 12(12): 2645-2651

9-Izzedine H, Wirten M, Launay-Vacher V. Viral load and HIV-associated nephropathy. N Engl J Med [letter]. 2005; 353(10): 1072-1074.

10-Szabo S, James CW, Telford G. Unusual presentations of primary human immunodeficiency virus infection. AIDS Patient Care STDS. 2002; 16 (6):251-254

11-Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. N Engl J Med. 2001;344(26):1979-1984

12-Freedman BI, Soucie JM, Stone SM, Pegram S. Familial clustering of end-stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy. Am J Kidney Dis. 1999;34(2):254-258

- 13-Kopp JB, Vlahov D, Macalino G, et al. Candidate gene analysis in focal segmental glomerulosclerosis among African-Americans [abstract A1988]. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:390A
- 14-Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 2002; 8:522–6
- 15-Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344:1979–84
- 16-Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2079–87
- 17-Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002; 61:195–202
- 18-Rao TK, Friedman EA, Nicastri AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:1062–8.
- 19-Ortiz C, Meneses R, Jaffe D, Fernandez JA, Perez G, Bourgoignie JJ. Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1988; 34:248–53
- 20-Ahuja TS, Grady J, Khan S. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1889–93
- 21-Rao T, Filippone E, Nicastri A, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984;310:669-73
- 22-Ross M, Klotman P. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J. Am Soc Nephrol*. 2002;13:2997-3004.
- 23- Fine D, Perazella M, Lucas G, Atta M. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs*. 2008;68:963-80
- 24-Szczech LA, Gupta SK, Habash R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int*. 2004;66(3):1145-1152
- 25-Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int*. 1993;44(6):1327-1340

- 26-Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int.* 2003;63(5):1618-1631
- 27-Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, 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. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun;40(11):1559-1585. Epub Apr 22
- 28-Moro H, Tsukada H, Tanuma A, et al. Rhabdomyolysis after simvastatin therapy in an HIV-infected patient with chronic renal failure. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18(12):687-690
- 29-Boldorini R, Guzzetti S, Meroni L, Quirino T, Cristina S, Monga G. Acute hepatic and renal failure caused by *Pneumocystis carinii* in patients with AIDS. *J Clin Pathol.* 1995; 48(10): 975-978
- 30-Feuerstein IM, Francis P, Raffeld M, Pluda J. Widespread visceral calcifications in disseminated *Pneumocystis carinii* infection: CT characteristics. *J Comput Assist Tomogr.* 1990; 14(1): 149-151
- 31-Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV infected patients. *Kidney Int.* 2005; 67(2): 393-403
- 32-Rao TK, Friedman EA. Outcome of severe acute renal failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(3): 390-398.
- 33-Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS.* 2006; 20(4):561-565
- 34-Cervantes-Acosta G, Welman M, Freund F, Cohen EA, Lemay G. CD4/CXCR4 co-expression allows productive HIV-1 infection in canine kidney MDCK cells. *Virus Res.* 2006 Sep;120(1-2):138-145. Epub 2006 Apr 5
- 35-Cohen AH, Sun NC, Shapshak P, Imagawa DT: Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 1989, 2:125–128
- 36-UNAIDS: AIDS Epidemic Update 2006. Geneva: UNAIDS; 2006
- 37-Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2006
- 38-Parish MA, Gallant JE, Moore R. Changes in renal function in patients treated with tenofovir DF vs nucleoside reverse transcriptase inhibitors [abstract 751]. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (San Francisco, California). Alexandria, VA: Foundation for Retroviruses and Human Health, 2004.

- 39-Harris M, Yip B, Zalunardo N. ; Increases in creatinine during therapy with tenofovir DF [abstract 55]. In: Program and abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (Paris, France). 2003
- 40-Izzedine H; Harris M; Perazella Ma; The nephrotoxic effects of HAART; NAT REV Nephrol 2009 Oct;5(10):563-73
- 41- Fichtenbaum CJ. Metabolic abnormalities associated with HIV infection and antiretroviral therapy. Curr Infect Dis Rep 2009;11:84–92. [PubMed: 19094829]
- 42-Thushan I. De Silva, MBChB; Frank A Post, MD, PhD; et al; HIV-1 Infection and the Kidney: An Evolving Challenge in HIV Medicine; Mayo Clin Proc. 2007;82(9): 1103-1116
- 43-Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: A pilot safety and efficacy study. Transplantation 2003; 76: (2) 370-375)
- 44-Fruman, D. A., Klee, C. B., Bierer, B. E. & Burakoff, S. J. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. Proc. Natl Acad. Sci. USA 89, 3686–3690 (1992)
- 45- Argyropoulos, C. & Mouzaki, A. Immunosuppressive drugs in HIV disease. Curr. Top. Med. Chem. 6, 1769–1789 (2006)
- 46-Dummer JS, Erb S, Breinig MK, et al.: Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population. A study of 583 donors and 1043 recipients, 1981–1986. Transplantation 1989, 47:134–140
- 47-Roy, J., Paquette, J. S., Fortin, J. F. & Tremblay, M. J. The immunosuppressant rapamycin represses human immunodeficiency virus type 1 replication. Antimicrob. Agents Chemother. 46, 3447–3455 (2002).
- 48- Frassetto L, Thai T, Aggarwal AM, et al. Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and protease inhibitors in HIV_ subjects. Drug Metabol Pharmacokin 2003; 18: 114
- 49- Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. Liver Transpl 2004; 10:939
- 50- Frassetto LA, Baloum M, Roland ME, Carlson L, Stock P, Benet LZ. Two-year evaluation of the interactions between antiretroviral medication and cyclosporine in HIV_ liver and kidney transplant recipients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2003

51-Heredia A, Margolis D, Oldach D, et al. Abacavir in combination with the inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)-inhibitor mycophenolic acid is active against multidrug-resistant HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 406.

52- Margolis D, Heredia A, Gaywee J, et al. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 362

53-Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL, Margolis DM. Dose proportional inhibition of HIV-1 replication by mycophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine, and tenofovir. *Antiviral Res* 2002; 55: 41

54- Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 45

55-HIV+ Solid Organ Transplant Multi-site Study: Transplant Study For People with HIV. Disponível em: <http://www.HIVtransplant.com>. Acedido Fevereiro 2011

56-Frassetto LA, Browne M, Cheng A, et al.: Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007, 7:2816–2820

57-Krolewiecki A, Zala C, Vanzulli C, et al. Safe treatment interruptions in patients with nadir CD4 counts of more than 350 cells/microL: a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:425-9

58-Pogany K, van Valkengoed I, Prins J, et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm3: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRIESTAN). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:395-400

59-K. Marfo and S. Greenstein; Antiretroviral and Immunosuppressive Drug-Drug Interactions in Human Immunodeficiency Virus–Infected Liver and Kidney Transplant Recipients ;*Transplantation Proceedings*, 41, 3796–3799 (2009)

60-Tokars JI, Frank M, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 2002; 15:162–71.

61-Khanna R, Tachopoulou OA, Fein PA, Chattopadhyay J, Avram MM. Survival experience of peritoneal dialysis patients with human immunodeficiency virus: a 17-year retrospective study. *Adv Perit Dial*. 2005;21:159-163

62-Ahuja TS, Collinge N, Grady J, Khan S. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1060–4.

- 63- Frassetto LA, Tan-Tam C, Stock PG. Renal transplantation in patients with HIV. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:582–589
- 64-Roefs A, van der Ende M, IJzermans J, et al.: Long-term survival after kidney transplantation in an HIV-positive patient. *Clin Transplant* 2009, 23:278–281.
- 65-Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Ahuja TS: HIVAN and medication use in chronic dialysis patients in the United States: analysis of the USRDS DMMS Wave 2 study. *BMC Nephrol* 2003, 4:5
- 66-Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005;18:52–61
- 67- Stock, Peter G; Barin, Burc; et al; Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients; *N Engl J Med* 2010; 363:2004-14
- 68- Landin, Luis; Rodriguez-Perez, Jose C. et al; Kidney transplant in HIV positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series; *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 3106-3115
- 69- Campara M, West-Thielke P, Thielke J, et al.: ABO incompatible renal transplantation in an HIV-seropositive patient. *Transplantation* 2008, 86:176-178
- 70- Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC: Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric kidney transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: An historical cohort analysis of the United States Kidney Data System. *Transpl Infect Dis* 4: 144–147, 2002
- 71- Abbott, Kevin C.; Swanson, John; et al; Human Immunodeficiency Virus Infection and Kidney Transplantation in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy and Modern Immunosuppression; *J Am Soc Nephrol* (2004) 15: 1633–1639
- 72- Locke, Jayme E.; Montgomery, Robert A.; et al; Renal transplant in HIV-positive patients, Long-term outcomes and risk factors for graft loss; *Arch Surg*; 2009; 144(1): 83-86
- 73- Roland, M. E.; Barin, B. ; Stock, P. G. et al; HIV infected Liver and Kidney transplant recipients: 1-and 3- year Outcomes; *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 355-365
- 74- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*. 2006; 6(5 Pt 2):1111–1131

- 75- 2006 OPTN/SRTR Annual Report. <http://www.optn.org/ar2006/> chapterIV
- 76-Carlson, Laurie; Clinical Management of the HIV- Positive Kidney Transplant Recipient; Nephrol NJ, Nov Dec (2008): Vol 35, nº 6
- 77- Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:753–760
- 78- Maluf DG, Fisher RA, King AL et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007; 83: 853–857
- 79- Rashid, A. et al. The impact of hepatitis C infection and antiviral therapy on clinical outcome in renal transplantation recipients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 10, 31–35 (1999)
- 80- Stock, P. G. & Roland, M. E. ; Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation* 84, 563–571 (2007)
- 81-Miró, J. M. et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV infected patients in Spain (March, 2005) [Spanish]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23, 353–362 (2005)
- 82- Trullas, JC. ; Mocroft, Amanda; Cofan, Federico; Et al, Dialysis and Reral Transplantation in HIV-infected patients: a European Survey; *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55:582-589
- 83-Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 6(Suppl 4):5–2
- 84- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003; 362:22–29
- 85- Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret J, et al. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int.* 2005;67:1509–1514
- 86- Tourret J, Tostivint I, Tezenas du Montcel S, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1241–1247
- 87-Trulla`s JC, Barril G, Cofan F, et al. Outcome and prognostic factors in HIV-1-infected dialysis patients in Spain in the HAART era: a Case- Control GESIDA/SEN Study. Presented at: CROI; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract #739
- 88-Mazuecos, A.; Fernadez, Ana; Andres, Amado, et al; HIV infection and renal transplantation; *Nephrol Dial Transplant* (2010) 1 of 6 Doi: 10.1093/ndt/gfq 592

