VIH e doença de orgão
–O desafio a longo prazo
CICLO DE REUNIÕES TEMÁTICAS

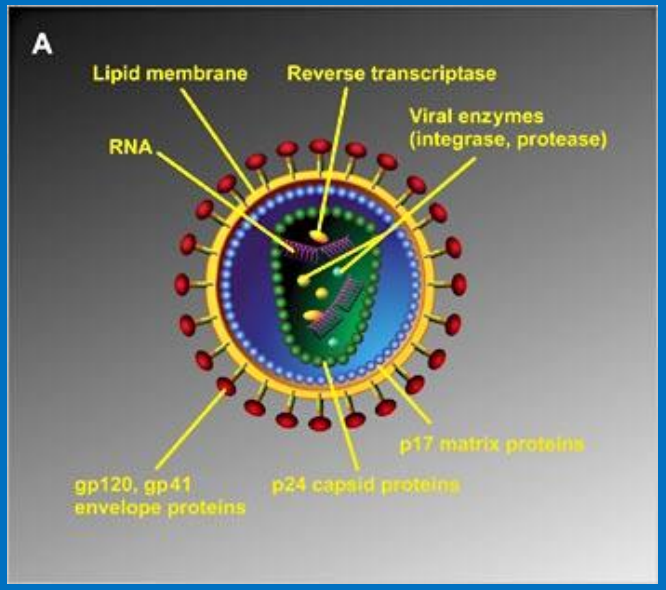
Patologia Renal
Hospital de Cascais

VIH e Transplantação renal

André L. Weigert

Unidade de Transplantação Renal "Antonio Pina"
Serviço de Nefrologia, Hospital de S. Cruz, Carnaxide/Lisboa;
Cadeira de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Lisboa
Sociedade Portuguesa de Transplantação

Cascais, 9 de Fevereiro de 2019



VIH/SIDA

Antes e depois da era cART

Transplante renal em HIV pré-cART

Experiência muito limitada e com resultados bastante insatisfatórios

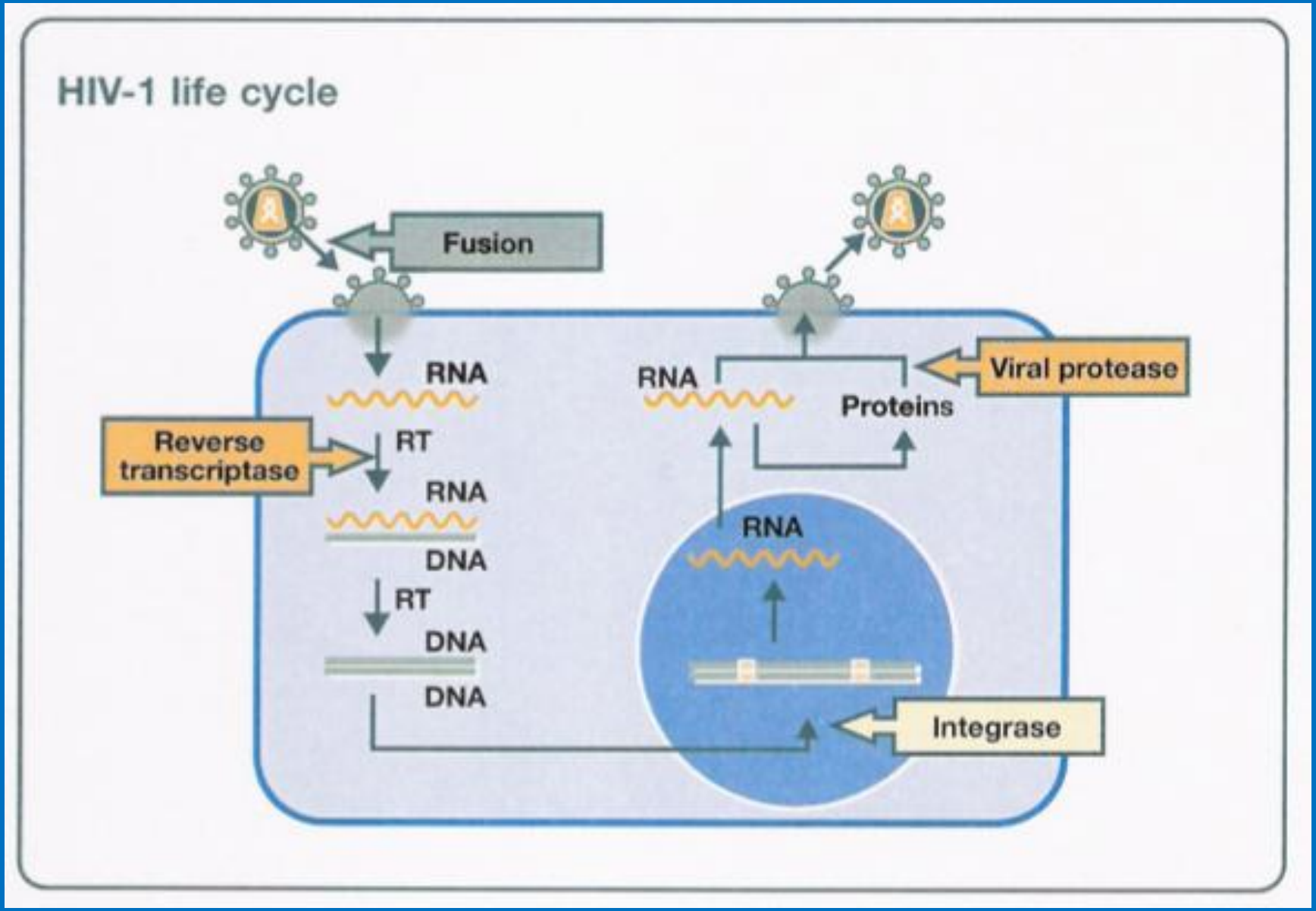
Transplante renal em HIV pós-cART

Maior série, não randomizada:

Estudo de Stock et al, com 150 doentes, com sobrevida do paciente e aloenxerto de, respectivamente, 95% e 90% (1 a.) e 88% e 74% (3 a.)

No entanto, observou-se uma incidência elevada de rejeições: 31% (1 a.) e 41% (3 a.)

NEJM, 2010; 363:2004


HIV-1 life cycle
Fusion
RNA
Reverse transcriptase
RT
RNA
DNA
RT
DNA
DNA
RNA
Proteins
Viral protease
RNA
Integrase

Terapêutica antiretroviral

- **Inibidores da transcritase reversa**
  - **Análogos dos nucleósidos** (AZT, DDI, lamivudina, abacavir, tenofovir)
  - **Não nucleósidos** (nevirapina, efavirenz)
- **Inibidores das proteases**

(indinavir, ritonavir, atazanavir, darunovir)

- **Inibidores da fusão/CCR5** (enfuvirtide, maraviroc)
- **Inibidores da integrase** (raltegravir, dolutegravir)

Imunosupressão contemporânea:

- **Corticosteróides**
- **Azatioprina**
- **Inibidores da calcineurina** (Csa e tacrolimus)
- **Inibidores da IMPDH** (MMF e MPS)
- **Inibidores da mTOR** (sirolimus e everolimus)
- **Anticorpos policlonais** (ATG, IVIG)
- **Anticorpos monoclonais** (OK T3, antiCD25, rituximab)
- **Proteínas de fusão** (belatacept, alefacept)
- **Novos fármacos** (leflunomida, anti JAK, bortezomib)

Será possivel um “cocktail” mais complicado?

Exemplo: mini-caso clínico (1)

Doente de 52 anos, cirurgião, transplantado renal estável sob tacrolimo 5 mg bid, micofenolato de mofetil 500 mg bid e prednisona 5 mg, com níveis médios de tacrolimo de **7-8 ng/mL** e creatinina basal de 1,5 mg/dL, sofreu corte com extensa exposição ao sangue de doente HIV positivo durante uma operação

Exemplo: mini-caso clínico (2)

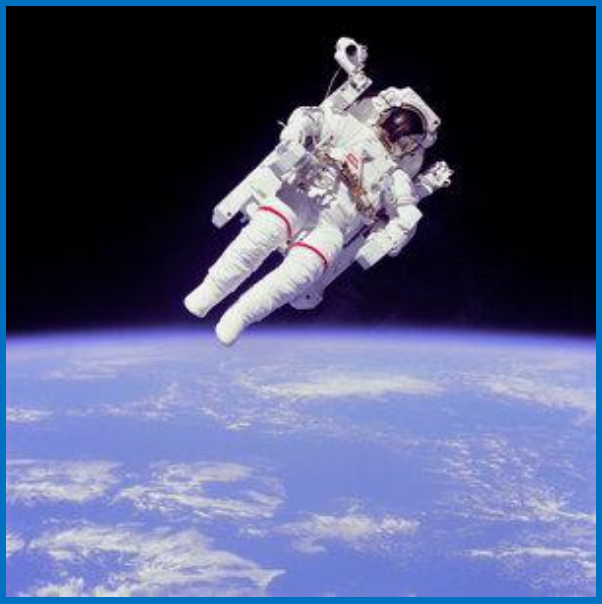
Seguindo o protocolo habitual no seu hospital, iniciou e manteve por um mês terapêutica antiretroviral de elevada eficácia (cART), incluindo:

tenofovir, emtricitabina, lopinavir/ritonovir

Exemplo: mini-caso clínico (3)

Felizmente, ele nos informou uma semana depois e veio a nosso pedido verificar os níveis de tacrolimo.

Apresentava **nível astronómico de tacrolimo** de **35 ng/mL** e uma creatininémia de 2,2 mg/dL!



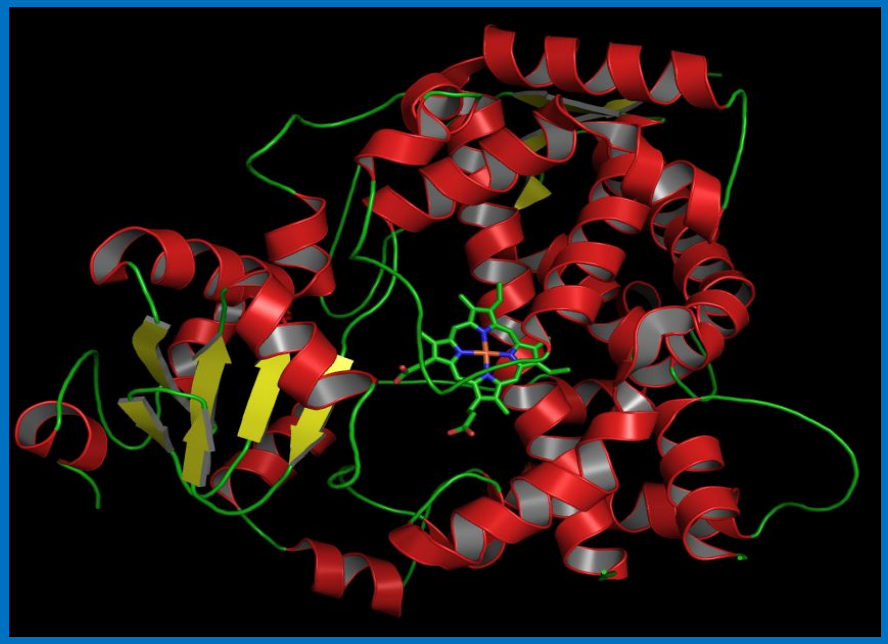
Exemplo: mini-caso clínico (4)

Felizmente, tudo ficou bem com uma redução drástica de dose e vários acertos de níveis

Podia ter sido pior se tivessem dado tenofovir, emtricitabina e efavirenz, pois poderia ter tido níveis subterapêuticos de tacrolimo e rejeitado...

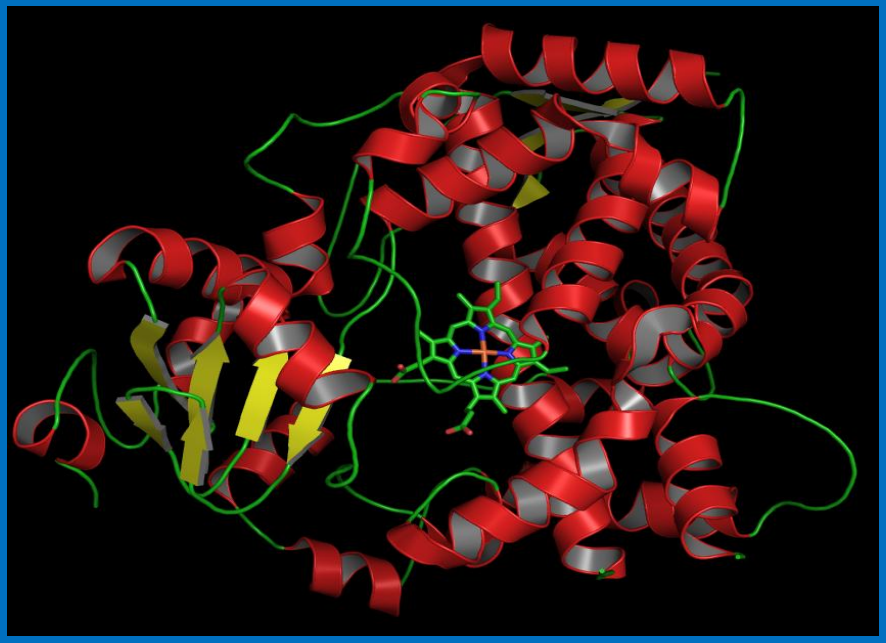
A grande "briga" entre HAART e imunossupressão do transplante:

O robusto bloqueio do citocrómio P 450 (isoenzima 3 A 4), responsável pelo metabolismo desses imunosupressores, pelos inibidores da protease e particular enfase para o "booster" ritonavir



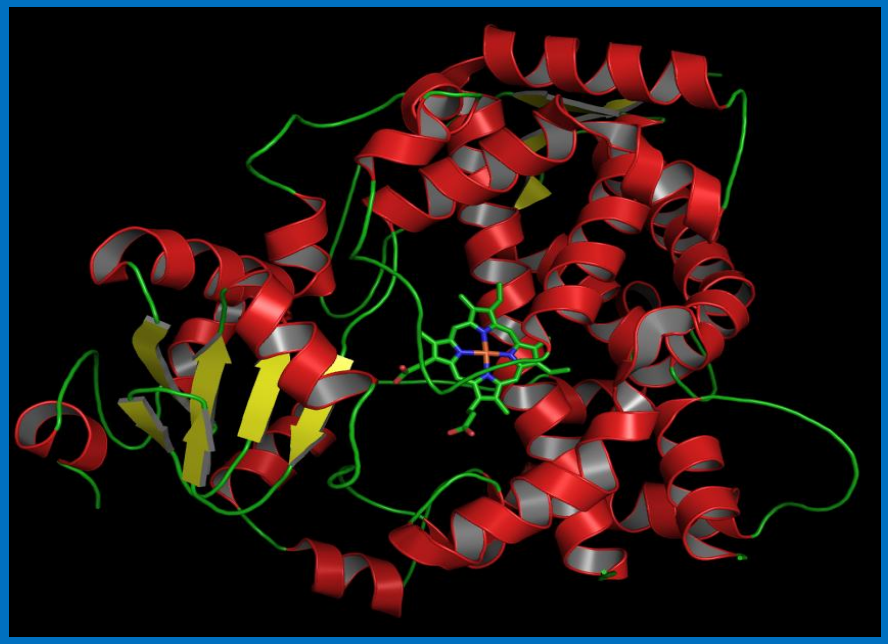
Note-se que agora temos outro bloqueante "profissional" do CYP 3 A 4:

o "booster" Cobicistat

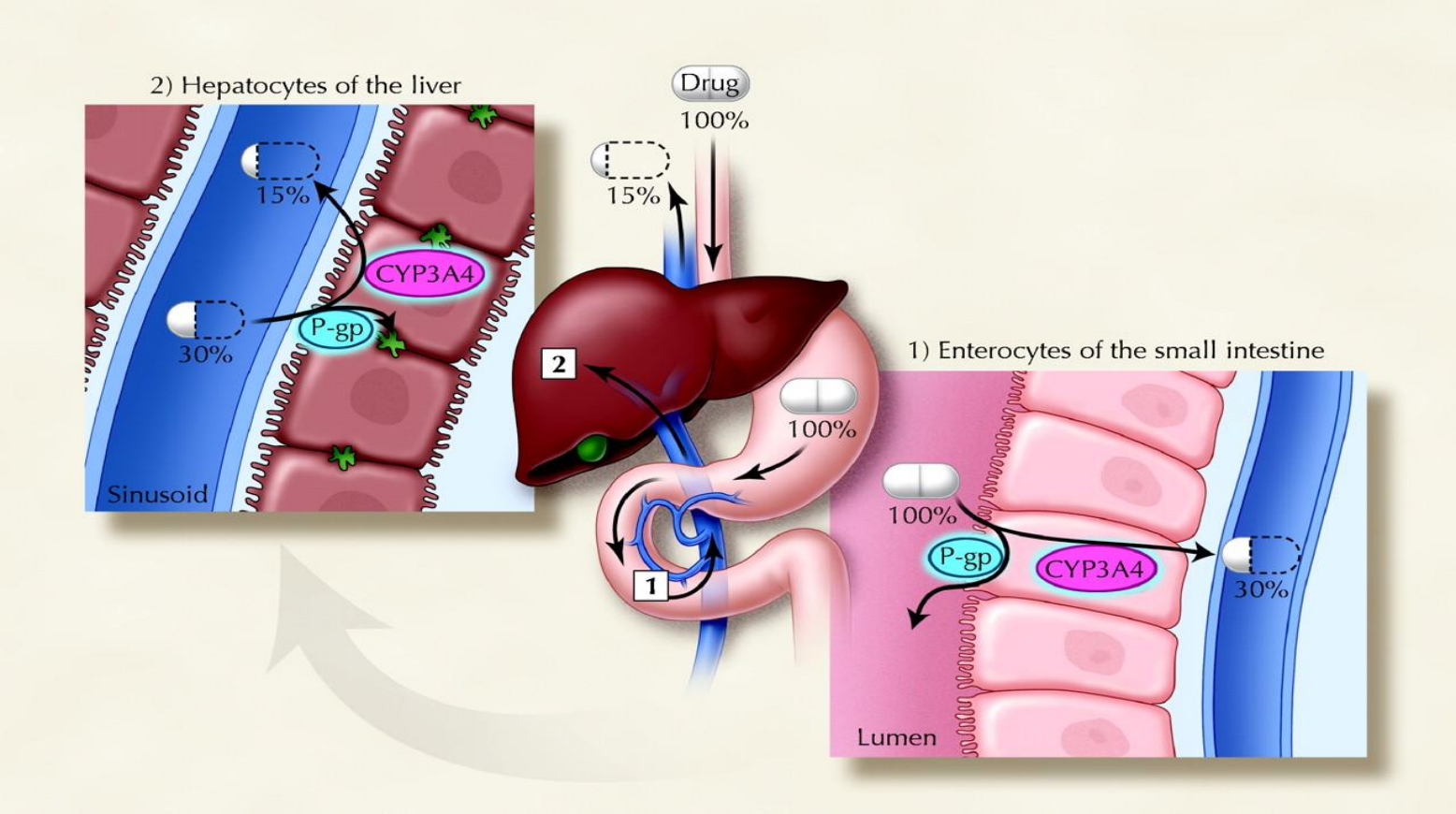


A grande "briga" entre HAART e imunossupressão do transplante:

O bloqueio afeta tanto os inibidores da calcineurina (Csa, tacrolimus), como os inibidores mTOR (sirolimus, everolimus), que compartilham essas vias metabólicas



Sequential first-pass elimination of a theoretical drug through metabolism by CYP3A4 and/or transport by P-glycoprotein (P-gp) in enterocytes of the small intestine and then hepatocytes of the liver



Bailey, D. G. et al. CMAJ 2004;170:1531-1532

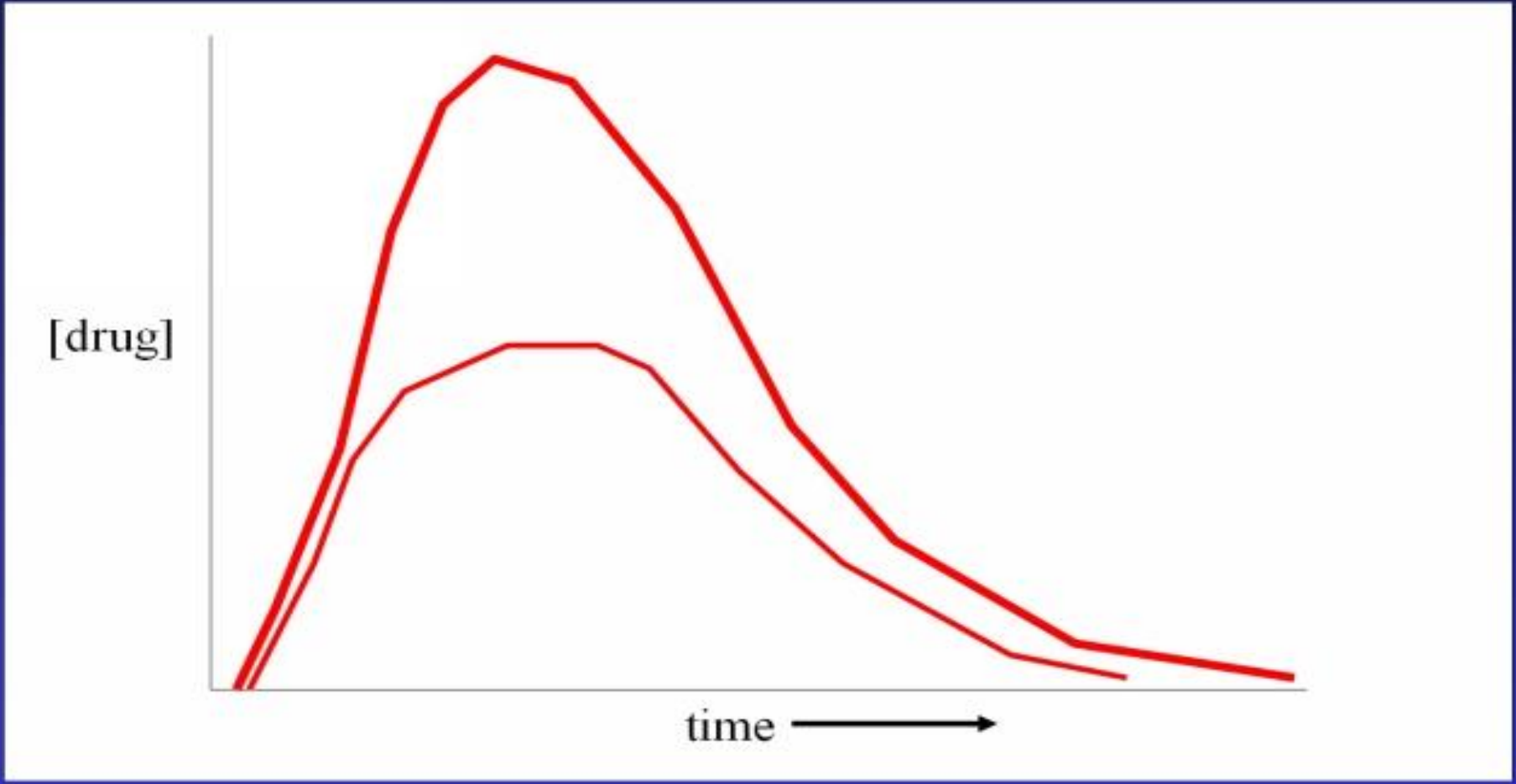
Copyright ©2004 Canadian Medical Association or its licensors

CMAJ · JAMC

Duplo efeito do bloqueio do CYP 3A4:

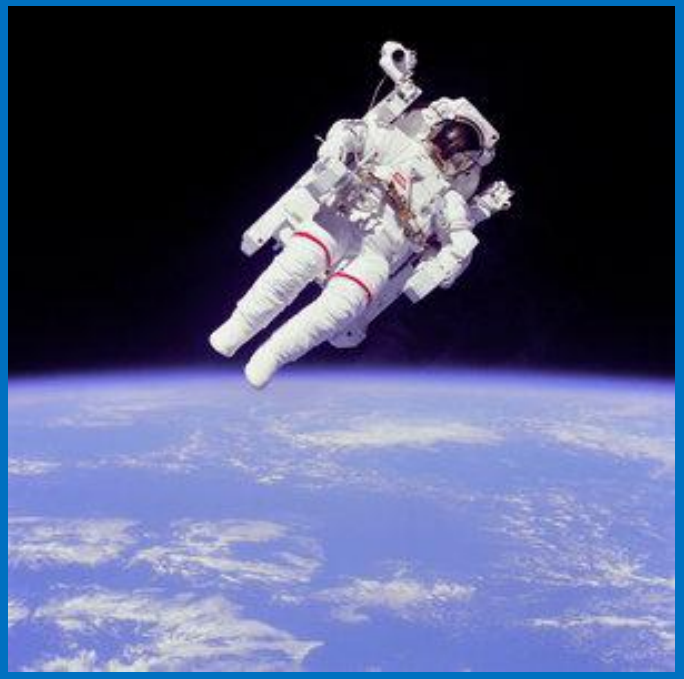
- Aumenta a **Biodisponibilidade** por reduzir a metabolização de 1ª passagem (tanto pelo enzima hepático como pelo intestinal)
- Diminui o metabolismo/¨clearance¨ hepático
- Por ambos os motivos, aumenta a ¨AUC¨

Effect of Grapefruit juice on plasma levels of a some drugs



Daí os níveis astronómicos no nosso doente cirurgião…

Tacrolimo + lopinavir/ritonavir



Na presença de inibidores da protease:

Para se manterem níveis basais "normais" de ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus, só são necessárias doses ínfimas, em alguns casos, só uma por semana

(ex: 0,5 mg uma vez por semana!)

No entanto, o potente bloqueio tem consequências um pouco perversas:

Embora seja possível obter níveis terapêuticos pré-dose ("through levels"), com doses ínfimas, a **AUC** (que se correlaciona com a exposição total para o imunossupressor), pode ser muito reduzida com essas doses, uma potencial explicação para

a maior incidencia de rejeições nesses doentes

Outros medicamentos que bloqueiam robustamente o CYP 3 A 4:

Cetoconazol, fluconazol, voriconazol

Eritromicina e claritromicina

(azitromicina muito menos)

Diltiazem

Grapefruit ou toranja

(a laranja, limão e tangerina não têm esse efeito)

Pelo contrário, a indução do CYP 3A4 também tem um efeito duplo recíproco:

- Reduz a **Biodisponibilidade** por aumentar o efeito de 1ª passagem (tanto pelo enzima hepático como o intestinal)
- Aumenta o Metabolismo/¨clearance¨ hepático

- Por ambos os motivos, reduz a ¨AUC¨

Indução do CYP 3 A 4 por antiretrovirais

O efavirenz tem efeito misto bloqueante e indutor do CYP 3 A 4, mas predomina o efeito indutor, sendo necessárias doses aumentadas de ciclosporina (outros imunossupressores menos estudados)

Outros medicamentos que induzem potentemente o CYP 3 A 4:

- Rifampicina e rifabutina
- Caspafungina
- Fenobarbital e fenitoina
- Herva de S. João, S. Roberto ou Hypericum perforatum

Outros potenciais indutores enzimáticos "naturais":

Álcool, tabaco, grelhados no carvão

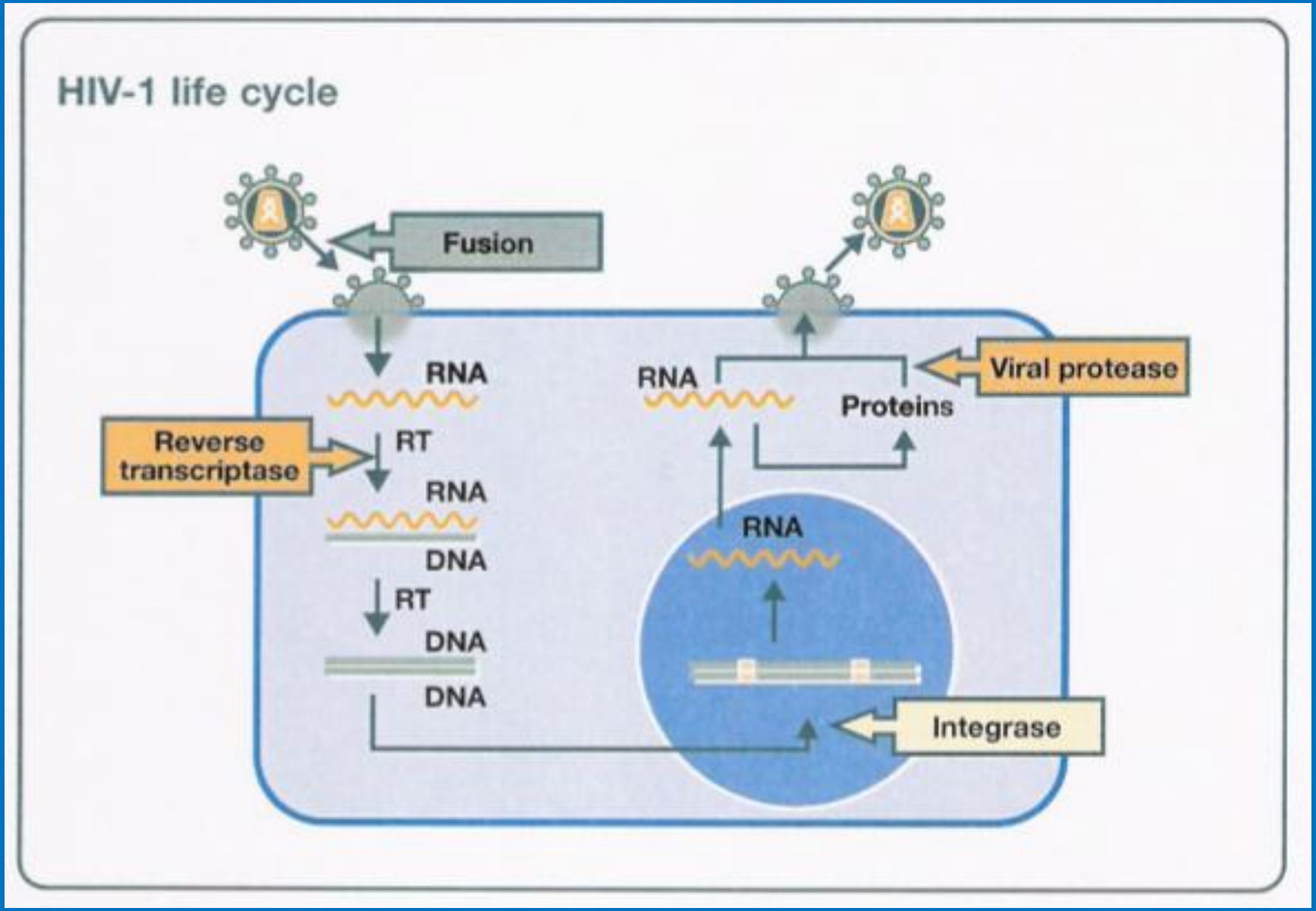
Estratégia alternativa (1):

Usar, para além de dois inibidores nucleósidos da transcritase reversa, como o abacavir e lamivudina (evita-se o tenofovir pela nefrotoxicidade), mais agentes alternativos, **excluíndo** os inibidores da protease

Estratégia alternativa (1):

Usar, para além de dois inibidores nucleósidos da transcritase reversa, como o abacavir* e lamivudina (evita-se o tenofovir pela nefrotoxicidade), mais agentes alternativos, **excluíndo** os inibidores da protease

* É obrigatório excluir o alelo HLA*5701 que confere elevada toxicidade ao abacavir


HIV-1 life cycle
Fusion
RNA
Reverse transcriptase
RT
RNA
DNA
RT
DNA
DNA
RNA
Proteins
Viral protease
RNA
Integrase

Estratégia alternativa (2):

Assim, em vez de se associar um inibidor da protease aos inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, é proposto se usar **raltegravir** (um inibidor da integrase) ou **maraviroc** (um inibidor oral do CCR5)

(o **enfuvirtide** é um inibidor da fusão de preço exorbitante e uso subcutâneo, o que dificulta a aderência)

Estratégia alternativa (2´):

- Note-se que a barreira para o desenvolvimento de resistências é menor com o uso de raltegravir, que só necessita uma mutação, ao contrário dos regimes com "boosted-P.I."; é conveniente excluir a mutação Q148, N155 ou resistência prévia aos NNRTI. O dolutegravir tem maior barreira a resistências e dose única diária
- O elvitegravir, implica o uso de cobicistat, um inibidor do CYP3A4 semelhante ao ritonavir: inútil…
- O maraviroc implica teste de sensibilidade (uso único do receptor CCR5) e é ineficaz no HIV-2

Estratégia alternativa (3):

Para além do menor potencial de interações e de afetar a **AUC** dos imunossupressores, o raltegravir e o maraviroc, têm menos efeitos metabólicos negativos do que os **inibidores da protease**, reduzindo o risco cardiovascular desses doentes e, teoricamente, o potencial de morte com o enxerto funcionante

Estratégia alternativa (4):

Note-se que isso tudo é **teórico** ("wishful thinking"), não existindo estudos (randomizados ou não) para comparar as estratégias

Existem outras interações entre os 2 grupos de medicamentos:

Existe uma interação farmacodinâmica entre o acido micofenólico (MPA) e o abacavir e DDI, com potenciação recíproca de efeitos.

Pelo contrário, existe uma competição entre MPA e o AZT e d4T (stavudina), com redução do efeito antiretroviral

Além disso outros componentes do "cocktail" podem causar interações:

Ganciclovir e Valganciclovir

Co-trimoxazol

"Estatinas"

Ranitidina ou omeprazol

etc...

Além disso outros componentes do "cocktail" podem causar interações:

Ganciclovir e Valganciclovir (acentua neutropénia)

Co-trimoxazol (acentua neutropénia)

"Estatinas" (risco aumentado de miotoxicidade)

Ranitidina ou omeprazol (reduz absorção do atazanavir)

etc…

Adicionalmente, é necessário um ajuste de doses em vários antiretrovirais se ou enquanto a função não estiver próxima do normal

Natário A, Matias P, Weigert A.
Port J Nephrol Hypert 2012: 26 (2): 139-147

Table I

Antiretroviral dosing recommendations in HIV infected adults according to creatinine clearance (adapted from[15])

Antiretroviral drug	Dosage according to Creatinine Clearance
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors	
Zidovudine	≥ 15 mL/min: 300 mg po bid < 15 mL/min: 100mg q6-8h
Lamivudine	≥ 50 mL/min: 150 mg po bid / 300 mg pc qd 30-49 mL/min: 150 mg po qd 15-29 mL/min: 150 mg first dose, then 100 mg po qd 5-14 mL/min: 150 mg first dose, then 50 mg po qd < 5 mL/min: 50 mg po first cose, then 25 mg po qd
Abacavir	No adjustment: 300 mg po bid / 600mg po qd
Stavucine immediate release	>50 mL/min: 40 mg po bid 26-50 mL/min: 20 mg po bid
Didanosine buffered tablets	≤25 mL/min: 20 mg po qd ≥60 mL/min: 200mg po bid 30-59 mL/min: 200 mg po od 10-29 mL/min: 150 mg po qd <10 mL/min: 100 mg po qd
Zalcitabine	≥40 mL/min 0,75 mg po tid 10-40 mL/min: 0,75 mg po q12h <10 mL/min: 0,75 mg po q24h
Emtricitabine	≥50 mL/min: 200 mg po qd 30-49 mL/min: 200mg q48h 15-29 mL/min: 200mg po q72h <15 mL/min: 200mg po q96h
Emtricitabine / tenofovir	≥50 mL/min: 200mg/300mg po qd 30-49 mL/min: one tab po 48h <30 mL/min: urknown, should notuse combination tablet
Tenofovir	≥50 mL/min: 300 mg po qd 30-49 mL/min: 300mg po q48h 10-29 mL/min: 300mg po q72h
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors	
Nevirapine	No adjustment: 200 mg po bid
Efavirenz	No adjustment:600 mg po od
Delavirdine	No adjustment:400 mg po td
Protease inhibitors	
Indinavir	No adjustment: 800mg po td
Saquinavir soft gel Nelfinavir	No adjustment:1200mg po tid No adjustment: 1250mg po bid
Amprenavir	No adjustment:1200 mg po bid
Fosamprenavir	No adjustment:1400mg po qd / 700mg po bid
Ritonavir	No adjustment:600 mg po bid
Lopinavir/ritonavir	No adjustment:400mg / 100mg po bid
Atazanavir	No adjustment:400 mg po od
CCR5 antagonists	
Maraviroc	No adjustment: 150 – 600 mg bid *
Entry/fusion inhibitors	
Enfurvitide	≥ 35 mL/min: 90 mg sc bid < 35 mL/min: urknown, use with caution
Integrase inhibitors	
Raltegravir	No adjustment:400 mg po bid

* the dosage depend: on concomitant medication: interfering with CYP3A4

Contudo, tivemos um bónus surpreendente: o efeito antiviral de vários imunossupressores!

- Efeito anti-HIV do MMF
- Inibição viral pela ciclosporina
- Bloqueio da expressão do receptor de internalização do HIV (CCR-5) pelo sirolimus

Embora outros imunossupressores tenham o potencial de ajudar o HIV na sua capacidade de demolição imunológica

- Efeito depletor linfocitário da Timoglobulina e do Alentuzumab, por exemplo

- A azatioprina, provavelmente é prejudicial

(embora hajam poucos estudos)

Table II

Effects of immunosuppressive drugs on antiretroviral activity

Immunosuppressive drug	Potential effects
Thymoglobulin	• decrease in CD_4 T-cell counts
Corticosteroids	• increase CD_4 T-cell lymphocyte population • suppress HIV viral load and inhibit cytokine CCL2
Azathioprine	• increase viral replication
Mycophenolate mofetil / Mycophenolic acid	• antiretroviral activity (inhibition of virus lifecycle) • synergistic activity with reverse transcriptase inhibitors
Ciclosporin / Tacrolimus	• selective inhibition of infected cell growth
Sirolimus	• suppression of T-cell activation • suppression of antigen presenting cell function • disruption of infective virion replication • prevention of HIV virus entry and replication into the cells?

Natário A, Matias P, Weigert A. Port J Nephrol Hypert 2012: 26 (2): 139-147

E, talvez, um bónus adicional recíproco:
redução do aloreconhecimento por um antiretroviral!

Efeito do maraviroc, inibidor da fusão do HIV, sobre os resultados de doentes transplantados, por inibir a expressão de receptores linfocitários (CCR-5) que além de ser essencial para a entrada do vírus nos linfocitos, parece estar envolvido na aloativação

(imita uma deleção de 32 pares associado com risco diminuido de rejeição)

REVIEW ARTICLE

Port J Nephrol Hypert 2012; 26(2): 139-147
Advance Access publication: 08 February 2012

An update on immunosuppression for the HIV-positive kidney transplant recipient

Ana Natário[1], Patrícia Matias[2], André Weigert[2,3]

[1] Department of Nephrology, Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal, Portugal.
[2] Department of Nephrology, Hospital de Santa Cruz. Carnaxide, Portugal.
[3] Department of Pharmacology and Neurosciences, Lisbon Medical School. Lisbon, Portugal.

Table III

Drug interactions between antiretroviral agents and immunosuppressive drugs (adapted from[1])

	NRTIs	NNRTIs	Protease inhibitors	CCR5 antagonists	Integrase inhibitors
Methylprednisolone	drug-drug interaction unlikely	may increase the metabolism of corticosteroids and decrease blood levels	may decrease the metabolism of corticosteroids and increase blood levels	drug-drug interaction unlikely	drug-drug interaction unlikely
Azathioprine	no drug-drug interactions have been described				
Mycophenolate mofetil / Mycophenolic acid	interaction cannot be ruled out with abacavir and zidovudine	drug-drug interaction unlikely	atazanavir may increase MMF blood levels; ritonavir, tipranavir and nelfinavir may decrease MMF blood levels	drug-drug interaction unlikely	drug-drug interaction unlikely
Calcineurin Inhibitors (Tacrolimus /Ciclosporin)	drug-drug interaction unlikely	may increase the metabolism of CNI and decrease blood CNI levels; therapeutic drug monitoring is recommended	risk of increased CNI levels/ toxicity; markedly lower doses may be required	drug-drug interaction unlikely	drug-drug interaction unlikely
mTOR inhibitors (Sirolimus/Everolimus)	drug-drug interaction unlikely	may increase the metabolism of mTOR and decrease blood mTOR levels; therapeutic drug monitoring is recommended	risk of increased mTOR levels/ toxicity; markedly lower doses may be required	drug-drug interaction unlikely	drug-drug interaction unlikely

Mycophenolate mofetil (MMF); mamalian target of rapamycin (mTOR); nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs); non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs); C-C chemokine receptor type 5 (CCR5)

Natário A, Matias P, Weigert A. Port J Nephrol Hypert 2012: 26 (2): 139-147

Agora, vamos ao tema original!

É possível transplantar doentes HIV+?

É possível transplantar doentes HIV+?

Sim, mas com muito cuidado com:

1) a seleção dos candidatos

2) as interações medicamentosas!

Seleção dos candidatos com DRC 5d e HIV+:

1) Boa aderência e insersão social
2) CD 4 > 200 células/microL
3) Carga viral suprimida/indetetável
4) Ausência de doenças oportunisticas ou neoplásicas
5) Ausência de contraindicação cardiovascular

É possível transplantar doentes HIV+?

Renal Transplantation in HIV-Infected Patients: The First Portuguese Review

S. Querido[a,*], D. Machado[b], C. Silva[c], F. Nolasco[c], A. Nunes[d], S. Sampaio[d], P. Cruz[e], C. Oliveira[e], and A. Weigert[b]

[a]Nephrology, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Torres Novas; [b]Nephrology, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de Santa Cruz, Carnaxide; [c]Nephrology, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Lisboa; [d]Nephrology, Hospital de São João, Porto; and [e]Nephrology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Transplantation Proceedings, 47, 946–949 (2015)

XII CONGRESSO PORTUGUÊS DE TRANSPLANTAÇÃO
XIII CONGRESSO LUSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTAÇÃO
I ENCONTRO IBÉRICO DE TRANSPLANTAÇÃO

TRANSPLANTAÇÃO RENAL EM DOENTES COM VIH: A REALIDADE PORTUGUESA

Sara Querido, Domingos Machado, Cecília Silva, Fernando Nolasco, Ana Teresa Nunes, Susana Sampaio, Pedro Cruz, Carlos Oliveira, André Weigert

Lisboa, 11 de Outubro de 2014

Serviço de Nefrologia
Unidade de Transplantação Renal

HOSPITAL DE SANTA CRUZ S.A.

CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL, E.P.E.

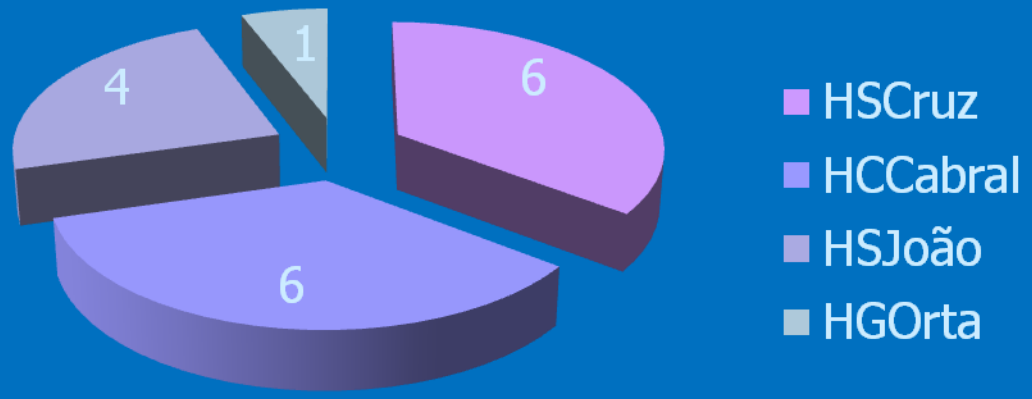
Resultados

n= 17 transplantes (16 doentes)

(Tx de Janeiro de 2009 a Maio de 2014)

1. Distribuição por Unidades de Transplantação

U. Transplantação	n
HSCruz	6
HCCabral	6
HSJoão	4
HGOrta	1



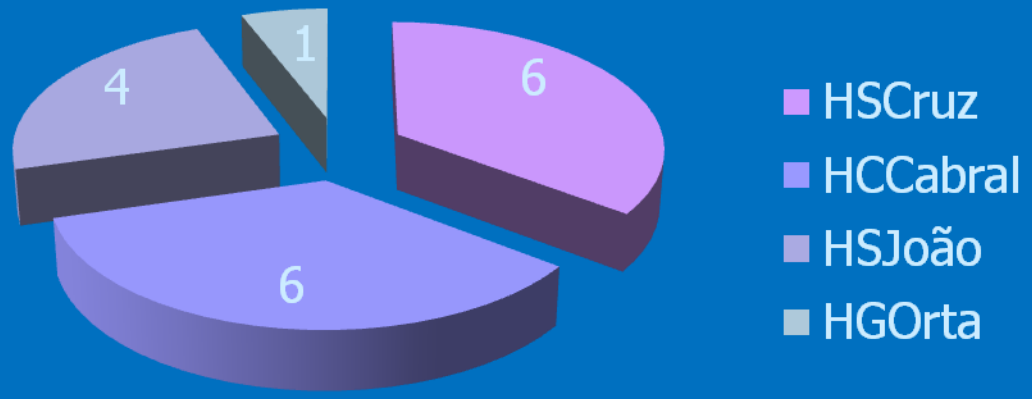
Resultados

n= 17 transplantes (16 doentes)

(Tx de Janeiro de 2009 a Maio de 2014)

1. Distribuição por Unidades de Transplantação

U. Transplantação	n
HSCruz	6
HCCabral	6
HSJoão	4
HGOrta	1



FACULDADE DE MEDICINA LISBOA

U LISBOA | UNIVERSIDADE DE 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

FACULDADE DE MEDICINA LISBOA | U LISBOA | UNIVERSIDADE DE LISBOA

Resultados e Discussão

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-infeção	
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 (7+1)
2	2
Critérios de SIDA	5
Terapêutica Antirretroviral Pré-TR*	3 doentes com regime ARV misto
Nenhuma	1
Contendo NNRTI	INSTI+PI
Etravirina	2 INSTI+NNRTI
Contendo PI	NNRTI+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

- 5 doentes com regime ARV = pré e pós-TR
- Introdução nos doentes que não realizavam
- Alteração ou remoção de classe em 3

5 INSTI
2 INSTI+NNRTI
1 INSTI+PI
1 NNRTI
1 NNRTI+PI

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

mediana 43M

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)
1Δ	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 contraiu 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: Indetetável.

mediana 552 cél/mL

mediana 721 cél/mL

Δ linfopénia prolongada por mais de 6M pós-TR após TIMO por DGF

∇ trocou 3TC por ETR (Dez/12) por resistência a 3TC

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

Doente	Ano de TR	Causa de morte do dador (idade)	CMV 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 INSTI
3	2013	AVC hemorrágico (68)	-/+	Basiliximab	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.77 (44)	PNA	Terapêutico INSTI
4	2012	Hemorragia subaracnoideia (35)	+/+	Rituximab + IVIg + TIMO	Tac + MMF + Pred	Não	Não	Func/Vivo	1.55 (53)	PNA / EAM	Subterapêutico INSTI
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

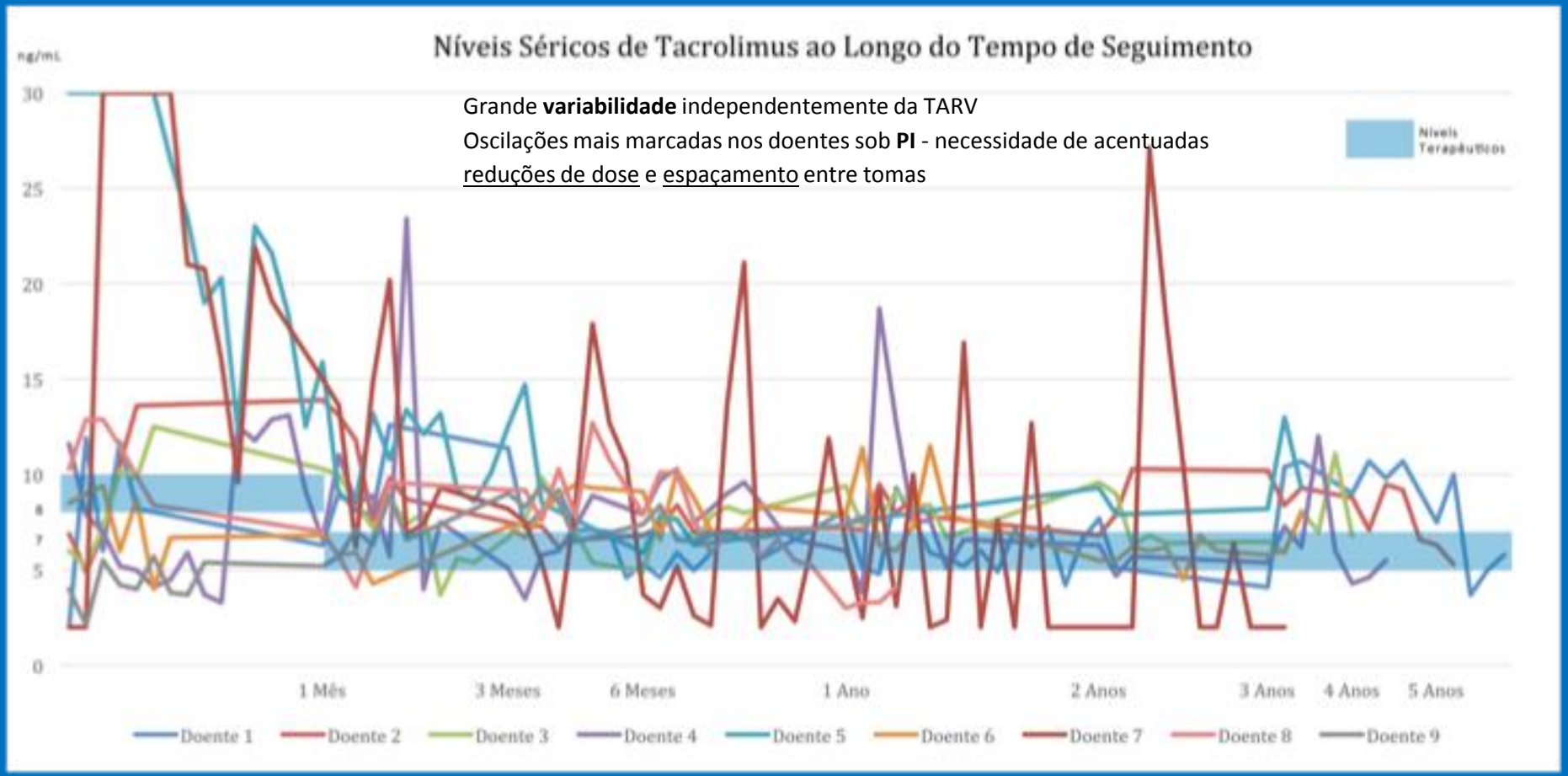
* Doente contraiu VIH após o transplante renal

** 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: Citomegalovirus; D: Dador; R: Receptor; TIMO: Timoglobulina; IVIg: Imunoglobuluna 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/1.73m^2; PNA: Pielonefrite Aguda; EAM: Enfarte Agudo do Miocardio.

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



Grande **variabilidade** independentemente da TARV

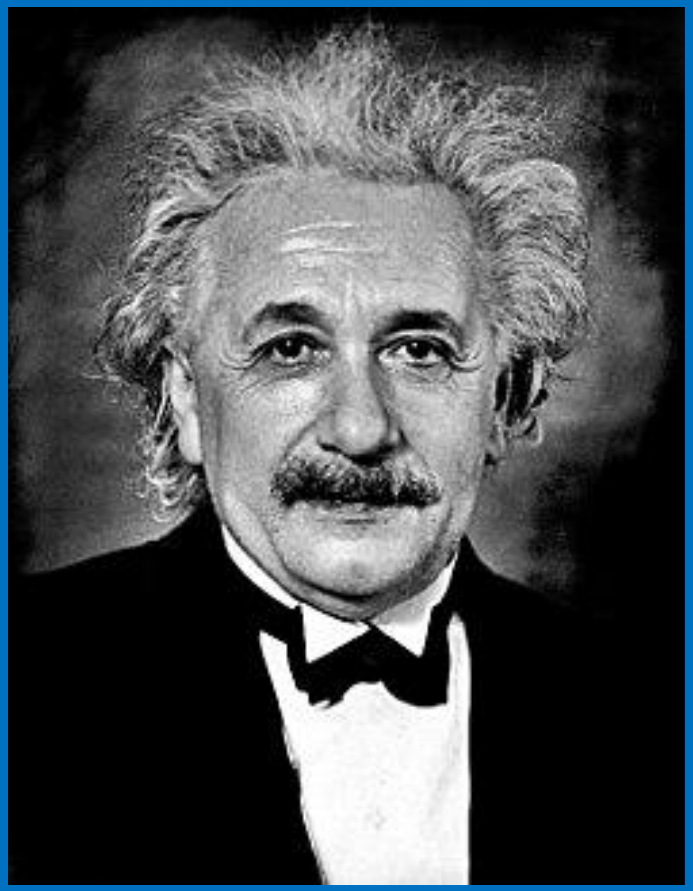
Oscilações mais marcadas nos doentes sob **PI** - necessidade de acentuadas <u>reduções de dose</u> e <u>espaçamento</u> entre tomas

Conclusão

- 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 **1 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
- Portugal 2017 - **189 dos doentes em TSFR VIH+** → **TR** ↑ qualidade de vida, ↓ custos
  Avaliação criteriosa e monitorização

É possível transplantar doentes HIV+?

É possível transplantar doentes HIV+?



"É mais difícil destruir um preconceito do que destruir um átomo…"

É possível transplantar doentes HIV+?

Yes, we can!

No entanto:

Temos que compartilhar com os pacientes o fato de que não temos ainda uma experiência a longo prazo.

Por outro lado, temos pacientes HIV positivos em diálise há mais de 10-15 anos, perfeitamente estáveis.

No transplante hepático e cardíaco não existe essa alternativa, sendo mais fácil aceitar o risco

Concluo com uma interação bem interessante:

A interação da Infeciologia com a Medicina de Transplantes

Lembra-me o encontro de rios entre o Rio Negro e o Solimões, formando o Amazonas…

Uma interação extraordinária!