

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**  
**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**GENE APOL1 COMO PREDITOR DE DOENÇA RENAL EM  
PACIENTES COM HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Orientadora: Prof. Dra. Renata de Bastos Ascenso Soares

Orientandas: Ana Beatriz de Paula Silva e Clara Diniz Machado Nunes

**Goiânia**

**2022**

ANA BEATRIZ DE PAULA SILVA E CLARA DINIZ MACHADO NUNES

**GENE APOL1 COMO PREDITOR DE DOENÇA RENAL EM  
PACIENTES COM HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**APOL1 GENE AS A PREDICTOR OF KIDNEY DISEASE IN  
PATIENTS WITH HIV: A SYSTEMATIC REVIEW**

Monografia apresentada para conclusão do curso de graduação em Medicina, na Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob orientação da Prof<sup>a</sup> Dra. Renata de Bastos Ascenso Soares.

**Goiânia**

**2022**

## Folha de Aprovação

Banca Examinadora

Nota para Trabalho de Curso

---

Professora Orientadora

---

Professor-membro

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a presença do gene APOL1 e de suas variantes, como preditores genéticos de nefropatia, em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV.

**Métodos:** Revisão Sistemática da Literatura, de acordo com as orientações de revisão sistemática do grupo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), para avaliar a predição de lesão renal aguda correlacionada ao gene APOL1, em pacientes infectados pelo HIV. A formulação da questão de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PECO, definido pelo Ministério da Saúde.

**Resultados:** Os pacientes com o fator genético de risco tinham maior probabilidade de apresentar relação albumina/creatinina urinária (uACR) mais elevada, creatinina sérica mais elevada e taxa de filtração glomerular (TFGe) mais baixa. Também, eram mais propensos a ter macroalbuminúria persistente (uACR >300 mg/g) e TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. As etiologias predominantes, para TFGe reduzida e uACR elevada, foram HIVAN e GESF, mais comumente encontradas nos pacientes com genótipo de alto risco.

**Conclusão:** Os portadores do gene APOL1 têm maior chance de apresentar doença renal precoce, e a infecção adicional pelo HIV aumenta substancialmente essa probabilidade.

**Palavras-chave:** Proteína ApoL1; Doença Renal; HIV.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the presence of the APOL1 gene and its variants, as genetic predictors of nephropathy, in patients diagnosed with HIV infection.

**Methods:** Systematic review of the literature, according to the systematic review guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) group, to assess the prediction of acute kidney injury correlated to the APOL1 gene, in patients infected with the HIV. The formulation of the research question was structured in the format of the acronym PECO, defined by the Ministry of Health.

**Results:** Patients with the genetic risk factor were more likely to have a higher urinary albumin/creatinine ratio (uACR), higher serum creatinine, and lower glomerular filtration rate (eGFR). Also, they were more likely to have persistent macroalbuminuria (uACR >300 mg/g) and eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The predominant etiologies for reduced eGFR and increased uACR were HIVAN and FSGS, more commonly found in patients with a high-risk genotype.

**Conclusion:** Carriers of the APOL1 gene are more likely to have early kidney disease, and additional HIV infection substantially increases this probability.

**Keywords:** ApoL1 Protein; Kidney disease; HIV.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS.....	19

## INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus, assim, necessita da enzima transcriptase reversa para multiplicar-se, integrando-se ao genoma do hospedeiro. O acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV envolve a contagem de células TCD4+ em sangue periférico e a carga viral. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999)

O programa das Nações Unidas de HIV/AIDS estimou que a população vivendo com HIV (PLHIV) em 2019 era de 38 milhões de pessoas no mundo. A introdução da terapia antirretroviral diminuiu de forma significativa a morbidade associada ao HIV e a mortalidade precoce, nesses pacientes. Entretanto, em consequência da maior sobrevivência da PLHIV, ocorreu o aumento da incidência de doenças não transmissíveis (DNTs) relacionadas ao HIV, sobretudo a doença renal. (WUDIL, 2021; KABORE, 2022)

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como a presença de macroalbuminúria (relação albumina/creatinina na urina [uACR] >300 mg/g) e/ou taxa de filtração glomerular estimada reduzida (TFGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e tem prevalência estimada de 6,4% na PLHIV, com impacto importante na morbimortalidade. A DRC na população infectada pelo HIV pode ocorrer devido à nefropatia, doença renal do complexo imune do HIV, microangiopatia trombótica do HIV, DRC de hipertensão ou diabetes mellitus com infecção por HIV coexistente, ou DRC decorrentes de lesão renal induzida por tenofovir. (EKRIKPO, 2020)

Diversos fatores contribuem para o surgimento dessa doença na PLHIV, dentre eles o impacto do próprio vírus nas células glomerulares e tubulares renais, o que demonstra um papel direto das proteínas virais do HIV nas células do parênquima renal, em indivíduos susceptíveis. Além disso, outros contribuintes são a elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes e dislipidemia, as medicações usadas para o tratamento da infecção pelo HIV e infecções oportunistas nesses pacientes. (WUDIL, 2021; EKRIKPO, 2020)

Ademais, estudos recentes sugerem uma contribuição genética associada ao risco de desenvolvimento de doença renal. O APOL1 é o principal gene relacionado a uma probabilidade significativamente maior de DRC na PLHIV quando comparados com controles não HIV. A apolipoproteína L1 (APOL1) é um gene responsável pela codificação de uma lipoproteína de alta densidade, que se liga à apolipoproteína A-I, principal apoproteína do HDL. Nesse sentido, também funciona como parte do sistema imune inato, na proteção contra espécies de tripanossomas, causadores da doença do sono (tripanossomíase humana africana), endêmica no continente africano. Por isso, acredita-se num papel de resistência a patógenos mais amplos estendendo-se além dos tripanossomas, que vem sendo investigado pela

comunidade científica. De maneira análoga, foi postulado o papel do gene APOL1 na modulação da infecção do HIV com relação ao risco aumentado de DRC. (EKRIKPO, 2020; KRUKEL-DAVILA, 2021)

Foram encontradas para esse gene variantes de transcrição, que codificam diferentes isoformas - G0, G1 e G2. O alelo G1, consiste em 2 substituições de aminoácidos (Ser342Gly e Ile384Met) e o alelo G2, uma deleção de 6 pares de bases resultando na perda de 2 aminoácidos (Asn388-Tyr389del) no mesmo domínio funcional que G1. A homozigose ou heterozigose para as variantes G1 e G2 do gene APOL1, localizado no cromossomo 22 humano, conferem proteção contra *Trypanosoma brucei gambiense* (variante G1) e *Trypanosoma brucei rhodesiense* (variante G2) e foram identificadas como um potente fator de risco para DRC na PLHIV. (EKRIKPO, 2020; HUNG, 2022)

Os alelos do APOL1 G1 e G2 estão associados com o desenvolvimento de doença renal crônica desde nefropatia associada ao HIV (HIVAN), glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia hipertensiva e proteinúria. Ressalta-se que os alelos de alto risco estão associados com HIVAN. A expressão dessas variantes do APOL1 demonstrou reações em células renais podocitárias, como indução de efeito citotóxico por apoptose, necrose ou morte celular inflamatória, interrupção do fluxo autofágico, alteração da função mitocondrial, estimulação do efluxo de potássio e vias de resposta ao estresse. Existe a evidência de que os marcadores genéticos de susceptibilidade à lesão renal, em pacientes com o perfil epidemiológico positivo para HIV e afrodescendência, constituem um desafio global, por predispor esses indivíduos a essas doenças. (KABORE, 2022; EKULU, 2019; WUDIL, 2021)

A HIVAN é uma complicação da doença avançada pelo HIV, com contagem de TCD4+ <200 células/mm<sup>3</sup>, sendo caracterizada por insuficiência renal rapidamente progressiva, proteinúria ou síndrome nefrótica, sedimento urinário e um achado ultrassonográfico de rins aumentados e altamente ecogênicos. A proporção dessa doença é pelo menos três a quatro vezes mais comum na África Subsaariana do que em regiões com melhores cenários em saúde. (LAROCHE, 2017; RAY, 2012; EKRIKPO, 2020; WUDIL, 2021)

As pessoas que não recebem terapia antirretroviral (TARV) de maneira adequada apresentam uma redução na contagem de células TCD4+ e elevação da carga viral e, por consequência, estiveram também associadas, nos estudos, a um elevado risco de desenvolverem HIVAN e outras doenças renais crônicas relacionadas ao HIV. Considerando a elevada prevalência de PLHIV no mundo, sob esse risco, providenciar TARV é importante política para a saúde pública para evitar que elas desenvolvam doenças renais decorrentes ao HIV. (RAY, 2020)

## **OBJETIVOS**

**Objetivo Geral:** Avaliar a presença do gene APOL1 e de suas variantes, como preditores genéticos de nefropatia, em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV.

### **Objetivos Específicos:**

- Estimar a frequência de alteração da função renal em pessoas vivendo com HIV na presença das variantes genéticas G1 e G2.
- Identificar e associar fatores clínicos-imunológicos de pacientes com HIV com a nefropatia.
- Sugerir atualização das referências na literatura médica sobre alteração da função renal, decorrente do fator genético APOL1, nos pacientes em estudo.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura, construída de acordo com as orientações de revisão sistemática do grupo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), para avaliar a predição de lesão renal aguda correlacionada ao gene APOL1, em pacientes infectados pelo HIV. (ITENS, 2015).

### *Fontes de dados, critérios de elegibilidade e seleção de estudos*

Foi realizada pesquisa sistemática de artigos nas seguintes bases de dados, conforme descrito: Pubmed (07h GMT - 3, dia 13 de setembro de 2022) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (07h GMT - 3, dia 13 de setembro de 2022). Foram incluídos dados de pesquisas primárias dos últimos 5 anos de estudos de caso controle, coorte prospectivos, coorte retrospectivos, transversais, relatos de caso e séries de casos. A formulação da questão de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PECO, definido pelo Ministério da Saúde. Os critérios PECO foram: participantes sendo população vivendo com HIV; exposição sendo o gene APOL1 presente como fator genético; comparação sendo a PLHIV comparada com a população não HIV; e desfecho sendo a lesão renal, em consequência do fator genético, nesses pacientes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Estudos que se adequaram aos critérios PECO foram incluídos, em contrapartida, artigos do tipo revisão de literatura, ensaio pré-clínico, estudos com resultados inconclusos, estudos que não avaliavam a presença do gene APOL1, como propensão genética para a nefropatia, na PLHIV, e publicações duplicadas nas bases de dados foram excluídos da revisão. Estudos que satisfizeram os critérios PECO estabelecidos foram incluídos, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1:** Critérios de inclusão

Desenho do estudo	Caso-controle  Coorte prospectivos e retrospectivos  Transversais  Relatos de casos  Séries de casos
-------------------	--

Características dos artigos	Pesquisas primárias dos últimos 5 anos Texto completo
Participantes	População vivendo com HIV
Exposição	Gene APOL1 como fator genético
Desfecho	Lesão renal

#### *Busca e análise de dados*

Foram utilizados os seguintes termos de busca: “Nephropathy” AND “APOL1” AND “HIV”. Dois observadores contribuíram para a revisão independentemente. Foi construído um acervo eletrônico, para armazenamento e vinculação dos dados obtidos para Revisão Sistemática e posterior leitura e análise, incluindo participantes, exposição, comparação e desfecho. Dessa forma, foi realizada correlação entre os dados avaliados, de acordo com a prática baseada em evidências.

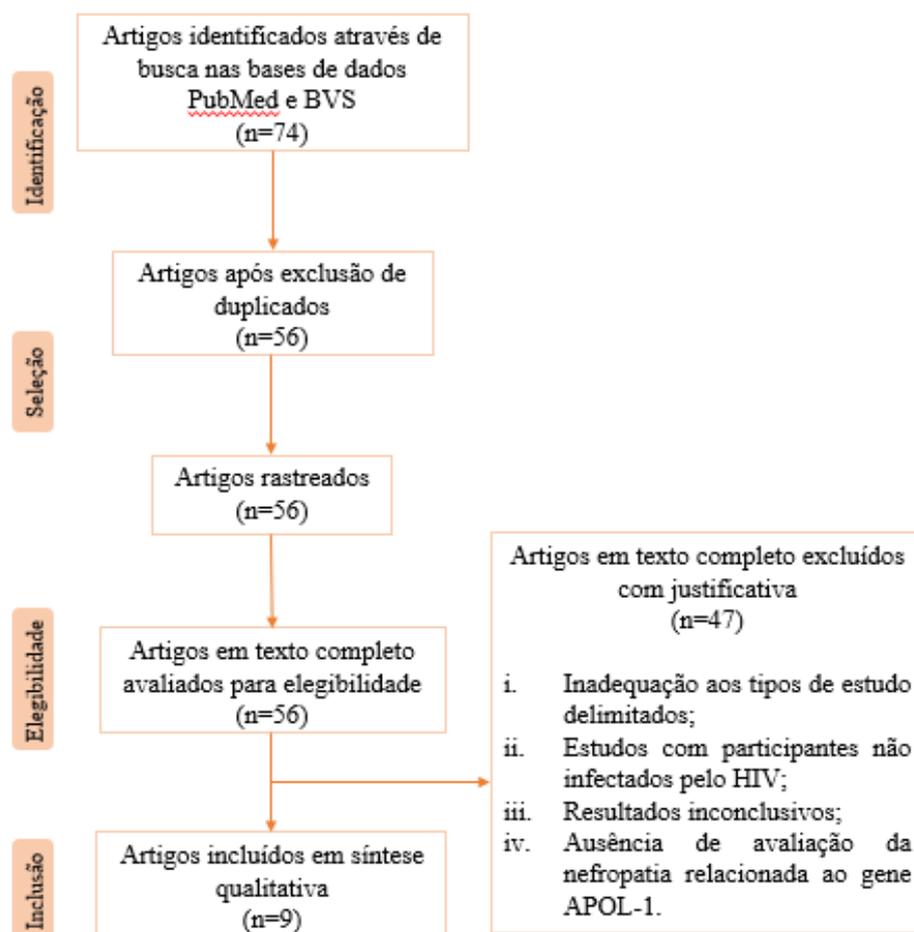
#### *Aprovação ética*

Dado que esse estudo consiste em uma Revisão Sistemática baseada na análise de dados de artigos publicados, não foi necessária aprovação ética, conforme Resolução n° 466/12 e Resolução n° 510/16.

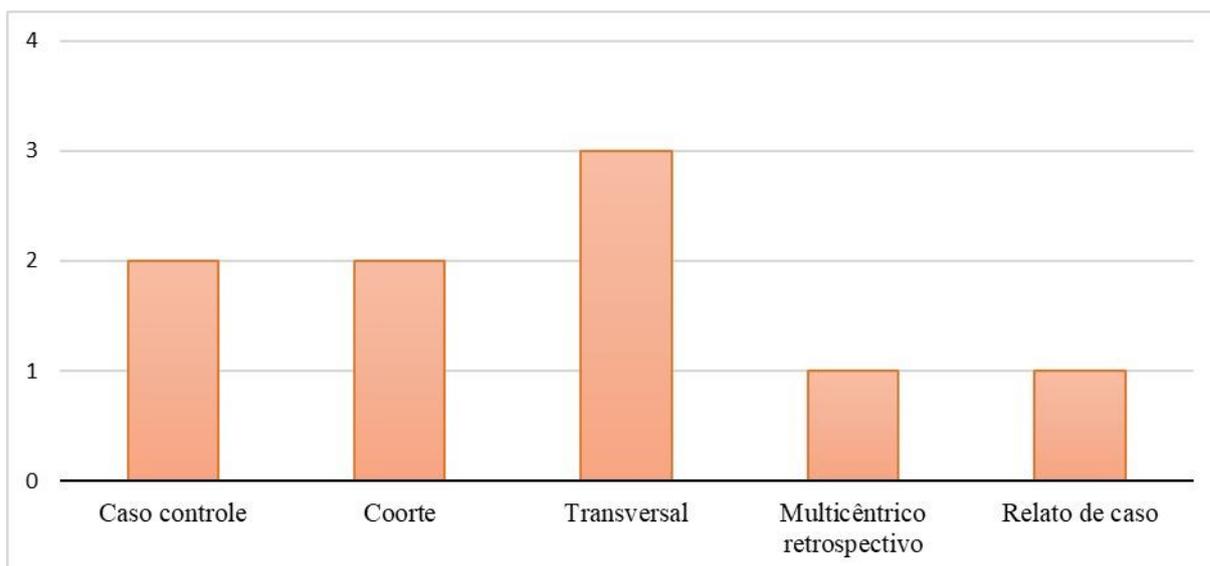
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 74 artigos das bases de dados Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde, até às 07h GMT - 3 do dia 13 de setembro de 2022. 18 artigos duplicados foram excluídos. Dos 56 artigos restantes avaliados para elegibilidade, 47 foram excluídos por não se enquadrarem aos critérios de inclusão.

Os fundamentos para exclusão foram inadequação aos tipos de estudo delimitados; participantes não infectados pelo HIV; resultados inconclusivos e ausência de avaliação de lesão renal relacionada ao gene APOL1. Nesse sentido, 9 artigos adequaram-se aos critérios desse estudo.



**Figura 1:** Resultados da busca na literatura

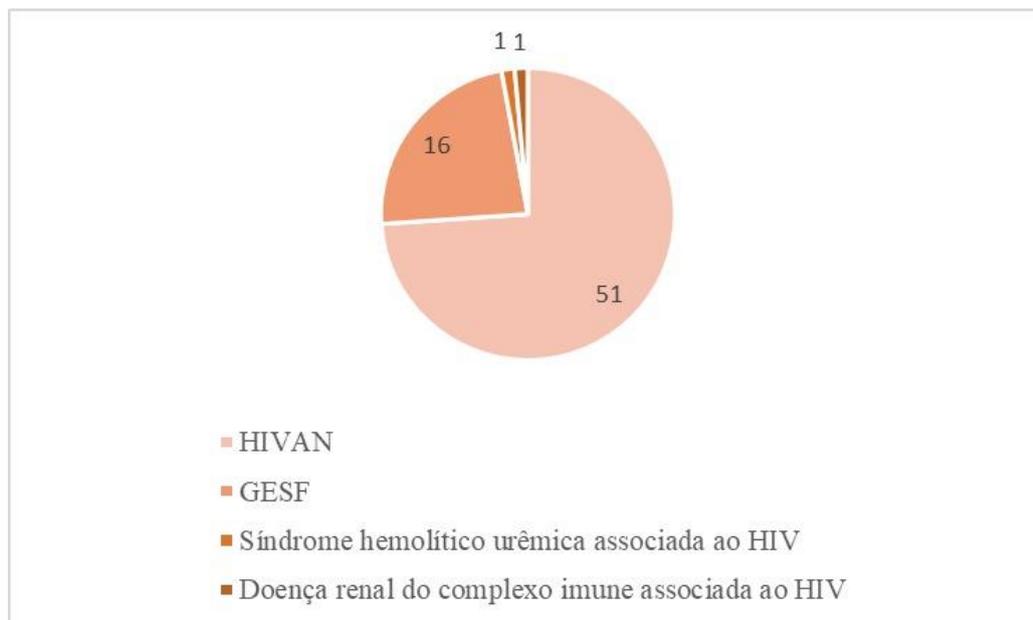


**Figura 2:** Distribuição dos estudos selecionados para revisão sistemática.

Dentre os artigos incluídos, dois (22,2%) eram estudos de caso-controle, 2 (22,2%) de coorte, 3 (33,3%) eram estudos transversais, um relato de caso (11,1%) e um (11,1%) multicêntrico retrospectivo.

Nos estudos analisados, em razão da introdução da terapia antirretroviral, observa-se a diminuição da morbidade associada ao HIV e da mortalidade precoce na PLHIV. Em contrapartida, com o aumento da expectativa de vida, ocorre aumento concomitante da incidência de doenças não transmissíveis (DNTs) relacionadas ao HIV, em destaque as doenças cardiovasculares e renais. A prevalência de doença renal crônica é de 6,4% no mundo, nesses pacientes. (WUDIL, 2021; KABORE, 2022)

Os critérios para a definição de DRC, de acordo com os estudos delineados, são taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , ou duas medições consecutivas de TFGe  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ou persistência dessa redução por, no mínimo três meses. Também, TFGe reduzida com macroalbuminúria e relação albumina/creatinina urinária (uACR)  $> 300 \text{ mg/g}$ , ou presença de síndrome nefrótica com baixo nível de albumina sérica ( $< 1,3 \text{ g/dL}$ ), alto nível de proteinúria ( $> 7 \text{ g por dia}$ ) ou achados ultrassonográficos de rins hiperecogênicos (12 cm cada rim). (LAROCHE, 2017; EKULU, 2019; AMOURA, 2020; EKRIKPO, 2020; KRUEDEL-DAVILA, 2021; WUDIL, 2021; KABORE, 2022; HUNG, 2022)



**Figura 3:** Distribuição dos pacientes e manifestações histopatológicas renais confirmadas por biópsia.

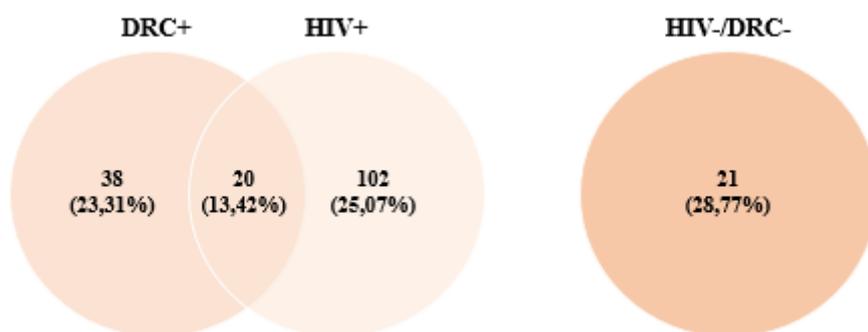
Diferentes apresentações histopatológicas foram observadas nos pacientes estudados. No relato de caso, o paciente em questão apresentou um quadro de HIVAN típico, confirmado por biópsia renal:  $\frac{1}{3}$  dos glomérulos eram escleróticos exibindo glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) colapsante, a área túbulo intersticial apresentava cistos tubulares e infiltrado inflamatório, presentes também lesões de necrose tubular aguda e fibrose; e imunofluorescência negativa para IgA, IgM, IgG, C3, Cq1 e albumina. Em outros, também foram encontrados GESF colapsante na maioria dos pacientes, mas observaram-se outras apresentações: GESF não especificada e síndrome nefrótica por lesões mínimas. Foi observado recorrência de HIVAN no contexto da retirada da TARV. Dois pacientes com biópsia prévia de HIVAN consideraram estar em remissão após o uso da TARV. Contudo, três pacientes apresentaram GESF colapsante mesmo com controle da infecção do HIV. (LAROCHE,2017; HUNG, 2022; AMOURA, 2020; RAY, 2022)

Paralelamente aos artigos contemplados, as etiologias predominantes, para TFGe reduzida e uACR elevada, encontrada em uma coorte analisada, foram HIVAN e GESF, mais comumente encontradas nos pacientes com genótipo de alto risco. Já, nos pacientes com nenhum ou um alelo de risco apresentaram taxas semelhantes de TFGe e uACR e poucos tiveram HIVAN ou GESF confirmados por biópsia. (HUNG, 2022)

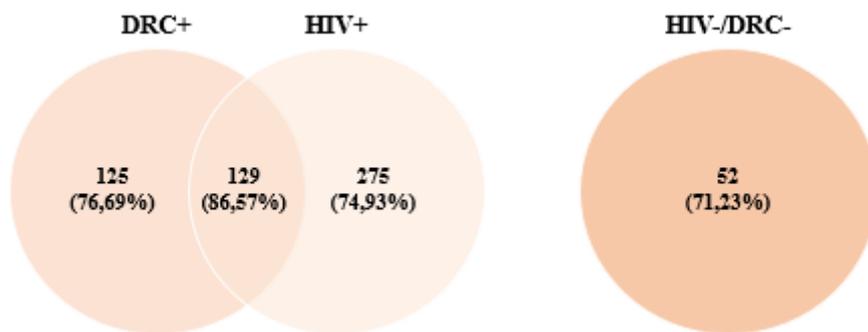
**Tabela 2:** Frequência dos alelos de risco APOL-1 na PLHIV com e sem DRC.

<b>EKRIKPO, 2020</b>	<b>HIV+/DRC-</b>	<b>HIV+/DRC+</b>
0 alelos de risco	11,99%	6,04%
1 alelo de risco	13,08%	7,38%
2 alelos de risco	74,93%	86,57%
<b>KRUZEL-DAVILA, 2021</b>		
0 alelos de risco	33,30%	13,40%
1 alelo de risco	43,60%	37,80%
2 alelos de risco	23,10%	48,80%

Dentre os estudos incluídos, foi descrito que os polimorfismos do gene APOL1 são altamente prevalentes em adultos infectados com HIV e foram associados a um risco aumentado de HIVAN. Observou-se, como descrito na tabela 2, em diferentes estudos analisados, que a prevalência de 0 alelos de risco (G0/G0) para pacientes com DRC, foram de 6,04% e 13,40%, 1 alelo de risco (G0/G1, G0/G2) de 7,38% e 37,80% e 2 alelos de risco (G1/G1, G2/G2) 86,57% e 48,80%. Ressalta-se que todos os estudos tabelados foram realizados em países do continente africano, o primeiro estudo, EKRIKPO, 2020, realizado com 1.195 participantes e KRUZEL DAVILA, 2021 com 199 participantes. Outro estudo realizado na Nigéria, contudo, encontrou uma prevalência da variante APOL1 de alto risco de apenas 6,2%, contrariando dados prévios de outros estudos realizados também na África e com afro-americanos. (EKRIKPO, 2020; KRUZEL-DAVILA, 2021; EKULU, 2019; WUDIL, 2021).



**Figura 4:** Diagrama de Venn com distribuição dos pacientes portadores de alelos de baixo risco



**Figura 5:** Diagrama de Venn com distribuição dos pacientes portadores de alelos de alto risco

As figuras 4 e 5 representam um diagrama de Venn, com os resultados, em valores absolutos e relativos, de um estudo de caso-controle, em que foram recrutados 1.195 pacientes, nos quais, 217 HIV+/DRC+, 595 HIV+/DRC-, 269 HIV-/DRC+, e 114 HIV- /DRC-. Esses resultados ilustram a elevada prevalência de pacientes com DRC e HIV, que possuem alelos de alto risco (86,57%), em comparação com uma baixa prevalência dessas mesmas variáveis em pacientes portadores de alelos de baixo risco (13,42%). Ademais, pode-se observar que, mesmo em pacientes sem HIV, a DRC se mostrou mais prevalente naqueles que possuem alelos de alto risco, em relação aos de baixo risco (76,69% vs. 23,31%). (EKRIKPO, 2020)

Além disso, o SNP rs60910145 (G1), na forma dominante, recessiva e aditiva foram associadas a um risco de, respectivamente, 1,95; 1,72 e 1,56 vezes maior de DRC em pacientes HIV positivos, quando comparados com os controles HIV positivos sem DRC. O SNP rs73885319 (G1), na forma dominante, recessiva e aditiva foram associadas a um risco de, respectivamente, 2,01; 1,70 e 1,58 vezes maior de DRC em pacientes HIV positivos, quando comparados com os controles HIV positivos sem DRC. Os SNPs APOL1 G2 não mostraram associação com DRC neste artigo. (EKRIKPO, 2020). Em contrapartida, outros estudos (HUNG, 2022) demonstraram que ambos genótipos de alto risco (G1/G1, G1/G2, G2/G2) estão associados à doença renal.

Dentre os pacientes com o fator genético de risco, foi visto que tinham maior probabilidade de apresentar relação albumina/creatinina urinária (uACR) mais elevada, creatinina sérica mais elevada e taxa de filtração glomerular (TFGe) mais baixa. Além disso, eram mais propensos a ter macroalbuminúria persistente (uACR >300 mg/g) e TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A uACR média estimada para pacientes com a variante APOL1 de alto risco é 2 vezes maior que para pacientes com a variante de baixo risco. As chances de micro e

macroalbuminúria são de duas e quatro vezes maiores para alto risco, respectivamente. Já a TFG<sub>e</sub> apresenta possibilidade até seis vezes maior de ser reduzida, nessa variante. (WUDIL, 2021)

Em estudo com PLHIV infantil, foram confirmadas a albuminúria elevada e a TFG<sub>e</sub> reduzida, que também foram associados a maior carga viral. Esse achado está de acordo com vários outros estudos, utilizando diferentes metodologias e perfis clínicos de pacientes, mostrando que a microalbuminúria é um marcador comum e precoce de dano renal em crianças infectadas pelo HIV. As crianças infectadas pelo HIV que carregavam o APOL1 de alto risco tinham quase 22 vezes mais chances de apresentar albuminúria elevada, em comparação com aquelas que carregavam um genótipo de baixo risco. (EKULU, 2019)

A viremia do HIV também foi associada à DRC, de forma que os dois genótipos APOL1 estavam relacionados com uma probabilidade de ter viremia de HIV e OR 2,37 (IC 95% 1,0-5,63, p= 0,05) e a carga viral mais alta foi observada nos pacientes com 2 alelos de risco em comparação com 0 ou 1 alelo de alto risco. Nesse sentido, sugere-se a possibilidade de que a interação gene e ambiente - infecção pelo HIV - possa aumentar o risco de DRC em portadores do APOL1. (KRUEDEL-DAVILA, 2021)

Esse achado corrobora com os dados apresentados no relato de caso no qual o paciente portador das duas variantes alélicas G1 e G2 com 1,2 milhão de cópias/mL de RNA do HIV e contagem de linfócitos T CD4 de 594 células/mm<sup>3</sup> apresentou precocemente lesão renal aguda com indicação para diálise. (LAROCHE, 2017).

O aumento da carga viral no plasma foi associado de maneira significativa com níveis plasmáticos elevados de fator de crescimento fibroblástico-2 (FGF-2). Em estudos de ligação de autorradiografia detectou sítios de ligação de alta afinidade do FGF-2 em vasos e glomérulos renais. Sugere-se que o excesso de FGF-2 ligado às células renais é capaz de induzir a proliferação de células epiteliais renais, além disso, o FGF-2 aprimorou processos inflamatórios e a formação da ligação de monócitos e macrófagos e aumentou a sobrevivência desses podócitos. Em relação ao TNF- $\alpha$  e APOL1, por meio de qRT-PCR, observou-se que o FGF-2 induziu leve redução nos níveis de mRNA de estado estacionário de TNF- $\alpha$  e APOL1 nessas células. Ressalta-se que a elevação da carga viral pode estar relacionada ao uso inadequado de TARV, aumentando o risco de desenvolverem HIVAN e outras doenças renais relacionadas ao HIV, destacando a importância do uso da TARV conforme preconizado. (RAY, 2020)

## **CONCLUSÃO**

Os dados dos estudos analisados demonstraram que os portadores do gene APOL1, sobretudo dos genótipos de alto risco, têm maior chance de apresentar doença renal precoce, e a infecção adicional pelo HIV aumenta substancialmente essa probabilidade. Desse modo, fica claro que a identificação de indivíduos ou grupos de alto risco e a detecção precoce da doença renal podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de uma estratégia racional de prevenção ou retardo da progressão para doença renal terminal. Essa estratégia é particularmente importante em ambientes com recursos limitados, onde métodos terapêuticos efetivos não estão disponíveis ou são financeiramente inacessíveis.

Fica evidente, que os polimorfismos do gene APOL1 estão relacionados com o desenvolvimento de HIVAN em pacientes com infecção pelo HIV. Ademais, o HIV pode ser considerado importante fator de risco para doença renal, uma vez que pode potencializar o risco genético do APOL1, mesmo em indivíduos com apenas um alelo de risco, para essa manifestação.

## REFERÊNCIAS

AMOURA, Ariane et al. Malaria, collapsing glomerulopathy, and focal and segmental glomerulosclerosis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 964–972, 2020. DOI: 10.2215/CJN.00590120.

EKRIKPO, Udeme E. et al. Association of Genetic Polymorphisms of TGF- $\beta$ 1, HMOX1, and APOL1 With CKD in Nigerian Patients With and Without HIV. **American Journal of Kidney Diseases**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 100–108, 2020. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.01.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.006>.

EKULU, Pepe M. et al. APOL1 Risk Genotypes Are Associated With Early Kidney Damage in Children in Sub-Saharan Africa. **Kidney International Reports**, [S. l.], v. 4, n. 7, p. 930–938, 2019. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.04.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.002>.

HASSAN, Muzamil O.; DUARTE, Raquel; MABAYOJE, Victor O.; DICKENS, Caroline; LASISI, Akeem O.; NAICKER, Saraladevi. Design and methods of the prevalence and pharmacogenomics of tenofovir nephrotoxicity in HIV-positive adults in south-western Nigeria study. **BMC Nephrology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1186/s12882-020-02082-3.

HUNG, Rachel K. Y. et al. Genetic Variants of APOL1 Are Major Determinants of Kidney Failure in People of African Ancestry With HIV. **Kidney International Reports**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 786–796, 2022. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.01.1054.

ITENS, Principais; REVIS, Relatar; UMA, Prisma. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises : A recomendação PRISMA \*. [S. l.], v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015. DOI: 10.5123/S1679-49742015000200017.

KABORE, Nongodo Firmin et al. APOL1 Renal Risk Variants and Kidney Function in HIV-1–Infected People From Sub-Saharan Africa. **Kidney International Reports**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 483–493, 2022. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.10.009.

KRUZEL-DAVILA, Ety et al. HIV Viremia Is Associated With APOL1 Variants and Reduced JC-Viruria. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 8, 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.718300. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.718300/full>.

LAROCHE, Marine De; DESBUISSONS, Geoffroy; ROUVIER, Philippe; BARIN, Francis; DERAY, Gilbert; CAUMES, Eric; KATLAMA, Christine; TUBIANA, Roland; BAGNIS, Corinne Isnard. APOL1 variants may induce HIV- associated nephropathy during HIV primary infection. [S. l.], p. 1539–1541, 2017. DOI: 10.1093/jac/dkw563.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. **Ministério da Saúde**, [S. l.], p. 17, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS**. [s.l: s.n.]. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).

RAY, Patricio E.; LI, Jinliang; DAS, Jharna R.; YU, Jing. Association of circulating fibroblast growth factor-2 with progression of HIV-chronic kidney diseases in children. **Pediatric Nephrology**, [S. l.], v. 36, n. 12, p. 3933–3944, 2020. DOI: 10.1007/s00467-021-05075-y.

RAY, Patricio E. Can we cure HIV-1-associated nephropathy in transgenic mice. **Kidney International**, [S. l.], v. 81, n. 9, p. 811–813, 2012. DOI:

WUDIL, Usman J. et al. Apolipoprotein-1 risk variants and associated kidney phenotypes in an adult HIV cohort in Nigeria. **Kidney International**, [S. l.], v. 100, n. 1, p. 146–154, 2021. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.038.

10.1038/ki.2012.13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.13>. NICHOLS B. ET AL. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. **Physiology & behavior**, [S. l.], v. 176, n. 12, p. 139–148, 2017. DOI: 10.1038/ki.2014.270.Innate.