

# Transplante renal em pacientes infectados pelo HIV

CARINA NILSEN MORENO<sup>1</sup>, RAQUEL CRUZEIRO DE SIQUEIRA<sup>2</sup>, IRENE L NORONHA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialista em Nefrologia; Pós-Graduada do Programa de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, SP

<sup>2</sup> Especialista em Nefrologia; Médica-Nefrologista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP

<sup>3</sup> Professora Livre-Docente; Chefe do Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular da USP, São Paulo, SP

## RESUMO

Este artigo de revisão tem como objetivo apresentar as principais considerações sobre o transplante renal em pacientes HIV positivos. Na última década, com o advento da terapia antirretroviral de alta atividade (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART), a evolução dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV) mudou significativamente, com uma acentuada diminuição das taxas de morbimortalidade nesta população. Neste contexto, o número de pacientes HIV positivos com doença renal crônica com necessidade de terapia dialítica vem aumentando progressivamente. Diante desta nova realidade, o transplante renal, antes considerado uma contraindicação absoluta para tais pacientes, passou a ser considerado uma alternativa de terapia substitutiva da função renal. Questões sobre o uso de imunossuppressores neste grupo de pacientes e sua possível ação aumentando a replicação do HIV, além do risco de infecções oportunistas e de desenvolvimento de neoplasias, são amplamente discutidas. Porém, a experiência clínica nessa área mostra que a utilização dessas drogas para pacientes soropositivos parece ser segura, inclusive com relatos de ação antirretroviral de algumas das drogas imunossupressoras. Apesar disso, ainda hoje existem poucos relatos de transplantes nesta população. Em resumo, os dados da literatura sugerem que o transplante renal, seguindo critérios de seleção dos pacientes, parece ser uma alternativa segura como terapia de substituição renal em pacientes HIV positivos.

**Unitermos:** HIV; transplante; insuficiência renal; agentes anti-HIV; imunossupressão.

## SUMMARY

### Kidney transplantation in HIV infected patients

This review presents current considerations for renal transplantation in HIV patients. In the last decade, with the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), life expectancy of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) has significantly improved, showing a marked decrease in the rates of morbidity and mortality in this population. In this setting, the number of HIV-positive patients with end stage chronic kidney disease requiring dialysis is progressively growing. Kidney transplantation, previously considered as absolute contraindication for HIV-infected patients is currently, in the HAART era, considered a possible treatment alternative. Concerns for the effects of immunosuppressive drugs in these patients and the possible effects on progression of HIV disease, in addition to the risk of opportunistic infections and cancer development are widely discussed. Clinical experience in the HAART era shows that use of immunosuppressive drugs does not adversely affect HIV-seropositive patients. Furthermore, several transplant centers have reported improved patient and graft outcomes for kidney transplant recipients infected with HIV. In summary, results obtained so far are encouraging, supporting that renal transplantation, following specific selection criteria, can be considered an alternative of renal replacement therapy in HIV-infected patients.

**Keywords:** HIV; chronic kidney disease; kidney transplantation; highly active antiretroviral therapy; immunosuppression.

Trabalho realizado no laboratório Nefrologia Celular, Genética e Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP e Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP

Artigo recebido: 14/04/2010  
Aceito para publicação: 27/10/2010

**Correspondência para:**  
Irene L. Noronha  
Laboratório de Nefrologia Celular,  
Genética e Molecular da Faculdade  
de Medicina USP  
Av. Dr. Arnaldo, 455, 4º andar,  
Lab 4304  
São Paulo – SP  
CEP: 01246-903  
Tel: (11) 3061-8403  
Fax: (11) 3061-8361  
irenenor@usp.br

**Conflito de interesses:** Não há.

## INTRODUÇÃO

Na última década, com o advento da terapia antirretroviral de alta atividade (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART), a evolução dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV) mudou significativamente, com uma acentuada diminuição das taxas de morbimortalidade nesta população.<sup>1</sup> Nesse novo cenário, as doenças crônicas passam a fazer parte da história natural da infecção por HIV, e assim, a definição de condutas terapêuticas para estes casos passa a ter fundamental relevância.

Na prática clínica, a prevalência de doença renal crônica em pacientes infectados pelo HIV vem aumentando progressivamente. A doença renal crônica pode se desenvolver como complicação da evolução e do tratamento de pacientes HIV soropositivos, assim como pode acometer estes pacientes de forma independente, à semelhança do que acontece na população em geral.

Atualmente, a doença renal crônica tem impacto significativo sobre a evolução clínica de pacientes HIV positivos.<sup>1</sup> A nefropatia relacionada ao HIV é hoje a terceira causa de doença renal crônica em estágio V entre afro-americanos nos Estados Unidos<sup>2</sup>. A introdução do esquema HAART também aumentou a sobrevida dos pacientes HIV positivos em diálise<sup>3</sup>. No Brasil, existem atualmente cerca de 500 pacientes HIV positivos recebendo terapia renal substitutiva, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia<sup>4</sup>.

Ante a esta nova realidade, o transplante renal, antes uma contraindicação absoluta para tais pacientes, passou a ser considerado uma alternativa de terapia substitutiva da função renal<sup>5</sup>. Neste artigo serão apresentadas as principais considerações sobre o transplante renal em pacientes HIV positivos.

## HIV E TRANSPLANTE RENAL

Diante do significativo aumento da sobrevida dos pacientes HIV positivo após o advento da era HAART, o transplante renal passou a ser considerado uma alternativa de tratamento para a doença renal crônica nesta população. No entanto, muitos questionamentos foram levantados sobre segurança e ética relacionados ao transplante de órgãos em pacientes soropositivos.

Questões sobre o uso de doadores vivos e sobre critérios de alocação de doadores falecidos para estes pacientes continuam sendo temas de discussão<sup>6</sup>. A alocação de órgãos de doadores falecidos HIV positivos para pacientes soropositivos foi utilizada em alguns estudos, porém casos de superinfecção foram descritos e esta prática foi abandonada<sup>7</sup>.

O transplante renal em pacientes HIV positivos pode ser realizado com doadores vivos. No entanto, recomenda-se que os doadores sejam informados de que o transplante de órgãos em pacientes infectados pelo HIV é uma alternativa terapêutica recente na prática clínica<sup>8</sup>.

Outro aspecto preocupante no contexto dos transplantes neste grupo de pacientes é a necessidade do uso de imunossuppressores e sua possível ação aumentando a replicação do HIV, além do risco de infecções oportunistas e do desenvolvimento de neoplasias. Porém, a experiência clínica nessa área mostra que a utilização dessas drogas para pacientes soropositivos parece ser segura.

Os principais aspectos relacionados ao transplante renal nesta população serão apresentados a seguir.

## TRANSPLANTE RENAL - ERA PRÉ-HAART

Antes do surgimento da era HAART, as publicações sobre transplante renal em pacientes HIV positivos limitavam-se a relatos de casos isolados ou de pequeno número de pacientes. Uma das primeiras publicações foi feita no início da década de 1990, pela Universidade de Minnessota, que analisou 11 pacientes HIV positivos submetidos a transplante renal. Os resultados mostraram taxa de mortalidade de 36%. Um paciente morreu devido à sepsis dois meses após o transplante, e três pacientes desenvolveram AIDS e foram a óbito em 13 meses. A sobrevida do enxerto após 30 meses foi de 54%<sup>9</sup>.

Com o objetivo de estudar o impacto da imunossupressão no transplante renal de pacientes infectados pelo HIV, Tzakis *et al.* avaliaram o tempo de progressão para AIDS em três grupos de pacientes HIV positivos: pacientes transplantados renais (n=25), hemofílicos (n=42) e pacientes infectados após hemotransfusão (n=28). Houve uma tendência ao desenvolvimento de AIDS mais precoce (15 meses) em pacientes transplantados (16%) que nos outros grupos. No entanto, a partir do 15º mês, a tendência ao desenvolvimento de AIDS se iguala nos três grupos, alcançando significância estatística a partir do quinto ano de seguimento<sup>10</sup>.

A maior análise de transplante renal em HIV positivos no período pré-HAART foi feita a partir de dados do USRDS (*United States Renal Data System*), analisando transplantes renais realizados no período entre 1987 e 1997. Os resultados mostraram pior sobrevida do paciente no quinto ano pós-transplante (71% vs. 78% no grupo-controle) e do enxerto renal (44% vs. 61% no grupo-controle). Na análise multivariada, a infecção pelo HIV esteve relacionada como fator independente de mortalidade para receptores de doadores falecidos e também de perda do enxerto<sup>11</sup>. Esses resultados fundamentavam a restrição da indicação de transplante renal para pacientes HIV positivos.

## TRANSPLANTE RENAL - ERA PÓS-HAART

No final da década de 1990, com o advento da era HAART, houve melhora significativa da morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV positivo. Essa melhora se refletiu também nas taxas de mortalidade dos pacientes HIV positivos em diálise, que diminuiu significativamente, igualando-se à taxa de mortalidade dos pacientes HIV soronegativos em programa de diálise. A sobrevida dos pacientes HIV po-

sitivos em diálise aumentou de 56% (antes de 1990) para 74% (no final da década de 1990)<sup>12</sup>.

Esses resultados levaram a uma reavaliação do transplante renal como opção de tratamento para pacientes HIV positivos com doença renal crônica em fase avançada. Uma das primeiras publicações foi a de Stock *et al.*, da Universidade de Califórnia. Para os pacientes HIV positivos tornarem-se elegíveis para o transplante renal, foram considerados os seguintes critérios: carga viral indetectável (RNA para HIV negativo no plasma) por três meses, contagem de células T CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> por seis meses e ausência de infecção oportunista ou carcinoma. Foram incluídos dez pacientes submetidos a transplante renal. Com 36 meses de seguimento, todos estavam vivos, com enxerto funcionando. A taxa de rejeição ao enxerto renal foi de 50%. Todos os pacientes foram mantidos com esquema HAART. A carga viral se manteve indetectável em todos os pacientes, e o número de células CD4 se manteve estável<sup>13</sup>. Esses resultados foram encorajadores para indicar o transplante renal como opção de tratamento para pacientes HIV positivos com doença bem controlada. Vários outros relatos foram publicados reforçando essa alternativa de tratamento (Tabela 1).

Em 2003, Roland *et al.* analisaram 26 pacientes soropositivos que receberam transplante renal. As taxas de sobrevida do paciente (92%) e do enxerto (85%) em 10 meses foram comparáveis às dos pacientes HIV negativos. A taxa de rejeição nos pacientes infectados pelo HIV foi de 37%<sup>14</sup>.

A análise dos dados do registro USRDS de transplante renal com doador falecido no período de 1996 a 2001 mostrou que, de 27.851 pacientes com sorologia para HIV disponível, apenas 47 pacientes (0,2%) eram HIV positivos. Destes, 12,8% eram da raça negra. A sobrevida dos pacientes HIV positivos após três anos foi de 95%. Apenas dois pacientes HIV positivos morreram (4,3%), comparados com 12,8% no grupo HIV negativo. Esses bons resultados podem ter sido influenciados pelos critérios mais rigorosos por parte dos centros transplantadores na seleção dos receptores HIV positivos para transplante renal. Um outro possível viés nesta análise pode ter sido a maior utilização de terapia de indução na imunossupressão dos receptores soropositivos. A partir desses resultados, os autores propuseram o transplante renal para pacientes HIV positivos como uma estratégia de tratamento mais viável após o advento da era HAART<sup>15</sup>.

**Tabela 1** – Sobrevida do paciente e do enxerto renal de pacientes HIV positivos submetidos a transplante renal

Autores	n	Tempo de seguimento (meses)	Sobrevida do paciente	Sobrevida do enxerto
<b>pré-HAART</b>				
Tzakis <i>et al.</i> <sup>9</sup>	5	36	80%	80%
Erice <i>et al.</i> <sup>8</sup>	11	30	64%	54%
Swanson <i>et al.</i> <sup>10</sup> (dados do USRDS)	32	60	71%	44%
<b>pós-HAART</b>				
Stock <i>et al.</i> <sup>12</sup>	10	16	100%	100%
Roland <i>et al.</i> <sup>5</sup>	29	10	92%	85%
Abbott <i>et al.</i> <sup>14</sup> (dados do USRDS)	47	36	95%	97,3%
Kumar <i>et al.</i> <sup>2</sup>	40	24	82%	71%
Qiu <i>et al.</i> <sup>15</sup> (dados do UNOS)	38	60	91,3%	76,1%
Roland <i>et al.</i> <sup>18</sup>	18	36	94%	83%
Gruber <i>et al.</i> <sup>17</sup>	8	15	100%	88%
Locke <i>et al.</i> <sup>16</sup> (dados do UNOS)	100	12	95,4%	87,9%

USRDS, *United States Renal Data System*; UNOS, *United Network for Organ Sharing*

Em um estudo prospectivo, Kumar *et al.* estudaram 40 transplantados renais HIV positivos. Os critérios de inclusão foram semelhantes aos descritos por Stock *et al.* (HIV negativo, RNA < 400 cópias/mL e número absoluto de células CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>). Os resultados mostraram que a sobrevida do paciente no primeiro e no segundo ano pós-transplante foi 85% e 82%, respectivamente, semelhante aos resultados obtidos em outros grupos de pacientes de alto risco e maior que os pacientes HIV positivos em diálise<sup>2</sup>.

O grupo de Terasaki analisou rins do mesmo doador falecido transplantados em pacientes com e sem HIV, dados estes obtidos do *United Network for Organ Sharing* (UNOS) no período de 1997 a 2004. Nessa análise foram incluídos 38 pacientes HIV positivos e 38 pacientes HIV negativos que receberam rins dos mesmos doadores. Embora não estatisticamente significativo, a sobrevida do paciente e do enxerto no grupo HIV positivo foi superior quando comparado com o grupo HIV negativo<sup>16</sup>.

Mais recentemente, Locke *et al.*, do John Hopkins Medical Hospital, analisando 39.501 pacientes transplantados renais do registro do UNOS, no período de 2004 a 2006, mostrou que, apesar de a sobrevida do paciente ser semelhante nos pacientes HIV positivos e HIV negativos, a sobrevida do enxerto foi significativamente menor nos casos HIV positivos (87,9% vs. 94,6% no HIV positivo)<sup>17</sup>.

Um grupo da Universidade de Detroit avaliou a influência das características do receptor HIV positivo no transplante renal e publicou uma análise da evolução de oito pacientes soropositivos transplantados renais com outros fatores de pior prognóstico, como coinfeção pelo vírus C e sensibilização imunológica em tempo médio de 15 meses. As taxas de sobrevida encontradas foram de 100% para o paciente e 88% para o enxerto ao final do período avaliado. Nesse estudo apenas um dos pacientes desenvolveu rejeição aguda (13%)<sup>18</sup>.

Por outro lado, altas taxas de rejeição aguda em transplantados HIV positivos foram descritas por Roland *et al.* em um trabalho que avaliou 18 pacientes submetidos a transplante renal. Os autores descreveram 52% de incidência de rejeição aguda no primeiro ano de seguimento e 73% em três anos, em concordância com os resultados anteriormente mostrados pelo grupo de Stock em 2003<sup>19</sup>.

No Brasil ainda não existem registros específicos sobre a atividade de transplante em pacientes HIV positivos. Recentemente, realizamos transplante renal em um paciente de 61 anos, portador de doença renal crônica secundária à doença renal policística, infectado pelo HIV sete anos antes do transplante<sup>20</sup>. Na ocasião do diagnóstico da infecção por HIV, o paciente recebeu tratamento antirretroviral constituído por zidovudina (AZT,® Astra-Zeneca) 600 mg/dia, 3Tc (lamivudina; Epivir®, GlaxoSmith) 75 mg/dia e atazanavir (Reyataz®, Bristol-Myers Squibb) 400 mg/dia. Evoluiu com boa resposta, sendo

que seis meses após o início do tratamento apresentava carga viral indetectável, que assim se manteve durante toda a evolução. A contagem de linfócitos CD4+ também sempre se manteve acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. O paciente evoluiu com doença renal crônica fase V, em tratamento por hemodiálise há cinco anos e meio. No momento do transplante, apresentava HIV-RNA plasmático negativo e contagem de linfócitos CD4+ de 464 células/mm<sup>3</sup>. O transplante renal, realizado com doador vivo, transcorreu sem intercorrências e o paciente apresentou queda imediata da creatinina sérica.

O esquema de imunossupressão incluiu indução com Basiliximab (Simulect®, Novartis) e manutenção com ciclosporina (Sandimmun®, Novartis), sirolimo (Rapamune®, Wyeth) e prednisona. Apesar de ter sido prescrito apenas metade das doses habituais dos medicamentos ciclosporina e sirolimo, o paciente evoluiu com níveis sanguíneos extremamente elevados. A concentração analisada seis dias após o uso de ciclosporina foi 1.131 ng/mL e de sirolimo foi 56,1 ng/mL, sendo reajustados para 25% da dose habitual. Atualmente, dois anos pós-transplante renal, o paciente encontra-se bem, com boa função do enxerto renal, com carga viral indetectável e contagem de linfócitos CD4+ de 645 células/mm<sup>3</sup>.

Assim, considerando os benefícios da era HAART, o transplante renal em pacientes infectados pelo HIV passou a ser considerado uma alternativa de tratamento que tende a se apresentar com mais frequência na prática clínica. Diante desta nova realidade, surgiu a necessidade de se estabelecer critérios para a prática de transplantes de órgãos nesta população. Recentemente, com base nos estudos de maior impacto sobre transplante renal em pacientes infectados pelo HIV, Bhagani *et al.* reuniram as principais recomendações para considerar o paciente um candidato a receptor<sup>8</sup>. Essas recomendações são apresentadas na Tabela 2.

#### HIV E IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL

A utilização de drogas imunossupressoras em transplante de órgãos em pacientes infectados pelo HIV tem se mostrado, de maneira geral, eficaz e segura, uma vez que algumas dessas drogas também apresentam ação antirre-

**Tabela 2** – Critérios para seleção de pacientes HIV positivos para transplante renal

- Contagem de linfócitos CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> por pelo menos 6 meses
- Carga viral indetectável (< 50 cópias RNA/mL) por pelo menos 6 meses
- Tratamento com esquema HAART por pelo menos 6 meses
- Ausência de doenças definidoras de AIDS após início da terapia HAART

troviral. Porém, devido à interação medicamentosa entre algumas drogas da terapia HAART e os imunossuppressores, a monitoração dos níveis sanguíneos dos imunossuppressores deve ser realizada de forma mais frequente, com ajustes na posologia sempre que necessário<sup>21</sup>.

#### EFEITO ANTIRRETROVIRAL DOS IMUNOSSUPRESSORES

Durante muitos anos a infecção pelo HIV foi considerada contraindicação ao transplante de órgãos, baseada no princípio de que, na presença de imunossupressão, haveria um ambiente que favoreceria a replicação viral. Contudo, mais recentemente, estudos demonstram que algumas das drogas imunossupressoras utilizadas em transplante, como os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), o sirolimo e o ácido micofenólico, apresentam ação antirretroviral.

A ciclosporina é um inibidor de calcineurina que tem propriedades capazes de inibir a replicação do HIV. Esse efeito é resultado da ligação da ciclosporina à ciclofilina A, impedindo que a ciclofilina forme o complexo proteína p55Gag/ciclofilina, necessário para a maturação e replicação do HIV. É conhecido que o HIV só é capaz de se replicar em células T CD4 ativadas. Considerando que a ciclosporina inibe a ativação das células T, via inibição da IL-2, ela diminui o número de células T CD4 ativadas, diminuindo assim o *pool* de células T CD4+ disponíveis para a replicação viral<sup>22</sup>. A ciclosporina parece ter também um efeito antiapoptótico sobre os linfócitos T CD4+, conforme demonstrado por Groux *et al.* Nesse estudo, a ciclosporina A preveniu a apoptose de linfócitos T em amostras de sangue periférico de indivíduos HIV positivos *in vitro*.<sup>23</sup>

Poucos estudos mostraram a ação do tacrolimus como antirretroviral. Briggs *et al.* descreveram a ação do tacrolimus inibindo a proliferação viral em células cronicamente infectadas pelo HIV.<sup>24</sup>

O sirolimo, inibidor da mTOR (*mamalian target of rapamycin*), é um imunossupressor com atividade imunomoduladora. A droga é capaz de diminuir a expressão do coreceptor viral CCR5 em linfócitos T e monócitos a nível transcripcional. O receptor CCR5 é imprescindível para a transmissão e replicação do HIV, o que é evidenciado pelo fato de que indivíduos que não expressam essa proteína são comprovadamente resistentes à infecção pelo HIV<sup>25</sup>.

O uso da azatioprina tem sido associado a um aumento da replicação viral, enquanto o contrário parece acontecer com o uso do micofenolato mofetil<sup>26</sup>. O micofenolato mofetil (MMF), uma pró-droga do ácido micofenólico, é outro imunossupressor com efeito antirretroviral demonstrado. O fármaco parece ter atividade sinérgica sobre a ação dos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, um dos componentes clássicos utilizados no esquema para tratar a infecção pelo HIV. Este sinergismo é decorrente da depleção de uma enzima intracelular chamada deoxiguanosina-trifosfato, essencial para a replicação do HIV<sup>27</sup>.

Izzedine *et al.* mostraram que a prednisolona aumenta a população de linfócitos T CD4+<sup>26</sup>. Outro estudo mostrou que a prednisolona atua suprimindo a carga viral do HIV e inibindo o CCL2, uma citocina pró-inflamatória induzida pela infecção pelo HIV<sup>28</sup>.

Quanto ao uso de anticorpos anti-CD3, monoclonais ou policlonais, vale a pena ressaltar que seu uso não é recomendado em pacientes HIV positivos. Trata-se de uma droga imunossupressora potente capaz de induzir depleção de linfócitos T CD4+, aumentando assim o risco de progressão para doença além do risco de desenvolvimento de infecções oportunistas<sup>29</sup>.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE IMUNOSSUPRESSORES E HAART

O uso concomitante de drogas imunossupressoras e antirretrovirais se faz necessário no contexto dos transplantes de órgãos em receptores HIV positivos. São descritas na literatura complexas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre estas drogas, havendo assim a necessidade de monitoração rigorosa dos níveis terapêuticos tanto para manter a infecção pelo HIV positivos controlada quanto para evitar rejeição e toxicidade pelos imunossuppressores<sup>26</sup>.

As interações farmacocinéticas mais clássicas são entre inibidores de protease comumente utilizados para o tratamento de pacientes HIV positivos e inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) ou inibidores de mTOR (sirolimo e everolimo). Essa interação é decorrente do fato de que tanto os inibidores de protease quanto os imunossuppressores descritos acima são metabolizados pela via do citocromo P450, o que contribui para o aumento dos níveis sanguíneos dos imunossuppressores<sup>30</sup>. Baseado nisso, é sugerido na literatura que os pacientes HIV positivos devem iniciar o uso de inibidores da calcineurina quatro semanas antes do transplante (no caso de transplante com doador vivo), com monitoração dos níveis terapêuticos da droga para ajuste pré-transplante. Tal conduta tem por objetivo possibilitar que o transplante seja realizado em vigência de níveis terapêuticos dos imunossuppressores, minimizando o risco de toxicidade ou, em menor frequência, de subexposição ao fármaco<sup>8</sup>.

Tendo em vista as interações farmacológicas que propiciam aumento dos níveis sanguíneos de inibidores de calcineurina e inibidores da mTOR, devemos ressaltar o risco elevado de ocorrência de toxicidade aos fármacos citados, inclusive com a possibilidade de desenvolvimento de microangiopatia trombótica. A microangiopatia trombótica é a manifestação histológica da síndrome hemolítico-urêmica e ocorre como complicação pós-transplante em uma incidência que varia de 0,8% a 14% dos transplantes renais. A isso devemos somar o fato de que a infecção pelo HIV é um fator de risco comprovado para o desenvolvimento de microangiopatia trombótica<sup>31</sup>. Recentemente, foram descritos casos de síndrome hemolítico-urêmica associados ao

uso de sirolimo<sup>20,32</sup>, possivelmente decorrente da redução da expressão de VEGF (que é um importante fator de manutenção da viabilidade do endotélio vascular) induzida pelo sirolimo<sup>33</sup>. Além disso, há evidências de que a associação de sirolimo em altos níveis sanguíneos com a ciclosporina também contribua para a patogênese desta entidade<sup>34</sup>.

O micofenolato sódico<sup>20</sup> e o micofenolato mofetil<sup>21</sup> são considerados alternativas seguras para imunossupressão em transplante renal em pacientes HIV positivos com poucas interações com outras drogas comumente utilizadas no esquema HAART. No entanto, a diarreia, que é um conhecido efeito colateral do micofenolato, pode dificultar seu emprego na prática clínica, uma vez que pode se somar ao efeito diarreico dos fármacos antirretrovirais e da própria doença nestes pacientes.

A despeito da crescente necessidade da associação entre imunossupressores e antirretrovirais na prática clínica atual, ainda são poucos os estudos para guiar o

uso seguro destes medicamentos de forma combinada. As potenciais interações medicamentosas entre as principais drogas imunossupressoras utilizadas no contexto do transplante de órgãos e das principais drogas antirretrovirais estão apontadas na Tabela 3.

### CONCLUSÃO

A presença de sorologia positiva para HIV deixou de ser uma contraindicação absoluta para transplante renal, sendo considerada atualmente uma contraindicação relativa<sup>35</sup>. Apesar disso, ainda hoje existem poucos relatos de transplantes nesta população.

Em resumo, embora alguns estudos mostrem uma tendência a maiores taxas de rejeição ao enxerto nos pacientes HIV positivos, os dados da literatura sugerem que o transplante renal, seguindo critérios de seleção dos pacientes, parece ser uma alternativa segura como terapia de substituição renal neste grupo.

**Tabela 3** – Potenciais interações entre antirretrovirais e imunossupressores

HAART	Drogas imunossupressoras								
	OKT3	ATG	Anti-IL2R	CsA	TAC	AZA	MMF	SRL	Corticoides
NRTIs	Lamivudina	c.i.	n.a.	0	0	0	+	0	0
	Estavudina	c.i.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Zalcitabina	c.i.	n.a.	0	0	n.a.	n.a.	0	n.a.
	Didanosina	c.i.	n.a.	0	0	n.a.	+	0	n.a.
	Zidovudina	c.i.	n.a.	0	0	n.a.	-	0	n.a.
NNRTIs	Abacavir	c.i.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	+	n.a.	n.a.
	Delavirdina	c.i.	n.a.	+	n.a.	n.a.	n.a.	+	+
	Efavirenz	c.i.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.	-	-
	Nevirapina	c.i.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-
Inibidores de Protease	Amprenavir	c.i.	n.a.	±	±	0	n.a.	±	-
	Indinavir	c.i.	n.a.	+	+	0	n.a.	±	-
	Lopinavir	c.i.	n.a.	±	±	0	n.a.	n.a.	-
	Nelfinavir	c.i.	n.a.	±	+	0	n.a.	±	-
	Ritonavir	c.i.	n.a.	+	+	0	n.a.	+	+
	Saquinavir	c.i.	n.a.	+	+	0	n.a.	±	-
	Enfuvirtida	c.i.	n.a.	0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Tenofovir	c.i.	n.a.	n.a.	0	n.a.	-	n.a.	n.a.

NRTI, Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa; NNRTI, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; OKT3, anticorpo monoclonal anti-CD3; ATG, timoglobulina; Anti IL2-R, anticorpos antirreceptores de interleucina 2; AZA, azatioprina; CsA, ciclosporina; FK, tacrolimo; MMF, micofenolato mofetil; SRL, sirolimo; c.i., contraindicado; n.a., não avaliado; 0, sem interação; +, interações positivas; -, interações negativas; ±, interações podem teoricamente ocorrer.

## REFERÊNCIAS

- Palella FJ Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:27-34.
- Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M, *et al.* Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 2005; 67:1622-9.
- Perinbasekar S, Brod-Miller C, Pal S, Mattana J. Predictors of survival in HIV-infected patients in hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16:280-6.
- www.sbn.org.br
- Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation* 2007; 84:563-71.
- Roland ME, LO B, Braff J, Berkley, Stock PG. Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2003; 163:1773-8.
- Jost S, Bernard M, Kalsler L, Yerly S, Hirschel B, Samri A *et al.* A patient with HIV superinfection. *N Engl J Med* 2002; 347:731-6.
- Bhagani S, Sweny PI. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Medicine* 2006; 7:133-9.
- Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:537-47.
- Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starlz TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990; 49:354-8.
- Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: anhistorical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis* 2002; 4:144-7.
- Ahuja TS, Zingman B, Glicklich D. Long-term survival in an HIV-infected renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 1997; 17:480-2.
- Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, *et al.* Kidney and liver transplantation in immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003; 76:370-5.
- Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation HIV-infected patients. *Transplantation* 2003; 75:425-9.
- Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, Kimmel PL. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1633-9.
- Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006; 81:1658-61.
- Locke JE, Montgomery RA, Warren DS, Subramanian A, Segev DL. Renal transplant in HIV-positive patients - long-term outcomes and risk factors for graft loss. *Surg Arch* 2009; 144:83-6.
- Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, Brown KL, Singh A, Morawski K, *et al.* Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 2008 ; 86:269-74.
- Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, *et al.* HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 2008; 8:355-65.
- Siqueira RC, Moreno CN, Silva ANC, Malheiros DMAC, Noronha IL. Transplante renal em receptor HIV Positivo. *J Bras Nefrol* 2008; 30:305-9.
- Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:649-58.
- Streblov DN, Kitabwalla M, Malkovsky M, Pauza CD. Cyclophilin A modulates processing of human immunodeficiency virus type 1 p55Gag: mechanism for antiviral effects of cyclosporin A. *Virology* 1998; 245:197-202.
- Groux H, Torpier G, Monté D, Mouton Y, Capron A, Ameisen JC. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individual. *Exp Med* 1992; 175:331-40.
- Briggs CJ, Ott DE, Coren LV, Oroszlan S, Tözsér J. Comparison of the effect of FK506 and cyclosporine A on virus production in H9 cells chronically and newly infected by HIV-1. *Arch Virol* 1999; 144:2151-60.
- Heredia A, Amoroso A, Davis C, Le N, Reardon E, Dominique JK, *et al.* Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and accumulation of anti-HIV beta-chemokines: an approach to suppress R5 strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:411-6.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: An update. *Kidney Int* 2004;66:532-41.
- Margolis D, Heredia A, Gaywee J, Oldach D, Drusano G, Redfield R. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:362-70.
- Ansari AW, Schmidt RE, Heiken H. Prednisolone mediated suppression of HIV-1 viral load strongly correlates with C-C chemokine CCL2: In vivo and in vitro findings. *Clin Immunol* 2007;125:1-4.
- 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; 6:753-60.
- Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, *et al.* Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2816-20.
- Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 2008 ; 68:337-44.
- Pellé G, Xu Y, Khoury N, Mougenot B, Rondeau E. **Thrombotic microangiopathy in marginal kidneys after sirolimus use.** *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1124-8.
- Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonette E, *et al.* **Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys.** *Am J Transplant* 2005; 5:2441-47.
- Fortin MC, Raymond MA, Madore F, *et al.* **Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination.** *Am J Transplant* 2004; 4:946-52.
- Noronha IL, Ferraz AS, Silva Filho AP, Saitovich D, Carvalho DBM, Paula FJ, *et al.* Transplante renal: indicações e contra-indicações. São Paulo: Associação Médica Brasileira 2006; Brasília: Conselho Federal de Medicina.