



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DE ABEL SALAZAR

UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO PROFISSIONALIZANTE

2010/2011

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

ALUNO: FRANCISCO GUSTAVO MOURA CABRAL

**A DOENÇA RENAL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA LUÍSA LOBATO

JUNHO 2011

ÍNDICE

1.	Escolha do Tema	2
2.	Instituições	2
3.	Artigo de Revisão	3
3.1.	Resumo	3
3.2.	Abstract	4
3.3.	Introdução	5
3.4.	Espectro de doenças renais em indivíduos VIH positivos	6
3.5.	Glomerulonefrites por complexos imunes associadas ao VIH.....	7
3.6.	Microangiopatia trombótica associada ao VIH	8
3.7.	A Nefropatia associada ao VIH.....	10
3.7.1.	Patogenia do HIVAN	13
3.7.2.	Susceptibilidade genética no HIVAN	15
3.8.	Infecção renal pelo VIH	18
3.9.	Doença Renal Crónica e Doença Renal Terminal.....	19
3.10.	Doença Renal Aguda	20
3.11.	Co-infecção VHC e VIH.....	20
3.12.	Tratamento das Nefropatias relacionadas com o VIH.....	23
3.12.1.	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>	24
3.12.2.	Corticoterapia	25
3.12.3.	Inibidores da Enzima da Conversão da Angiotensina	25
3.12.4.	Inibidores da Hidroximetilglutaril-CoA reductase.....	26
3.12.5.	Inibidores da <i>IkappaB kinase 2</i>	26
3.12.6.	Inibidores do <i>mammalian target of rapamycin</i>	27
3.12.7.	Ácido retinóico [<i>all-trans retinoic acid (atRA)</i>].....	27
3.12.8.	Hemodiálise e diálise peritoneal	28
3.12.9.	Transplante renal.....	28
3.13.	Conclusão	30
3.14.	Referências bibliográficas	31
4.	Abreviaturas	46
5.	Agradecimentos	46

1. Escolha do Tema

A infecção pelo VIH tem sido alvo de intensa curiosidade por parte da comunidade científica não só pelas particularidades da infecção e replicação viral do VIH mas sobretudo pelo peso crescente desta patologia nos cuidados de saúde.

Nesse capítulo particular, as doenças renais relacionadas com a infecção pelo VIH surgem cada vez com mais frequência. O espectro de manifestações renais é extremamente complexo e heterogéneo, sendo valioso o conhecimento e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

A possibilidade em aprofundar os conhecimentos sobre uma patologia com múltiplas apresentações renais e ainda sem tratamento totalmente eficaz motivou-me a realizar esta revisão bibliográfica.

2. Instituições

A tese de Mestrado em Medicina foi desenvolvida como artigo de revisão bibliográfica orientado pela Professora Doutora Luísa Lobato, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Hospital de Santo António e responsável pela Unidade de Investigação “Nefrologia, Diálise e Transplantação” da UMIB/UP.

3. Artigo de Revisão

A Doença Renal em indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Kidney disease in Human Immunodeficiency Virus infected individuals

Francisco Gustavo Moura Cabral

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

3.1. Resumo

A doença renal é uma complicação conhecida da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), com um peso crescente desde a introdução da terapêutica anti-retroviral em 1996. Ainda que a nefropatia associada ao VIH (*HIVAN*), tipicamente em afro descendentes, seja a entidade mais conhecida, o espectro de manifestações renais é muito mais amplo.

As glomerulonefrites por complexos imunes, a microangiopatias trombótica e as complicações renais relacionadas com fármacos constituem um grupo de importância crescente, sendo fundamental o recurso à biopsia renal para estabelecer um diagnóstico definitivo e orientar a terapêutica.

A co-infecção pelo vírus da Hepatite C está presente em cerca de um terço dos indivíduos infectados pelo VIH, tendo marcantes implicações nos cuidados clínicos prestados a estes indivíduos.

A presença documentada do VIH no interior das células renais em indivíduos com cargas virais ARN VIH praticamente indetectáveis mostra a possibilidade do rim funcionar como um reservatório do VIH.

O tratamento das nefropatias relacionadas com a infecção pelo VIH assenta essencialmente na redução da carga viral pelo regime *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina e redução da inflamação intersticial com corticoterapia.

O transplante renal, outrora absolutamente contra-indicado, pode agora ser realizado com segurança. Os primeiros resultados são bastante promissores.

O autor apresenta uma revisão dos diferentes padrões de doença renal associada à infecção pelo VIH, incluindo os mecanismos envolvidos e factores de risco relevantes, assim como alvos terapêuticos actualmente em estudo.

Palavras-chave: SIDA; VIH; doença renal; tratamento; transplante renal.

3.2. Abstract

Kidney disease is a very well recognized complication of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection with an increasing weight since the introduction of anti-retroviral therapy in 1996.

Although HIV-associated nephropathy (HIVAN) is the most notorious entity, particularly in afro-descendents, the spectrum of renal manifestation is much broader.

Immune complex glomerulonephritis, HIV-associated thrombotic microangiopathy and renal complications related to medication are a group of pathological situations with increasing importance being fundamental the use of a kidney biopsy to set a definitive diagnosis and guide a correct therapeutic approach.

The co-infection with Hepatitis C virus is present in about one third of the HIV infected individuals with prominent implications in the clinical health care support to those patients.

The documented presence of HIV within the renal cells of individuals with viral loads practically undetectable raises the possibility of kidney represents a reservoir of the VIH virus.

The treatment of kidney diseases related to HIV is essentially based on a decrease of the viral load by Highly Active Anti-Retroviral Therapy, inhibition of renin-angiotensin-aldosterone axis with angiotensin-converting enzyme inhibitors and reduction of interstitial inflammation with corticosteroids.

Renal transplantation, in the past absolutely contraindicated, can nowadays be safely performed. The first studies show promising results.

The author presents a review of different patterns of renal disease associated with HIV infection, including the main mechanisms involved and most relevant risk factors, as well as the newest therapeutic targets currently under study.

Key-Words: AIDS; HIV; kidney disease; treatment; renal transplantation.

3.3 Introdução

A *World Health Organization* estima que mais de 40 milhões de pessoas por todo o mundo estejam infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).^[1]

O VIH é um vírus pertencente à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*) implicado na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) descrita pela primeira vez em 1981, em indivíduos com pneumonia por *Pneumocystis (carinii) jiroveci* e sarcoma de Kaposi.^[2]

O sistema de classificação actual pelo *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* define a SIDA como uma contagem de linfócitos T CD4 <200 células/ μ L (ou percentagem de CD4 <14%) ou a existência de determinadas condições ou sintomas relacionados com o VIH.^[3]

A introdução do esquema *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART) em 1996 modificou de sobremaneira o impacto na história natural da doença, permitindo por um lado reduções importantes na mortalidade, no entanto a prevalência global da doença renal continua a aumentar entre os indivíduos VIH positivos.^[4, 5]

O aumento da sobrevida global dos indivíduos VIH positivos possibilitou a expressão clínica renal da hipertensão, dislipidemia e *diabetes mellitus* assim como de co-infecções víricas com repercussão renal, sobretudo do vírus da Hepatite C (VHC).^[6]

Vários estudos referem um risco aumentado em desenvolver estas patologias em indivíduos VIH positivos sob terapêutica HAART.^[7-9]

Os regimes terapêuticos utilizados no VIH e VHC, incluindo a profilaxia de doenças oportunistas, incluem fármacos com um elevado potencial nefrotóxico.^[10]

O espectro de doenças renais inclui a clássica Nefropatia associada ao VIH (HIVAN), tipicamente em afro-descendentes, assim como as glomerulonefrites por complexos imunes e a microangiopatia trombótica, mais frequente em indivíduos não africanos.^[11]

A biópsia renal tem um papel extremamente valioso, sendo imprescindível para firmar o diagnóstico correcto e orientar a terapêutica.^[12]

O autor teve como objectivo a revisão das doenças renais presentes em indivíduos infectados pelo VIH assim como a actualização das terapêuticas disponíveis adequadas à base dos mecanismos subjacentes.

3.4 Espectro de doenças renais em indivíduos VIH positivos

Múltiplas doenças renais podem surgir no contexto da infecção pelo VIH. As mais frequentes são a HIVAN, as doenças glomerulares por imunocomplexos, as associadas à hipertensão arterial e diabetes mellitus, aquelas que decorrem com a co-infecção com os vírus da Hepatite C e B, e as relacionadas com fármacos. ^[13, 14]

Tabela 1. Espectro de doenças renais em indivíduos VIH positivos

Doenças glomerulares
Glomeruloesclerose focal segmentar colapsante - HIVAN
Glomeruloesclerose focal segmentar não colapsante
Glomerulonefrite membranoproliferativa (Hepatite C e crioglobulinemia)
Glomerulonefrite <i>Lupus-like</i>
Nefropatia membranosa (hepatite B)
Nefropatia IgA
Glomerulonefrite pós-infecciosa
Nefropatia diabética
Nefropatia lesões mínimas
Amiloidose
Nefroesclerose
Microangiopatia trombótica
Glomerulonefrite fibrilar/imunotactóide
Doenças intersticiais
Nefrite intersticial aguda ou crónica
Linfoma
Necrose tubular aguda
Pielonefrite
Relacionada com fármacos
Nefropatia por cristais: indinavir, nelfinavir, atazanavir, aciclovir E.V., sulfadiazina
Tubulopatia proximal (Síndrome de Fanconi): tenofovir, lamivudina, abacavir, didanosina
Tubulopatia distal: anfotericina B

Adaptado de *Elewa, U. et al. Nephron Clin Pract, 2011.*

O espectro e prevalência das várias nefropatias em indivíduos VIH positivos variam largamente de acordo com a região geográfica. ^[15]

Um estudo coorte multi-cêntrico realizado nos Estados Unidos da América (EUA) incluindo indivíduos com VIH e doença renal sujeitos a biopsia, mostrou que 42 dos 89 indivíduos tinham HIVAN, enquanto os restantes 47 tinham outro tipo de alterações renais. ^[13]

O HIVAN confirmado através de biopsia encontrava-se presente em 83% dos indivíduos infectados pelo VIH com microalbuminúria num estudo na África do Sul ^[16] e entre 53 a 79% em indivíduos VIH positivos de origem africana em várias séries nos EUA e Europa. ^[13, 17]

Na população caucasiana a doença renal mediada por imunocomplexos representa entre 6 a 36% dos casos de doença renal associada ao VIH. ^[14]

O facto de o HIVAN não ser a única nefropatia associada à infecção pelo VIH sugere que uma biopsia renal deva ser considerada na avaliação de todos os doentes VIH positivos com doença renal mesmo na presença de características clínicas, laboratoriais e demográficas compatíveis com o HIVAN.

3.5. Glomerulonefrites por complexos imunes associadas ao VIH

Vários estudos identificaram a presença de um conjunto de alterações renais em indivíduos VIH positivos conhecidas como glomerulonefrites por complexos imunes associadas ao VIH.

A apresentação histológica é extremamente variável podendo incluir as formas proliferativa, *lupus-like*, membranosa, membranoproliferativa, fibrilar e imunotactóide, nefropatia IgA ou pós-infecciosa. ^[17-23]

Contudo, e apesar de associada ao VIH, a doença renal pode não estar intimamente ligada à infecção pelo VIH mas antes como consequência de infecções coexistentes (vírus hepatite B e C) ^[24, 25], como resposta à infecção num indivíduo com alterações da imunidade humoral ^[24, 25] ou meramente como um achado incidental. ^[26]

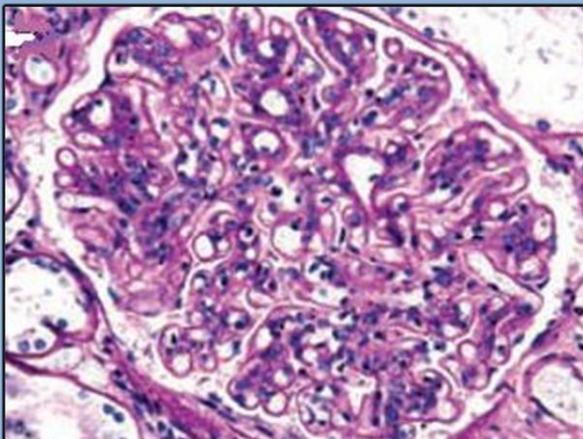


Figura 1. Glomerulonefrite proliferativa em indivíduo VIH co-infectado pelo vírus VHC. Wyatt, C. et al. *Kidney Int*, 2009.

Um conjunto de características são comuns a todas as formas de glomerulonefrites por complexos imunes associadas ao VIH, nomeadamente a existência de infiltrados renais compostos por linfócitos B (no HIVAN predominam os linfócitos T e macrófagos) [27] assim como a deposição de complexos imunes constituídos por antígenos VIH-1. [28]

O diagnóstico etiológico preciso é determinado através da realização de análises moleculares e imuno-histoquímicas do fragmento de biopsia renal. [15]

A glomerulonefrite proliferativa tem uma prevalência variável entre os 10 a 80% de todas as doenças renais associadas ao VIH, dependendo essencialmente da composição da população. [17-20, 26, 29, 30]

A nefropatia IgA, com uma frequência de 7,75% num estudo em autópsias de indivíduos com SIDA [31], afecta sobretudo homens europeus, sendo infrequente em afro descendentes. [26, 28, 31] A evolução clínica é geralmente indolente, caracterizada por proteinúria, hematúria e insuficiência renal ligeira. [15]

A evolução para doença renal terminal é tipicamente mais lenta do que no HIVAN. [27]

O tratamento deste tipo de nefropatias é comum ao HIVAN, assentando em inibidores da conversão da angiotensina, corticoterapia e terapêutica anti-retroviral combinada. [22, 32-34]

Contudo, são necessários estudos clínicos randomizados que comprovem a eficácia desses fármacos em patologias que não o HIVAN.

3.6. Microangiopatia trombótica associada ao VIH

Em 1984, Boccia *et al* reportaram pela primeira a observação do síndrome hemolítico urémico (SHU) num homem em quimioterapia com SIDA e Sarcoma de Kaposi. [35]

Desde a introdução do regime HAART, a incidência da microangiopatia trombótica (MT) associada à infecção pelo VIH, seja na forma do SHU ou púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), diminuiu marcadamente. [36]

No estudo CHORUS com 6022 indivíduos infectados pelo VIH apenas 17 (0,3%) apresentaram MT, com uma incidência de 0.079 em 100 pessoas/ano, tendo a maioria desses doentes manifestado sintomas típicos de SHU. [37] A MT foi associada a uma contagem de células CD4 baixa ($P=0.0009$), elevada carga viral ARN VIH-1 ($P=0.0001$), co-infecção pelo vírus da Hepatite C ($P=0.001$) e elevada mortalidade ($P<0.0001$).

A etiologia precisa não está totalmente esclarecida mas relaciona-se com toxinas produzidas por bactérias (como sucede com a estirpe da *E.coli* O157:H7 ^[38, 39]), imunocomplexos no contexto de patologias auto-imunes ^[40, 41], neoplasias e quimioterapia ^[42, 43], transplantes sólidos ou da medula óssea ^[44, 45] e fármacos como o interferão- α , ticlopidina, quinina, sinvastatina e rifampicina. ^[46-50]

A deficiência ou inibição de uma protease de clivagem específica do factor de von Willebrand (ADAMTS13) foi implicada na MT por permitir a agregação plaquetária intra-arterial. ^[51, 52]

No contexto da infecção pelo VIH vários estudos apontam para a possibilidade da microangiopatia trombótica ser mediada por proteínas virais que provocam uma disfunção endotelial generalizada ^[53-56] ou pela ausência completa da protease de clivagem do factor de von Willebrand. ^[57]

Alguns fármacos utilizados no tratamento de infecções oportunistas (valaciclovir, fluconazol, etambutol, cotrimoxazol) foram associados à MT ^[58], contudo desconhece-se se serão os fármacos ou a própria infecção oportunista o agente causal. ^[37]

A MT associada à infecção pelo VIH ocorre maioritariamente na população caucasiana, sobretudo em crianças e jovens do sexo masculino ^[28, 59], podendo contabilizar até 35% de todos os casos de MT. ^[60]

Tipicamente surge no contexto da infecção crónica pelo VIH mas foi também relatada durante o síndrome retroviral agudo. ^[61]

O espectro clínico desta doença é composto por um conjunto de achados com expressão variável: febre, disfunção neurológica, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal com hematúria. ^[15]

A proteinúria nefrótica é rara, permitindo diferenciá-la da nefropatia por complexos imunes e HIVAN. ^[53]

Histologicamente são observáveis trombos ricos em fibrina e plaquetas depositadas nos capilares glomerulares e pequenas arteríolas. (Figura 2) ^[28]

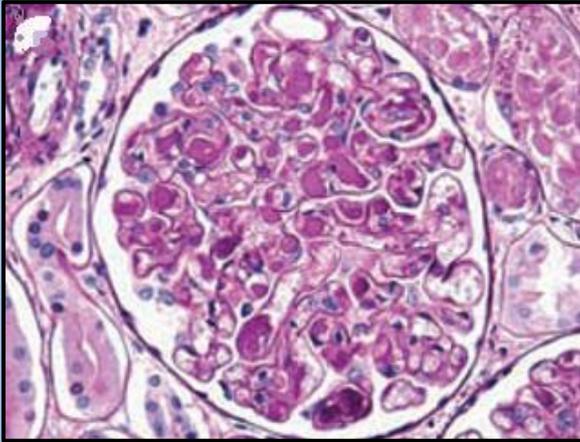


Figura 2. Microangiopatia trombótica – vários trombos ricos em fibrina no contexto de edema endotelial (PAS, x400). Wyatt, C. *et al.* *Kidney Int*, 2009.

Apesar da remissão espontânea poder ocorrer, a resistência à terapêutica instituída é frequente. ^[61]

A terapêutica tem sucesso muito variável consistindo em corticoterapia, infusão de plasma e imunoglobulinas, plasmaférese, agentes antiplaquetários, vincristina e esplenectomia nos casos refractários. ^[28, 54] Contudo, a ausência de estudos sobre a sua eficácia impede a existência de recomendações baseadas em evidências científicas.

O prognóstico destes doentes é sombrio, com taxas de mortalidade elevadas (acima dos 60%), especialmente naqueles com doença grave. ^[28]

3.7. A Nefropatia associada ao VIH

De todas as nefropatias relacionadas com o VIH, o HIVAN é aquela mais bem estudada sobretudo devido ao interesse da comunidade científica em identificar factores genéticos de doença renal.

Em 1984 um grupo de médicos em *New York* e *Miami* reconheceram pela primeira vez a doença renal como uma complicação rara do SIDA, descrevendo-a como uma forma de glomeruloesclerose focal segmentar (GSFS) agressiva, denominada como *VIH-associated nephropaty* (HIVAN). ^[62-64]

Os doentes afectados eram maioritariamente afro-americanos e imigrantes haitianos com SIDA em estágio avançado, orientando assim vários estudos que confirmaram a predisposição racial como factor de risco deste tipo de doença renal. ^[65]

Caracteristicamente, o HIVAN apresenta-se clinicamente como um síndrome nefrótico brando com uma biópsia renal mostrando um padrão de glomeruloesclerose focal segmentar colapsante associado a lesões tubulo-intesticiais. [65-68]

Há outras particularidades à histologia renal que são sugestivas de HIVAN: formação microcística proliferativa e degeneração tubular, inflamação intersticial e proliferação podocitária associada a diminuição da expressão de marcadores de maturidade (WT-1, CALLA, receptor C3b, GLEPP-1, podocalixina e sinaptopodina). [69]

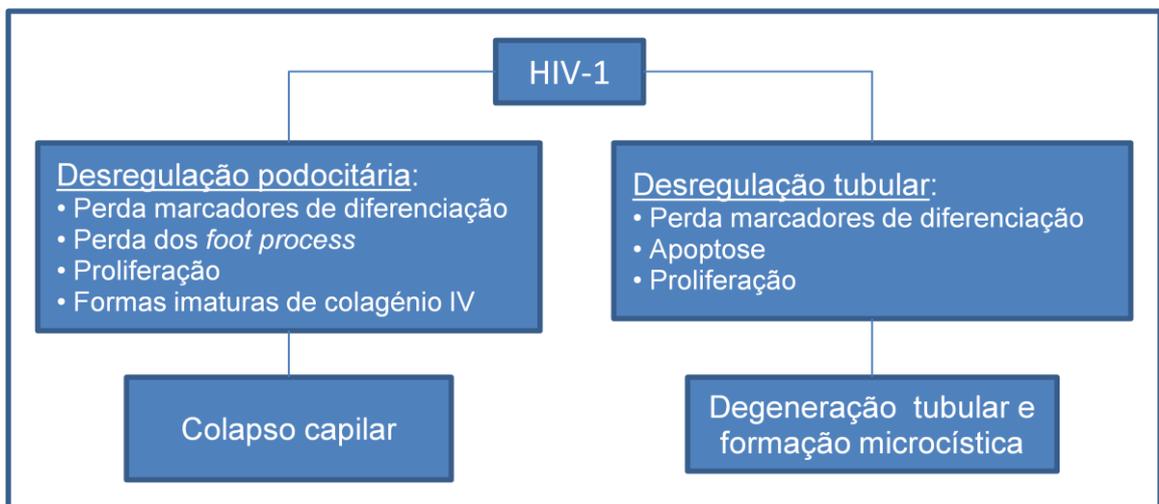


Figura 3. Modelo de lesão glomerular e tubular induzido pelo VIH-1.

Adaptado de *Kimmel, P.L., L. Barisoni, and J.B. Kopp. Ann Intern Med, 2003.*

A microscopia electrónica revela, por vezes, inúmeras inclusões tubuloreticulares nas células endoteliais glomerulares sintetizadas por estimulação do interferão- α , observáveis também na nefrite lúpica. [68, 70]

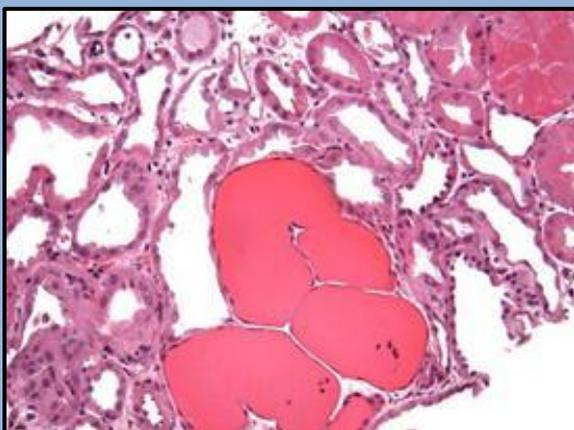


Figura 4. Distensão tubular focal com formação de microcistos e alterações degenerativas nos túbulos corticais adjacentes (H&E, x200). *Wyatt, C. et al. Kidney Int, 2009.*

Macroscopicamente os rins mostram-se pálidos e edemaciados, com dimensões aumentadas e peso combinado próximo das 500g. ^[71]

Ainda que a incidência do HIVAN tenha diminuído após a introdução do regime HAART, a sua prevalência tem vindo a aumentar devido ao acréscimo da sobrevida nos indivíduos infectados pelo VIH ^[72], situando-se entre os 2 e 10%. ^[16, 73-75]

O HIVAN é a terceira causa mais comum de doença renal terminal em indivíduos afro-descendentes entre os 20 e os 64 anos nos EUA ^[76], sendo tradicionalmente uma complicação tardia da infecção pelo VIH associada a uma contagem CD4 baixa (< 200 células/mm³) e elevados níveis séricos ARN VIH. ^[13, 72, 77]

O HIVAN representa cerca de 50% das doenças renais associadas ao VIH com confirmação por biopsia ^[78], ocorrendo predominantemente em doentes afro-descendentes, fruto de uma combinação de factores genéticos, ambientais e do hospedeiro. ^[15]

Num estudo realizado entre 1995 e 2002, encontrou-se uma contagem de linfócitos CD4 <200 células/mm³ associada a proteinúria em metade dos doentes com HIVAN. A ausência destes dois parâmetros teve um valor preditivo negativo de cerca de 90%. ^[79]

Vários estudos apontam para o facto de indivíduos com HIVAN comprovado histologicamente demonstrarem pior sobrevida renal comparativamente com indivíduos infectados pelo VIH com outras causas de doença crónica renal. ^[13, 72, 77]

Proporcionalmente com outros indivíduos com doença renal terminal em diálise, os indivíduos com HIVAN apresentam uma menor sobrevida geral aos 2 anos (64% vs 36%, respectivamente). ^[80]

Na fase aguda, os indivíduos HIVAN sem tratamento manifestam caracteristicamente um padrão de GSFS colapsante. Os capilares glomerulares são ocluídos devido ao colapso da membrana basal glomerular (figura 5). ^[81]

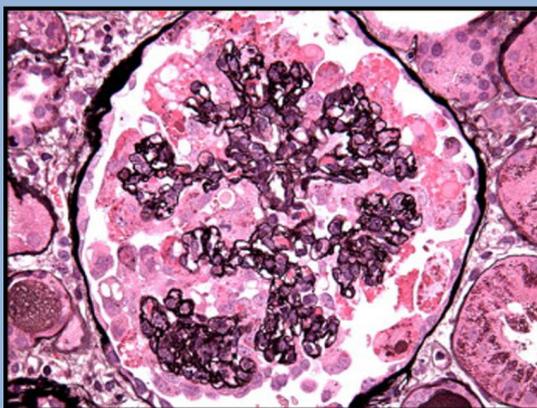


Figura 5. O lúmen dos capilares glomerulares são ocluídos pelo colapso da membrana basal glomerular e pela hiperplasia e hipertrofia podocitária (Metanina-prata, x400). *Wyatt, C. et al. Semin Nephrol, 2008.*

O colapso glomerular é acompanhado de hiperplasia e hipertrofia proeminente dos podócitos sobrejacentes. As células epiteliais viscerais encontram-se tão juntas que podem obliterar o espaço urinário formando pseudocrescentes (figura 6).^[81]

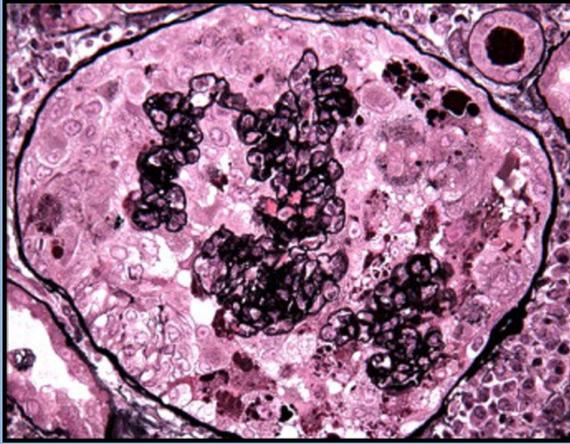


Figura 6. A hiperplasia podocitária forma pseudocrescentes que obliteram o espaço urinário. (Metanina-prata, x400). Wyatt, C. et al. Semin Nephrol, 2008.

O único estudo em Portugal sobre este tema^[82] revela dados epidemiológicos sobreponíveis. Das 6130 biopsias realizadas desde 1981, apenas 18 revelaram um padrão histológico compatível com glomerulopatia colapsante (0,29%), sendo que em 10 destes indivíduos havia infecção pelo VIH. A população HIVAN apresentava uma média de idades 36.7 ± 9.9 anos, com predominância do género masculino (80%) e de descendência africana (80%). De todas as características relevantes nesta subpopulação, destaca-se a contagem baixa de linfócitos CD4 (35 ± 9 células/mm³) e níveis de carga viral VIH ARN elevada. Este estudo mostrou também uma tendência para níveis séricos de creatinina mais elevados, proteinúria branda, atrofia tubular e formação microcística mais acentuada.

3.7.1. Patogenia do HIVAN

Os estudos com modelos animais transgênicos foram determinantes para determinar o paradigma da patogenia do HIVAN.

Vários estudos sugerem que o HIVAN resulte directamente da expressão genética do VIH-1 na célula renal. Dentro dos vários genes codificados pelo VIH-1, os produtos dos genes nef e vpr foram implicados na patogenia HIVAN.^[83]

O gene *nef* é o maior determinante da proliferação podocitária e desdiferenciação através da activação da *Src-dependent mitogen-activated protein kinase* (MAPK) 1 e 2 e fosforilação do Stat3. [84]

Os genes *vpr* e *nef* podem induzir lesão podocitária ligeira de forma independente mas, quando co-expressos simultaneamente, actuam sinergicamente produzindo, em modelos animais, um fenótipo de GSFS do tipo não colapsante. [85]

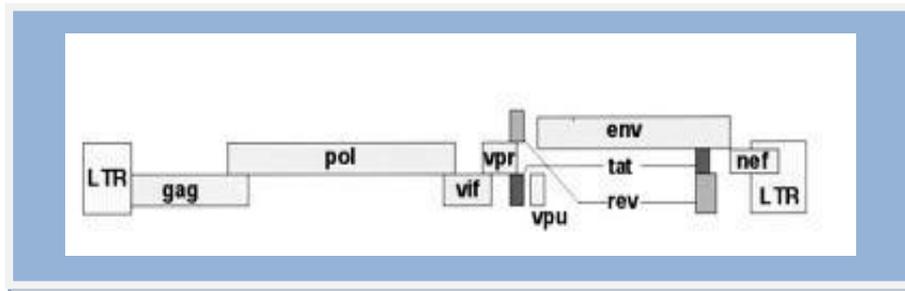


Figura 7. Organização do genoma do VIH-1

Contudo, para a expressão do fenótipo típico do HIVAN – GSFS do tipo colapsante – é necessário que estes genes virais sejam expressos num hospedeiro geneticamente susceptível. [86]

A expressão destes genes parece ser determinada, pelo menos em parte, pela activação de alguns factores transcripcionais do próprio hospedeiro, como é o caso do factor nuclear *kappa B* (NF- κ B). Estas alterações possivelmente produzem o fenótipo típico de proliferação podocitária encontrada no HIVAN, como podem também contribuir para um aumento da gravidade da doença por indução de um micro ambiente pro-inflamatório. [87]

Curiosamente, o NF- κ B possibilita não só a manutenção do ciclo de vida viral nas células renais, como a regulação de alguns genes do hospedeiro, nomeadamente a ciclina D1, calciclina, VCAM-1, fibronectina, vimentina, Fas, Fas ligando e cadeia pesada do MHC classe I. [88-90]

Alguns dos efeitos pró-apoptóticos são atribuíveis à *upregulation* do Fas e Fas ligando. [90] Por sua vez, a relação entre o NF- κ B e as alterações proliferativas parecem mediar-se através das ciclinas tipo D. [89]

Uma parte importante do efeito anti-inflamatório dos corticóides parece relacionar-se com a supressão do NF- κ B. [91]

Estudos recentes utilizando modelos animais sugerem que duas vias deverão estar implicadas na patogenia do HIVAN. Primeiro, demonstrou-se que o epitélio e células tubulares renais de ratos com HIVAN expressam níveis aumentados de marcadores

mesenquimatosos, como a α -smooth muscle actin (α -SMA) e fibroblast-specific protein-1 (FSP1).^[92]

Além disso, a via do mTOR (*mammalian target of rapamycin*) parece estar activada no córtex renal em ratos HIVAN, havendo estudos mostrando uma diminuição da gravidade histológica do HIVAN com o tratamento com inibidores do mTOR (Sirolimus).^[93]

3.7.2. Susceptibilidade genética no HIVAN

Disparidades raciais na rapidez da progressão para doença renal terminal foram encontradas entre indivíduos VIH afro-americanos e caucasianos.^[72]

Além disso, indivíduos VIH positivos de origem africana, especialmente aqueles com história familiar de doença renal terminal, têm um risco aumentado de HIVAN.^[94]

Estas observações implicaram o papel da susceptibilidade genética na patogenia do HIVAN, proporcionando pistas para estudos com modelos animais levados a cabo desde então.

Estudos com ratos transgênicos mostraram diferenças na susceptibilidade ao HIVAN de acordo com várias combinações genéticas. Ratos transgênicos com um *background* genéticos FVB/NJ revelaram características renais compatíveis com HIVAN. No entanto, quando cruzados com outras estirpes, a descendência apresentou uma modificação fenotípica renal clara, variando desde a ausência de alterações renais até doença renal severa, sugerindo a importância do *background* genético do hospedeiro como determinante do desenvolvimento de doença renal.^[95-98]

A análise de *linkage* genómico em ratos HIVAN foi utilizada para identificar vários *loci* dentro do genoma associados à susceptibilidade de desenvolver HIVAN.^[99] O primeiro *locus*, HIVAN1, localizado no cromossoma 3, corresponde ao *locus* 3q25-27 em humanos, estando associado à doença renal hipertensiva e diabética.^[100, 101] Outros dois *loci*, HIVAN2 (cromossoma 13) e HIVAN3 (cromossoma 4) foram descobertos posteriormente, contribuindo com 7 a 10% na variabilidade da gravidade da doença.^[98]

O mapeamento eQTL (*expression Quantitative Trait Locus*) permitiu a Papeta e seus colaboradores estudar os efeitos do HIVAN1 e HIVAN2 na expressão de determinados genes importantes na função podocitária.

O estudo revelou que o HIVAN1 e HIVAN2 modelavam a expressão de genes podocitários localizados em regiões distantes, nomeadamente NPHS1, NPHS2, SYNPO, KIRREL e MYH9. [98] Este mecanismo parece ser significativo na patogénia do HIVAN.

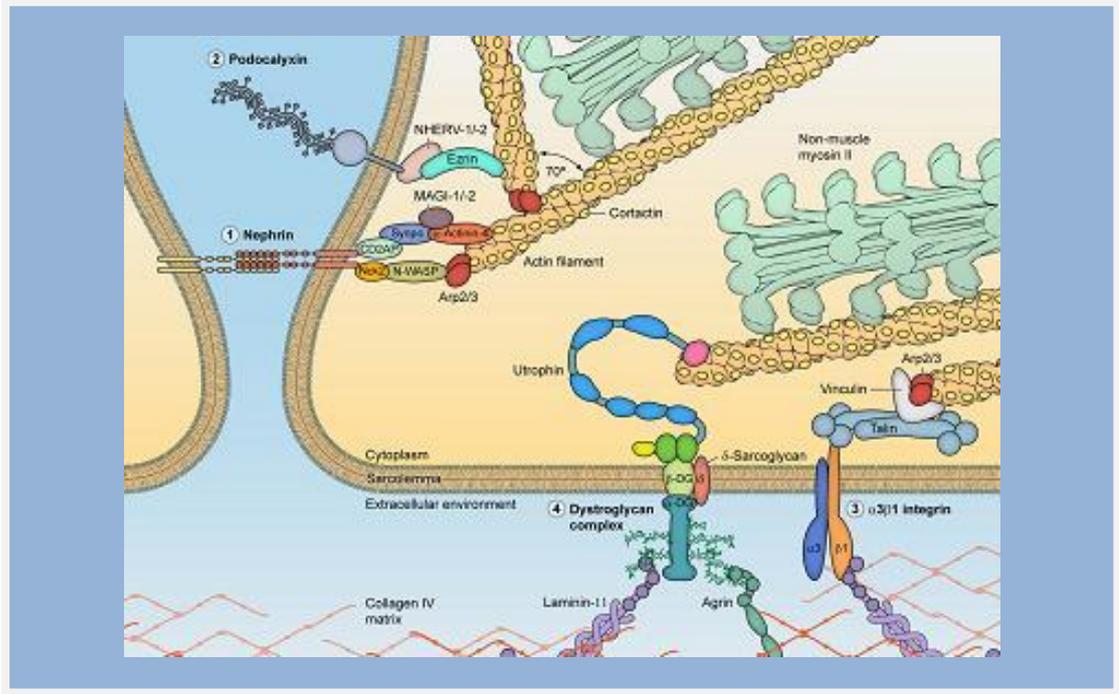


Figura 8. Estruturas moleculares envolvidas no funcionamento podocitário. (Kopp, J.B. Clin J Am Soc Nephrol, 2009)

A importância do *background* genético foi também destacada em humanos. Através da técnica MALD (*mapping by admixture linkage disequilibrium*), dois estudos independentes conseguiram mostrar diferenças na prevalência de doença renal terminal entre população afro-americana e caucasiana, salientando a associação entre a região do cromossoma 22q12 e a doença renal não diabética, na qual o HIVAN está incluído. [102, 103] Essa região contém 21 genes identificados. As variantes do gene MYH9 têm sido alvo de maior atenção. O gene MYH9 codifica a cadeia pesada IIA da miosina não muscular, expressa em vários tipos celulares incluindo os podócitos, com um papel importantíssimo nos mecanismos de contractilidade e de formação das *foot projections*. [104, 105]

Mais de 39 mutações diferentes na região codificante do MYH9 foram identificadas em indivíduos com um grupo de síndromes raras, denominadas colectivamente de Síndrome de Plaquetas Gigantes. [105, 106]

O mapeamento do gene MYH9 identificou vários SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) e conjuntos de SNPs agrupados em haplótipos associados a um grupo diversificado de patologias renais, designadas por nefropatias associadas ao MYH9, do qual o HIVAN faz parte. ^[107]

Duas variantes específicas do gene MYH9 (rs5750250 do haplótipo S e rs11912763 do haplótipo F) foram designadas como os preditores mais fortes desse conjunto de nefropatias. ^[108]

A associação entre estes MYH9 SNPs e a doença renal foi replicada em estudos *follow-up* e alargada à população americo-hispânica. ^[109-112]

Vários estudos foram desenvolvidos na tentativa de encontrar uma mutação funcional no gene MYH9 desde então, no entanto, todos eles fracassaram. ^[108, 113]

Contudo, dados recentes sugerem a possibilidade de variantes do gene APOL1 (rs73885319 e rs60910145), um gene com um *linkage* forte com o MYH9, poderem contribuir para a associação à doença renal atribuível ao MYH9. ^[114]

Um estudo analisou a frequência destes alelos em várias populações. ^[115] A frequência desses alelos na população afro-americana controlo atingiu os 21% comparativamente com 37% na população afro-americana com doença renal associada previamente com o MYH9. A diferença mais impressionante foi encontrada quanto ao estado de homozigotia para estes alelos: 3% na população controlo vs 18% na população com nefropatia associada ao MYH9.

Nem todos os indivíduos homozigotos para os alelos de risco do MYH9 ou APOL1 desenvolvem doença renal pelo que serão necessários factores genéticos ou ambientais adicionais, como a infecção pelo VIH, para a manifestação da doença renal. ^[116]

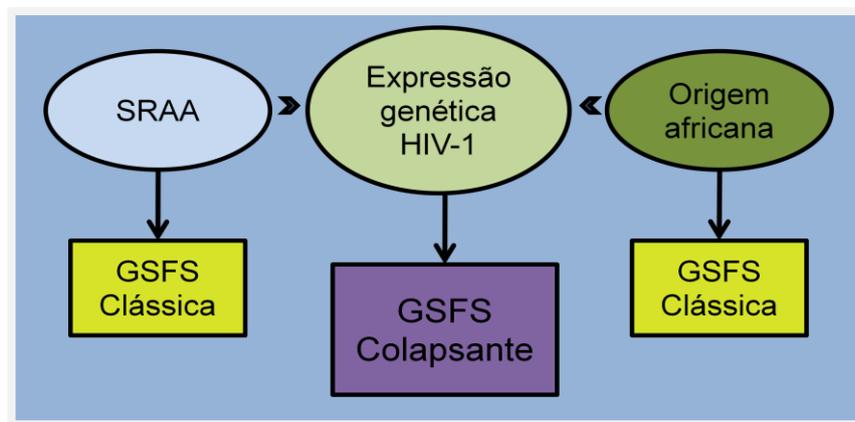


Figura 9. Confluência de factores contribuindo para a patogenia do HIVAN.

Adaptado de Mikulak, J. and P.C. Singhal. *Nephron Exp Nephrol*, 2010.

A ausência do HIVAN foi relatada num estudo de *screening* com 126 indivíduos etíopes VIH positivos. ^[117]

O estudo da frequência das mutações *missense* no gene APOL1 mostrou a completa ausência das mesmas na população etíope, sendo este resultado consistente com o efeito funcional do gene APOL1 no risco de desenvolver HIVAN e outras doenças renais atribuíveis previamente ao MYH9. ^[115]

Curiosamente, as variantes do gene APOL1 associadas ao risco de doença renal conferem protecção contra o agente da doença do sono africana, o *Trypanosoma brucei*, podendo portanto terem sofrido um processo de selecção natural positiva. ^[114]

O gene APOL1 codifica a apolipoproteína L-1, com potente actividade lítica contra o *Trypanosoma brucei rhodesiense* ^[118], envolvida no mecanismo de autofagia e apoptose ^[119], metabolismo lipídico, senescência celular, entre outras actividades biológicas. ^[120, 121]

Um estudo recente encontrou evidências que a apolipoproteína L-1 têm um papel importante na preservação da integridade dos podócitos glomerulares, regulando o mecanismo autofágico. ^[122]

Além do mais, a expressão das apolipoproteínas nas células vasculares e imunológicas é aumentada por infecções víricas, interferão e mediadores inflamatórios ^[121], podendo um destes mecanismos ser o segundo *trigger* necessário para induzir a manifestação clínica da nefropatia num indivíduo geneticamente susceptível. ^[115]

3.8. Infecção renal pelo VIH

O modo de entrada viral do VIH nas células renais não se encontra totalmente determinado. Os consensos actuais indicam que as células renais não expressam os receptores clássicos do VIH-1 como o CD4, CXCR4 e CCR5. ^[78]

Vários estudos sugerem que a entrada do VIH-1 nas células renais ocorre através de vias endocíticas. ^[123-125]

Um vasto grupo de proteínas relacionadas com as lectinas tipo C (DC-SIGN, MMR, DEC205) demonstrou a capacidade de ligação e internalização de várias glicoproteínas virais, nomeadamente a VIH gp120, nas células tubulares renais. ^[123, 124]

Outro estudo mostrou a capacidade da utilização de *lipids rafts* por parte do VIH-1 na entrada dos podócitos humanos. ^[125]

A detecção do VIH-1 nas células tubulares e nas células glomerulares viscerais e parietais através de métodos de amplificação PCR e hibridização ARN *in situ* foi comprovada. ^[126]

A replicação do VIH nas células renais em indivíduos com HIVAN tratados com o regime HAART foi já documentada, sendo possível o rim funcionar como um reservatório viral. [78]

3.9. Doença Renal Crónica e Doença Renal Terminal

A prevalência de doença renal crónica no contexto de infecção pelo VIH varia de 2,4 a 10% dependendo das características sociais e demográficas da população avaliada. [127, 128]

Num estudo nos EUA em uma coorte com mais de 4.000 indivíduos VIH positivos, Lucas *et al* procuraram descobrir os motivos das disparidades no que respeita à doença renal crónica e terminal entre a população afro-americana e caucasiana. [72]

Esse estudo revelou que mais importante do que o aumento da incidência de doença renal na população afro-americana (RR 1.9, IC 95%) é o facto da progressão para doença renal terminal ser muito mais acelerada neste grupo (RR 17.7, 95%), independentemente da presença de HIVAN. O declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) após o diagnóstico de doença renal crónica foi 6 vezes mais rápido em afro-americanos ($-9.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{ano}$ vs $-1.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{ano}$, $P < 0.001$).

As associações significativas encontradas com a doença renal crónica foram, para além da descendência africana, o sexo feminino, idade > 55 anos, presença de SIDA, contagem baixa de CD4 no momento da admissão no estudo e história prévia de drogas injectáveis.

Por sua vez, a associação a progressão para doença renal terminal foi determinada para os seguintes factores: descendência africana, idade < 55 anos, nível basal da TFG, declínio anual da TFG, concentração da albumina sérica, grau de proteinúria e não utilização de Inibidores da Enzima da Conversão da Angiotensina (IECA's) ou Antagonistas dos receptores da Angiotensina (ARA's).

Uma investigação sobre as alterações renais *post-mortum* em indivíduos VIH demonstrou que cerca de um terço apresentava doença renal crónica, sendo que em mais de 80% do tecido analisado havia evidência de algum grau de alteração renal. [11]

Estima-se que perto de 1% dos indivíduos com doença renal terminal na Europa e EUA sejam VIH positivos. [5, 129]

Um estudo multi-cêntrico europeu em 2010 entre indivíduos VIH positivos reportou a prevalência de 0,5% de doença renal terminal. [130]

3.10. Doença Renal Aguda

A doença renal aguda é relativamente comum em indivíduos infectados pelo VIH e foi associada a aumentos da morbidade e mortalidade nesta população.

A incidência de doença renal aguda em indivíduos VIH positivos estimou-se em cerca de 5,9/100 pessoas por ano.^[131] Associou-se um maior risco de doença renal aguda ao sexo masculino ($P=0.02$), contagem de CD4 <200 células/mm³ ($P<0.0001$), níveis ARN VIH >10.000 cópias/mL ($P<0.0001$), co-infecção pelo vírus da Hepatite C ($P=0.004$), terapêutica HAART ($P<0.0001$) e condições clínicas relacionadas com o SIDA ($P<0.0001$). A maioria dos casos deveu-se a causas pré-renais (38%), seguindo-se complicações relacionadas com a terapêutica (33%) e a necrose tubular aguda (20%). No entanto, 52% dos casos de doença renal aguda relacionaram-se com algum tipo de infecção, nomeadamente condições relacionadas com o SIDA. Contrariamente à doença renal crónica não parece haver qualquer tipo de predileção racial.^[131]

Um programa nos EUA (*New York State Planning and Research Cooperative System*) permitiu estudar a prevalência da doença renal aguda como causa de admissão hospitalar nas eras pré e pós-HAART em indivíduos VIH positivos. Verificou-se que a prevalência mais que duplicou após a introdução do regime HAART (6% vs 2,9%, respectivamente).^[132]

O prognóstico depende essencialmente da gravidade e etiologia. A doença renal aguda secundária a necrose tubular aguda e instabilidade hemodinâmica foi associada a maiores taxas de mortalidade, sendo a mortalidade em VIH positivos similar a indivíduos não infectados.^[133-135]

3.11. Co-infecção VHC e VIH

A infecção pelo vírus da Hepatite C é um contributo importante para a doença renal na população infectada pelo VIH. Cerca de um terço dos indivíduos VIH positivos encontram-se co-infectados pelo vírus da Hepatite C contudo, a prevalência da co-infecção varia consideravelmente, atingindo os 72% a 95% entre os toxicómanos, entre os 1% a 12% entre homens homossexuais, e entre 9% a 27% em heterossexuais.^[136]

Nos últimos anos demonstrou-se que a positividade antigénica anti-VHC, por si só, está associada à duplicação do risco de desenvolvimento de doença renal crónica associada ao VIH.^[137]

Todavia, a análise do impacto da infecção VHC como factor de risco para doença renal produziu resultados inconclusivos.

Ao vírus da Hepatite C e do VIH foram associadas alterações dos mecanismos de regulação imune bem como a diabetes mellitus, podendo este facto contribuir para o desenvolvimento de algumas co-morbilidades renais. [7]

Uma meta-análise de 27 estudos investigou o efeito da co-infecção pelo VHC em indivíduos VIH positivos no que respeita ao risco de doença renal crónica, proteinúria, doença renal aguda e potencial nefrotóxico de alguns fármacos. [138]

A incidência acumulada de doença renal crónica foi superior em indivíduos com a co-infecção VIH/VHC relativamente a indivíduos infectados apenas pelo VIH (6,2% vs 4%, respectivamente). O risco relativo acumulado de doença renal crónica em indivíduos co-infectados foi 1.49 vezes superior comparativamente a indivíduos infectados pelo VIH (1.08 – 2.06, IC 95%).

Curiosamente, a regressão linear mostrou dois factores associados significativamente a um risco mais elevado de doença renal crónica: a percentagem de indivíduos com estado VHC confirmado ($P=0.01$) e a percentagem de indivíduos negros na coorte ($P=0.004$). Quando incluídas apenas coortes com uma prevalência de população negra superior a 25% encontrou-se um risco relativo de doença renal crónica de 1.72 em indivíduos com a co-infecção VIH/VHC.

A associação entre a co-infecção VIH/VHC e o risco de doença renal crónica suporta as *guidelines* existentes que recomendam um *screening* mais apertado da proteinúria e da TFG em indivíduos com infecção pelo VHC confirmada. [73]

A prevalência acumulada de proteinúria em indivíduos sem a co-infecção VHC foi de 19,3%, comparativamente com 28% dos indivíduos com a co-infecção VHC. O risco relativo acumulado de proteinúria em indivíduos com a co-infecção pelo VIH/VHC é 1.15 vezes superior comparativamente a indivíduos infectados pelo VIH (1.02 – 1.30, IC 95%).

O efeito nefrotóxico de alguns fármacos utilizados na terapêutica anti-retroviral, nomeadamente o tenofovir e indinavir, encontra-se amplamente descrito. [139]

Infelizmente, a maior parte dos estudos disponíveis não inclui o estado VHC dos indivíduos sob terapêutica anti-retroviral. O indinavir, substituído por outros inibidores da protease no mundo ocidental, continua a ser utilizado com frequência em regiões com prevalências elevadas de VHC, tal como a África, Ásia e Europa do Leste. [140]

Não foi encontrado um risco superior de toxicidade renal pelo tenofovir em indivíduos co-infectados pelo VIH/VHC comparativamente com indivíduos infectados apenas pelo VIH.

Contudo, a incidência absoluta acumulada de complicações renais ou urológicas do indinavir na população co-infectada foi de 15,7%, comparativamente com 9,8% em indivíduos infectados apenas pelo VIH.

O risco relativo acumulado da toxicidade do indinavir em indivíduos co-infectados é 1.59 vezes superior comparativamente a indivíduos infectados pelo VIH (0.99 – 2.54, IC 95%). A incidência de doença renal aguda em indivíduos infectados pelo VIH foi de 8% numa coorte em ambulatório, e de 43% em doentes hospitalizados (incidência acumulada de 12,5%), enquanto a incidência em indivíduos co-infectados pelo VHC foi de 15% e 65%, respectivamente (incidência acumulada de 20,6%).

O risco relativo acumulado de insuficiência renal aguda em indivíduos com a co-infecção foi 1.64 vezes superior comparativamente a indivíduos infectados apenas pelo VIH (1.21 – 2.23, IC 95%).

No entanto, e tendo em conta que um grande número de indivíduos co-infectados utiliza drogas ilícitas nefrotóxicas, como a cocaína, uma parte do risco aumentado de doença renal dever ser atribuível a essa causa e não à infecção pelo vírus da Hepatite C. ^[141, 142]

Outros estudos verificaram o efeito da infecção pelo VHC na prevalência de doença renal crónica em indivíduos infectados pelo VIH, assim como o seu efeito na mortalidade.

Um dos quais ^[143], numa amostra de mais de 23.000 indivíduos, identificou uma prevalência de 12% de doença renal crónica. Nessa coorte, a infecção simultânea do VHC em indivíduos com VIH acontecia em 40% dos indivíduos. Verificou-se também uma proporção mais elevada de doença renal crónica em indivíduos co-infectados do que aqueles apenas infectados pelo VIH (14% vs 11%, respectivamente, $P < 0.001$).

A co-infecção pelo VHC foi associada a taxas de mortalidade ajustadas mais elevadas em todos o espectro de TFG (1.27, IC 95%). Este efeito, ainda motivo de controvérsia, pode ser explicado pelas respostas imunológicas debilitadas no contexto da co-infecção ou pelo surgimento de complicações não relacionadas com a SIDA, como a doença hepática. ^[144, 145]

Outros estudos em coortes com uma média de idades elevada ^[146, 147] referiram valores mais baixos de prevalência de doença renal crónica em indivíduos VIH (7,1% e 8,5%).

Em coortes mais jovens o espectro da prevalência reportada é ainda mais amplo, entre os 2% e 15%. ^[74, 148-150]

Os vários estudos disponíveis mostram um aumento da mortalidade em indivíduos co-infectados, no entanto, uma recente meta-análise com mais de 100.000 indivíduos na era pré-HAART não mostrou diferenças significativas na mortalidade entre a infecção simples

pelo VIH e a co-infecção. Na era pós-HAART é claro o efeito da co-infecção no aumento da mortalidade, sendo motivo de discussão o facto da infecção pelo VHC aumentar o risco de condições e complicações associadas à SIDA. ^[151]

A co-infecção pelo VHC pode aumentar a activação imune, levando à apoptose de células T CD4 em indivíduos não tratados adequadamente e à progressão mais rápida para uma imunodeficiência grave. ^[152]

São claras as reduções significativas na mortalidade e morbidade após a introdução do regime HAART, representando as mortes por doença hepática a causa principal de mortalidade em indivíduos VIH positivos, particularmente devido à co-infecção pelo VHC. ^[151]

Nessa perspectiva, a maioria das *guidelines* recomenda um tratamento precoce e agressivo de ambas as infecções de forma a limitar a sua progressão. ^[73]

O maior estudo efectuado com confirmação de doença renal através de biopsia demonstrou que as nefropatias associadas à co-infecção VIH/VHC diminuíram a sobrevida comparativamente com a infecção simples pelo VHC. ^[153]

3.12. Tratamento das Nefropatias relacionadas com o VIH

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado benefícios evidentes da terapêutica HAART na função renal de indivíduos com HIVAN. O efeito benéfico da corticoterapia e da utilização dos inibidores da enzima da conversão da angiotensina em indivíduos HIVAN foi sugerido através de ensaios não controlados e estudos retrospectivos, quase todos realizados na era pré-HAART.

A eficácia desses fármacos em outras nefropatias relacionadas com o VIH não foi ainda comprovada, sendo tema de grande discussão. ^[154]

Estudos recentes realizados nos EUA e em África descrevem um efeito benéfico substancial da função renal com a terapêutica HAART na generalidade da população infectada pelo VIH. ^[155, 156]

A *HIV Medicine Association* e a *Infectious Diseases Society of America* recomendam que todos os indivíduos HIVAN devem receber terapia HAART. Se a função renal não melhorar, a adição de um IECA ou um antagonista dos receptores da angiotensina e/ou prednisona (dose 1mg/kg/dia até uma dose máxima de 80mg/dia durante 2 meses, descontinuada durante 2 a 4 meses) deve ser considerada. ^[73]

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na infecção renal pelo VIH e os estudos sobre a susceptibilidade genética no HIVAN, sobretudo com modelos animais, permitiram apontar novos fármacos como candidatos terapêuticos.

3.12.1. Highly Active Antiretroviral Therapy

O HIVAN está incluído como uma das indicações formais para iniciar terapêutica HAART na maioria das *guidelines* actuais. ^[73]

O conhecimento das melhorias dramáticas na função renal em indivíduos VIH com a utilização da terapêuticas HAART vem sendo amplamente descrito. ^[17-19]

No entanto, o efeito parece apenas atrasar a progressão da doença e a necessidade de medidas de substituição renal dado que a maioria dos indivíduos progride para doença renal terminal. ^[157]

Um estudo coorte com uma duração de 12 anos mostrou que o risco de desenvolvimento de HIVAN foi reduzido em 60% quando o regime HAART foi iniciado em indivíduos VIH positivos previamente ao diagnóstico de SIDA. A incidência de 26,4/1.000 pessoas/ano em indivíduos não recebendo qualquer tipo de terapia foi reduzida para 6,8/1.000 pessoas/ano em indivíduos recebendo o regime HAART. ^[75]

Apesar das várias evidências fortes e consistentes apontarem para os efeitos benéficos da terapia HAART na melhoria e preservação da função renal, um pequeno subgrupo de indivíduos VIH positivos, principalmente aqueles com elevada carga viral, progrediu mais rapidamente para doença renal crónica após o início do regime HAART em alguns estudos. ^[155, 156]

O efeito da terapia HAART na redução da proteinúria parece limitado apenas a indivíduos com proteinúria maciça ou macroalbuminúria. ^[158, 159]

O efeito da terapia HAART na doença renal crónica em indivíduos com HIVAN foi também já identificado. Embora seja evidente a melhoria substancial da sobrevida com o regime HAART em indivíduos em diálise crónica e doença renal terminal, a exposição insuficiente ou ajustes inadequados nas doses dos fármacos HAART pode diminuir esses benefícios, contribuindo para um excesso na mortalidade nestes indivíduos (22,2% a 35,5%). ^[147, 154, 160]

A sobrevida de indivíduos com VIH controlada através do regime HAART em diálise é similar a indivíduos não infectados pelo VIH. ^[161]

3.12.2. Corticoterapia

Os efeitos benéficos da corticoterapia na função renal de indivíduos HIVAN foram sugeridos através de estudos observacionais e ensaios não controlados terminados na sua maioria na era pré-HAART ou nos primeiros anos após a sua introdução.

O aumento da sobrevida renal e a diminuição da progressão para doença renal foram associados à utilização de corticoterapia. ^[162-164] Curiosamente, um estudo reportou uma diminuição substancial da inflamação intersticial após comparação das biopsias pré e pós tratamento. ^[165]

Outros estudos agregaram a terapêutica HAART e corticoterapia, tendo verificado uma diminuição do declínio da *clearance* da creatinina e um aumento da sobrevida renal com a terapêutica combinada comparativamente com HAART isoladamente ou nenhuma terapêutica (sobrevida renal média 26, 6 e 3 meses, respectivamente). ^[166]

Nestes estudos referidos, a corticoterapia foi descontinuada por um período de 2 a 26 semanas, com uma duração total do tratamento de 2 a 9 meses.

Embora não se tenha verificado um aumento da incidência de infecções ou hospitalizações, apurou-se um risco aumentado de necrose avascular da cabeça do fémur em alguns dos estudos. ^[164, 167, 168]

3.12.3. Inibidores da Enzima da Conversão da Angiotensina

Os inibidores da conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina são anti-hipertensores eficazes, reduzindo a proteinúria e diminuindo a progressão da doença renal, sendo indicados em qualquer tipo de nefropatia independentemente da causa. ^[169]

Não há, porém, nenhum estudo disponível que avalie a eficácia em outras nefropatia relacionadas com o VIH que não o HIVAN.

Um estudo prospectivo não-randomizado desenvolvido entre 1993 e 1995 com doentes com HIVAN confirmada por biopsia mostrou que o fosinopril estava associado a maior tempo de sobrevida renal (479,5 vs 146,5 dias). ^[170]

Outro estudo, utilizando o captopril e inibidores da transcriptase reversa em doentes com HIVAN mostrou que ambos estavam associados, de forma independente, a um aumento da sobrevida média renal (156 vs 37 dias para a utilização e não utilização do captopril, respectivamente). ^[171]

A angiotensina II tem um efeito deletério a nível glomerular pelo suposta diminuição da expressão podocitária da nefrina resultando na reorganização das fibras de actina F e redistribuição da *zonula occludens*.^[172]

3.12.4. Inibidores da Hidroximetilglutaril-CoA reductase

Vários estudos recentes sugeriram que as estatinas poderiam atenuar as lesões glomerulares através de um efeito protector podocitário directo.^[173, 174]

Utilizando ratos com expressão selectiva podocitária do gene VIH-1 vpr, um estudo examinou o efeito da fluvastatina, um inibidor da Hidroximetilglutaril-CoA reductase, num modelo experimental do HIVAN. Esses ratos manifestavam as mesmas características fenotípicas do HIVAN, nomeadamente glomeruloesclerose segmentar focal do tipo colapsante, diminuição da expressão dos marcadores de diferenciação podocitária (nefrina, WT-1, sinaptopodina) e aumento do antígeno de proliferação celular nuclear (PCNA). A fluvastatina em doses de 10mg/kg/dia diminuiu significativamente a excreção urinária de albumina (87 vs 11mg/dia, $P < 0.01$) e reverteu as alterações fenotípicas, com aumento da expressão da nefrina, WT-1 e sinaptopodina e diminuição da expressão do PCNA ($P < 0.01$). Além disso, a administração da fluvastatina reverteu em 58% os efeitos da angiotensina II na expressão da nefrina ($P < 0.01$). A efectividade da fluvastatina no tratamento do HIVAN parece ser independente do seu efeito no perfil lipídico, resultando possivelmente da inibição renal da actividade da enzima de conversão da angiotensina.^[175]

Contudo, as doses farmacológicas de 10mg/dia de fluvastatina necessária em modelos animais para alcançar melhorias histológicas superam em larga medida a dose máxima aprovada em humanos para o tratamento da hiperlipidemia (1mg/kg/dia).^[175]

São necessários mais estudos nesta área para verificar os potenciais efeitos benéficos a nível clínico e esclarecer se as estatinas poderão estabilizar o HIVAN ou revertê-lo.

3.12.5. Inibidores da *IkappaB kinase 2*

Heckmann *et al* utilizaram uma pequena molécula inibidora da *IkappaB kinase 2* (IKK2) - a AS602868 - em ratos transgénicos VIH-1. A IKK2 é uma *kinase* responsável pela fosforilação da $I\kappa B\beta$, envolvida na via de produção do NF- κB . Os animais tratados com esta molécula tiveram reduções acentuadas na produção de citocinas pró-inflamatórias,

diminuição de infiltrados intersticiais renais e uma melhoria global da patologia renal. No entanto, a progressão da doença não foi totalmente conseguida, sugerindo que será necessária uma abordagem multi-farmacológica para bloquear todas as vias responsáveis. ^[176]

Curiosamente, duas substâncias naturais inibidoras da via do NF- κ B, a gliotoxina e a parthenolide, são utilizadas com sucesso em algumas doenças renais auto-imunes. ^[177]

3.12.6. Inibidores do *mammalian target of rapamycin*

A hiperactivação da via do mTOR (*mammalian target of rapamycin*) tem sido identificada como contributo importante dos fenómenos apoptóticos e autofágicos envolvidos na perda de células CD4, desregulação da imunidade inata, desenvolvimento de doenças neurocognitivas e nefropatia em indivíduos VIH positivos. ^[178]

Assim, os inibidores do mTOR, como o sirolimus, poderão ser utilizados como novos agentes terapêuticos na prevenção e tratamento destas patologias.

3.12.7. Ácido retinóico [*all-trans retinoic acid (atRA)*]

Os retinóides, derivados da vitamina A, têm múltiplas funções celulares, incluindo a indução da diferenciação celular, inibição da proliferação, regulação da apoptose e inibição da inflamação. ^[179]

Vários estudos em modelos animais com glomerulonefrites proliferativas mostraram um efeito substancial na preservação da função renal e diminuição da lesão glomerular e tubular com a administração de retinóides. ^[180, 181]

As células renais expressam os receptores dos ácidos retinóicos. Estes afectam a transcrição de vários genes de forma directa (através da ligação a determinados promotores) ou indirecta (por modelação de factores transcripcionais como o NF- κ B). ^[182, 183]

Os retinóides são capazes de modificar a actividade de várias *kinases*, nomeadamente da *proteína kinase A* induzindo o rápido aumento das concentrações do cAMP e consequente diferenciação celular. Este mecanismo parece ser o responsável pela inibição da proliferação e desdiferenciação mediada pelo VIH-1 em modelos animais. ^[184]

3.12.8. Hemodiálise e diálise peritoneal

O aumento importante na sobrevivência de doentes com doença renal crónica infectados pelo VIH permitiu que muitos destes atingissem o estágio de doença renal terminal. Assim, o recurso a métodos de substituição renal, como a hemodiálise e a diálise peritoneal, tornou-se uma prática cada vez mais habitual.

Um estudo nos EUA em 2000 reportou que cerca de 1,5% dos doentes em diálise estavam infectados pelo VIH e cerca de 0,4% tinha diagnóstico de SIDA. ^[185]

A realidade europeia parece ser ligeira diferente, possivelmente devido à menor frequência de afro descendentes na população, com prevalências de infecção pelo VIH em doentes em diálise de 0,36% na França e 0,13% em Itália. ^[186, 187]

A hemodiálise tem sido o procedimento mais utilizado contudo, a diálise peritoneal apresenta resultados comparáveis. ^[188, 189]

Soleymanian *et al* referiu sobrevivências aos 1, 2 e 3 anos de 100%, 83% e 50% na diálise peritoneal contra 75%, 33% e 33% na hemodiálise, sem diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos. ^[188]

Várias complicações da diálise têm sido destacadas em indivíduos VIH, sobretudo o risco de infecções do catéter, peritonite, sépsis e internamento hospitalar, todas elas contribuindo para a percepção que indivíduos infectados pelo VIH em diálise teriam pior sobrevivência comparativamente a indivíduos não infectados. ^[190-192]

Contudo, um estudo multi-cêntrico em França encontrou uma sobrevivência igual em doentes VIH e não-VIH em diálise (89% aos 2 anos). ^[161]

3.12.9. Transplante renal

Após a introdução do esquema HAART em 1996 e da profilaxia das doenças oportunistas, a mortalidade no contexto da SIDA diminuiu marcadamente, tendo sido atribuída a condição de doença crónica nos países desenvolvidos a esta patologia.

A contra-indicação ao transplante em indivíduos infectados pelo VIH era aceite pela ampla maioria da sociedade médica por inúmeros motivos. Primeiro, a administração de imunossupressão adicional num indivíduo imunocomprometido levantou sempre muitas preocupações. O risco de transmissão para a equipa médica e cirúrgica envolvida e a utilização de órgãos de número bastante limitado em indivíduos com uma sobrevivência relativa desconhecida eram outros dos fundamentos utilizados. ^[10]

Os vários relatórios de estudos realizados na era HAART com transplantados renais indicam que o *outcome* dos enxertos e dos indivíduos VIH positivos é similar ao de indivíduos não infectados pelo VIH. ^[193-198] Contudo, as taxas de rejeição do aloenxerto são elevadas, ^[193-198] variando entre os 13 e 67%. ^[193, 194, 199-202] Esses estudos demonstraram também sobrevidas comparáveis entre indivíduos transplantados VIH positivos e negativos. ^[193, 194, 199-202]

Curiosamente, as taxas de rejeição são significativamente mais elevadas em indivíduos oriundos da África subsaariana, permanecendo obscura a etiologia subjacente. ^[193, 201-203]

A indução da imunossupressão com um inibidor da interleucina-2 (anti-CD25) e a manutenção com inibidores da calcineurina, coadjuvado por corticóides e micofenolato de mofetil (MMF), parece diminuir as taxas de rejeição, mantendo a sobrevida do paciente e do enxerto ao fim de 1 ano (entre 85 e 100% e 75 e 88%, respectivamente) assim como a ausência de progressão da infecção pelo VIH. ^[200, 202]

Apesar das elevadas taxas de rejeição precoce neste tipo de doentes, o transplante renal tem-se mostrado como uma modalidade de substituição renal bem sucedida em indivíduos com VIH.

Os episódios de rejeição podem ter um efeito deletério na função renal a longo prazo, sendo a sua redução um dos principais objectivos actuais nesta área. ^[10]

Os critérios que os indivíduos com VIH devem satisfazer para serem elegíveis para transplantação continuam em evolução de acordo com a experiência clínica e as evidências dos primeiros estudos realizados.

Quanto a critérios específicos em indivíduos VIH, a maioria dos centros define uma contagem mínima de 200 linfócitos CD4/mL como requisito para transplantação. ^[204, 205]

Níveis de carga virais VIH praticamente indetectáveis, ausência de padrões específicos de resistência do VIH e inexistência de história de infecções oportunistas estão também incluídos. ^[206, 207]

Contudo, a existência de infecção oportunista passada deixou de ser considerada como critério automático de exclusão em muitos países dado que a grande maioria pode ser tratada com sucesso.

A leucoencefalopatia multifocal progressiva, a criptosporidiose intestinal crónica e linfomas do Sistema Nervoso Central são as complicações oportunistas abrangidas como critérios de exclusão. ^[36]

Um desafio particular é a transplantação em indivíduos VIH co-infectados pelos vírus da Hepatite B e C. Nestes indivíduos, antes de considerar a transplantação, é recomendada uma avaliação do grau de extensão da lesão hepática. ^[10]

As estratégias de gestão em indivíduos com VIH, co-infecção pelo VHB ou VHC e lesões hepáticas mínimas continuam a ser desafiantes contudo, as evidências sugerem que o regime HAART ou o MMF pode ajudar a reduzir a progressão da doença hepática e melhorar a taxa de sobrevivência após transplantação renal. [208, 209]

A terapêutica combinada pré-transplante com interferão peguilado e ribavirina como tentativa de eliminar o vírus da Hepatite C é advogada por alguns estudos apesar da sua reduzida eficácia. [210]

As mais recentes evidências na transplantação renal em indivíduos co-infectados pelo VIH e VHC mostraram resultados aceitáveis, no entanto, as taxas de rejeição a longo prazo e a progressão da doença hepática continuam a ser estudadas. [36]

Vários agentes utilizados como agentes imunossuppressores na fase de manutenção (MMF, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus) têm também curiosas propriedades anti-retrovirais. [211-213]

O sirolimus, inibidor do mTOR, tem vindo a ser mais utilizado devido à toxicidade renal comum dos inibidores da calcineurina. O efeito anti-retroviral faz-se pela supressão da activação dos linfócitos T, supressão das células apresentadoras de antígeno, interrupção dos mecanismos de replicação de vírus e diminuição da expressão dos receptores CCR5 em monócitos e linfócitos. [214, 215]

3.13. Conclusão

A doença renal em indivíduos VIH apresenta manifestações extremamente variáveis, sendo aconselhada a realização de uma biopsia renal na presença de alterações da função renal de novo, doença renal crónica em progressão e quando a determinação da patologia renal pode mudar a estratégia terapêutica.

A co-infecção VIH/VHC está associada a um risco aumentado de complicações, pior controlo da doença e maior mortalidade.

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença renal associada ao VIH despertou a atenção de novos alvos terapêuticos. Estudos com modelos animais mostraram resultados promissores. É necessário verificar se algum dos novos fármacos conseguirá prevenir ou modificar a história natural da doença renal em indivíduos infectados pelo VIH.

3.14. Referências bibliográficas

1. UNAIDS/WHO. *AIDS Epidemic Update*. 2005; Available from: <http://www.unaids.org/epi/2005>.
2. *HIV Surveillance --- United States, 1981--2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011. **60**(21): p. 689-93.
3. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
4. Selik, R.M., R.H. Byers, Jr., and M.S. Dworkin, *Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(4): p. 378-87.
5. Trullas, J.C., et al., *Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2008. **24**(10): p. 1229-35.
6. Fine, D.M., et al., *Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management*. Drugs, 2008. **68**(7): p. 963-80.
7. Brown, T.T., et al., *Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study*. Arch Intern Med, 2005. **165**(10): p. 1179-84.
8. Seaberg, E.C., et al., *Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003*. AIDS, 2005. **19**(9): p. 953-60.
9. Riddler, S.A., et al., *Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men*. JAMA, 2003. **289**(22): p. 2978-82.
10. Frassetto, L.A., C. Tan-Tam, and P.G. Stock, *Renal transplantation in patients with HIV*. Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(10): p. 582-9.
11. Wyatt, C.M., et al., *The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy*. Kidney Int, 2009. **75**(4): p. 428-34.
12. Cohen, S.D. and P.L. Kimmel, *Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIV-associated renal diseases*. Nat Clin Pract Nephrol, 2009. **5**(1): p. 22-3.
13. Szczech, L.A., et al., *The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 1145-52.
14. Cohen, S.D. and P.L. Kimmel, *Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection*. Semin Nephrol, 2008. **28**(6): p. 535-44.

15. Kimmel, P.L., L. Barisoni, and J.B. Kopp, *Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations*. Ann Intern Med, 2003. **139**(3): p. 214-26.
16. Han, T.M., et al., *A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa*. Kidney Int, 2006. **69**(12): p. 2243-50.
17. Connolly, J.O., C.E. Weston, and B.M. Hendry, *HIV-associated renal disease in London hospitals*. QJM, 1995. **88**(9): p. 627-34.
18. Monga, G., et al., *Renal changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a post-mortem study on an unselected population in northwestern Italy*. Mod Pathol, 1997. **10**(3): p. 159-67.
19. Nochy, D., et al., *Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals*. Nephrol Dial Transplant, 1993. **8**(1): p. 11-9.
20. Casanova, S., et al., *Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study*. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(3): p. 446-53.
21. Chidambaram, M., et al., *Type I membranoproliferative glomerulonephritis in an HIV-infected individual without hepatitis C co-infection*. Clin Nephrol, 2002. **57**(2): p. 154-7.
22. Alarcon-Zurita, A., et al., *Membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome in a HIV positive patient--remarkable remission with triple therapy*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(7): p. 1097-8.
23. Haas, M., et al., *Fibrillary/immunotactoid glomerulonephritis in HIV-positive patients: a report of three cases*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(10): p. 1679-83.
24. Cheng, J.T., et al., *Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(7): p. 1566-74.
25. Guerra, I.L., et al., *Nephrotic syndrome associated with chronic persistent hepatitis B in an HIV antibody positive patient*. Am J Kidney Dis, 1987. **10**(5): p. 385-8.
26. Kimmel, P.L., ed. *Renal and Urologic Aspects of HIV Infection*. Immune complex glomerulonephritis associated with HIV infection. 1995, Churchill Livingstone: New York.
27. Bodi, I., A.A. Abraham, and P.L. Kimmel, *Macrophages in human immunodeficiency virus-associated kidney diseases*. Am J Kidney Dis, 1994. **24**(5): p. 762-7.
28. Weiner, N.J., J.W. Goodman, and P.L. Kimmel, *The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment*. Kidney Int, 2003. **63**(5): p. 1618-31.
29. Kimmel, P.L., et al., *Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1993. **43**(6): p. 1347-52.

30. Williams, D.I., et al., *Presentation, pathology, and outcome of HIV associated renal disease in a specialist centre for HIV/AIDS*. *Sex Transm Infect*, 1998. **74**(3): p. 179-84.
31. Beaufile, H., et al., *HIV-associated IgA nephropathy--a post-mortem study*. *Nephrol Dial Transplant*, 1995. **10**(1): p. 35-8.
32. Gorriz, J.L., et al., *IgA nephropathy associated with human immuno deficiency virus infection: antiproteinuric effect of captopril*. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. **12**(12): p. 2796-7.
33. Boix, E., et al., *Steroid-responsive nephrotic syndrome with minimal-change disease and IgA deposits in a HIV-infected patient*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15**(3): p. 412-4.
34. Mattana, J., et al., *AIDS-associated membranous nephropathy with advanced renal failure: response to prednisone*. *Am J Kidney Dis*, 1997. **30**(1): p. 116-9.
35. Boccia, R.V., et al., *A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome*. *Ann Intern Med*, 1984. **101**(5): p. 716-7.
36. Gervasoni, C., et al., *Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy*. *Clin Infect Dis*, 2002. **35**(12): p. 1534-40.
37. Becker, S., et al., *HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study*. *Clin Infect Dis*, 2004. **39 Suppl 5**: p. S267-75.
38. Kovacs, M.J., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to Escherichia coli O157:H7*. *Am J Med*, 1990. **88**(2): p. 177-9.
39. Tarr, P.I., et al., *Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome: importance of early cultures in establishing the etiology*. *J Infect Dis*, 1990. **162**(2): p. 553-6.
40. Neame, P.B., *Immunologic and other factors in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)*. *Semin Thromb Hemost*, 1980. **6**(4): p. 416-29.
41. Musio, F., et al., *Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus*. *Semin Arthritis Rheum*, 1998. **28**(1): p. 1-19.
42. Lohrmann, H.P., et al., *Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases*. *Ann Intern Med*, 1973. **79**(3): p. 368-75.
43. Lesesne, J.B., et al., *Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(6): p. 781-9.
44. Agarwal, A., et al., *Recurrent hemolytic uremic syndrome in an adult renal allograft recipient: current concepts and management*. *J Am Soc Nephrol*, 1995. **6**(4): p. 1160-9.

45. Powles, R.L., et al., *Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation*. Lancet, 1980. **1**(8164): p. 327-9.
46. Lacotte, L., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura during interferon alpha treatment for chronic myelogenous leukemia*. Acta Haematol, 2000. **102**(3): p. 160-2.
47. Bennett, C.L., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases*. Ann Intern Med, 1998. **128**(7): p. 541-4.
48. McDonald, S.P., et al., *Quinine-induced hemolytic uremic syndrome*. Clin Nephrol, 1997. **47**(6): p. 397-400.
49. McCarthy, L.J., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and simvastatin*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1284-5.
50. Fahal, I.H., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura due to rifampicin*. BMJ, 1992. **304**(6831): p. 882.
51. Furlan, M., et al., *von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1578-84.
52. Tsai, H.M. and E.C. Lian, *Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1585-94.
53. Kimmel, P.L., *The nephropathies of HIV infection: pathogenesis and treatment*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000. **9**(2): p. 117-22.
54. Alpers, C.E., *Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy*. Kidney Int, 2003. **63**(1): p. 385-96.
55. Mitra, D., et al., *Role of caspases 1 and 3 and Bcl-2-related molecules in endothelial cell apoptosis associated with thrombotic microangiopathies*. Am J Hematol, 1998. **59**(4): p. 279-87.
56. Hymes, K.B. and S. Karpatkin, *Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy*. Semin Hematol, 1997. **34**(2): p. 117-25.
57. Sahud, M.A., et al., *von Willebrand factor-cleaving protease inhibitor in a patient with human immunodeficiency syndrome-associated thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2002. **116**(4): p. 909-11.
58. Bell, W.R., J.D. Chulay, and J.E. Feinberg, *Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204)*. Medicine (Baltimore), 1997. **76**(5): p. 369-80.

59. Novitzky, N., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with retroviral infection is highly responsive to plasma infusion therapy*. Br J Haematol, 2005. **128**(3): p. 373-9.
60. Thompson, C.E., et al., *Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic*. Blood, 1992. **80**(8): p. 1890-5.
61. Sacristan Lista, F., et al., *Nephrotic syndrome due to thrombotic microangiopathy (TMA) as the first manifestation of human immunodeficiency virus infection: recovery before antiretroviral therapy without specific treatment against TMA*. Clin Nephrol, 2001. **55**(5): p. 404-7.
62. Rao, T.K., et al., *Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med, 1984. **310**(11): p. 669-73.
63. Pardo, V., et al., *Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Intern Med, 1984. **101**(4): p. 429-34.
64. Gardenswartz, M.H., et al., *Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study*. Clin Nephrol, 1984. **21**(4): p. 197-204.
65. Ross, M.J. and P.E. Klotman, *Recent progress in HIV-associated nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(12): p. 2997-3004.
66. Humphreys, M.H., *Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis*. Kidney Int, 1995. **48**(2): p. 311-20.
67. Klotman, P.E., *HIV-associated nephropathy*. Kidney Int, 1999. **56**(3): p. 1161-76.
68. D'Agati, V., et al., *Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study*. Kidney Int, 1989. **35**(6): p. 1358-70.
69. Barisoni, L., et al., *The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(1): p. 51-61.
70. Rich, S.A., *De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon*. J Clin Invest, 1995. **95**(1): p. 219-26.
71. Damjanov, I.e.a., *Renal complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection*, in *Progress in Reproductive and Urinary Tract Pathology*, F. Wood, Editor. 1990: New York. p. 137.
72. Lucas, G.M., et al., *Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races*. J Infect Dis, 2008. **197**(11): p. 1548-57.

73. Gupta, S.K., et al., *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(11): p. 1559-85.
74. Gardner, L.I., et al., *Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **32**(2): p. 203-9.
75. Lucas, G.M., et al., *Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study*. AIDS, 2004. **18**(3): p. 541-6.
76. *USRDS: the United States Renal Data System*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(6 Suppl 5): p. 1-230.
77. Berliner, A.R., et al., *Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy*. Am J Nephrol, 2008. **28**(3): p. 478-86.
78. Marras, D., et al., *Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy*. Nat Med, 2002. **8**(5): p. 522-6.
79. Atta, M.G., et al., *Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy*. Am J Med, 2005. **118**(11): p. 1288.
80. Abbott, K.C., et al., *Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival in the pre highly active antiretroviral therapy era*. J Nephrol, 2001. **14**(5): p. 377-83.
81. Wyatt, C.M., P.E. Klotman, and V.D. D'Agati, *HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy*. Semin Nephrol, 2008. **28**(6): p. 513-22.
82. Ferreira, A.C., et al., *Collapsing glomerulopathy in Portugal: a review of the histological and clinical findings in HIV and non-HIV patients*. Nephrol Dial Transplant, 2010.
83. Nunez, M., A.M. Saran, and B.I. Freedman, *Gene-gene and gene-environment interactions in HIV-associated nephropathy: A focus on the MYH9 nephropathy susceptibility gene*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(1): p. 44-51.
84. He, J.C., et al., *Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways*. J Clin Invest, 2004. **114**(5): p. 643-51.
85. Zuo, Y., et al., *HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(10): p. 2832-43.
86. Kiryluk, K., J. Martino, and A.G. Gharavi, *Genetic susceptibility, HIV infection, and the kidney*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2 Suppl 1**: p. S25-35.

87. Martinka, S. and L.A. Bruggeman, *Persistent NF-kappaB activation in renal epithelial cells in a mouse model of HIV-associated nephropathy*. Am J Physiol Renal Physiol, 2006. **290**(3): p. F657-65.
88. Nelson, P.J., et al., *Amelioration of nephropathy in mice expressing HIV-1 genes by the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(4): p. 921-9.
89. Nelson, P.J., et al., *HIV-1 expression induces cyclin D1 expression and pRb phosphorylation in infected podocytes: cell-cycle mechanisms contributing to the proliferative phenotype in HIV-associated nephropathy*. BMC Microbiol, 2002. **2**: p. 26.
90. Ross, M.J., et al., *NF-kappaB regulates Fas-mediated apoptosis in HIV-associated nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(8): p. 2403-11.
91. Funder, J.W., *Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance*. Annu Rev Med, 1997. **48**: p. 231-40.
92. Yadav, A., et al., *HIVAN phenotype: consequence of epithelial mesenchymal transdifferentiation*. Am J Physiol Renal Physiol, 2010. **298**(3): p. F734-44.
93. Kumar, D., et al., *HIV-associated nephropathy: role of mammalian target of rapamycin pathway*. Am J Pathol, 2010. **177**(2): p. 813-21.
94. Freedman, B.I., et al., *Familial clustering of end-stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(2): p. 254-8.
95. Bruggeman, L.A., et al., *Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression*. J Clin Invest, 1997. **100**(1): p. 84-92.
96. Gharavi, A.G., et al., *Mapping a locus for susceptibility to HIV-1-associated nephropathy to mouse chromosome 3*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(8): p. 2488-93.
97. Chan, K.T., et al., *Accelerated development of collapsing glomerulopathy in mice congenic for the HIVAN1 locus*. Kidney Int, 2009. **75**(4): p. 366-72.
98. Papeta, N., et al., *Susceptibility loci for murine HIV-associated nephropathy encode trans-regulators of podocyte gene expression*. J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1178-88.
99. Quaggin, S.E., *Genetic susceptibility to HIV-associated nephropathy*. J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1085-9.
100. Imperatore, G., et al., *Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes*. Pima Diabetes Genes Group. Diabetes, 1998. **47**(5): p. 821-30.

101. DeWan, A.T., et al., *A genome scan for renal function among hypertensives: the HyperGEN study*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(1): p. 136-144.
102. Kopp, J.B., et al., *MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis*. Nat Genet, 2008. **40**(10): p. 1175-84.
103. Kao, W.H., et al., *MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans*. Nat Genet, 2008. **40**(10): p. 1185-92.
104. Arrondel, C., et al., *Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(1): p. 65-74.
105. Sekine, T., et al., *Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease*. Kidney Int, 2010. **78**(2): p. 207-14.
106. Kopp, J.B., *Glomerular pathology in autosomal dominant MYH9 spectrum disorders: what are the clues telling us about disease mechanism?* Kidney Int, 2010. **78**(2): p. 130-3.
107. Bostrom, M.A. and B.I. Freedman, *The spectrum of MYH9-associated nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(6): p. 1107-13.
108. Nelson, G.W., et al., *Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(9): p. 1805-15.
109. Freedman, B.I., et al., *Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans*. Kidney Int, 2009. **75**(7): p. 736-45.
110. Freedman, B.I., et al., *Polymorphisms in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are associated with albuminuria in hypertensive African Americans: the HyperGEN study*. Am J Nephrol, 2009. **29**(6): p. 626-32.
111. Freedman, B.I., et al., *Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(11): p. 3366-71.
112. Behar, D.M., et al., *African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic end-stage kidney disease in Hispanic Americans*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(9): p. 1816-27.
113. Winkler, C.A., et al., *Genetics of focal segmental glomerulosclerosis and human immunodeficiency virus-associated collapsing glomerulopathy: the role of MYH9 genetic variation*. Semin Nephrol, 2010. **30**(2): p. 111-25.

114. Genovese, G., et al., *Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans*. Science, 2010. **329**(5993): p. 841-5.
115. Tzur, S., et al., *Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene*. Hum Genet, 2010. **128**(3): p. 345-50.
116. Estrella, M.M., D.M. Fine, and M.G. Atta, *Recent developments in HIV-related kidney disease*. HIV Ther, 2010. **4**(5): p. 589-603.
117. Behar, D.M., et al., *Absence of HIV-associated nephropathy in Ethiopians*. Am J Kidney Dis, 2006. **47**(1): p. 88-94.
118. Vanhamme, L., et al., *Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum*. Nature, 2003. **422**(6927): p. 83-7.
119. Wan, G., et al., *Apolipoprotein L1, a novel Bcl-2 homology domain 3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death*. J Biol Chem, 2008. **283**(31): p. 21540-9.
120. Monajemi, H., et al., *The apolipoprotein L gene cluster has emerged recently in evolution and is expressed in human vascular tissue*. Genomics, 2002. **79**(4): p. 539-46.
121. Vanhollebeke, B. and E. Pays, *The function of apolipoproteins L*. Cell Mol Life Sci, 2006. **63**(17): p. 1937-44.
122. Hartleben, B., et al., *Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice*. J Clin Invest, 2010. **120**(4): p. 1084-96.
123. Curtis, B.M., S. Scharnowske, and A.J. Watson, *Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(17): p. 8356-60.
124. Hatsukari, I., et al., *DEC-205-mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(3): p. 780-7.
125. Mikulak, J. and P.C. Singhal, *HIV-1 entry into human podocytes is mediated through lipid rafts*. Kidney Int, 2010. **77**(1): p. 72-3; author reply 73-4.
126. Bruggeman, L.A., et al., *Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000. **11**(11): p. 2079-2087.
127. Fernando, S.K., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population*. Am J Med Sci, 2008. **335**(2): p. 89-94.
128. Jones, C.Y., et al., *Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(6): p. 914-24.

129. Abbott, K.C., et al., *HIVAN and medication use in chronic dialysis patients in the United States: analysis of the USRDS DMMS Wave 2 study*. BMC Nephrol, 2003. **4**: p. 5.
130. Trullas, J.C., et al., *Dialysis and Renal Transplantation in HIV-Infected Patients: a European Survey*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010.
131. Franceschini, N., et al., *Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients*. Kidney Int, 2005. **67**(4): p. 1526-31.
132. Wyatt, C.M., et al., *Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality*. AIDS, 2006. **20**(4): p. 561-5.
133. Valeri, A. and A.J. Neusy, *Acute and chronic renal disease in hospitalized AIDS patients*. Clin Nephrol, 1991. **35**(3): p. 110-8.
134. Rao, T.K. and E.A. Friedman, *Outcome of severe acute renal failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(3): p. 390-8.
135. Peraldi, M.N., et al., *Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(6): p. 1578-85.
136. Alter, M.J., *Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection*. J Hepatol, 2006. **44**(1 Suppl): p. S6-9.
137. Mocroft, A., et al., *Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients*. AIDS, 2010. **24**(11): p. 1667-78.
138. Wyatt, C.M., et al., *The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. AIDS, 2008. **22**(14): p. 1799-807.
139. Luetkemeyer, A.F., D.V. Havlir, and J.S. Currier, *Complications of HIV disease and antiretroviral treatment*. Top HIV Med, 2010. **18**(2): p. 57-65.
140. WHO, *World Health Organization Media Centre: Hepatitis C*. 2007.
141. Yanik, E.L., et al., *HIV and proteinuria in an injection drug user population*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1836-43.
142. Fine, D.M., et al., *Cocaine use and hypertensive renal changes in HIV-infected individuals*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(6): p. 1125-30.
143. Fischer, M.J., et al., *Hepatitis C and the risk of kidney disease and mortality in veterans with HIV*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **53**(2): p. 222-6.
144. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatitis C and progression of HIV disease*. JAMA, 2002. **288**(2): p. 199-206.

145. Klein, M.B., R.G. Lalonde, and S. Suissa, *The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **33**(3): p. 365-72.
146. Choi, A.I., et al., *Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(11): p. 2968-74.
147. Choi, A.I., et al., *Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(12): p. 1633-9.
148. Mocroft, A., et al., *Chronic renal failure among HIV-1-infected patients*. AIDS, 2007. **21**(9): p. 1119-27.
149. Gupta, S.K., et al., *Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients*. Clin Nephrol, 2004. **61**(1): p. 1-6.
150. Wyatt, C.M., et al., *Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic*. AIDS, 2007. **21**(15): p. 2101-3.
151. Operskalski, E.A. and A. Kovacs, *HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies*. Curr HIV/AIDS Rep, 2011. **8**(1): p. 12-22.
152. Korner, C., et al., *Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4+ T-cells in HIV-positive patients*. Clin Sci (Lond), 2009. **116**(12): p. 861-70.
153. Izzedine, H., et al., *Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients*. AIDS, 2009. **23**(10): p. 1219-26.
154. Kalayjian, R.C., *The treatment of HIV-associated nephropathy*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(1): p. 59-71.
155. Reid, A., et al., *Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(8): p. 1271-81.
156. Kalayjian, R.C., et al., *Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease*. AIDS, 2008. **22**(4): p. 481-7.
157. Post, F.A., et al., *Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(8): p. 1282-9.
158. Gupta, S.K., et al., *The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era*. Antivir Ther, 2009. **14**(4): p. 543-9.

159. Gupta, S.K., et al., *The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(10): p. 2237-42.
160. Tourret, J., et al., *Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(6): p. 779-84.
161. Tourret, J., et al., *Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(6): p. 1241-7.
162. Smith, M.C., et al., *Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy*. Am J Med, 1996. **101**(1): p. 41-8.
163. Laradi, A., et al., *HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. Groupe d'Etudes Nephrologiques d'Île de France*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12): p. 2327-35.
164. Eustace, J.A., et al., *Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 1253-60.
165. Briggs, W.A., et al., *Clinicopathologic correlates of prednisone treatment of human immunodeficiency virus-associated nephropathy*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(4): p. 618-21.
166. Szczech, L.A., et al., *Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases*. Clin Nephrol, 2002. **57**(5): p. 336-41.
167. Glesby, M.J., D.R. Hoover, and C.M. Vaamonde, *Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study*. J Infect Dis, 2001. **184**(4): p. 519-23.
168. Miller, K.D., et al., *High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults*. Ann Intern Med, 2002. **137**(1): p. 17-25.
169. Jafar, T.H., et al., *Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis*. Ann Intern Med, 2003. **139**(4): p. 244-52.
170. Wei, A., et al., *Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition*. Kidney Int, 2003. **64**(4): p. 1462-71.
171. Kimmel, P.L., G.J. Mishkin, and W.O. Umana, *Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(2): p. 202-8.
172. Macconi, D., et al., *Permeable dysfunction of podocyte-podocyte contact upon angiotensin II unravels the molecular target for renoprotective intervention*. Am J Pathol, 2006. **168**(4): p. 1073-85.
173. Shibata, S., M. Nagase, and T. Fujita, *Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(3): p. 754-64.

174. Whaley-Connell, A.T., et al., *Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat*. Am J Physiol Renal Physiol, 2006. **291**(6): p. F1308-14.
175. Sakurai, N., et al., *Fluvastatin prevents podocyte injury in a murine model of HIV-associated nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(8): p. 2378-83.
176. Heckmann, A., et al., *IKK2 inhibitor alleviates kidney and wasting diseases in a murine model of human AIDS*. Am J Pathol, 2004. **164**(4): p. 1253-62.
177. Lopez-Franco, O., et al., *Nuclear factor-kappa B inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents for the treatment of immune glomerulonephritis*. Am J Pathol, 2002. **161**(4): p. 1497-505.
178. Nicoletti, F., et al., *mTOR as a multifunctional therapeutic target in HIV infection*. Drug Discov Today, 2011.
179. Evans, T.R. and S.B. Kaye, *Retinoids: present role and future potential*. Br J Cancer, 1999. **80**(1-2): p. 1-8.
180. Lehrke, I., et al., *Retinoid receptor-specific agonists alleviate experimental glomerulonephritis*. Am J Physiol Renal Physiol, 2002. **282**(4): p. F741-51.
181. Wagner, J., et al., *Retinoic acid reduces glomerular injury in a rat model of glomerular damage*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(8): p. 1479-87.
182. Xu, Q., et al., *Retinoids in nephrology: promises and pitfalls*. Kidney Int, 2004. **66**(6): p. 2119-31.
183. Na, S.Y., et al., *Retinoids inhibit interleukin-12 production in macrophages through physical associations of retinoid X receptor and NFkappaB*. J Biol Chem, 1999. **274**(12): p. 7674-80.
184. He, J.C., et al., *Retinoic acid inhibits HIV-1-induced podocyte proliferation through the cAMP pathway*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(1): p. 93-102.
185. Tokars, J.I., et al., *National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000*. Semin Dial, 2002. **15**(3): p. 162-71.
186. Poinnet, J.L., et al., *[Prevalence of HIV infection in dialysis patients: results of a national multicenter study]*. Nephrologie, 1999. **20**(3): p. 159-63.
187. Barbiano di Belgiojoso, G., et al., *HIV infection in dialysis centers in Italy: a nationwide multicenter study*. J Nephrol, 1998. **11**(5): p. 249-54.

188. Soleymanian, T., et al., *Survival and morbidity of HIV patients on hemodialysis and peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature*. Int Urol Nephrol, 2006. **38**(2): p. 331-8.
189. Ahuja, T.S., et al., *Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy?* Am J Kidney Dis, 2003. **41**(5): p. 1060-4.
190. Rodriguez, R.A., et al., *Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(5): p. 1307-13.
191. Macrae, J., et al., *Improved survival in HIV-infected African-Americans with ESRD*. Clin Nephrol, 2005. **64**(2): p. 124-8.
192. Khanna, R., et al., *Survival experience of peritoneal dialysis patients with human immunodeficiency virus: a 17-year retrospective study*. Adv Perit Dial, 2005. **21**: p. 159-63.
193. Stock, P.G., et al., *Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study*. Transplantation, 2003. **76**(2): p. 370-5.
194. Carter, J.T., et al., *Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2006. **6**(4): p. 753-60.
195. Pelletier, S.J., et al., *Review of transplantation in HIV patients during the HAART era*. Clin Transpl, 2004: p. 63-82.
196. Abbott, K.C., et al., *Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(6): p. 1633-9.
197. Roland, M.E. and P.G. Stock, *Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients*. Transplantation, 2003. **75**(4): p. 425-9.
198. Roland, M.E., et al., *HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes*. Am J Transplant, 2008. **8**(2): p. 355-65.
199. Tan, H.P., et al., *Living-related donor renal transplantation in HIV+ recipients using alemtuzumab preconditioning and steroid-free tacrolimus monotherapy: a single center preliminary experience*. Transplantation, 2004. **78**(11): p. 1683-8.
200. Kumar, M.S., et al., *Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients*. Kidney Int, 2005. **67**(4): p. 1622-9.
201. Trullas, J.C., et al., *Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2007. **23**(10): p. 1161-5.

202. Gruber, S.A., et al., *Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates*. *Transplantation*, 2008. **86**(2): p. 269-74.
203. Winston, J.A., et al., *Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(26): p. 1979-84.
204. Bhagani, S., P. Sweny, and G. Brook, *Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease*. *HIV Med*, 2006. **7**(3): p. 133-9.
205. Trullas, J.C., et al., *Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update*. *Kidney Int*, 2011. **79**(8): p. 825-42.
206. Samuel, D., et al., *Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation?* *J Hepatol*, 2008. **48**(5): p. 697-707.
207. Carlson, L., *Clinical management of the HIV-positive kidney transplant recipient*. *Nephrol Nurs J*, 2008. **35**(6): p. 559-67; quiz 568.
208. Ragni, M.V., et al., *Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection*. *Haemophilia*, 2009. **15**(2): p. 552-8.
209. Luan, F.L., et al., *Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C*. *Transplantation*, 2008. **85**(11): p. 1601-6.
210. Rashid, A., et al., *The Impact of Hepatitis C Infection and Antiviral Therapy on clinical Outcome in Renal Transplantation Recipients*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 1999. **10**(1): p. 31-5.
211. Margolis, D., et al., *Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999. **21**(5): p. 362-70.
212. Fruman, D.A., et al., *Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89**(9): p. 3686-90.
213. Argyropoulos, C. and A. Mouzaki, *Immunosuppressive drugs in HIV disease*. *Curr Top Med Chem*, 2006. **6**(16): p. 1769-89.
214. Sehgal, S.N., *Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action*. *Transplant Proc*, 2003. **35**(3 Suppl): p. 7S-14S.
215. Roy, J., et al., *The immunosuppressant rapamycin represses human immunodeficiency virus type 1 replication*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002. **46**(11): p. 3447-55.

4. Abreviaturas

ADAMTS13: *ADintegrin-like And Metalloprotease with ThromboSpondin type 13*; **APOL1:** Gene da Apolipoproteína L1; **ARA:** Antagonista dos receptores da angiotensina; **ARN:** Ácido ribonucleico; **CALLA:** *Common acute lymphoblastic leukemia antigen*; **cAMP:** Adenosina monofosfato cíclico; **CCR5:** *C-C chemokine receptor type 5*; **CD4:** Cluster de diferenciação 4; **CXCR4:** *C-X-C chemokine receptor type 4*; **DC-SIGN:** *Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*; **DEC205:** *Dendritic cell receptor for endocytosis*; **EUA:** Estados Unidos da América; **GLEPP-1:** *Glomerular epithelial protein 1*; **gp120:** Glicoproteína 120; **GSFS:** Glomeruloesclerose focal segmentar; **HAART:** Terapia Antiretroviral Altamente Activa; **HIVAN:** Nefropatia associada ao HIV; **IC:** Intervalo de confiança; **IECA:** Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; **IKK2:** *Inhibitor of NF- κ B kinase 2*; **KIRREL:** *Kin of IRRE-like protein*; **MAPK:** *Mitogen-activated protein kinase*; **MHC:** *Complexo Major de Histocompatibilidade*; **MMF:** Micofenolato de mofetil; **MMR:** *Mismatch repair*; **MT:** Microangiopatia trombótica; **mTOR:** *Mammalian target of rapamycin*; **MYH9:** *Myosin heavy chain 9*; **NF-K β :** Factor nuclear kappa B; **NPHS1:** *Nephrotic syndrome type 1*; **PCNA:** Antígeno de proliferação celular nuclear; **PCR:** Reacção de polimerase em cadeia; **PTT:** Púrpura trombocitopénica trombótica; **RR:** Risco relativo; **SHU:** Síndrome hemolítico urémico; **SIDA:** Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; **SRAA:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona; **Stat3:** *Signal transducer and activator of transcription 3*; **SYNPO:** Sinaptopodina; **TFG:** Taxa de filtração glomerular; **VCAM-1:** *Vascular cell adhesion molecule 1*; **VHC:** Vírus da Hepatite C; **VIH:** Vírus da Imunodeficiência Humana; **WT-1:** *Wilms tumor 1*.

5. Agradecimentos

Um agradecimento especial à Professora Doutora Luísa Lobato pela disponibilidade e criteriosas orientações durante todas as fases deste artigo de revisão.