



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Farmacologia e Neurociências

Transplantação Renal e VIH: Revisão da Literatura e Registo de 10 Doentes

Mariana Isabel Rodrigues Santiago

Junho'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Farmacologia e Neurociências

Transplantação Renal e VIH: Revisão da Literatura e Registo de 10 Doentes

Mariana Isabel Rodrigues Santiago

Orientado por:

Professor Doutor André Luiz Loureiro Weigert

Junho'2018

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é ainda uma questão de saúde importante e os doentes infetados apresentam risco acrescido para desenvolvimento de doença renal crónica. O advento da terapêutica antirretroviral permitiu aumentar a esperança média de vida nesta população e a experiência prévia descrita demonstrou que a transplantação renal (TR) é exequível em doentes selecionados. A sobrevida assemelha-se à dos doentes sem esta infeção, sendo a mortalidade inferior à permanência em diálise, sem aumento da progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou infeções oportunistas. No entanto, as taxas de rejeição aguda são mais elevadas do que em doentes VIH negativos. Uma possível explicação está relacionada com interações medicamentosas entre a terapêutica imunossupressora e antirretroviral, resultando em exposição alterada à primeira.

Neste estudo observacional de coorte retrospectiva foram analisadas as características e evolução dos 9 doentes infetados pelo VIH transplantados no Hospital de Santa Cruz (HSC) entre 2011 e 2017, bem como de uma doente que contraiu VIH após TR, com particular enfoque nos regimes antirretrovirais e imunossupressores e possíveis interações resultantes.

Todos os doentes receberam rim de dador cadáver, apresentavam carga viral indetetável e $CD4 > 200$ cél/mL previamente à TR. Os regimes antirretrovirais mais utilizados incluíam inibidores da integrase. A maioria dos doentes recebeu terapêutica de manutenção que continha tacrolimus, verificando-se naqueles também sob inibidores da protease uma maior instabilidade dos valores de tacrolimus, com necessidade de acentuadas reduções de dose e espaçamento entre tomas.

Na data da última consulta de seguimento, após um tempo mediano de 43 meses, todos os doentes se encontravam vivos e com enxerto funcionante (creatinina 1.02-2.2mg/dL), sem exacerbação da infeção por VIH. Apenas se detetou um episódio de rejeição, número abaixo da média descrita na literatura, tendo sido eficazmente tratado. A experiência no HSC corrobora a viabilidade da transplantação renal em doentes VIH selecionados.

Palavras-chave: VIH; Transplantação Renal; Terapêutica antirretroviral; Imunossupressão; Portugal.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) remains an important health issue and patients infected with this virus are at increased risk of developing chronic kidney disease. With the onset of antiretroviral therapy there was an improvement in this population's life expectancy and published previous experience showed that kidney transplantation is attainable in selected patients. Survival rates are comparable to HIV-negative patients and mortality is inferior to patients remaining in dialysis. No increase was observed in progression to acquired immune deficiency syndrome (AIDS) or opportunistic infections. Nevertheless, acute rejection rates are higher than in HIV negative patients. One of the possible explanations is related to drug interactions between immunosuppressive medications and antiretroviral therapy, resulting in altered exposure to the immunosuppression.

In this observational retrospective cohort study, the characteristics and evolution of the 9 HIV-positive patients transplanted at Hospital de Santa Cruz between 2011 and 2017 were analyzed, as well a patient who was infected with HIV after the kidney transplantation. A particular focus was placed on antiretroviral and immunosuppressive regimens and possible drug interactions.

All patients received a kidney from deceased donors. All had undetectable viral load and a CD4 count >200 cel/mL prior to kidney transplantation. The most commonly used antiretroviral regimens included integrase inhibitors. The majority of patients received maintenance immunosuppressive therapy incorporating tacrolimus, and those also taking protease inhibitors experienced a greater instability of tacrolimus levels, requiring marked dose reductions and longer dosing intervals.

At the time of the last follow-up appointment, after a median period of 43 months, all patients are alive and with functioning graft (creatinine 1.02-2.2mg/dL), without exacerbation of HIV infection. Only one episode of rejection was detected, a number lower than the described in literature, having been successfully treated. Therefore, the experience at Hospital de Santa Cruz corroborates the feasibility of kidney transplantation in selected HIV patients.

Keywords: HIV; Kidney Transplantation; Antiretroviral Therapy; Immunosuppression; Portugal.

ÍNDICE

Resumo	2
<i>Abstract</i>	3
Introdução.....	5
Epidemiologia.....	5
Introdução da Terapêutica Antirretroviral.....	5
Causas de Doença Renal em Contexto VIH.....	6
Diálise e Transplantação.....	7
Transplantação Renal e VIH	7
Interações Medicamentosas no Contexto de Transplantação Renal em Doentes VIH.....	8
Regime Imunossupressor Habitual.....	9
Interações com a Terapêutica Antirretroviral.....	10
Material e Métodos.....	13
Resultados.....	14
Características dos Doentes.....	14
Tabela 1 Características dos doentes infetados pelo VIH receptores de transplante renal	15
Terapêutica Antirretroviral pós-Transplantação e Evolução da Doença Infecciosa	16
Tabela 2 Terapêutica antirretroviral pré e pós-transplantação e características relacionadas com VIH	17
Parâmetros Relativos à Transplantação Renal e Outcomes.....	18
Tabela 3 Parâmetros relacionados com a transplantação renal e <i>outcomes</i> dos doentes.....	19
Tabela 4 Níveis de tacrolimus ao longo do tempo de seguimento	21
Gráfico 1 Evolução dos íveis séricos de tacrolimus ao longo do tempo de seguimento.....	23
Discussão.....	24
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	27

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

Mundialmente, existem cerca de 36.7 milhões de pessoas infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), com novos casos a surgir todos os dias.^[1] A nível europeu, a transmissão do VIH é ainda uma questão *major*, com mais de 160 000 novos diagnósticos em 2016, em particular na região Este, onde foram registados 80% dos casos.^[2] Em Portugal, no mesmo ano, foram diagnosticados 1030 novos casos de infeção por VIH (correspondendo a uma taxa de 10 novos casos por 100 000 habitantes, superior à taxa de 5.9 da união europeia), sendo que 17,7% destes apresentavam patologia indicadora de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e os valores das contagens iniciais de CD4 revelaram que em 55% dos novos casos o diagnóstico foi tardio.^[2, 3]

Introdução da Terapêutica Antirretroviral

Até ao advento da terapêutica HAART (highly active antiretroviral therapy), mais de 70% dos indivíduos com infeção VIH, em Portugal, morriam no primeiro ano após o diagnóstico.^[3] A partir de então esta percentagem tem vindo a decrescer e desde 2013 que se encontra abaixo de 20%.^[3] Atualmente, as recomendações existentes sugerem que a terapêutica antirretroviral deve ser iniciada em todos os indivíduos com infeção pelo VIH com virémia detetável, independentemente da contagem de linfócitos CD4^[4, 5], sendo o regime mais adequado para a maioria dos doentes um que associe 2 inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (NRTIs) a um inibidor da integrase (INSTI).^[4]

Com a introdução da terapêutica antirretroviral, tornou-se possível alcançar supressão viral a longo prazo, diminuindo as taxas de infeções oportunistas e morte por SIDA, tendo aumentado a esperança média de vida dos doentes com VIH, ficando estes, como tal, sujeitos a comorbilidades que afetam a população em geral, entre as quais a doença renal crónica (DRC).^[6-10]

Causas de Doença Renal em Contexto VIH

Doentes infetados pelo VIH apresentam maior risco de evoluir para DRC face à população em geral (2 a 20 vezes, em especial na raça negra)^[8, 11], podendo desenvolver esta patologia por envolvimento renal direto do próprio VIH, por complicações ou infeções comorbidas ou como resultado das terapêuticas antirretrovirais.^[8, 10]

Na era pré-HAART, a nefropatia associada ao VIH (HIVAN) era a causa mais comum de DRC em doentes infetados pelo VIH, afetando principalmente indivíduos de raça negra.^[5, 12] No entanto, mais recentemente, devido ao aumento da esperança média de vida, etiologias que afetam a população em geral, nomeadamente hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e outras doenças cardiovasculares emergiram como causas significativas de disfunção renal nesta população de doentes.^[10, 12] Glomerulonefrite mediada por deposição de complexos imunes associada ao VIH, nefropatia IgA, microangiopatia trombótica associada ao VIH e toxicidade associada a terapêutica antirretroviral são também importantes etiologias para a DRC nestes doentes.^[12, 13]

Biópsias realizadas a doentes com HIVAN mostraram que o VIH infeta diretamente as células epiteliais renais, levando a disfunção podocitária e tubular, e por último, a glomerulosclerose segmentar focal, podendo resultar em rápida progressão para insuficiência renal em estadio terminal (DRET) num período de semanas a meses.^[8, 10] A doença mediada por deposição de complexos imunes associada ao VIH envolve a deposição de antigénios VIH-1, anticorpos reativos e ativação do sistema de complemento no rim, originando uma franca resposta inflamatória e dano a nível renal.^[8, 10]

Existem também associações conhecidas entre certos antirretrovirais e disfunção renal, sendo o tenofovir o fármaco mais frequentemente implicado, causando nefrotoxicidade por dano mitocondrial nas células tubulares renais proximais.^[8] Um estudo com doentes VIH com função renal inicialmente normal, mostrou que a exposição a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ou ritonavir associado a atazanavir ou a lopinavir, estava associada a um aumento da incidência de DRC ao longo do tempo, sugerindo uma nefrotoxicidade cumulativa destes fármacos.^[14] A toxicidade do TDF incitou o desenvolvimento de uma nova formulação recentemente, tenofovir alafenamida, com um melhor perfil de segurança renal.^[6, 8]

Os fármacos utilizados para profilaxia nos doentes VIH podem também originar dano tubular, nefropatia por cristais ou nefrite intersticial.^[10]

Consequentemente a todos estes fatores, cerca de 3.5% dos doentes com VIH desenvolvem DRC, existindo necessidade de terapia de substituição da função renal (TSFR) em 0.5% e 0.8% dos casos na Europa e nos Estados Unidos da América, respetivamente.^[7, 15]

Diálise e Transplantação

Trullas et al analisaram resultados de sobrevida em doentes VIH com DRET em diálise e observaram que estes apresentam taxas de sobrevida significativamente inferiores em relação aos doentes VIH negativo na mesma situação, sendo 62.7% e 94.4%, respetivamente.^[16] Um outro estudo demonstrou ainda que, para doentes VIH com DRET, a transplantação renal (TR) está associada a benefícios significativos na sobrevida comparativamente a permanecer em diálise, com um risco de mortalidade 79% menor.^[17]

Transplantação Renal e VIH

No passado, o receio de que o estado de desregulação imunológica dos doentes com VIH pudesse aumentar a morbidade e mortalidade após transplantação de órgão sólido, em especial com a imunossupressão adicional, assim como os resultados desapontantes obtidos na era pré terapêutica antirretroviral nesta área, resultaram na contra-indicação da infeção VIH para transplantação de órgãos sólidos.^[8, 10, 18, 19] A experiência inicial na TR em doentes infetados pelo VIH foi desanimadora, com 53.8% falecidos após uma mediana de 4 anos.^[20]

Com as vantagens alcançadas pela terapêutica antirretroviral e com a seleção de doentes com doença estável, a infeção por VIH deixou de ser uma contra-indicação para a transplantação de órgãos sólidos e excelentes resultados têm sido descritos para esta população de doentes sujeita a TR, nomeadamente em termos de sobrevida dos mesmos e longevidade do enxerto, sendo possível a manutenção do controlo da doença VIH, não sendo demonstrado aumento da progressão para SIDA ou um número superior de infeções oportunistas ou neoplasias relacionadas com SIDA.^[11, 18-24]

Stock et al mostraram que a sobrevida dos doentes VIH (taxas de sobrevida a um ano de 94.6% e três anos a 88.2%) e do enxerto (um ano 90.4% e três anos 73.7%) se encontram entre as obtidas para os doentes sem VIH e os doentes sem VIH com mais de 65 anos^[19] e um outro estudo mais recente mostrou que os doentes com infeção única por VIH apresentam taxas de sobrevida e de longevidade do enxerto semelhantes à população não infetada por este vírus.^[25]

Como tal, a TR oferece vantagens significativas em termos de sobrevida dos doentes VIH com DRET.^[10]

Para a transplantação em doentes VIH, de acordo com *guidelines* desenvolvidas por sociedades científicas, a maioria dos centros de referência utiliza critérios de seleção que visam o controlo da infeção, com o objetivo de assegurar os melhores resultados nesta população, sendo estes em geral: não apresentar doença definidora de SIDA ativa, CD4 > 200 células/mL e carga viral indetetável.^[8, 18, 19, 24]

Existem ainda alguns desafios significativos na transplantação de órgãos sólidos em doentes VIH, incluindo elevadas taxas de rejeição aguda (31% a um ano e 41% a 3 anos^[19]), interações entre terapêutica antirretroviral e imunossupressora e os piores resultados em doentes co-infetados com o vírus da hepatite C (VHC).^[11, 18, 19, 25–27]

Interações Medicamentosas no Contexto de Transplantação Renal em Doentes VIH

Relativamente às elevadas taxas de rejeição aguda, diversos fatores têm sido descritos como possíveis explicações, nomeadamente interações medicamentosas entre a terapêutica antirretroviral e os imunossupressores utilizados, sendo que certos fármacos prescritos como parte da terapêutica HAART afetam o complexo enzimático do citocromo P450, alterando o metabolismo e a depuração de alguns imunossupressores.^[6, 10, 28–30] Para além de poderem alterar a função do citocromo P450, determinados antirretrovirais afetam ainda a função do sistema de efluxo da glicoproteína P (PGP) no fígado e intestino, cuja função é diminuir a absorção e aumentar a excreção dos seus substratos.^[11–13, 29] Postula-se que as interações com certos antirretrovirais e consequente atenuação para atingir níveis de planalto possa resultar numa exposição alterada aos imunossupressores, com área sobre a curva aplanada com níveis subterapêuticos.^[31]

Outros possíveis mecanismos que podem contribuir para as elevadas taxas de rejeição aguda são a própria desregulação do sistema imunitário destes doentes, que apresentam um estado pró-inflamatório (com aumento da ativação de linfócitos B e T e níveis aumentados de proteína C reativa e citocinas) não completamente reversível pela terapêutica antirretroviral^[11, 19] e a infecção direta do enxerto renal pelo VIH^[32]. Canaud et al descobriram que o VIH tem a capacidade de reinfetar enxertos renais mesmo na ausência de virémia e colocaram a hipótese de que a infecção do rim pelo vírus poderá comprometer a sua função, tendo ainda criado um teste não invasivo que mede os níveis de DNA e RNA de VIH-1 na urina, permitindo determinar se existe infecção VIH-1 do enxerto renal.^[32]

Existindo a possibilidade de surgirem alterações dos níveis plasmáticos dos imunossuppressores, um dos aspetos mais complexos de gerir no período pós-transplantação de órgãos sólidos em doentes VIH é o equilíbrio entre as terapêuticas antirretroviral e imunossupressora.^[31, 33–35]

De acordo com a informação disponível, não é claro que exista um regime imunossupressor e/ou antirretroviral particulares mais eficazes nos doentes VIH receptores de transplante de órgão sólido, no entanto, a escolha da terapêutica antirretroviral deve ter em consideração as seguintes características: capacidade de manter supressão a longo prazo da carga viral e uma contagem de linfócitos CD4 adequada, reduzidas interações medicamentosas com imunossuppressores metabolizados pelas enzimas do citocromo p450, reduzida toxicidade renal e um perfil de segurança cardiovascular adequado.^[18, 24]

Regime Imunossupressor Habitual

A terapêutica imunossupressora no caso destes doentes não é significativamente diferente da utilizada nos doentes sem VIH^[24], sendo maioritariamente utilizados anticorpos monoclonais anti-linfocíticos, anti-CD25 do receptor de IL-2 (basiliximab) como terapêutica de indução^[7, 18], para o qual estudos indicam uma baixa incidência de rejeição aguda^[7, 9], e a combinação de 3 fármacos em regime de manutenção: um corticoesteróide, em agente anti-proliferativo, como micofenolato mofetil (MMF) ou azatioprina, e um inibidor da calcineurina (CNI), como tacrolimus (Tac).^[7, 8, 18, 24]

Nos últimos 30 anos, os CNI têm tido um papel essencial na melhoria dos resultados de TR a curto e longo prazo.^[28] Os CNI são inibidores altamente seletivos dos linfócitos T, suprimindo respostas celulares iniciais a estímulos antigênicos e regulatórios induzidos após a transplantação, através da ligação a proteínas citosólicas.^[28] A combinação de um CNI com outros agentes imunossupressores tem reduzido acentuadamente a incidência de rejeição aguda e melhorado a longevidade do enxerto em receptores de enxerto renal infetados pelo VIH.^[7, 8, 24, 28]

As taxas de rejeição aguda parecem ser significativamente mais elevadas em doentes VIH sob terapêutica imunossupressora com CsA em comparação com o Tac (50-58% vs 20-21%^[9, 28]), podendo este último ser o CNI preferencial nesta população.^[9, 19, 28] No entanto, em doentes co-infetados com VHC, a CsA apresenta a vantagem de ter eficácia demonstrada *in vitro* contra este vírus.^[9]

Alguns imunossupressores têm mostrado atividade antiviral contra o VIH *in vitro*^[8], podendo ter um efeito benéfico nestes doentes ao reduzirem o número de receptores nas células T que possam ser um alvo para infeção, inibirem a replicação do vírus ou por sinergia com antirretrovirais.^[20, 22, 31] São exemplos o MMF que mostrou suprimir a replicação do VIH, especialmente quando combinado com um NRTI^[8, 31], e sirolimus (um inibidor mTOR frequentemente utilizado nos doentes que desenvolvem toxicidade a CNI) que diminui a expressão de receptores de citocina CC tipo 5 (CCR5) em monócitos e linfócitos.^[18, 31]

A maioria dos centros de transplantação evita terapêuticas depletoras de linfócitos para indução de imunossupressão, devido ao marcado efeito na contagem de células CD4, podendo colocar os doentes em risco de infeções oportunistas ou neoplasias.^[18, 26] No entanto, devido às elevadas taxas de rejeição nos receptores de transplante VIH, tem aumentado o interesse nestes fármacos, como globulina anti-timocítica, para a indução de imunossupressão^[26] e tratamento de rejeição aguda, podendo reverter com sucesso a rejeição.^[8, 31]

Interações com a Terapêutica Antirretroviral

As interações, em particular com inibidores da protease (PI) podem originar níveis de imunossupressor supraterapêuticos, com risco de toxicidade e excesso de imunossupressão com risco de desenvolvimento de infeções oportunistas ou progressão para SIDA, sendo a

maioria mediada pela inibição do metabolismo pelo citocromo P450 e PGP a nível hepático e intestinal. [5, 6, 26, 29, 31, 34, 35] A conjugação de inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (NNRTI) com imunossuppressores podem originar níveis subterapêuticos destes por indução das enzimas anteriores, e conseqüentemente pode contribuir para que haja risco de rejeição aguda do enxerto. [29, 31]

O complexo enzimático do citocromo P450 e a PGP estão envolvidos na metabolização e excreção de glicocorticóides, CNI e inibidores mTOR. [31]

Alguns NNRTI são indutores do citocromo P450, sendo que a sua administração pode resultar em níveis subterapêuticos de CNI, inibidores mTOR e glicocorticóides. [8, 10, 29, 31] Por outro lado, os PI, em especial ritonavir, sendo inibidores do citocromo P450, podem gerar níveis supratherapêuticos destes mesmos imunossuppressores. [8, 10, 31] O caso particular da associação com ritonavir (utilizado especificamente para bloquear o citocromo P450 e o transportador PGP de modo a permitir que doses mais baixas de PI mais caros consigam alcançar níveis terapêuticos [28, 29, 31]) pode resultar em níveis de Tac 10 vezes superiores e de CsA 2 a 4 vezes mais elevados comparativamente aos valores terapêuticos. [28, 29]

O MMF e a azatioprina não são metabolizados pelo citocromo P450 ou transportados pela PGP, pelo que são considerados imunossuppressores seguros nos doentes VIH. [31]

Para manter níveis adequados de Tac quando são utilizados PI, são necessárias reduções acentuadas da dose deste imunossupressor [28, 29], assim como aumento dos intervalos entre as doses. [9, 29] Como existe uma grande variabilidade interindividual nos doentes sob terapêutica com NNRTI e PI, bem como efeitos imprevisíveis ao nível de transportadores e ainda interações com outros fármacos (como os utilizados na profilaxia de infeções), as concentrações de imunossuppressores como CNI (que apresentam uma janela terapêutica estreita) e inibidores mTOR devem ser monitorizadas por rotina, com ajustes nas dosagens realizados de acordo com as necessidades. [8, 18, 31, 34]

Regimes antirretrovirais baseados em PI foram associados a um risco 1.8 vezes superior de perda de enxerto, com o risco mais elevado observado durante o primeiro ano pós-transplantação, e um risco de morte 1.9 vezes superior, comparativamente a regimes

antirretrovirais que não contêm PI.^[30] Um outro estudo encontrou também diferenças ao nível da sobrevida dos doentes a um e três anos pós-transplantação, com taxas de 85% vs 100% e 82% vs 100%, respetivamente, para doentes que receberam regimes antirretrovirais contendo PI comparativamente a regimes sem PI.^[36] Os doentes que receberam PI tiveram ainda uma maior incidência de infeções graves não oportunistas (39% vs 8%).^[36]

Os NRTI e os INSTI, contrariamente aos NNRTI e PI, não são metabolizados através do citocromo P450, não despoletando interações medicamentosas com imunossuppressores.^[10, 31, 37]

Considerando que a maioria dos regimentos antirretrovirais consiste em 2 NRTI em associação com um dos seguintes: um INSTI, um NNRTI ou um PI^[10], a utilização de regimes antirretrovirais baseados em INSTI, em particular quando iniciados pré-transplantação, pode ser útil para evitar alterações medicamentosas e reduzir as elevadas taxas de rejeição aguda, visto serem metabolizados por uma via alternativa (mediada pela UDP glucurosoniltransferase).^[6, 9, 31] *Guidelines* recentes recomendam INSTI como fármacos de primeira linha em doentes VIH a iniciar terapêutica antirretroviral em conjunto com 2 NRTI^[4, 24] e diversos estudos apontam resultados mais vantajosos com a utilização de regimes antirretrovirais contendo INSTI no contexto de TR comparativamente a PI e NNRTI.^[6, 12, 19, 20, 35, 36] A destacar que os INSTI indicados são raltegravir ou dolutegravir, ambos com evidência de bons resultados, particularmente dolutegravir que apresenta ainda a vantagem de ter uma posologia de um comprimido diário.^[31, 38, 39] O terceiro INSTI existente, elvitegravir, deve ser evitado no âmbito da TR em VIH, visto ser co-formulado com cobicistat, forte inibidor do citocromo P450 e, como tal, com potencial para interações medicamentosas, necessitando de reduções de dose da ordem dos 90%.^[6, 40]

No caso de não ser possível evitar um regime antirretroviral baseado em PI ou NNRTI, é necessário diminuir ou aumentar a dose dos imunossuppressores afetados (CsA, Tac, sirolimus e everolimus), respetivamente^[24], no entanto podem ser ponderados agentes imunossuppressores alternativos.^[6] Belatacept, uma proteína de fusão com anticorpo monoclonal contra CD80 e CD86, é passível de ser utilizado com sucesso^[6, 41-43], prevenindo interações medicamentosas e mostrou ainda resultados superiores em termos de sobrevida dos doentes e de longevidade do enxerto comparativamente a CsA.^[41]

Teoricamente, sirolimus, um inibidor mTOR, seria também uma boa escolha por apresentar sinergia in vitro com antirretrovirais ao impedir a entrada do vírus^[6], no entanto, Locke et al sugerem cautela na sua utilização pois está associado a um risco de rejeição aguda 2.2 vezes superior comparativamente a manutenção da imunossupressão com recurso a CNI nos doentes com VIH.^[26]

Apesar da existência de diversos estudos com diferentes regimes quer antirretrovirais quer imunossupressores, para esta população de doentes, devido a todas as especificidades inerentes e potenciais desafios, não existe ainda uma conjugação ideal em termos destas terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectivo, procurando-se avaliar as características e evolução dos doentes infetados pelo VIH quer no período pré quer pós-TR acompanhados no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – Hospital de Santa Cruz (HSC), no período compreendido entre 2011 e 2017 (tendo uma doentes sido transplantada em 2003, com posterior infeção por VIH), com particular enfoque nos regimes antirretrovirais e imunossupressores e possíveis interações medicamentosas resultantes, assim como o seu impacte na rejeição e longevidade de enxerto e sobrevida dos doentes.

Os critérios para a transplantação desta população de doentes foram os utilizados pela maioria dos centros e abordados acima: linfócitos CD4 \geq 200 cél/mL, carga viral indetetável e ausência de infeções oportunistas ativas.

Para todos os doentes foram consultados os processos clínicos desde a data de transplantação ou de infeção por VIH (se contraída pós-transplantação) até Outubro de 2017, de onde foram retiradas as informações relativas à demografia, comorbilidades, etiologia da doença renal, tempo em diálise, parâmetros relativos ao VIH (data de diagnóstico inicial, subtipo, evolução da doença viral, níveis séricos de CD4 pré e pós-transplantação, carga viral e regime antirretroviral), bem como os parâmetros relacionados com a TR (tipo de dador, causa de morte e idade do dador, citomegalovírus (CMV) do dador e receptor, terapêutica imunossupressora de indução e de manutenção, níveis séricos de imunossupressores, presença de atraso da função do enxerto, episódios de rejeição aguda, intercorrências e

outcomes do enxerto e dos doentes). Seis dos nove doentes com VIH previamente à transplantação foram previamente mencionados no artigo de 2015 de S. Querido et al.^[13]

Os dados dos doentes recolhidos a partir dos processos clínicos foram compilados numa base de dados em Microsoft Excel® confidencial, tendo também os parâmetros estatísticos sido calculados com recurso a este programa.

A função renal foi expressa como estimativa da taxa de filtração glomerular (eGFR), usando a equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). O nível terapêutico de Tac foi considerado entre 8 e 10ng/mL dentro de 30 dias pós-TR e 5-7ng/dL após este período de tempo.^[6] O nível terapêutico de everolimus foi considerado entre 3 e 8ng/mL.^[44] O nível terapêutico de sirolimus foi considerado entre 4 e 20ng/mL. O nível terapêutico de CsA foi considerado entre 75 e 100ng/mL. Atraso de função do enxerto foi definido como insuficiência renal aguda com necessidade de diálise dentro dos primeiros 7 dias pós-TR.^[6] Falência do enxerto foi definida como necessidade de retoma da terapia de TSFR.^[6] Análise estatística não foi efetuada devido ao reduzido número de doentes.

RESULTADOS

Características dos Doentes

Durante o período de tempo avaliado, foram realizados 9 transplantes renais em doentes VIH (7 tipo 1 e 2 tipo 2), e foi detetada uma infeção por este vírus (tipo 1) numa doente previamente transplantada (7 anos após TR).

Como observado na tabela 1, a maioria dos doentes são do sexo masculino (n=6), com igual número de indivíduos de raça negra e caucasianos, com idade de transplantação mediana de 44 anos (variação de 33 a 65). A etiologia da doença renal mais frequentemente encontrada nesta população foi HIVAN (n=3), sendo que em metade dos doentes não foi possível identificar uma causa. A comorbilidade encontrada mais frequentemente nestes doentes foi hipertensão arterial (n=8) e 2 doentes apresentavam co-infeção com VHC. Excluindo a doente que foi diagnosticada com VIH 7 anos após a transplantação, a mediana do tempo

Tabela 1 Características dos doentes infetados pelo VIH receptores de transplante renal

Características	N=10
Sexo	
Feminino	4
Masculino	6
Raça	
Negra	5
Caucasiana	5
Idade Mediana à Data de Transplantação	44 (33 a 65)
Etiologia da DRC	
HIVAN	3
Glomerulonefrite	1
DM I	1
Desconhecida	5
Comorbilidades	
HTA	8
DM I	1
DC	1
DAP	1
Co-infecção	
VHC	2
BK	2
Mediana Tempo em HD (meses)*	106,5 (41 a 304)
Idade Mediana à Data de Dx VIH (anos)	37 (14 a 49)
Tipo de VIH	
1	8
2	2
Critérios de SIDA	5
Terapêutica Antirretroviral Pré-TR*	
Nenhuma	1
Contendo NNRTI	
Etravirina	2
Contendo PI	
Darunavir/ritonavir	2
Lopinavir/ritonavir	1
Contendo INSTI	
Raltegravir	6
NRTI base	
Contendo abacavir	5
Contendo lamivudina	4
Contendo tenofovir	2
Contendo emtricitabina	2

*não inclui doente que contraiu VIH após transplantação renal

DRC: Doença Renal Crónica; HIVAN: Nefropatia Associada ao VIH; DM I: Diabetes *mellitus* tipo 1; HTA: Hipertensão Arterial; DC: Doença Coronária; DAP: Doença Arterial Periférica; VHC: Vírus Hepatite C; BK: BK poliomavírus; HD: Hemodiálise; Dx: Diagnóstico; TR: Transplantação Renal; NNRTI: Inibidor Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidor da Protease; INSTI: Inibidor da Integrase; NRTI: Inibidor Nucleosídico da Transcriptase Reversa.

passado desde que os doentes iniciaram hemodiálise até à intervenção cirúrgica foi de 106,5 meses (aproximadamente 9 anos). Cinco doentes apresentavam antecedentes prévios de critérios definidores de SIDA, no entanto, na altura da TR, todos satisfaziam os critérios para transplantação em doentes VIH descritos anteriormente.

Previamente à transplantação, os regimes antirretrovirais mais utilizados eram os que incluíam INSTI (n=6, todos eles com raltegravir), seguidos dos que continham PI (n=3, darunavir/ritonavir =2, lopinavir/ritonavir =1) e dos que compreendiam NNRTI (n=2, ambos com etravirina). No caso de três doentes, os regimes antirretrovirais incluíam tanto um INSTI (raltegravir) como um PI (lopinavir/ritonavir), um INSTI (raltegravir) e um NNRTI (etravirina) ou PI (daronavir/ritonavir) com um NNRTI (etravirina). Relativamente à terapêutica base com NRTI, eram utilizados abacavir (n=5), lamivudina (n=4), tenofovir (n=2) e/ou emtricitabina (n=2).

Terapêutica Antirretroviral pós-Transplantação e Evolução da Doença Infecciosa

Na tabela 2 estão presentes os parâmetros específicos do VIH pré-transplantação e os mais recentes. Em 5 doentes, o regime antirretroviral antes e depois da TR manteve-se o mesmo, tendo ocorrido introdução de terapêutica no doente que não a realizava anteriormente à cirurgia, bem como na doente que contraiu a infeção por VIH após a TR, e alteração e/ou remoção de classe em 3 doentes. Dos 8 doentes que faziam terapêutica antirretroviral antes da transplantação, 6 deles tinham INSTI e, após a TR, do total de doentes, 8 passaram a apresentar INSTI no seu regime terapêutico. Os regimes antirretrovirais mais comuns após a transplantação tornaram-se os baseados em INSTI (n=5), seguidos por combinação INSTI/NNRTI (n=2) e por combinação INSTI/PI (n=1), NNRTI/PI (n=1) e NNRTI (n=1).

Todos os doentes mantiveram supressão da carga viral pré e pós-transplantação (VIH RNA <40 cópias/mL) e a mediana da contagem de linfócitos CD4 pré-transplantação foi 522 cél/mL. A contagem mais recente tem como mediana 721 cél/mL. O tempo mediano de seguimento pós-transplantação é de 43 meses (variando de 14 a 171). Durante este período o doente com contagem CD4 pré-TR mais baixa apresentou linfocitopénia CD4 prolongada de <200 cél/mL durante mais de 6 meses pós-transplantação, mantendo-se depois acima de 200cél/mL tal como os restantes doentes se mantiveram durante todo o período de seguimento, excetuando o doente 8, cuja contagem CD4 mais recente que foi possível obter é

Tabela 2 Terapêutica antirretroviral pré e pós-transplantação e características relacionadas com VIH

Doente	Sexo	Ano de TR	Terapêutica pré-TR	Terapêutica pós-TR	Carga viral pré-TR (cópias/mL)	CD4 pré-TR (cél/mL)	Carga viral mais recente (cópias/mL)	CD4 mais recente (cél/mL)	Tempo de seguimento (meses)
1	M	2011	-----	ABC/3TC/RAL	IND	214	IND	1184	75
2	M	2012	ABC/3TC/RAL	ABC/RAL/ZDV	IND	835	IND	861	64
3	M	2013	ABC/3TC/RAL	ABC/3TC/RAL	IND	261	IND	246	45
4	M	2012	ABC/3TC/RAL	ABC/RAL/ETR	IND	572	IND	710	58
5	M	2014	ETR/DRV/r/3TC	ETR/DRV/r/3TC	IND	507	IND	895	40
6	F	2014	TDF/RAL/FTC	ABC/3TC/RAL	IND	324	IND	566	41
7	F	2014	TDF/FTC/RAL/LPV/r	FTC/RAL/DRV/r	IND	925	IND	732	38
8	F	2016	RAL/ABC/ETR	RAL/ABC/ETR	IND	522	IND	156 (pós-TIMO)	18
9	M	2016	ABC/DRV/r	ABC/DTG/3TC	IND	768	IND	229	14
10*	F	2003	-----	ABC/3TC/EFV	-----	-----	IND	928	171

* Doente contrau VIH após transplantação renal

M: Masculino; F: Feminino; TR: Transplantação Renal; ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; RAL: Raltegravir; ETR: Etravirina; DRV/r: Darunavir/Ritonavir; TDF: Tenofovir; FTC: Emtricitabina; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; ZDV: Zidovudina; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; IND: Indetável.

de 3 meses pós-TR, 156 cél/mL, devido à utilização de timoglobulina (TIMO), que previsivelmente reduz a contagem de CD4.

Parâmetros Relativos à Transplantação Renal e *Outcomes*

As características específicas e os *outcomes* dos doentes e enxertos encontram-se na tabela 3. A cirurgia de TR nesta população de doentes com diagnóstico de VIH previamente à transplantação ocorreu a partir de 2011, verificando-se que a transplantação ocorrida antes desse ano (2003) foi o da doente que veio a contrair a infeção por este vírus posteriormente à TR. Todos os doentes receberam órgãos de dadores cadáver, com idades a variar entre 26 e 68 anos (mediana 51), todos com causa de morte relacionada com hemorragia, exceptuando o mais jovem, com causa de morte não identificada na documentação. Nove dos 10 receptores de órgão apresentavam seroestado para CMV positivo, com apenas um revelando CMV negativo face a um dador positivo para este vírus.

A terapêutica imunossupressora de indução consistiu em basiliximab (n=6), TIMO (n=3), basiliximab/immunoglobulina intravenosa (IVIg) (n=1) ou rituximab/IVIg (n=1). Todos os doente receberam terapêutica imunossupressora de manutenção tripla, em 9 deles constituída por Tac, MMF e prednisona. À data do diagnóstico de VIH na doente cuja infeção ocorreu pós-transplantação, a terapêutica imunossupressora que realizava era sirolimus, MMF e prednisona, sendo que em Junho de 2015 sirolimus foi substituído por CsA.

Ao longo do primeiro mês pós-TR, verificou-se que a mediana dos níveis séricos de Tac se encontrava dentro dos valores terapêuticos em 3 doentes, todos em regime antirretroviral que inclui INSTI, e na doente que realizava sirolimus à data de diagnóstico de VIH e cuja terapêutica antirretroviral inclui NNRTI. Os 2 doentes cujo regime antirretroviral inclui PI (em conjunto com INSTI ou NNRTI) apresentaram, durante o mesmo período de tempo, a mediana dos níveis de Tac em valores supraterapêuticos, chegando mesmo a atingir valores de 30ng/mL. Um outro doente, sob terapêutica antirretroviral que inclui INSTI/NNRTI, apresentava a mediana dos níveis de Tac em valores ligeiramente supraterapêuticos. Aquando da verificação dos valores supraterapêuticos foi realizado ajuste terapêutico, tendo as doses médias semanais sido diminuídas. Os restantes 3 doentes, 2 deles sob terapêutica com INSTI e um com INSTI/NNRTI, tiveram a mediana dos níveis séricos de Tac subterapêutica.

Tabela 3 Parâmetros relacionados com a transplantação renal e *outcomes* dos doentes

Doente	Ano de TR	Causa de morte do dador (idade)	CM V D/R	Terapêutica de Indução	Terapêutica de Manutenção	DGF	Rejeição	Outcomes Enxerto /Doente	Creat + recente mg/dL (EPI)	Internamentos	Mediana Níveis de Imunossupressor 0-1 mês pós-TR***
1	2011	AVC hemorrágico (67)	+/+	Basiliximab – TIMO	Tac + MMF + Pred	Sim	RHA	Func/Vivo	2.2 (36)	PNA	Terapêutico
2	2012	AVC hemorrágico (37)	+/+	Basiliximab	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.02 (83)	Nenhum	Terapêutico
3	2013	AVC hemorrágico (68)	-/+	Basiliximab	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.77 (44)	PNA	Terapêutico
4	2012	Hemorragia subaracnoideia (35)	+/+	Rituximab + IVIg + TIMO	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.55 (53)	PNA / EAM	Subterapêutico
5	2014	AVC hemorrágico (67)	+/+	Basiliximab	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.11 (68)	Toxicidade Tac	Supraterapêutico
6	2014	Rotura de aneurisma (66)	+/+	Basiliximab	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Viva	2.2 (28)	PNA / PNA	Subterapêutico
7	2014	Hemorragia subaracnoideia (57)	+/+	Basiliximab + IVIg	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Viva	1.39 (53)	Nenhum	Supraterapêutico
8	2016	AVC hemorrágico (45)	+/+	TIMO	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Viva	1.6 (46)	Nenhum	Supraterapêutico
9	2016	AVC hemorrágico (37)	+/+	TIMO	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.65 (49)	Nenhum	Subterapêutico
10*	2003	Desconhecida (26)	+/-	Basiliximab	Sirolimus** + MMF + Pred	Não	Não	Func/Viva	1.36 (54)	PNA / PNA	Terapêutico

* Doente contraiu VIH após o transplante renal

** Imunossupressor realizado aquando do diagnóstico de VIH

*** Níveis terapêuticos de Tac 1 mês pós-TR: 8-10ng/mL; Sirolimus 4-20ng/mL

TR: Transplantação Renal; AVC: Acidente Vascular Cerebral; CMV: Citomegalovírus; D: Dador; R: Receptor; TIMO: Timoglobulina; IVIg: Imunoglobulina Intravenosa; Tac: Tacrolimus; MMF: Micofenolato de Mofetil; Pred: Prednisona; DGF: Atraso de Função do Enxerto; RHA: Rejeição Humoral Aguda; Func: Funcionante; EPI: em mL/min/1.73m²; PNA: Pielonefrite Aguda; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio.

Na tabela 4 estão expressos em detalhe os valores da mediana dos níveis de imunossupressor ao longo do tempo de seguimento e, no gráfico 1, pode observar-se a variação desses níveis. Verificou-se que, independentemente do regime antirretroviral realizado pelos doentes, existem variações dos níveis de imunossupressor, sendo estas, no entanto, mais marcadas nos doentes a realizar imunossupressão com Tac concomitantemente com terapêutica antirretroviral que inclua PI, os quais chegaram a necessitar diversas alterações de dose do imunossupressor, nomeadamente reduções drásticas, incluindo dose única semanal de 0.5mg, mantendo valores ainda supraterapêuticos durante algum tempo e rapidamente podendo alcançar valores subterapêuticos.

Num dos doentes (doente 1) verificou-se atraso de função do enxerto no período pós-operatório, pelo que fez também TIMO, tendo recuperado e ficado com enxerto funcionante. Neste mesmo doente, em Maio de 2012, foi detetada rejeição humoral aguda na sequência de redução acentuada da imunossupressão no contexto de co-infecção com poliomavírus BK, tendo revertido sob terapêutica com plasmaferese, rituximab e IVIg. Nesta altura, a sua terapêutica imunossupressora foi alterada de MMF para everolimus. Também noutra doente (doente 8) co-infetada por BK foi feita a mesma alteração, em Julho de 2016, por subida dos níveis de poliomavírus na urina e positividade no sangue.

Ao longo do tempo de seguimento 6 dos 10 doentes apresentaram intercorrências com necessidade de internamento, sendo a causa mais frequente pielonefrite aguda do enxerto renal (n=7), tendo recorrido uma vez em 2 doentes. Note-se, porém, que esta patologia constitui também a causa mais importante de internamentos pós-TR em doentes sem infeção por VIH. Um doente que se encontrava a realizar terapêutica antirretroviral com PI/NNRTI (doente 5) teve como causa de internamento toxicidade por Tac, com valores acima de 15ng/mL. Uma outra causa de internamento foi ainda um enfarte agudo do miocárdio. Não ocorreram infeções oportunistas relacionadas com o VIH.

Todos os doentes encontravam-se vivos no final do período de estudo e com enxerto funcionante, com valores de creatinina entre 1.02 e 2.2mg/dL (mediana 1.575) e de EPI entre 83 e 28mL/min/1.73m² (mediana 51).

Tabela 4 Níveis de tacrolimus ao longo do tempo de seguimento, de acordo com a terapêutica antirretroviral realizada

Doente	Ano de TR	Terapêutica Antirretroviral	Terapêutica de Manutenção	Mediana de Níveis de Imunossupressor (ng/mL) [variação min-máx]						Nível terap	2-3A pós-TR	1-2A pós-TR	6-12M pós-TR	3-6M pós-TR	1-3M pós-TR	0-1M pós-TR	Nível terap	Nível terap
				0-1M pós-TR	1-3M pós-TR	3-6M pós-TR	6-12M pós-TR	1-2A pós-TR	2-3A pós-TR									
1	2011	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	9.9 [2-11.9]	9.1 [7.9-12.6]	7.1 [4.6-9.2]	5.9 [4.6-8.1]	6 [4.2-9.3] e 3.8 [3.3-5.3] EVR	4.6 [4.1-5.1] e 3.3 [2.7-3.9] EVR	5-7 e 3-8 EVR								
2	2012	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	8.7 [4.9-13.3]	9.25 [7.5-13.1]	6.8 [6.2-7.3]	7.25 [7-8.4]	7.9 [6.8-9.5]	10.2 [7.9-10.3]	5-7								
3	2013	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	9.8 [5.2-10.3]	7.3 [3.7-10]	7.3 [4.9-9.8]	8 [6.4-9.4]	8.4 [6.7-9.6]	6.5 [6.3-9]	5-7								
4	2012	INSTI + NNRTI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	6.8 [3.3-13.1]	8 [4-23.4]	6.65 [3.5-8.9]	8.35 [6-10.3]	7.05 [3.8-18.7]	5.4 [4.7-5.7]	5-7								
5	2014	PI + NNRTI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	23.2 [12.5-30]	10.8 [8.6-12.5]	8.5 [5.9-14.7]	7.5 [6.3-7.8]	8.45 [7.6-9.3]	8.2 [7.9-8.5]	5-7								
6	2014	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	7.65 [4-9.4]	5.85 [4.3-7.3]	9 [6.7-9.5]	7.9 [6.6-10.2]	7.3 [5.5-11.5]	6 [4.5-6.8]	5-7								
7	2014	INSTI + PI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	20.9 [2-30]	8.75 [6.2-20.2]	8 [2-17.9]	4.35 [2-21.1]	2.5 [2-16.9]	2 [2-27.1]	5-7								
8	2016	INSTI + NNRTI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	10.3 [7-12.9]	6.6 [4.1-9.2]	9.2 [7.6-12.7]	6.6 [5.2-10.1] e 4.1 [2.8-5.5] EVR	3.3 [3.3-4.1] e 3.4 [3.3-3.6] EVR	-----	5-7 e 3-8 EVR								
9	2016	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	4.1 [2.1-5.7]	6.85 [5.7-9]	8.3 [6.5-9.4]	6.8 [6.5-8.4]	7.8	-----	5-7								
10*	2003	NNRTI (+2 NRTI)	Sirolimus** + MMF + Pred	5.5	3.4	4.4	5.1	3.7	4.8	4-20								

Tabela 4 Continuação

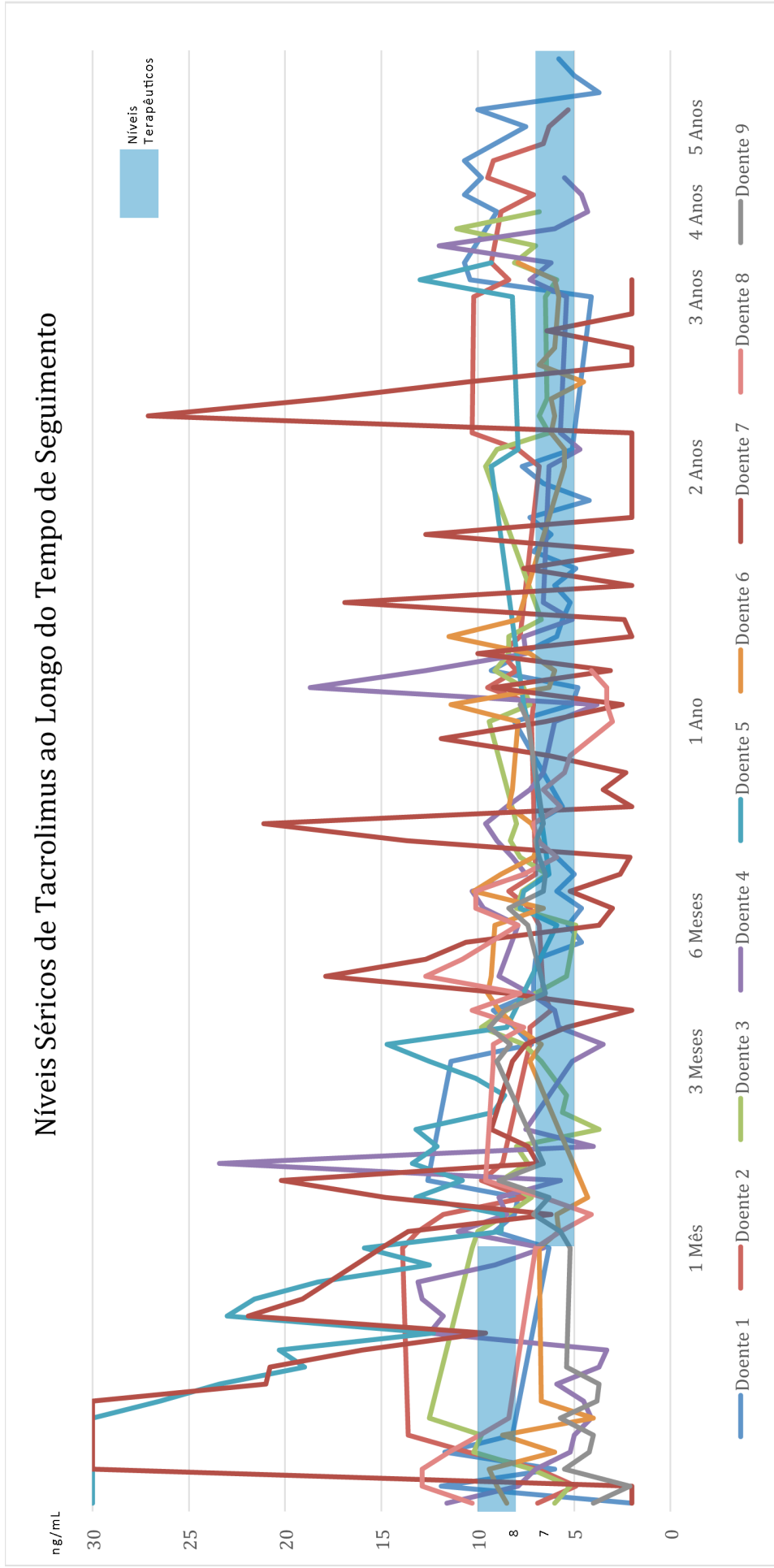
Doente	Ano de TR	Terapêutica Antirretroviral	Terapêutica de Manutenção	Mediana de Níveis de Imunossupressor (ng/mL) [variação min-máx]				Nível terap
				3-4A pós-TR	4-5A pós-TR	5A-última avaliação pós-TR		
1	2011	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	10.4 [9-10.7] e 2.9 [2.75-5.3] EVR	10.25 [7.5-10.7] e 4.75 [3.5-7.9] EVR	5.4 [3.7-10] e 5.7 [4-8.3] EVR	5-7 e 3-8 EVR	
2	2012	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	8.8 [8.4-9.3]	7.1 [6.3-9.5]	5.3	5-7	
3	2013	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	7 [5.9-11.1]	-----	-----	5-7	
4	2012	INSTI + NNRTI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	6.2 [4.3-12]	5.05 [4.6-5.5]	-----	5-7	
5	2014	PI + NNRTI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	11.15 [9.3-13]	-----	-----	5-7	
6	2014	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	6.95 [6-7.9]	-----	-----	5-7	
7	2014	INSTI + PI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	2	-----	-----	5-7	
8	2016	INSTI + NNRTI (+ NRTI)	Tac + MMF + Pred	-----	-----	-----	5-7 e 3-8 EVR	
9	2016	INSTI (+2 NRTI)	Tac + MMF + Pred	-----	-----	-----	5-7	
10*	2003	NNRTI (+2 NRTI)	Sirolimus ** + MMF + Pred	4.8	4	69 CsA	4-20 e 75-100 CsA	

* Doente contraiu VIH após o transplante renal

** Imunossupressor realizado aquando do diagnóstico de VIH

TR: Transplantação Renal; INSTI: Inibidor da Integrase; NNRTI: Inibidor Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidor da Protease; NRTI: Inibidor Nucleosídico da Transcriptase Reversa; Tac: Tacrolimus; MMF: Micofenolato de Mofetil; Pred: Prednisona; EVR: Everolimus; CsA: Terap: Terapêutico; Ciclosporina.

Gráfico 1 Evolução dos níveis séricos de tacrolimus ao longo do tempo de seguimento



DISCUSSÃO

Na era da terapêutica antirretroviral, os doentes com VIH vivem durante mais tempo e estão sujeitos a patologias que afetam a população em geral, incluindo DRC com progressão mais rápida para estadios terminal com necessidade de diálise, enfatizando a importância da TR nesta população.^[5, 26]

Até 96% dos doentes que mantêm seguimento do VIH e recebem terapêutica antirretroviral apresentam níveis plasmáticos de RNA VIH indetectáveis^[4] e, estando esta população de doentes com uma esperança média de vida mais elevada, com a doença controlada e sujeitos a fatores que afetam a população em geral, existe um aumento do número de indivíduos com DRET que podem beneficiar de TR.^[18]

Não existindo regimes antirretrovirais ou imunossuppressores específicos para doentes VIH, desenvolver estratégias para reduzir o risco de rejeição aguda tem elevado interesse.^[26]

A utilização de CNIs, como Tac, pode ser problemática devido à estreita janela terapêutica e grande variabilidade individual dos seus níveis séricos.^[34] Não obstante, o Tac é atualmente considerado o CNI de escolha uma vez estar associado a menos episódios de rejeição aguda.^[19, 28] A dose necessária para alcançar níveis terapêuticos depende primariamente da terapêutica antirretroviral realizada pelo doente, uma vez que os CNIs são fármacos de metabolização hepática pelo citocromo P450.^[34] A interação com PI, em particular em regimes com ritonavir, requer uma monitorização intensa dos níveis de CNI.^[11, 34] Pulzer et al descobriram que, dependendo do regime antirretroviral, a dose de Tac varia entre 0.5mg 3 vezes por semana a 10mg por dia de modo a alcançar a concentração de 8 a 12 ng/mL.^[34] Como tal, sugerem que o conhecimento prévio da dose óptima de Tac antes da transplantação poderia ser uma vantagem importante no controlo pós-transplantação e tal pode ser obtido durante o período de cerca de um mês.^[34]

Outra opção a considerar é a mudança do regime antirretroviral antes da transplantação de modo a omitir a presença de PI^[30, 35], que, para além das interações medicamentosas com a terapêutica imunossupressora, apresentam ainda efeitos adversos como propensão para desenvolvimento de síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, efeitos que podem ser deletérios em doentes submetidos a TR, nos quais doença cardiovascular continua a ser a

principal causa de morte.^[30] Os INSTI podem ser substitutos ideais uma vez que não atuam no citocromo P450 e, por conseguinte, não apresentam as complexas interações com imunossupressores.^[34, 35, 37] Contudo, o limiar para as resistências virais é mais baixo para os INSTI comparativamente aos PI e caso estejam presentes, pode ser impossível a substituição, como sucedido em 2 dos 10 doentes neste estudo. Inibidores de fusão, como o enfuvirtide, e o inibidor do CCR5 maraviroc também podem ser uma opção por apresentarem poucas interações medicamentosas com agentes imunossupressores.^[35, 37] De realçar que a utilização de inibidores de CCR5 requer teste de sensibilidade, uma vez que algumas estirpes virais não utilizam este receptor para internalização. De notar que o maraviroc causa uma alteração no aloreconhecimento, podendo prolongar a sobrevida do enxerto, estando a ser estudado também em doentes VIH negativo com o objetivo de reduzir rejeições.^[31]

Em relação os resultados menos animadores em doentes co-infetados com VHC, poder-se-ia colocar a questão se esta co-infecção deveria ser uma contraindicação relativa para a TR em doentes VIH, no entanto, ao longo dos últimos anos têm-se observado significativos avanços no tratamento da infeção por VHC com a introdução de antivirais de ação direta. Estes fármacos conseguem alcançar uma resposta virológica mantida de 90-95% com reduzidos efeitos adversos, sendo segura a sua utilização após transplantação de órgão, contrariamente à terapêutica baseada em interferão.^[12] Para além do mais, os INSTI não apresentam interações com antivirais. Possivelmente poderá verificar-se uma melhoria dos resultados de TR em doentes co-infetados por VHC com estas terapêuticas.^[5, 12] Na série do HSC foi requisitado que os doentes fizessem erradicação do VHC pré-TR, tendo realizado a combinação 3D (paritaprevir/ritonavir, ombitasvir e dasabuvir).

A experiência no HSC confirma a viabilidade da TR em doentes VIH, demonstrando excelentes resultados ao nível da sobrevida dos doentes e do enxerto renal, estando todos vivos e com enxerto funcionante à data da última consulta de seguimento, e sem exacerbação do VIH, tal como observado em diversos estudos previamente publicados.

Neste estudo, apesar da necessidade frequente de ajuste de doses de imunossupressores, não se verificou uma grande incidência de rejeição aguda (10%, apenas 1 doente), semelhante ao observado no estudo de Touzot et al^[21] e em contraste com as elevadas taxas de rejeição aguda observada em alguns estudos. Em parte destes estudos não foi utilizada terapêutica imunossupressora de indução, sendo que em todos os 10 doentes analisados no nosso estudo

esta foi realizada. A manutenção da imunossupressão majoritariamente com Tac pode também ter contribuído para a reduzida taxa de rejeição aguda.

Constatou-se ainda que, independentemente do regime antirretroviral realizado, existem variações dos níveis de imunossupressor, sendo estas, no entanto, mais marcadas nos doentes a realizar imunossupressão com Tac concomitantemente com terapêutica antirretroviral que inclua PI, os quais podem apresentar oscilações entre níveis subterapêuticos e supraterapêuticos, tal como foi observado no estudo de Gathogo et al^[11].

Qualquer que seja o regime imunossupressor escolhido, este terá de ser cuidadosamente monitorizado e ajustado de acordo com o regime antirretroviral em que o doente se encontra^[10, 29], sendo que a seleção de um regime antirretroviral que evite interações medicamentosas com os imunossupressores, especialmente quando iniciado pré-transplantação pode facilitar a transição para o período pós-transplantação e a manutenção de níveis de imunossupressor adequados.^[5, 31]

Um desafio que se tem vindo a evidenciar é a lacuna existente entre a necessidade de órgãos e o seu suprimento^[8], sendo que os desenvolvimentos na área da TR entre doentes VIH que se iniciaram na África do Sul podem ser uma possível solução no futuro.^[45] Este país apresenta uma realidade particular, distinta da portuguesa, com uma elevada incidência de VIH na população em geral (em 2016, taxa de 558 novos casos por 100 000 habitantes^[1], cerca de 50 vezes superior à portuguesa), logo com uma prevalência substancialmente superior de dadores infetados por este vírus, sendo muitos destes assintomáticos, *naive* de terapêutica (portanto, com baixo risco de resistência viral) e jovens com mortes violentas ou por acidente contra um órgão nobre.^[46] Acresce que, na África do Sul, a diálise apenas é oferecida aos doentes com DRET mais saudáveis e mais cumpridores da terapêutica, com maior perspectiva de transplantação a curto prazo, situação acautelada pela entrada em lista de dadores VIH.^[46] Historicamente, a utilização de órgãos provenientes de doentes VIH tinha sido evitada por receio de superinfecção com VIH e transmissão de resistência a fármacos^[10], no entanto o estudo realizado por Muller et al revelou uma taxa de sobrevida dos doentes VIH a 3 anos de 84%, comparável à dos doentes VIH que receberam enxerto renal proveniente de dadores sem infeção VIH, mantendo-se a doença bem controlada.^[45] Reconhecendo a viabilidade de órgãos provenientes de dadores infetados pelo VIH, nos

Estados Unidos da América foi aprovada a utilização destes órgãos para transplantação em doentes VIH, no entanto apenas em contexto de protocolo de investigação.^[5, 10]

Tendo em consideração que os dados apresentados são de um único centro, o manejo dos doentes no período pós-transplantação apresenta reduzida heterogeneidade. A amostra é limitada, apenas 10 doentes, o que potencialmente pode diminuir a capacidade de identificar alterações que surjam mais raramente e que necessitariam de uma amostra de maior dimensão.

Em análise final, a TR é uma forma eficaz de TSFR, com vantagens sobre a diálise em doentes selecionados, quer em termos de qualidade de vida quer de custos associados. É essencial avaliar os riscos e benefícios para cada doente individualmente e em cada momento da evolução da sua doença. Em Portugal, no ano de 2017, cerca de 189 dos doentes em TSFR estavam infetados com VIH^[47], parecendo, como tal, existir um número maior de doentes que poderão beneficiar de TR, no entanto terá sempre de ocorrer uma avaliação criteriosa das comorbilidades e aspetos psico-sociais, de modo a que se consiga alcançar os melhores resultados para o doente, assim como uma cuidadosa monitorização de possíveis interações entre regimes imunossupressores e antirretrovirais.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a colaboração do Dr Domingos Machado, da Dra Sara Querido e do Secretariado da Consulta da Unidade de Transplantação Renal do Hospital de Santa Cruz.

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS (2017) UNAIDS Data 2017.
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf.
2. European Centre for Disease Prevention and Control, W.R.O. for E. (2017) HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2007>.
3. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2017) Infeção VIH e SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2016.

http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4846/5/VIH_SIDA_2016.pdf.

4. Günthard, H.F., Saag, M.S., Benson, C.A., del Rio, C., Eron, J.J., Gallant, J.E., et al. (2016) Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, **316**, 191. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.8900>.
5. Boyle, S.M., Lee, D.H. and Wyatt, C.M. (2017) HIV in the dialysis population: Current issues and future directions. *Seminars in Dialysis*, **30**, 430–437.
6. Azar, M.M., Malinis, M.F., Moss, J., Formica, R.N. and Villanueva, M.S. (2017) Integrase strand transferase inhibitors: the preferred antiretroviral regimen in HIV-positive renal transplantation. *International Journal of STD & AIDS*, **28**, 447–458. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462416651528>.
7. Ailioaie, O., Arzouk, N., Valantin, M.A., Tourret, J., Calin, R.O., Turinici, M., et al. (2017) Infectious complications in HIV-infected kidney transplant recipients. *International journal of STD & AIDS*, 2017: 10.1177/0956462417726213.
8. Degnan, K.O. and Blumberg, E.A. (2016) Human Immunodeficiency Virus in Kidney Transplantation. *Seminars in Nephrology*, **36**, 405–416.
9. Gómez, V., Fernández, A., Galeano, C., Oliva, J., Diez, V., Bueno, C., et al. (2013) Renal transplantation in HIV-infected patients: Experience at a tertiary hospital in Spain and review of the literature. In *Transplantation Proceedings*, Volume 45. pp. 1255–1259.
10. Jackson, K.R. and Cameron, A. (2017) Transplantation of the Patient with Human Immunodeficiency Virus. *Advances in Surgery*, **51**, 65–76.
11. Gathogo, E.N., Hamzah, L., Hilton, R., Marshall, N., Ashley, C., Harber, M., et al. (2014) Kidney transplantation in HIV-positive adults: the UK experience. *International Journal of STD & AIDS*, **25**, 57–66. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462413493266>.
12. Nashar, K. and Sureshkumar, K.K. (2016) Update on kidney transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World Journal of Nephrology*, **5**, 300. <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i4/300.htm>.
13. Querido, S., Machado, D., Silva, C., Nolasco, F., Nunes, A., Sampaio, S., et al. (2015) Renal transplantation in HIV-infected patients: The first Portuguese review. In *Transplantation Proceedings*, Volume 47. pp. 946–949.
14. Mocroft, A., Lundgren, J.D., Ross, M., Fux, C.A., Reiss, P., Moranne, O., et al. (2016) Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal

- baseline estimated glomerular filtration rate: A prospective international cohort study. *The Lancet HIV*, **3**, e23–e32.
15. Trullas, J.C., Mocroft, A., Cofan, F., Tourret, J., Moreno, A., Bagnis, C.I., et al. (2010) Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, **55**, 582–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811290>.
 16. Trullàs, J.-C., Cofan, F., Barril, G., Martínez-Castelao, A., Jofre, R., Rivera, M., et al. (2011) Outcome and Prognostic Factors in HIV-1–Infected Patients on Dialysis in the cART Era: a GESIDA/SEN Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **57**, 276–283.
 17. Locke, J.E., Gustafson, S., Mehta, S., Reed, R.D., Shelton, B., MacLennan, P.A., et al. (2016) Survival Benefit of Kidney Transplantation in HIV-infected Patients. *Annals of Surgery*, **XX**, 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27768622> <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-900000000-96725>.
 18. Harbell, J., Terrault, N.A. and Stock, P. (2013) Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Reports*, **10**, 217–225.
 19. Stock, P.G., Barin, B., Murphy, B., Hanto, D., Diego, J.M., Light, J., et al. (2010) Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients. *New England Journal of Medicine*, **363**, 2004–2014. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1001197>.
 20. Trullas, J.C., Cofan, F., Tuset, M., Ricart, M.J., Brunet, M., Cervera, C., et al. (2011) Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney International*, **79**, 825–842.
 21. Touzot, M., Pillebout, E., Matignon, M., Tricot, L., Viard, J.P., Rondeau, E., et al. (2010) Renal transplantation in HIV-infected patients: The Paris experience. *American Journal of Transplantation*, **10**, 2263–2269.
 22. Landin, L., Rodriguez-Perez, J.C., Garcia-Bello, M.A., Cavadas, P.C., Thione, A., Nthumba, P., et al. (2010) Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **25**, 3106–3115.
 23. Roland, M.E., Barin, B., Carlson, L., Frassetto, L.A., Terrault, N.A., Hirose, R., et al. (2008) HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *American Journal of Transplantation*, **8**, 355–365.
 24. Gorriz, J.L., Gutierrez, F., Trullas, J.C., Arazo, P., Arribas, J.R., Barril, G., et al. (2014)

- Executive summary of the consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, **34**, 768–788.
25. Locke, J.E., Mehta, S., Reed, R.D., MacLennan, P., Massie, A., Nellore, A., et al. (2015) A National Study of Outcomes among HIV-Infected Kidney Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, **26**, 2222–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791727>.
 26. Locke, J.E., James, N.T., Mannon, R.B., Mehta, S.G., Pappas, P.G., Baddley, J.W., et al. (2014) Immunosuppression Regimen and the Risk of Acute Rejection in HIV-Infected Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Journal*, **97**, 446–450. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-201402270-00014>.
 27. Sawinski, D., Forde, K.A., Eddinger, K., Troxel, A.B., Blumberg, E., Tebas, P., et al. (2015) Superior outcomes in HIV-positive kidney transplant patients compared with HCV-infected or HIV/HCV-coinfected recipients. *Kidney International*, **88**, 341–349.
 28. Gathogo, E., Harber, M., Bhagani, S., Levy, J., Jones, R., Hilton, R., et al. (2016) Impact of Tacrolimus Compared With Cyclosporin on the Incidence of Acute Allograft Rejection in Human Immunodeficiency Virus–Positive Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, **100**, 871–878. <http://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201604000-00029>.
 29. Frassetto, L., Floren, L., Barin, B., Browne, M., Wolfe, A., Roland, M., et al. (2013) Changes in clearance, volume and bioavailability of immunosuppressants when given with HAART in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, **34**, 442–451.
 30. Sawinski, D., Shelton, B., Mehta, S., Reed, R., MacLennan, P.A., Gustafson, S., et al. (2017) Impact of Protease Inhibitor based Anti-Retroviral Therapy on Outcomes for HIV+ Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **17**, 3114–3122.
 31. Natário, A., Matias, P., Weigert, A. and Hypert, P.J.N. (2012) An update on immunosuppression for the HIV-positive kidney transplant recipient. **26**, 139–147.
 32. Canaud, G., Dejuq-Rainsford, N., Avettand-Fenoel, V., Viard, J.-P., Anglicheau, D., Bienaime, F., et al. (2014) The Kidney as a Reservoir for HIV-1 after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 407–419. <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2013050564>.

33. Frassetto, L.A., Browne, M., Cheng, A., Wolfe, A.R., Roland, M.E., Stock, P.G., et al. (2007) Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, **7**, 2816–2820.
34. Pulzer, A., Seybold, U., Schönermarck, U., Stangl, M., Habicht, A., Bogner, J.R., et al. (2013) Calcineurin inhibitor dose-finding before kidney transplantation in HIV patients. *Transplant International*, **26**, 254–258.
35. van Maarseveen, E.M., Rogers, C.C., Trofe-Clark, J., van Zuilen, A.D. and Mudrikova, T. (2012) Drug–Drug Interactions Between Antiretroviral and Immunosuppressive Agents in HIV-Infected Patients After Solid Organ Transplantation: A Review. *AIDS Patient Care and STDs*, **26**, 568–581.
<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/apc.2012.0169>.
36. Camargo, J.F., Rosa, R., Suarez, J.F., Lorio, M.A., Morris, M.I., Abbo, L.M., et al. (2016) Impact of antiretroviral therapy on clinical outcomes in HIV⁺ kidney transplant recipients: Review of 58 cases. *F1000Research*, **5**.
37. Sawinski, D. (2017) Kidney transplantation for HIV-positive patients. *Transplantation Reviews*, **31**, 42–46.
38. Tricot, L., Teicher, E., Peytavin, G., Zucman, D., Conti, F., Calmus, Y., et al. (2009) Safety and efficacy of raltegravir in hiv-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *American Journal of Transplantation*, **9**, 1946–1952.
39. Cahn, P., Pozniak, A.L., Mingrone, H., Shuldyakov, A., Brites, C., Andrade-Villanueva, J.F., et al. (2013) Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*, **382**, 700–708.
40. Patel, S.J., Kuten, S.A., Musick, W.L., Gaber, A.O., Monsour, H.P. and Knight, R.J. (2016) Combination Drug Products for HIV—A Word of Caution for the Transplant Clinician. *American Journal of Transplantation*, **16**, 2479–2482.
41. Vincenti, F., Rostaing, L., Grinyo, J., Rice, K., Steinberg, S., Gaitte, L., et al. (2016) Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*, **374**, 333–343. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506027>.
42. Nair, V., Liriano-Ward, L., Kent, R., Huprikar, S., Rana, M., Florman, S.S., et al. (2017) Early conversion to belatacept after renal transplantation. *Clinical Transplantation*, **31**.
43. Ebcioğlu, Z., Liu, C., Shapiro, R., Rana, M., Salem, F., Florman, S., et al. (2016) Belatacept Conversion in an HIV-Positive Kidney Transplant Recipient With Prolonged

- Delayed Graft Function. *American Journal of Transplantation*, **16**, 3278–3281.
44. Sánchez-Fructuoso, A.I. (2008) Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **4**, 807–819.
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.4.6.807>.
45. Muller, E., Barday, Z., Mendelson, M. and Kahn, D. (2015) HIV-Positive-to-HIV-Positive Kidney Transplantation — Results at 3 to 5 Years. *New England Journal of Medicine*, **372**, 613–620. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408896>.
46. Muller, E. and Barday, Z. (2018) HIV-Positive Kidney Donor Selection for HIV-Positive Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018: 10.1681/ASN.2017080853. <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017080853>.
47. Gabinete do Registo da Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia (2018) Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation 2017.
http://spnefro.pt/tratamento_da_doenca_renal_terminal/2018/tratamento_da_irct/305.