

RAQUEL CRUZEIRO DE SIQUEIRA

Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Dra. Maria Cristina Ribeiro de
Castro

São Paulo
2022

RAQUEL CRUZEIRO DE SIQUEIRA

Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Dra. Maria Cristina Ribeiro de Castro

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo auto

Siqueira, Raquel Cruzeiro de
Evolução do transplante renal de pacientes com
diferentes perfis de sensibilização contra o sistema
HLA / Raquel Cruzeiro de Siqueira. -- São Paulo,
2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientadora: Maria Cristina Ribeiro de Castro.

Descritores: 1.Transplante renal 2.Antígenos HLA
3.Imunidade humoral 4.Sobrevida do enxerto 5.Taxa
de filtração glomerular 6.Rejeição de enxerto
7.Complicações pós transplante

USP/FM/DBD-098/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Para Samuel (*in memoriam*), Maya e Marcone.

AGRADECIMENTOS

À equipe multidisciplinar do Núcleo de Transplante do Hospital Samaritano de São Paulo, pela excelência e profissionalismo no cuidado dos pacientes.

Aos colegas nefrologistas e cirurgiões que conduziram o transplante dos pacientes desse estudo, com extrema dedicação e profissionalismo.

Ao Lorruan, monitor da disciplina Análise Quantitativa em Saúde, por pacientemente me ensinar a usar o Stata.

À Dra. Maria Cristina Ribeiro de Castro, pelo trato doce, paciente e respeitoso durante a orientação dessa tese. Obrigada por partilhar seu conhecimento comigo, sempre com muita generosidade e boa vontade.

Aos meus pais, Cleantes e Célia, por me possibilitarem, em tudo, chegar até aqui. Amo vocês.

Ao Marcone, por ser o melhor companheiro de jornada na vida. Amo você.

Ao vento, que sopra onde quer. Você o escuta, mas não pode dizer de onde vem, nem para onde vai. Ao vento da mudança, da inspiração, que traz leveza e deixa a vida mais bela.

“A cultura não faz as pessoas. As pessoas fazem a cultura. Se uma humanidade inteira de mulheres não faz parte da cultura, então temos que mudar nossa cultura.”

Chimamanda Ngozi Adichie

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP. Parte IV (Vancouver). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3a ed. Revisada, ampliada e modificada. São Paulo: Sistema Integrado de Bibliotecas, 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 <i>Histórico do transplante renal.....</i>	18
1.2 <i>Avaliação imunológica do receptor.....</i>	20
1.2.1 <i>Prova cruzada.....</i>	20
1.2.2 <i>Reatividade contra painel.....</i>	21
1.3 <i>Alossensibilização.....</i>	22
1.3.1 <i>Resposta imune inata.....</i>	23
1.3.2 <i>Resposta imune adaptativa.....</i>	23
1.3.3 <i>Mecanismos moleculares da ativação do linfócito T.....</i>	25
1.4 <i>Rejeição.....</i>	27
1.4.1 <i>Rejeição celular</i>	27
1.4.2 <i>Rejeição mediada por anticorpo</i>	28
1.5 <i>Alocação e distribuição de órgãos no Brasil.....</i>	30
1.6 <i>Terapias de dessensibilização.....</i>	33
1.6.1 <i>Imunoglobulina Intravenosa</i>	33
1.6.2 <i>Rituximabe.....</i>	36
1.6.3 <i>Plasmaferese</i>	37
1.6.4 <i>Novos fármacos com relevância na dessensibilização</i>	39
1.7 <i>Panorama atual da dessensibilização.....</i>	41
2. OBJETIVOS.....	44
2.1 <i>Objetivo principal.....</i>	44
2.2 <i>Objetivo secundário.....</i>	44
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	45
3.1 <i>Casuística.....</i>	45
3.2 <i>Análise clínica.....</i>	47
3.2.1 <i>Dados coletados dos prontuários dos pacientes</i>	48
3.3 <i>Estudo imunológico.....</i>	49
3.4 <i>Diagnóstico de rejeição.....</i>	49
3.5 <i>Protocolo de profilaxias.....</i>	50
3.6 <i>Análise estatística.....</i>	50
4. RESULTADOS	51
4.1 <i>Dados demográficos e características clínicas.....</i>	51
4.2 <i>Sobrevida do paciente e sobrevida do enxerto censurada para óbito.....</i>	57
4.2.1 <i>Análise da sobrevida de paciente.....</i>	57
4.2.2 <i>Análise de sobrevida do enxerto censurada para óbito.....</i>	58
4.3 <i>Rejeição.....</i>	62

4.3.1 Associação entre anticorpos anti-HLA e rejeição aguda.....	63
4.3.2 Associação entre RAMA e sobrevida aos 4 anos	65
4.4 <i>Função do enxerto renal</i>	65
4.5 <i>Complicações infecciosas</i>	66
4.6 <i>Complicações cirúrgicas</i>	68
4.7 <i>Complicações hematológicas</i>	69
4.8 <i>Complicações neoplásicas</i>	71
5. DISCUSSÃO	72
6. CONCLUSÃO	86
REFERÊNCIAS*	87
ANEXO I	96
ANEXO II	97
ANEXO III	99

LISTA DE ABREVIATURAS

ABOi - ABO incompatível
ADEs - Anticorpos Doador Específicos
AGH - Antiglobulina Humana
APCs - *Antigen Presenting Cell*
AVCh - Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCi - Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CDC - Citotoxicidade Dependente de Complemento
CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
CMV - Citomegalovírus
DAMPS - *Damage-Associated Molecular Patterns*
DM - Diabete Melito
DRC - Doença Renal Crônica
DTT - Ditiotreitól
DV - Doador Vivo
DF - Doador falecido
EBV - Epstein-Barr vírus
ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
eTGF - Taxa de Filtração Glomerular Estimada
FU - Fístula Urinária
GNC - Glomerulonefrite Crônica
HLA - *Human Leukocyte Antigens*
HLAc - HLA compatível
HLAi - HLA incompatível
HSA – Hemorragia Sub Aracnóidea
IA - Imunoabsorção
IL - Interleucina
IMF - Intensidade Média de Fluorescência
IVIg - Imunoglobulina Intravenosa
MHC - *Major Histocompatibility Complex*
NK - do inglês *Natural Killer*
PF - Plasmaferese
pmp - por milhão de população

PO - Pós-operatório

PPRs - *Pathogen-associated Pattern Receptors*

PRA - *Panel Reactive Antibody*

RAMA - Rejeição Aguda Mediada por Anticorpo

RCT - Receptor de Célula T

RMA - Rejeição Mediada por Anticorpo

RMC - Rejeição Mediada por Célula

SAB - *Single Antigens Beads*

Tc – Linfócito T citotóxico

TCE - Traumatismo Crânio Encefálico

TGFb - do inglês *Transforming Growth Factor beta*

Th - Linfócito T *helper*

TIF - Tempo de Isquemia Fria

TNF - do inglês *Tumor Necrosis Factor*

TRS - Terapia Renal Substitutiva

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Distribuição dos pacientes segundo o perfil de sensibilização HLA ao transplantar ----- 52
- FIGURA 2 - Curvas Kaplan-Meier de sobrevida dos pacientes em 4 anos, de acordo com o risco imunológico ----- 57
- FIGURA 3: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto censurada para óbito em 4 anos, de acordo com o risco imunológico ----- 58
- FIGURA 4: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida dos pacientes em 4 anos, de acordo com o risco imunológico e tipo de doador ----- 60
- FIGURA 5: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto censurada para óbito em 4 anos, de acordo com o risco imunológico e tipo de doador ----- 61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo -----	45
TABELA 2 - Dados demográficos de acordo com os grupos de pacientes -----	53
TABELA 3 - Número de fatores sensibilizadores por paciente de acordo com o PRA (média ± desvio padrão) e frequência de fatores sensibilizadores-----	55
TABELA 4 - Sobrevida de paciente e sobrevida de enxerto censurada para óbito, em quatro anos -----	58
TABELA 5 - Frequência de rejeição de acordo com o risco imunológico -----	62
TABELA 6 - Frequência de rejeição de acordo com o PRA -----	62
TABELA 7 - Frequência de rejeição de acordo com a presença de ADEs, risco relativo e odds ratio da associação entre RAMA e ADEs -----	63
TABELA 8 - Média e desvio padrão da TGF estimadas pela fórmula CKD-EPI -----	65
TABELA 9 - Média e desvio padrão do número de episódios de infecção por bactérias, fungos e vírus -----	66
TABELA 10 - Frequência de complicações cirúrgicas -----	68
TABELA 11 - Frequência de complicações hematológicas -----	70

RESUMO

Siqueira RC. *Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: Considerando-se a dificuldade de pacientes sensibilizados contra antígenos HLA em obter um doador, existe uma demanda para viabilizar seu acesso ao transplante renal. A evolução do transplante desses pacientes de alto risco imunológico, deve ser avaliada no contexto brasileiro. Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo comparar a sobrevida do receptor e a sobrevida do enxerto censurada para óbito, bem como os desfechos rejeição, função do enxerto, complicações infecciosas, cirúrgicas, hematológicas e neoplásicas, entre pacientes transplantados renais com painel zero, painel diferente de zero sem anticorpos doador específicos (ADEs) e com ADEs. **MÉTODOS:** Foram analisados retrospectivamente dados de 247 pacientes maiores de 18 anos, submetidos a transplante renal ABO compatível com doador vivo (DV) e doador falecido (DF) no Hospital Samaritano de São Paulo, entre janeiro de 2008 a dezembro de 2016. Os pacientes foram estratificados com base na reatividade contra painel de anticorpos (PRA) e presença de ADEs antes do transplante: grupo A (PRA = 0; 53%; n=131), grupo B (PRA ≠ 0, sem ADEs; 20%; n=50) e grupo C (PRA ≠ 0, com ADEs; 27%, n=66). **RESULTADOS:** A mediana de seguimento dos pacientes, censurada para óbito, foi de 51 meses (0 – 109). Durante o seguimento, ocorreram 24 óbitos (9,7% do total), sendo 9 óbitos no grupo A (38%), 7 no grupo B (29%) e 8 no grupo C (33%), p=ns. A principal causa de óbito foi infecção, sem diferença entre os grupos. A sobrevida de paciente, aos quatro anos, foi semelhante entre os grupos: 94 ± 2% para o grupo A, 87 ± 5% para o grupo B e 91 ± 4% para o grupo C (Log Rank, p = 0,1135). Perda de enxerto censurada para óbito ocorreu em 23 pacientes (9,3% do total), sendo 8 perdas no grupo A (35%), 7 no grupo B (30%) e 8 no grupo C (35%), p=ns. A principal causa de perda do enxerto censurada para óbito foi imunológica, sem diferença entre os grupos. A sobrevida do enxerto censurada para óbito, aos quatro anos, foi semelhante entre os grupos: 97 ± 2% para o grupo A, 90 ± 5% para o grupo B e 92 ± 4% para o grupo C (Log Rank, p = 0,1514). A taxa de rejeição mediada por células (RMC) foi de 23% no grupo A, 18% no grupo B e 32% no grupo C, p=ns. Os pacientes do grupo C apresentaram mais rejeição aguda mediada por anticorpos (RAMA), comparado aos grupos A e B: 30% vs. 1,5% e 4% (p = 0,000). O risco relativo para a associação entre RAMA e presença de ADEs foi de 14. A sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 4 anos foi de 90% para os pacientes que não apresentaram RAMA vs. 96% para aqueles que tiveram RAMA (p=0,0025). A taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI, aos quatro anos, foi de 61 ± 21 ml/min/m² no grupo A, 63 ± 19 ml/min/m² no grupo B e 63 ± 26 ml/min/m² no grupo C, p=ns. A taxa de proteinúria, aos quatro anos, foi de 41% no grupo A, 46% no grupo B e 41% no grupo C, p=ns. A média de infecções foi de 2,5 ± 2,6 no grupo A, 3 ± 3,4 no grupo B e 2,5 ± 2,3 no grupo C, p=ns. A taxa de infecção por CMV foi maior no grupo A, em comparação aos grupos B e C: 24% vs. 6% e 9%, p=0,003. A taxa de doença por CMV foi de 8% no grupo A, 10% no grupo B e 7% no grupo C, p=ns. Os pacientes do grupo C tiveram, em comparação aos grupos A e B, mais fístula urinária (17% vs. 6% e 4%, p=0,019), hematoma (32% vs. 15% e 18%, p=0,022) e sangramento (42% vs. 18% e 28%, p=0,001). Entre as complicações hematológicas, os pacientes do grupo C apresentaram mais leucopenia, em comparação aos grupos A e B (67% vs. 43% e 46%, p=0,006). Apenas sete pacientes

(2,8%) apresentaram neoplasia durante o seguimento, sem diferença entre os grupos. CONCLUSÃO: A sobrevida de paciente e a sobrevida de enxerto censurada para óbito, aos 4 anos, foi semelhante entre os grupos. Quanto às complicações, os grupos foram semelhantes em relação a RMC, função do enxerto renal, infecções (bacterianas, fúngicas e virais), doença por CMV, anemia, plaquetopenia e pancitopenia, bem como neoplasia. Pacientes do grupo C apresentaram mais RAMA, mais FU, hematoma e sangramento, e mais leucopenia, em comparação aos grupos A e B. Pacientes do grupo A apresentaram mais infecção por CMV, em comparação aos grupos B e C.

Descritores: Transplante renal; Antígenos HLA; Imunidade humoral; Sobrevida do enxerto; Taxa de filtração glomerular; Rejeição de enxerto; Complicações pós transplante.

ABSTRACT

Siqueira RC. *Kidney transplant evolution among patients with different HLA sensitization profiles* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Considering the difficulty of HLA antigen sensitized patients in obtaining a donor, there is a demand to enable their access to kidney transplantation. Transplant outcomes in patients at high immunological risk should be evaluated in the Brazilian context. Thus, the present study aims to compare recipient survival and death censored graft survival, and the following outcomes: rejection, graft function, infectious, as well as surgical, hematological and neoplastic complications, among renal transplant patients with panel reactive antibody (PRA) zero, PRA greater than zero without donor specific antibodies (DSA) and with DSA. **METHODS:** Data from 247 patients older than 18 years of age submitted to ABO-compatible kidney transplantation with living donor (LD) and deceased donor (DD) at Hospital Samaritano de São Paulo, between January 2008 and December 2016, were retrospectively analyzed. Patients were stratified based on PRA and presence of DSA before transplantation: group A (PRA = 0; 53%; n=131), group B (PRA ≠ 0, without DSA; 20%; n=50) and group C (PRA ≠ 0, with DSA; 27%, n=66).

RESULTS: The median death-censored patient follow-up, was 51 months (0 - 109). During the follow-up, there were 24 deaths (9.7% of the total), 9 deaths in group A (38%), 7 in group B (29%) and 8 in group C (33%), $p=ns$. The main cause of death was infection, with no difference between groups. The 4-year patient survival rate was similar between groups: $94 \pm 2\%$ for group A, $87 \pm 5\%$ for group B and $91 \pm 4\%$ for group C (Log Rank, $P = 0.1135$). Death-censored loss of graft occurred in 23 patients (9.3% of the total), 8 losses in group A (35%), 7 in group B (30%) and 8 in group C (35%), $P=ns$. The main cause of death-censored graft loss was immunological, with no difference between groups. The 4-year death-censored graft survival rate was similar between groups: $97 \pm 2\%$ for group A, $90 \pm 5\%$ for group B and $92 \pm 4\%$ for group C (Log Rank, $P = 0.1514$). The cell-mediated rejection (CMR) rate was 23% for group A, 18% for group B and 32% for group C, $P=ns$. Patients in group C had more antibody-mediated rejection (AMR), compared to groups A and B: 30% vs. 1.5% and 4% ($P = 0.000$). The relative risk for AMR and DSA association was 14. The 4-year death-censored graft survival rate was 90% for patients who did not present AMR vs. 96% for those who experienced AMR ($P=0.0025$). The estimate of glomerular filtration rate was performed at 4 years, using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, and was 61 ± 21 ml/min/m² in group A, 63 ± 19 ml/min/m² in group B and 63 ± 26 ml/min/m² in group C, $P=ns$. Proteinuria rate at 4 years was 41% in group A, 46% in group B and 41% in group C, $P=ns$. The mean number of infections was 2.5 ± 2.6 in group A, 3 ± 3.4 in group B and 2.5 ± 2.3 in group C, $P=ns$. The rate of CMV infection was higher for group A compared to groups B and C: 24% vs. 6% and 9%, $P=0.003$. The rate of CMV disease was 8% for group A, 10% for group B and 7% for group C, $P=ns$. Group C patients had, compared to groups A and B, more urinary fistula (17% vs. 6% and 4%, $P=0.019$), hematoma (32% vs. 15% and 18%, $P=0.022$) and surgical bleeding (42% vs. 18% and 28%, $P=0.001$). Among hematological complications, group C patients presented more leukopenia compared to groups A and B (67% vs. 43% and 46%, $P=0.006$). Only seven patients (2.8%) presented neoplasia during follow-up, with no difference between groups.

CONCLUSION: The 4-year patient survival and death-censored graft survival was similar between groups. Regarding complications, the groups were similar in CMR, renal graft function, infections (bacterial, fungal and viral), CMV disease, anemia, thrombocytopenia and pancytopenia, as well as neoplasia. Patients in group C presented more AMR, more urinary fistula, hematoma and surgical bleeding, and more leukopenia, compared to groups A and B. Patients in group A had more CMV infection compared to groups B and C.

Descriptors: Kidney transplantation; HLA antigens; Immunity humoral; Graft survival; Glomerular filtration rate; Graft rejection; Postoperative complication.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico do transplante renal

O transplante renal é considerado um dos avanços da medicina moderna, e os esforços para viabilizá-lo datam do início do século XX. Emerich Ullmann e Decastello realizaram os primeiros transplantes entre animais em 1902, na cidade de Viena, utilizando tubos de metal nas anastomoses vasculares. Alexis Carrel foi o pioneiro na técnica moderna de anastomose vascular. Em 1912, ele recebeu o prêmio Nobel pela descrição da técnica de anastomose vascular que é utilizada até hoje no transplante de órgãos sólidos (1). O primeiro alotransplante entre humanos foi realizado em Kiev, pelo ucraniano Serge Voronoy, em 1933. O enxerto implantado na perna da receptora nunca funcionou. Na década de cinquenta, muitos transplantes foram realizados entre humanos, com destaque para o grupo de Paris (Michon-Hamburger), que realizou o primeiro transplante de mãe para filho. O rim transplantado funcionou por 22 dias, demonstrando que o parentesco genético poderia favorecer a tolerância ao enxerto. Inspirados nos trabalhos do grupo francês, Harrison e Murray realizaram, em Boston, o primeiro transplante renal com sucesso entre gêmeos univitelinos, em 1954. O rim transplantado foi alocado na pelve, em posição retro peritoneal, como é realizado até hoje. O desafio da técnica cirúrgica foi enfim superado (2) (3).

Paralelamente aos avanços cirúrgicos, pesquisadores começaram a considerar a importância da imunologia para o sucesso do alotransplante. Peter Medawar, um biólogo britânico nascido no Brasil, observou que fragmentos de pele humana enxertados em soldados eram rapidamente inviabilizados pelo organismo. Ele elaborou um modelo animal para estudar os fatores envolvidos na tolerância do hospedeiro, e observou que enxertos de pele de coelhos eram rejeitados em poucos dias, e quando os mesmos animais eram submetidos a novo enxerto do mesmo doador, a rejeição ao tecido ocorria de maneira mais agressiva e mais rápida. Ele foi então o primeiro a sugerir que o sistema imune do receptor era capaz de elaborar uma resposta contra o tecido do doador, e que essa resposta possuía memória. Essa

descoberta rendeu a Sir Peter Medawar o prêmio Nobel em Medicina no ano de 1960. O trabalho de Peter Medawar estabeleceu e consagrou a teoria celular da rejeição (4).

No mesmo século, pesquisas paralelas levaram à identificação dos antígenos dos grupos sanguíneos, bem como à descrição dos anticorpos e do sistema complemento. Os avanços no campo da imunologia prosseguiram, e em 1958, Jean Dausset descreveu o primeiro antígeno leucocitário, chamado MHC (do inglês *Major Histocompatibility Complex*) em ratos, demonstrando a existência da identidade imunológica. O conhecimento do sistema MHC evoluiu, e culminou com a descoberta do sistema de histocompatibilidade leucocitário em humanos (do inglês HLA - *Human Leukocyte Antigen*). Na efervescente década de cinquenta, PA Gorer detectou, pela primeira vez, inúmeros anticorpos dirigidos contra antígenos de histocompatibilidade em camundongos (5). Inspirada nesta descoberta, a comunidade científica se empenhou e finalmente descobriu a existência de anticorpos contra os antígenos HLA em humanos. A base da imunologia do transplante de órgãos estava formada, e um novo campo de pesquisa surgiu: a imunidade humoral.

A partir da premissa de que os anticorpos poderiam sinalizar quais antígenos presentes no aloenxerto estariam envolvidos na rejeição, Paul Terasaki desenvolveu uma brilhante linha de pesquisa, sendo o primeiro a descrever um teste capaz de identificar, em amostras de soro humano, a presença de anticorpos específicos contra antígenos HLA expressos em linfócitos. Esse teste, aplicado com soro do receptor e linfócitos de potenciais doadores de órgãos, recebeu o nome de prova cruzada (6) (7).

Em 1969, Terasaki demonstrou a ocorrência de perda imediata do aloenxerto, quando rins foram transplantados em receptores que sabidamente possuíam anticorpos específicos contra antígenos do doador, utilizando a prova cruzada. O soro de 226 receptores de transplante renal foi testado contra linfócitos de 10 a 40 indivíduos aleatórios, o que hoje chamamos de reatividade contra painel de anticorpos, do inglês *Panel Reactive Antibody* (PRA). Foi considerado positivo, o soro que reagiu contra pelo menos 20% dos linfócitos, e negativo, aquele que reagiu contra menos de 10% dessas células. Além disso, o soro foi testado diretamente contra linfócitos do doador, o que hoje conhecemos como prova cruzada. Entre os pacientes que transplantaram com reação positiva contra um painel aleatório de linfócitos, 43% apresentaram perda imediata do enxerto, contra apenas 2,4% daqueles cujo soro não reagiu contra o painel de linfócitos. Quando os receptores apresentavam prova cruzada positiva diretamente contra linfócitos específicos dos doadores, a perda

imediate do enxerto ocorreu em 80% dos casos. Ficou então estabelecido, que não só as células, mas também os anticorpos, eram efetores da rejeição, sendo capazes de destruir inteiramente um rim, em minutos. A evidência apresentada por este estudo foi tão conclusiva, que determinou a realização mandatória de prova cruzada contra linfócitos do doador antes de todos os transplantes renais, sendo uma contra-indicação absoluta a realização de transplante renal com prova cruzada positiva (8).

1.2 Avaliação imunológica do receptor

1.2.1 Prova cruzada

Desde a publicação de Terasaki, em 1969, a realização da prova cruzada passou a ser mandatória antes de se realizar um transplante renal. A técnica laboratorial empregada para a sua realização, entretanto, evoluiu consideravelmente ao longo dos anos.

O método originalmente descrito por Terasaki foi o de citotoxicidade dependente de complemento (CDC), e consiste na incubação de linfócitos do potencial doador com o soro do receptor, acrescido de complemento de coelho e de um corante. Caso o soro do receptor possua anticorpos citotóxicos, capazes de se ligar aos antígenos HLA do doador, ocorre a lise celular dependente de complemento. As células são levadas ao microscópio óptico para leitura do teste. Nos casos onde ocorre lise de linfócitos, os mesmos são preenchidos pelo corante e visualizados ao microscópio, configurando uma prova cruzada positiva. Nos casos onde não há anticorpos citotóxicos específicos contra o doador, não ocorre lise celular, portanto o corante não penetra nas células e a leitura resulta negativa. Considera-se a prova cruzada positiva, quando a citotoxicidade ocorre em pelo menos 20% das células. O método de CDC detecta anticorpos das classes IgG e IgM. Para diferenciar se os anticorpos presentes são IgG ou IgM, procede-se a adição de uma substância capaz de inativar a ação dos anticorpos IgM, o ditiotreitol (DTT). A prova cruzada por CDC possui algumas limitações: detecta apenas anticorpos fixadores de complemento e não detecta adequadamente anticorpos contra antígenos HLA de classe II. A fim de se aumentar a sensibilidade do método para detectar anticorpos em baixos títulos ou

com baixa afinidade pelo antígeno HLA, procede-se à adição de antiglobulina humana (AGH).

A prova cruzada também pode ser feita pela técnica de ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Neste caso, as moléculas HLA contra as quais se pesquisam anticorpos são aderidas em placas, o que dispensa a utilização de linfócitos dos potenciais doadores. Apresenta as vantagens de conseguir discriminar os anticorpos anti-HLA de classe I dos de classe II, além de não sofrer interferência de auto-anticorpos ou de outros anticorpos anti-linfocitários.

Finalmente, com o avanço das técnicas de biologia molecular, foram introduzidos os chamados ensaios de fase sólida (LUMINEX®, por exemplo), que avaliam a presença de anticorpos HLA específicos pela técnica de citometria de fluxo. As moléculas de HLA (classe I ou II), extraídas de células recombinantes, são aderidas a microesferas codificadas. Cada microesfera é marcada com IgG de cabra anti-humana, e posteriormente conjugada com ficoeritrina, uma substância capaz de emitir uma fluorescência detectável pelo analisador de fluxo. Além de ser bastante específico, é um método altamente sensível em detectar anticorpos doador específicos (ADEs) de classe I e II, capazes ou não de fixar complemento.

1.2.2 Reatividade contra painel

Na avaliação imunológica do candidato ao transplante renal, procede-se a realização da reatividade contra painel (do inglês, *Panel Reactive Antibody - PRA*). O soro do receptor é testado contra um painel de antígenos HLA conhecidos, formado por um banco de células que representam os antígenos HLA prevalentes naquela população. O PRA avalia o grau de sensibilização do receptor contra um painel populacional conhecido de antígenos HLA, e é comunicado em percentual. Assim, fica conhecida qual a porcentagem de potenciais doadores contra os quais esse receptor possui anticorpos HLA específicos. As técnicas disponíveis para a realização do PRA são as mesmas empregadas na prova cruzada: CDC, ELISA e citometria de fluxo.

Os ensaios de fase sólida com esferas de antígeno único (SAB – do inglês *Single Antigens Beads*) são capazes de fornecer todas as especificidades antigênicas contra as quais o receptor possui anticorpos. Para sua realização não são necessárias células do doador, uma vez que as moléculas HLA são purificadas e aderidas em

placas (na metodologia ELISA) ou à microesferas (na metodologia Luminex®). Uma vez que conhecemos a tipificação HLA do potencial doador, podemos determinar se o receptor possui anticorpos específicos contra o doador antes do transplante, são os ADEs pré-formados. De acordo com o painel de anticorpos anti-HLA e sua especificidade contra o potencial doador, os candidatos a um transplante renal podem ser assim classificados:

- PRA zero
- PRA diferente de zero sem ADEs
- PRA diferente de zero com ADEs

A estratificação imunológica do receptor é uma importante ferramenta prognóstica dos resultados do transplante. Desde 1969, Terasaki demonstrou que, transplantar com prova cruzada positiva, ou seja, com anticorpos pré formados específicos contra o doador em altos níveis, acarretava perda imediata do enxerto em 80% dos casos. Carmen Lefaucheur demonstrou uma associação altamente significativa entre a presença de ADEs antes do transplante e a incidência de rejeição mediada por anticorpo (RMA), com impacto negativo na sobrevida do enxerto em 8 anos. Numa série contínua de 237 transplantes renais ABO compatíveis com prova cruzada por CDC negativa realizados entre 1998 e 2004, 27% dos pacientes apresentaram anticorpos anti-HLA classe I e/ou II em análise de soro histórico, e 18% dos pacientes apresentaram ADEs. Entre os pacientes com ADEs, 34,9% apresentaram RMA. A sobrevida do enxerto em 8 anos foi significativamente pior no grupo que apresentava ADEs (67,9% versus 77,3%, $p=0,03$). A ocorrência de RMA impactou negativamente na sobrevida do enxerto (43,6% no grupo ADEs com RMA versus 78,5% no grupo ADEs sem RMA, $p<0,001$). Esse estudo demonstrou a importância de uma correta estratificação do risco imunológico dos pacientes, e trouxe à luz uma importante questão: a prova cruzada por CDC não exclui a possibilidade de sensibilização prévia anti-HLA doador específica, evidenciando uma lacuna na capacidade prognóstica do sistema atual de alocação de órgãos (9).

1.3 Alossensibilização

A prova cruzada é realizada com o objetivo de avaliar se o candidato a receber um aloenxerto possui anticorpos circulantes contra antígenos HLA expressos no órgão doado. Os mecanismos de sensibilização contra o sistema HLA são

conhecidos, e incluem transfusão sanguínea, gestação e transplante prévio. Em resposta ao estímulo causado pelos antígenos HLA presentes no aloenxerto, a ação coordenada do sistema imune inato e adaptativo elabora uma resposta imunológica que, se não for abortada, culmina com a rejeição.

1.3.1 Resposta imune inata

A participação do sistema imune inato na alo sensibilização é bastante precoce, tendo início antes mesmo do implante do enxerto. A manipulação sofrida pelo órgão durante sua retirada e reimplante, bem como a isquemia seguida de reperfusão, causam injúria e lesão celular. As células respondem à injúria produzindo uma série de substâncias, como espécies reativas de oxigênio, proteínas de choque térmico, heparan sulfato e proteínas de alta mobilidade do grupo box 1. Essas moléculas são verdadeiros marcadores de lesão tecidual, e recebem o nome de DAMPS (do inglês *Damage-Associated Molecular Patterns*). As células do sistema imune inato possuem receptores que possibilitam a detecção de antígenos inespecíficos, que são padrões moleculares associados a patógenos. Esses receptores recebem o nome de PPRs (do inglês *Pathogen-associated Pattern Receptors*). O estímulo dos DAMPS sobre os PPRs resulta na transcrição de genes envolvidos na resposta inflamatória, culminando com a produção de várias citocinas pro-inflamatórias como IL (interleucina)-1, IL-6, fator de necrose tumoral e interferon tipo 1. As quimiocinas inflamatórias recrutam linfócitos para o interior do enxerto, causando, mesmo que de forma inespecífica, lesão e dano tecidual. Além disso, essas substâncias acabam por identificar o enxerto como um local de lesão e inflamação, causando modificações nas células endoteliais, aumentando a permeabilidade dos vasos, e conseqüentemente liberando na circulação moléculas solúveis contendo antígenos do enxerto, além de estimular a migração de células apresentadoras de antígenos (do inglês *Antigen Presenting Cell – APCs*) e células dendríticas derivadas do doador para os tecidos linfoides do receptor. Nesse momento tem início a resposta imune adaptativa (10)(11).

1.3.2 Resposta imune adaptativa

Nos centros germinativos do receptor, especialmente no baço e nos linfonodos, os antígenos HLA do doador são apresentados para os linfócitos T *naive*, os quais produzem IL-6 e IL-21, responsáveis pela sua maturação. Os linfócitos T maduros expressam um receptor de superfície chamado receptor de célula T (RCT), além da molécula CD3. O complexo formado pelo RCT e pela molécula CD3 é a via responsável pela tradução de sinais intracelulares que culminarão com a ativação do linfócito T. A apresentação do aloantígeno ao linfócito T maduro se dá com a participação de células específicas do sistema imune, as APCs: células dendríticas, macrófagos, linfócitos B e células endoteliais ativadas. As APCs interagem com as células T através de seu receptor MHC.

O complexo principal de histocompatibilidade

Nos seres humanos, o MHC foi descrito pela primeira vez nos leucócitos, e por isso recebeu o nome de Antígeno Leucocitário Humano (do inglês HLA). Os genes que codificam as moléculas HLA estão localizados no braço curto do cromossomo 6 e possuem um elevado polimorfismo genético, sendo herdados dos progenitores em haplótipos. Foram descritas até o momento mais de mil formas alélicas para esse gene. As moléculas HLA são divididas em dois subtipos:

a) HLA classe I (HLA-A, B, C, E, F e G):

- estão presentes nas membranas de todas as células nucleadas;
- sua função é apresentar antígenos intracelulares (como os vírus) aos linfócitos T CD8+.

b) HLA classe II (HLA-DR, DP e DQ):

- estão presentes nas membranas dos monócitos, células dendríticas, células endoteliais ativadas e linfócitos B;
- sua função é apresentar antígenos extracelulares (como bactérias) aos linfócitos T CD4+.

O polimorfismo da molécula HLA é um fator importante para o bom funcionamento do sistema imune. Os linfócitos T, durante seu processo de maturação nos órgãos linfoides primários (especialmente timo), sofrem uma seleção natural. Aqueles que são capazes de interagir, através do seu RCT, com as moléculas HLA próprias, são destruídos. Esse mecanismo de seleção natural impede o desenvolvimento das doenças autoimunes. Por outro lado, permite ao organismo reconhecer antígenos estranhos e potencialmente nocivos, como microrganismos

causadores de doença, desencadeando uma resposta imune para combatê-los. No alotransplante, as células do doador possuem moléculas de HLA distintas daquelas do receptor, sendo esse o mecanismo capaz de estimular a ativação do sistema imune.

A ativação do linfócito T decorrente do reconhecimento dos antígenos HLA do doador pelo complexo RCT-CD3 pode acontecer de três formas distintas, a depender de como as APCs interagem com os linfócitos T.

Alorreconhecimento direto

O alorreconhecimento direto decorre da interação entre o complexo RCT-CD3 do receptor e a molécula HLA intacta expressa na superfície das APC do próprio doador. A principal APC envolvida no alorreconhecimento direto é a célula dendrítica do doador.

Alorreconhecimento indireto

No alorreconhecimento indireto, a molécula HLA do doador é degradada pela APC do receptor, e os peptídeos antigênicos dominantes passam a ser expressos na molécula HLA da APC do próprio receptor, a qual é reconhecida pelo RCT-CD3 do receptor. A principal APC envolvida no alorreconhecimento indireto é o macrófago.

Alorreconhecimento semidireto

Está descrito na biologia celular o fenômeno de troca de fragmentos de membrana celular entre células que interagem entre si. No alorreconhecimento semidireto, ocorre a troca de fragmentos de membrana celular contendo o HLA do doador, entre as células do doador e as APCs do receptor. Neste caso, as APCs do receptor passam a ser capazes de ativar os linfócitos T através da expressão do HLA intacto do doador.

1.3.3 Mecanismos moleculares da ativação do linfócito T

Primeiro sinal de ativação

O primeiro sinal de ativação consiste na interação entre o linfócito T através do complexo RCT-CD3 e as APCs, o qual foi descrito acima. Esse sinal isoladamente não é suficiente para desencadear as reações intracelulares para a completa ativação do linfócito T.

Segundo sinal de ativação

O segundo sinal de ativação é chamado de sinal coestimulatório. Esse sinal é imprescindível para a ativação do linfócito T, e decorre da interação das moléculas coestimulatórias, expressas constitutivamente na membrana celular das células T, com os seus ligantes, expressos nas APCs.

As moléculas coestimulatórias e seus respectivos ligantes pertencem a duas famílias:

- a) família B7 - constituída pelas moléculas coestimulatórias CD28 e CD152 (ou CTLA-4) e seus ligantes CD86 (por ser constitutivamente expresso nas APCs, é o ligante primário do CD28) , e CD80 (por ser uma molécula induzível nas APCs, é expresso mais tardiamente na resposta imune);
- b) família TNF (do inglês *Tumor Necrosis Factor*) - constituída pela molécula coestimulatória CD154 (ou CD40L) e seu ligante CD40.

A sinalização através da família B7 pode se dar por meio da ligação das moléculas coestimulatórias CD28 ou CD152 com seus ligantes CD80/86. A sinalização através da molécula CD28 possibilita a ativação do linfócito T, além de aumentar sua resistência à apoptose. A sinalização via CD152, por sua vez, atenua a resposta imune. Por ter mais afinidade pelos ligantes CD80/86, a molécula CD152 compete com a molécula CD28, funcionando como um regulador negativo da resposta imunológica. Esse mecanismo é essencial para autorregular a resposta imune, impedindo a nociva proliferação massiva de linfócitos. A sinalização via CD28 é sinérgica com a família TNF, estimulando a expressão da molécula coestimulatória CD154. A ligação CD154-CD40 ativa as APCs, levando ao aumento da expressão das moléculas da família B7 e, portanto, amplificando a ativação dos linfócitos T.

Terceiro sinal de ativação

A interação do complexo RCT-CD3 com a APC, na presença do sinal coestimulatório, desencadeia uma série de reações químicas citoplasmáticas e nucleares capazes de produzir fatores responsáveis não apenas pela ativação, mas também pela diferenciação e proliferação dos linfócitos T. São desencadeadas três vias intracelulares de sinalização, as quais tem em comum a defosforilação de fatores de transcrição nuclear, permitindo seu deslocamento para o núcleo da célula, onde desencadeiam a transcrição e tradução de genes envolvidos na produção de fatores

de crescimento e proliferação celular, especialmente a IL-2, o fator de crescimento de linfócitos T e o receptor de IL-2 (CD25).

São essas as vias intracelulares de sinalização:

- a) via da proteína kinase C, com seu fator de transcrição nuclear NF-KB;
- b) via da calcineurina, com seu fator de transcrição nuclear NFAT;
- c) via da MAP kinase, com seu fator de transcrição nuclear AP-1.

A interação da IL-2 com seu receptor localizado na membrana celular do próprio linfócito T causa ativação celular, com sua posterior diferenciação em célula efetora da rejeição.

1.4 Rejeição

1.4.1 Rejeição celular

A diferenciação das células T em células efectoras da rejeição depende de vários fatores adicionais presentes no microambiente, como o status imunológico do receptor na ocasião do transplante, a severidade da lesão de isquemia e reperfusão, a incompatibilidade HLA e o regime imunossupressor empregado. As células T que possuem a assinatura CD4⁺ diferenciam-se em linfócitos T auxiliares (do inglês *T helper* – Th). Aquelas que possuem a assinatura CD8⁺ sofrem diferenciação para linfócitos T citotóxicos (Tc).

Os linfócitos Th sofrem distintos mecanismos de diferenciação. Peptídeos HLA do doador, ou até mesmo DAMPS produzidos pela lesão de isquemia e reperfusão, ligam-se ao receptor nas APCs, desencadeando a secreção de IL-2 e IL-12, respectivamente. Na presença dessas citocinas ocorre diferenciação para linfócitos Th1, capazes de secretar interferon γ e de ativar outras populações celulares, como as células *natural killer* (NK), capazes de destruir as células do enxerto. Na presença de IL-4 ocorre a diferenciação de linfócitos Th2, células que atraem eosinófilos e são capazes de iniciar por si mesmas a rejeição ao enxerto. O fator de transformação do crescimento (do inglês *Transforming Growth Factor beta* – TGF β) e a IL-4 estimulam a diferenciação de linfócitos Th9, que secretam IL-9 e recrutam mastócitos. TGF β , IL-6 e IL-23 promovem a diferenciação de Th17, que estimula a migração de neutrófilos. Os linfócitos Th17 produzem IL-17, e são capazes de causar rejeição mesmo na

ausência de resposta Th1. IL-21 e IL-6 estimulam a diferenciação de linfócitos T foliculares auxiliares, importantes para a maturação de linfócitos B. Os linfócitos Tc, por sua vez, liberam citotoxinas como perforina, que perfuram a membrana celular das células alvo no enxerto, e granzima A e B, que passam pela membrana lesada e causam apoptose mediada por caspases.

1.4.2 Rejeição mediada por anticorpo

Os linfócitos T CD4+, especialmente os Th2, funcionam como APCs capazes de ativar os linfócitos B e os plasmócitos. Os anticorpos citotóxicos produzidos são específicos contra os antígenos HLA expressos pelas APCs, e recebem o nome de anticorpos doador específicos (ADEs). Os ADEs ligam-se a moléculas HLA ou não-HLA presentes nas células endoteliais, desencadeando o processo de RMA.

A descrição histológica inicial de Rejeição Aguda Mediada por Anticorpo (RAMA) foi feita pelo grupo canadense no início da década de noventa. Na ocasião, Halloran PF e colaboradores descreveram os achados clínicos e patológicos da RMA anti-HLA de classe I. Os principais achados histopatológicos incluíam a presença de neutrófilos em capilares peritubulares e a presença de anticorpos anti-HLA *de novo*, cuja atividade citotóxica é dependente da participação do sistema complemento (12).

Paralelamente, foi identificado um produto de degradação da via clássica do sistema complemento, que tinha a capacidade de ligar-se ao endotélio e permanecer *in situ* por um longo período de tempo. Esse produto de degradação das vias clássica e da lecitina, chamado C4d, não possui qualquer atividade biológica. O C4d foi então consagrado como um marcador tecidual da atividade humoral contra antígenos HLA do doador (13).

A primeira distinção entre rejeição mediada por célula (RMC) e RMA foi descrita na conferência de Banff realizada em 2001 e publicada em 2003 (14). Para o diagnóstico de RAMA requeria-se os três achados abaixo:

- a) histológico (pelo menos um dos seguintes):
 - evidência morfológica de capilarite peritubular/glomerulite;
 - necrose fibrinóide arterial;
 - trombos em capilares glomerulares, arteríolas e/ou pequenas artérias.

b) imunohistológico (pelo menos um dos seguintes):

- presença de C4d em capilares peritubulares (distribuição difusa pela técnica de imunofluorescência ou pelo menos focal pela técnica de imunohistoquímica);
- presença de imunoglobulina (Ig) e/ou complemento em áreas de necrose fibrinóide arterial.

c) sorológico:

- anticorpos circulantes contra antígenos HLA ou outros anticorpos específicos contra o doador.

Em 2013, a classificação de Banff foi modificada. A terminologia empregada passou a ser rejeição aguda/ativa mediada por anticorpos, e o depósito de C4d nos capilares peritubulares deixou de ser obrigatório (Anexo I) (15). Desde então, os três achados abaixo são requeridos:

a) evidência histológica de lesão tecidual aguda, incluindo um ou mais dos seguintes achados:

- inflamação microvascular (glomerulite [g>0] e/ou capilarite peritubular [ptc > 0]);
- microangiopatia trombótica sem outra causa;
- lesão tubular aguda sem outra causa.

b) evidência de interação recente de anticorpo com o endotélio vascular, incluindo pelo menos um dos seguintes achados:

- depósito linear de C4d em capilares peritubulares;
- inflamação microvascular pelo menos moderada (g + ptc ≥ 2);
- marcadores moleculares.

c) evidência sorológica da presença de anticorpos doador específicos (dirigidos contra antígenos HLA ou outros antígenos).

A RMA pode apresentar dois fenótipos. No fenótipo 1, os anticorpos específicos contra as moléculas HLA do doador estão presentes antes do transplante. Neste caso, os ADEs pré-formados causam rejeição mais precocemente, geralmente nos primeiros 6 meses após o transplante. No fenótipo 2, a formação de anticorpos ocorre mais tardiamente, normalmente em decorrência de má adesão ou imunossupressão insuficiente. Neste caso, os ADEs *de novo* causam rejeição em fases mais tardias, geralmente após 6 meses do transplante (16).

1.5 Alocação e distribuição de órgãos no Brasil

A disparidade entre a oferta e a necessidade de órgãos é um limitador do acesso dos pacientes ao transplante renal, especialmente para os candidatos sensibilizados contra o sistema HLA.

No Brasil, a necessidade anual de rins para transplante estimada para o ano de 2019 ultrapassou doze mil órgãos, e o ingresso de novos pacientes em lista de espera foi superior a treze mil. O total de pacientes ativos em lista de espera por um transplante renal nesse ano foi de cerca de vinte e cinco mil pessoas e foram realizados 6283 transplantes renais, o que representa 30,1 transplantes renais por milhão de população (pmp), sendo 25 pmp com doador falecido (DF) (17). Se considerarmos a mortalidade em lista de espera, que foi de mil trezentos e um indivíduos, o déficit anual foi superior a cinco mil órgãos, e o déficit acumulado, por sua vez, encontra-se em mais de dezessete mil órgãos.

A política de alocação e distribuição de órgãos no Brasil segue o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, descrito na Portaria número 2600 de 2009. Para o transplante de rim, os critérios de distribuição de órgão são: regionalização, priorização, idade do doador, identidade ABO e pontuação HLA.

O cadastro dos pacientes em lista única de espera é regionalizado, e dependendo do tamanho da população, um estado pode ser dividido em mais de uma regional. O Estado de São Paulo, por exemplo, possui duas regionais. Cada receptor pode estar inscrito em apenas uma regional, e os órgãos captados em cada região são oferecidos antes para os receptores dessa região.

Receptores com impossibilidade técnica total e permanente de acesso à realização de qualquer das modalidades de diálise podem ser priorizados. Para receber a distinção de priorizado, o candidato a transplante renal deve ser avaliado por um especialista e ter esse requerimento enviado para a Central Nacional de Captação e Distribuição de Órgãos. O candidato priorizado poderá receber um órgão ofertado por outra regional, a fim de expandir suas chances de obter um órgão compatível.

Rins de doadores com idade menor ou igual a 18 anos são direcionados a receptores com idade até 18 anos, respeitando-se a regionalização.

A identidade ABO, e não a sua compatibilidade, é utilizada como critério de distribuição de órgãos, a fim de buscar maior equidade.

Para fins de classificação, respeitados os princípios da regionalização, priorização, idade do doador e identidade ABO, é atribuída uma pontuação de acordo com o número de incompatibilidades para três antígenos HLA: A, B e DR. No locus DR, 0 incompatibilidades conferem 10 pontos e 1 incompatibilidade confere 5 pontos. No locus B, 0 incompatibilidades conferem 4 pontos e 1 incompatibilidade confere 2 pontos. No locus A, ausência de incompatibilidades confere 1 ponto e 1 incompatibilidade confere 0,5 ponto. A presença de duas incompatibilidades em qualquer dos loci confere 0 pontos. Para efeito de pontuação, serão atribuídos quatro pontos adicionais a potenciais receptores com avaliação do PRA igual ou superior a 80% e dois pontos adicionais a potenciais receptores com avaliação do PRA entre 50% e 79% (18).

A política de alocação de órgãos vigente no Brasil busca cumprir dois princípios importantes, a eficiência e a equidade. Uma política eficiente é aquela que garante os melhores resultados possíveis com cada transplante realizado. Enquanto a equidade busca permitir o acesso igualitário ao transplante para todos os candidatos inscritos em lista de espera.

A compatibilidade HLA é um importante fator a ser levado em conta na alocação quando se busca eficiência. Gerard Opelz analisou o impacto da compatibilidade HLA em transplantes de órgãos com DF em um grande estudo observacional, envolvendo mais de 80 mil transplantes realizados em 300 centros transplantadores localizados em 43 países, entre 1982 a 1991. Após cinco anos de seguimento, transplantes HLA compatíveis apresentaram sobrevida do enxerto aproximadamente 20% maior do que transplantes totalmente incompatíveis. O benefício da compatibilidade HLA foi mais expressivo para receptores sensibilizados e para aqueles que receberam segundo transplante (19). Sete anos depois, o mesmo grupo (*Collaborative Transplant Study*) publicou os resultados da influência da compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto em mais de 150 mil transplantes renais realizados entre 1987 e 1997. A sobrevida do enxerto em 10 anos, para receptores de primeiro transplante com DF, foi 17% menor naqueles com 6 incompatibilidades HLA (locos A, B e DR) comparada com zero incompatibilidades ($p < 0,0001$). Entre os receptores de primeiro transplante com PRA maior que 50%, a diferença na sobrevida do enxerto em 5 anos entre 0 e 6 incompatibilidades HLA alcançou 30% (20).

A busca por equidade na alocação de órgãos encontra muitos desafios, com destaque para a sensibilização contra o sistema HLA. São considerados

sensibilizados aqueles pacientes que apresentam anticorpos circulantes contra os antígenos do sistema HLA, medidos através do PRA. São considerados hipersensibilizados aqueles pacientes que possuem PRA acima de 80%. Classicamente, as mulheres são mais sensibilizadas que os homens, por apresentarem susceptibilidade a um fator de risco adicional, a gestação. No Estado de São Paulo, em pesquisa realizada em dezembro de 2019 junto à base de dados da Secretaria de Saúde do estado de São Paulo, 19,6% dos pacientes ativos em lista de espera por um rim possuíam PRA acima de 50%, e 12,5% possuíam PRA maior que 80%. Estes pacientes correspondem a, respectivamente, 12,1% e 6,5% do total de transplantes realizados em 2018 com doador falecido. Vale ressaltar que 60 a 70% dos pacientes em lista de espera não têm doador vivo (DV) disponível e dependem somente da oferta de DF (21).

Um consórcio, formado por centros transplantadores da região Nordeste, idealizou um programa de transplante renal para pacientes hipersensibilizados, o KAPEViX. Sua estratégia consiste em adicionar aos critérios de alocação vigentes no Brasil, a prova cruzada virtual baseada em epítomos, por meio da técnica de ensaio de fase sólida. Para cada alelo HLA presente no painel de reatividade, são listados os epítomos (ou eplets) que compõe essa molécula de HLA. São considerados potencialmente imunogênicos aqueles epítomos que aparecem em alelos HLA positivos, ou seja, aqueles com intensidade média de fluorescência (IMF) superior ao ponto de corte do método. Os dados de histocompatibilidade dos pacientes são inseridos em uma plataforma digital (www.epivix.com.br), onde se realiza um painel de reatividade epitópica, com estabelecimento das incompatibilidades inaceitáveis para cada potencial receptor, além da prova cruzada epitópica virtual no momento da alocação do órgão. Para tal, todos os doadores falecidos têm todas as moléculas HLA tipificadas e inseridas no programa. Um ranking é estabelecido e, a cada oferta, o órgão é alocado para o receptor que, além da prova cruzada por CDC negativa, apresenta pelo menos uma compatibilidade HLA-DRB1 e tem a prova cruzada epitópica virtual com perfil mais favorável. Após 6 meses de início do programa, 21 pacientes haviam sido transplantados, sendo que 77% apresentavam ADEs e 43% tinham PRA maior do que 90%. Esse sistema de alocação possibilitou um aumento na porcentagem de transplantes, de 5,9% para 18,5% entre os pacientes altamente hipersensibilizados, em seis meses de funcionamento (55).

Vários estudos demonstraram os benefícios do transplante renal para a população de pacientes com doença renal crônica (DRC). O transplante renal confere melhor sobrevida do paciente e melhor qualidade de vida, quando comparado a permanecer em lista de espera (22). Sabe-se ainda que pacientes mais jovens, brancos, e aqueles com Diabetes Mellitus (DM) como doença de base são os que mais se beneficiam do transplante (23). Quando o transplante é realizado com um DV, as vantagens são ainda maiores, por possibilitar o acesso ao transplante com menor tempo em diálise, ou até mesmo de maneira preemptiva. Além disso, com o transplante de DV, podemos alcançar um maior número de compatibilidades HLA, consequentemente aumentando as taxas de sobrevida do enxerto. O transplante com DV promove também a redução do número de pacientes em lista de espera por um transplante.

Quanto maior o PRA, por outro lado, torna-se mais difícil encontrar um doador imunologicamente compatível. Os pacientes permanecem mais tempo em lista de espera, o que acarreta impacto negativo na sobrevida de paciente e enxerto após um eventual transplante. (24). Neste contexto, surgiram terapias que buscam reduzir os altos níveis de anticorpos contra o sistema HLA, possibilitando o acesso desses pacientes ao transplante renal em melhores condições. Os, assim chamados, protocolos de dessensibilização, podem ser empregados em receptores de transplante com DV disponível contra os quais possuem ADEs, bem como naqueles hipersensibilizados que aguardam em lista de espera por um DF.

1.6 Terapias de dessensibilização

1.6.1 Imunoglobulina Intravenosa

Denis Glotz, em 1993, chamou a atenção da comunidade científica para o elevado número de indivíduos aguardando por um transplante renal que possuíam anticorpos contra antígenos HLA, o que postergava o acesso dos mesmos ao transplante por meses ou anos. Inspirado nos bons resultados obtidos com a administração de Imunoglobulina Intravenosa (IVIg) na diminuição dos títulos de autoanticorpos em doenças autoimunes, ele se propôs a estudar os efeitos *in vitro* da IVIg na citotoxicidade mediada pelos aloanticorpos, bem como o efeito *in vivo* da

infusão de IVIg sobre os anticorpos HLA específicos. No estudo *in vitro*, o soro de 19 indivíduos dialíticos que possuíam anticorpos anti-HLA foi incubado com 25 mg/ml de PBS (solução salina tamponada com fosfato) ou IVIg. A incubação com IVIg possibilitou sua interação *in vitro* com os anticorpos anti-HLA, inibindo, por sua vez, a citotoxicidade mediada pelos aloanticorpos. No estudo *in vivo*, 5 indivíduos em lista de espera para um transplante renal que possuíam média de PRA 50% (30 a 90%) receberam 0,4 mg/Kg de IVIg durante quatro procedimentos dialíticos consecutivos. Quatro dos cinco pacientes apresentaram redução significativa e sustentada nos títulos de anticorpos anti-HLA por pelo menos 130 dias após o término da infusão de IVIg (25). Posteriormente, o grupo de Denis Glotz reportou a realização de transplante renal bem sucedido em 13 de 15 pacientes (87%) previamente sensibilizados contra antígenos HLA, após tratamento com 3 cursos mensais de 2g/Kg de IVIg. Onze dos pacientes receberam um transplante de DF, e dois receberam órgão de DV contra os quais possuíam prova cruzada positiva antes das infusões de IVIg. O PRA dos pacientes que receberam órgão de DF apresentou um decaimento médio de 80% após a dessensibilização, possibilitando o acesso ao transplante após, em média, 9 anos em lista de espera. Apenas dois pacientes perderam o enxerto no primeiro ano, um deles por trombose imediata, outro por rejeição. Um terceiro paciente, portador de leucemia tratada com quimioterapia e transplante de medula óssea, desenvolveu doença linfoproliferativa fatal 6 meses após o transplante. Dos 13 pacientes transplantados renais, 11 ultrapassaram o primeiro ano livre de complicações clínicas e com o enxerto funcionante. (26).

Stanley Jordan e colaboradores também foram pioneiros na dessensibilização. Entre 1997 e 2000, eles realizaram um estudo multicêntrico e prospectivo, o *NIH-IGO2 Trial*, com o objetivo de comparar o efeito da administração de 4 doses mensais consecutivas de 2g/Kg de IVIg, contra placebo, na transplantabilidade de 101 pacientes hipersensibilizados (PRA >50%) em lista de espera por um doador falecido. Os pacientes que não haviam sido transplantados receberam duas doses adicionais de IVIg, com 12 e 24 meses. O grupo que recebeu IVIg, além de apresentar uma redução significativa do PRA, teve uma taxa de transplantes consideravelmente maior que o grupo placebo (35% versus 17%). Em 2000, nos Estados Unidos da América do Norte, apenas 2,8% de todos os transplantes ocorridos foram de pacientes com PRA > 80%, com pior sobrevida dos enxertos em relação aos receptores não hipersensibilizados (27).

A Imunoglobulina Intravenosa tem sido classicamente usada para tratar deficiências primárias ou secundárias de anticorpos. Seu benefício no manejo de doenças autoimunes foi primeiramente demonstrado no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática. Atualmente, ela tem benefício demonstrado em uma série de outras doenças inflamatórias e autoimunes, como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, miastenia gravis e síndrome de Kawasaki. Seu uso no contexto da aloimunidade deu-se inicialmente na prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro, em receptores de transplante de medula óssea.

O mecanismo de ação da IVIg não é totalmente compreendido. Ela tem a capacidade de interagir com diferentes atores do sistema imunológico, modulando a resposta imune. Na medula óssea, ela age interferindo na seleção do repertório de células B. Ela é capaz de regular (ativar ou inibir) a produção de anticorpos, incluindo a neutralização de auto-anticorpos patogênicos. Age também controlando a ativação e proliferação de células T e B, direta ou indiretamente, pela modulação da produção e ativação de citocinas. Ela também é capaz de neutralizar superantígenos que causam ativação inespecífica de células T. A região Fc da IgG presente nas preparações de IVIg permite sua ligação e interação com receptores celulares, especialmente receptores de células B e outras APCs. Ela também é capaz de se ligar, através da porção Fc, a proteínas plasmáticas como componentes do sistema complemento (C1q, C3b e C4b) (28).

Seus efeitos imunomodulatórios no contexto do alotransplante tem sido descritos na literatura ao longo das últimas duas décadas, e incluem:

- a) inibição de células T através da redução da expressão de moléculas envolvidas na sua ativação, como CD40, CD86, ICAM-I e MHC classe 2 nas APCs (29);
- b) bloqueio da ativação de linfócitos T pela interação entre o segmento Fc da IVIg e antígenos presentes nas APCs (29);
- c) apoptose de células B *in vitro* e inibição da expressão da molécula co-estimulatória CD19 nas células B ativadas (29);
- d) inibição potencial da lesão de células endoteliais mediada por complemento. A porção Fc da IVIg tem alta afinidade por componentes ativados da cascata do complemento, como as frações C3b e C4b (30);
- e) atividade anti-CD4 (31);

- f) neutralização de anticorpos anti-HLA circulantes através de anticorpos anti-idiotipo;
- g) indução da expressão de FcγIIb, um receptor regulador com efeitos inibitórios inespecíficos sobre macrófagos, neutrófilos, plaquetas, mastócitos e células NK (32).

1.6.2 Rituximabe

O Rituximabe® é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo-humano) que se liga ao antígeno CD20, presente em linhagens de linfócitos pré-B residentes na medula óssea até linfócitos B maduros, causando a lise celular mediada por complemento. Suas indicações formais incluem tratamento de Linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica. No transplante de órgãos sólidos, o Rituximabe foi avaliado tanto para tratamento de RAMA como para dessensibilização.

Dois estudos tipo coorte retrospectivos compararam três tipos de tratamento de RAMA: Rituximabe, plasmaferese (PF) e IVIg *versus* PF e IVIg *versus* IVIg apenas. Nos dois estudos, o emprego de Rituximabe trouxe benefício adicional, melhorando significativamente a sobrevida dos enxertos. Uma crítica importante a esses estudos foi que o grupo que recebeu Rituximabe recebeu também doses mais elevadas de PF e IVIg, o que limita a comparação (34) (35). Uma meta-análise com revisão sistemática publicada em 2018, por outro lado, não encontrou benefício no emprego de Rituximabe no tratamento de RMA (36).

O RITUX ERAH foi um importante estudo clínico controlado, randomizado, multicêntrico e duplo-cego, que avaliou a eficácia de se adicionar Rituximabe ao esquema terapêutico padrão com PF e IVIg no tratamento de RAMA. O grupo controle recebeu o esquema considerado padrão (6 sessões de PF seguidas de 100 mg/Kg de IVIg, mais 2g/Kg de IVIg ao final), acrescido de placebo. O grupo intervenção recebeu o esquema terapêutico padrão acrescido de Rituximabe. Após 1 ano de seguimento, a sobrevida de enxerto foi semelhante entre os grupos, demonstrando ausência de benefício adicional do Rituximabe no tratamento de RAMA. Entretanto, a taxa de falência do enxerto foi de apenas 5% nos dois grupos, o que demonstrou a eficácia de PF e IVIg no tratamento de RAMA (33).

O racional para utilizar Rituximabe na dessensibilização vem do fato de que a PF ou Imunoadsorção (IA), isoladamente, não são capazes de manter reduções sustentadas dos níveis de anticorpos anti-HLA, e o emprego de IVIg isoladamente, apesar de efetivo, foi suficiente para transplantar não mais do que 35% dos pacientes tratados, como demonstrado por Stanley Jordan. Tendo em vista que o Rituximabe causa a lise de linfócitos B, alguns grupos começaram a utilizá-lo em protocolos não randomizados de dessensibilização, buscando um efeito adicional de evitar a formação de novos anticorpos anti-HLA após sua remoção com PF ou IVIg.

Ashley A. Vo realizou um estudo clínico fase 1-2, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um regime baseado na administração de IVIg e Rituximabe® na redução dos níveis de anticorpos anti-HLA e na transplantabilidade de 20 pacientes, que apresentavam média de PRA por CDC de 77% ou que tinham ADEs. Os pacientes receberam duas aplicações de IVIg 2g/Kg (dias 0 e 30) e duas aplicações de Rituximabe® 1g (dias 7 e 22). Com este protocolo, os pesquisadores alcançaram uma taxa de transplantabilidade de 80% (6 doadores falecidos e 10 doadores vivos), com sobrevida em um ano de 100% para os pacientes e 94% para os enxertos (37). A administração de Rituximabe aumentou a transplantabilidade dos pacientes, a qual foi de 30% no grupo de Stanley C. Jordan, que usou 4 infusões de IVIg 2g/Kg, contra 80% no grupo de Ashley A. Vo, que usou 2 infusões de IVIg 2g/Kg associado a Rituximabe®.

1.6.3 Plasmaferese

Plasmaferese e Imunoadsorção são técnicas utilizadas para remoção de anticorpos da corrente sanguínea. Existem diversos relatos na literatura demonstrando sua capacidade de reduzir os níveis de anticorpos anti-HLA circulantes, possibilitando a realização de transplante em pacientes sensibilizados. Em estudos utilizando PF e IA como dessensibilização para transplante renal, a despeito da redução dos níveis de ADEs, os pacientes transplantados apresentavam taxas de sobrevida do enxerto bastante reduzidas, em grande parte devido ao reaparecimento dos anticorpos após o transplante (38) (39) (40).

Inspirados no sucesso alcançado com a administração de IVIg, e na tentativa de alcançar uma redução mais sustentada dos níveis de anticorpos anti-HLA,

Montgomery RA e colaboradores obtiveram sucesso na reversão de rejeição hiperaguda com um protocolo utilizando PF em combinação com IVIg. (41). Partindo do sucesso inicial no tratamento de rejeição hiperaguda, entre 1998 e 2009, no Hospital Johns Hopkins, teve início um protocolo de condicionamento, como os próprios autores chamaram na época, a fim de dessensibilizar 215 pacientes que possuíam potenciais DV contra os quais apresentavam incompatibilidade HLA e ADEs. A incompatibilidade HLA foi definida pela positividade de pelo menos um dos seguintes testes: prova cruzada por CDC, prova cruzada por citometria de fluxo ou presença de ADEs pela técnica de Luminex[®]. O protocolo consistia na realização de PF seguida da administração de IVIg em baixas doses (100 mg/Kg) em dias alternados, antes e após o transplante. Pacientes com prova cruzada por CDC positiva receberam o tratamento até a negatização da mesma, enquanto pacientes com prova cruzada por citometria de fluxo positiva e aqueles com ADEs identificados receberam o tratamento até alcançarem uma redução na IMF dos ADEs para valores < 10000, o que correspondia a uma prova cruzada por CDC negativa, quando o transplante foi realizado. Após o transplante, os pacientes continuaram a receber PF e IVIg até a obtenção de uma prova cruzada por citometria de fluxo negativa, o que correspondia a uma IMF dos ADEs < 5000. Todos os pacientes receberam indução com anticorpo anti-CD3 e manutenção com micofenolato de mofetila, tacrolimo e prednisona. Pacientes que receberam órgãos de doador ABO incompatível (ABOi), com prova cruzada por CDC positiva, aqueles com ADEs em títulos altos e com muitas incompatibilidades HLA receberam anti-CD20 (Rituximabe[®]) antes do transplante. Dos 215 pacientes submetidos a esse protocolo, 211 foram transplantados. Pacientes que apresentavam prova cruzada por CDC positiva, em comparação aos que apresentavam prova cruzada positiva por citometria de fluxo ou Luminex[®], necessitaram mais sessões de PF/IVIg antes (6 ± 5 versus 3 ± 2 e 3 ± 4) e depois do transplante (8 ± 6 versus 4 ± 3 e 5 ± 3). A sobrevida dos pacientes dessensibilizados foi comparada com dois grupos controle ajustados para PRA e outras características epidemiológicas relevantes: um grupo que permaneceu em diálise e outro que permaneceu em diálise ou recebeu um transplante HLA compatível. No primeiro ano após o transplante não houve diferença de sobrevida entre os grupos (90,6%, 91,1% e 93,1%), $p > 0,20$. As análises de sobrevida dos pacientes com 3, 5 e 8 anos mostraram significativo benefício da dessensibilização para transplante HLA incompatível (85,7%, 80,6% e 80,6%) comparado a permanecer em diálise (62,7%,

51,5% e 30,5%) e permanecer em diálise ou transplantar (77%, 65,6% e 49,1%), $p < 0,001$ (42).

Stegall MD e colaboradores realizaram o primeiro estudo clínico com objetivo de comparar os dois tipos de protocolos de dessensibilização disponíveis: IVIg em dose alta *versus* PF com IVIg em baixas doses. Pacientes com prova cruzada para linfócitos T por CDC positiva contra potenciais DV foram divididos em três grupos sequenciais para comparação: o grupo 1 recebeu PF, IVIg 100 mg/Kg e anti-CD20 (n=32), o grupo 2 recebeu IVIg 2g/Kg (n=13) e o grupo 3 recebeu PF, IVIg 100 mg/Kg, anti-CD20 e anti-CD3, com monitorização pós transplante dos ADEs (n=16). A taxa de sucesso da dessensibilização foi de 36% no grupo que recebeu altas doses de IVIg, contra 84% e 88% nos grupos que receberam PF ($p < 0,05$; grupo IVIg *versus* grupos PF). Os pacientes que não responderam a altas doses de IVIg receberam posteriormente PF, IVIg baixas doses e anti-CD20. Três dos oito pacientes negativaram a prova cruzada e foram transplantados. A taxa de RAMA no grupo que recebeu IVIg altas doses foi de 80%, contra 37% e 29% nos grupos que receberam PF ($p < 0,05$; grupo IVIg *versus* grupos PF). A sobrevida geral em um ano foi de 93% para os pacientes e 80% para os enxertos. Os achados desse estudo parecem demonstrar que regimes baseados em PF e baixas doses de IVIg são superiores a altas doses de IVIg. A adição de PF aos pacientes que não responderam a IVIg aumentou a taxa de transplantabilidade. Além disso, pacientes que receberam apenas IVIg tiveram taxas de RAMA muito superiores. Juntas, essas observações sugerem um benefício adicional da PF sobre a IVIg isolada. Mas é preciso levar em conta que, neste estudo, os pacientes receberam apenas um curso de 2g/Kg, ao passo que os pacientes do grupo de Stanley Jordan aparentemente se beneficiaram de um número maior de infusões mensais de IVIg em altas doses (43).

1.6.4 Novos fármacos com relevância na dessensibilização

Obinutuzumabe

É um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-CD20. Diferencia-se do Rituximabe por operar em vias distintas ao sistema complemento, causando apoptose via citotoxicidade dependente de anticorpo. Trata-se de um fármaco mais potente que o Rituximabe, capaz de ligar-se ao epítipo tipo II da molécula CD20, expresso não

apenas no linfócito B maduro, mas também em células pré-B e plasmócitos. Um estudo fase Ib recentemente publicado assegurou a segurança e tolerabilidade de um regime baseado em Obinutuzumabe e IVIg para dessensibilização de pacientes com PRA superior a 50%, que aguardavam por um transplante renal. O regime foi bem tolerado e resultou em uma profunda depleção de linfócitos B periféricos. (57) (58)

Carfilzomibe

Carfilzomibe é um inibidor irreversível de proteassoma de segunda geração, que não apresenta a molécula Boro em sua constituição química, o que lhe confere menor toxicidade. Um estudo prospectivo e não randomizado recentemente publicado demonstrou que o fármaco apresenta um perfil de segurança adequado, e nenhum relato de neurotoxicidade. Houve redução de 73% dos anticorpos anti-HLA imunodominantes, porém os títulos voltaram a subir entre 81 a 141 dias após o término do tratamento. Aproximadamente 69% dos plasmócitos foram depletados. (59)

Eculizumabe

Eculizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à proteína C5 do complemento, impedindo sua clivagem, e posterior formação do complexo de ataque à membrana C5b-9. Glotz e colaboradores conduziram um estudo clínico, no qual 80 pacientes com ADEs (IMF>3000) e ou prova cruzada histórica positiva por CDC ou por citometria de fluxo, receberam 9 infusões de Eculizumabe, sendo a primeira infusão 1 hora antes do transplante renal com DF. As taxas de sobrevida aos 3 anos foram de 91% para pacientes e 83% para enxertos. A incidência, no primeiro ano, de RMA variou entre 6,3% a 15%, dependendo do grupo de patologia avaliador (central e local, respectivamente). (60)

IdeS

IdeS é uma endopeptidase derivada do *Streptococcus pyogenes*, capaz de clivar os quatro subtipos de IgG, inibindo sua capacidade citotóxica, tanto pela via do complemento, quanto pela via dependente de anticorpo. Em um estudo elaborado por Stanley Jordan, 25 pacientes hipersensibilizados (PRA>80%) receberam IdeS 4 a 6 horas antes de serem submetidos ao transplante renal, acrescido de IVIg e Rituximabe. Todos os pacientes tinham ADEs pré-formados, ou prova cruzada por citometria de fluxo positiva, ou ambos. A infusão de IdeS resultou em redução completa ou quase total dos níveis de ADEs, sustentada até 14 dias após o transplante. A taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) média foi de 58 ± 30 ml/min aos 4 meses, e 10 dos 25 pacientes transplantados tiveram RMA após 5 meses (61).

1.7 Panorama atual da dessensibilização

A sensibilização contra os antígenos do sistema HLA é considerada um fator de risco para RMA e falência do enxerto (44). Os protocolos de dessensibilização possibilitaram maior acesso ao transplante renal para esse grupo de pacientes, porém com resultados ainda controversos na literatura.

Segundo Manook M e colaboradores, entre 2007 e 2013, mais de 40% dos pacientes em lista de espera para um transplante renal no Reino Unido possuíam anticorpos anti-HLA. Para esses pacientes, a mediana de tempo até o transplante era duas vezes maior do que para os não sensibilizados. A autora comparou a sobrevida dos pacientes sensibilizados que foram submetidos a um transplante HLA incompatível (HLAi) com DV após dessensibilização (redução ou eliminação dos ADEs), com a sobrevida de pacientes sensibilizados que permaneceram em lista de espera por um transplante HLA compatível (HLAc). Nesta análise, os dois grupos comparados pertenciam à mesma base de dados, a lista de espera única do Reino Unido. A sobrevida dos pacientes sensibilizados submetidos a um transplante HLAi com DV foi similar à sobrevida dos pacientes que permaneceram em lista de espera para um transplante HLAc. Ou seja, escolher um transplante HLAi não teve efeito negativo na sobrevida dos pacientes, mesmo quando as análises de sobrevida dos pacientes em lista foram censuradas para tempo de realização de transplante. Apesar de não oferecer benefícios (nem detrimento) na sobrevida dos pacientes, a escolha por um transplante HLAi possibilitou a saída destes pacientes da lista de espera em menor intervalo de tempo (45).

Orandi BJ e colaboradores, analisando resultados dos Estados Unidos, obtiveram resultados mais encorajadores. Os autores compararam um grupo de pacientes submetidos a transplante renal HLAi com DV após terem sido submetidos à dessensibilização com dois grupos controle: pacientes em lista de espera que nunca foram transplantados e outro grupo de pacientes em lista, dos quais 45% receberam um enxerto de DF. Os pacientes submetidos a transplante HLAi com DV apresentaram melhor sobrevida quando comparados com pacientes dos outros dois grupos (46).

Para os pacientes que não possuem DV disponível, resta aguardarem em lista de espera por um transplante com DF. Amrouche e colaboradores publicaram os dados de 95 pacientes altamente sensibilizados que receberam um transplante renal de DF, contra os quais possuíam níveis de ADEs no dia do transplante com MFI >

3000. Esse grupo foi comparado a um grupo controle de 39 pacientes considerados de baixo risco imunológico (ADEs com MFI entre 500 e 3000). Os dois grupos tinham prova cruzada por CDC negativa e receberam o mesmo protocolo de tratamento que teve início no dia do transplante e se baseou no emprego de IVIg, PF e eventualmente Rituximabe. A sobrevida dos pacientes no grupo altamente sensibilizado foi de 97, 93, 85 e 79% em 1, 3, 5 e 7 anos respectivamente, contra 97, 87, 79 e 76% no grupo controle ($p=0,786$). A sobrevida dos enxertos foi pior no grupo altamente sensibilizado, sendo 98, 91, 86 e 78% em 1, 3, 5 e 7 anos respectivamente, contra 95% no grupo controle ($p=0,0176$) (47).

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, a mortalidade no grupo de pacientes sensibilizados submetidos ao transplante renal foi de 11% em 32 meses, ou 4,12% ao ano. Já a mortalidade em lista de espera no Estado de São Paulo foi de 5,61% por ano em 2012 (48). Para os pacientes altamente sensibilizados que obtiveram um transplante através do programa de alocação KAPEViX, as taxas de sobrevida em um ano foram de 91% para pacientes e 96% para enxertos (56).

Os pacientes submetidos à dessensibilização recebem uma carga maior de imunossupressão, o que poderia aumentar os riscos de complicações imunológicas, neoplásicas e infecciosas (especialmente as virais). Kwaku Marfo e colaboradores realizaram um sumário de 21 estudos publicados entre 2000 e 2010, envolvendo 725 pacientes com ADEs que foram submetidos a transplante renal após diferentes tratamentos para dessensibilização (49). As taxas de sobrevida dos pacientes e dos enxertos foram, respectivamente, 95% e 86% em dois anos. Porém, as taxas de rejeição aguda e RAMA foram significativamente mais altas do que as encontradas para populações de pacientes não sensibilizados – 36% e 28%, respectivamente. Nesta revisão, os autores não reportaram nenhum caso de malignidade. Também não foram encontradas taxas superiores de complicações infecciosas, assim como ocorreu em outras publicações (50) (51) (52). Christian Morath, por outro lado, sugere um impacto negativo das complicações infecciosas na sobrevida de pacientes submetidos a transplante renal contra a barreira HLA (53).

Considerando-se a dificuldade de se obter um doador quando as taxas de anticorpos anti-HLA são elevadas, a dificuldade de alguns pacientes que perdem seu acesso vascular para a manutenção em diálise crônica, bem como a possibilidade de tirarmos da lista de espera pacientes que possuem DV contra os quais possuem anticorpos anti-HLA, tem surgido uma demanda por estratégias que possibilitem o

transplante para esses pacientes. O transplante de pacientes de alto risco imunológico, especialmente aqueles que possuem ADEs pré formados, deve ser justificado por um incremento (ou pelo menos não inferioridade) na sobrevida dos pacientes, sem prejuízo quanto à sobrevida dos enxertos, bem como por um aumento do acesso desses pacientes ao transplante, sem aumentar excessivamente o risco de complicações. Acreditamos que tal estratégia deva ter sua eficácia comprovada no contexto da prática brasileira de transplante renal.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Comparar a sobrevida do receptor de transplante renal e a sobrevida do enxerto censurada para óbito de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA antes do transplante, a saber: painel zero, painel diferente de zero sem anticorpos doador específicos (ADEs) e painel diferente de zero com ADEs.

2.2 Objetivo secundário

Comparar, entre os grupos de pacientes com diferentes perfis de sensibilização anti-HLA, os seguintes desfechos na evolução do transplante renal: rejeição, função do enxerto renal, complicações infecciosas, cirúrgicas, hematológicas e neoplásicas.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Casuística

No período entre dezembro de 2008 a dezembro de 2016 foram realizados 260 transplantes renais em receptores acima de 18 anos no Hospital Samaritano de São Paulo. Destes, 13 foram realizados contra a barreira ABO. No presente estudo, de caráter retrospectivo e observacional, analisamos os dados de 247 pacientes adultos submetidos a transplante renal ABO compatível com DV e DF na referida instituição.

Esse estudo foi submetido, via Plataforma Brasil, aos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP e do Hospital Samaritano de São Paulo, este último como centro coparticipante. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP, sob o parecer de número 3.402.092, CAAE 1237019.3.0000.0065, em sessão de 19/06/2019 (Anexo II). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Samaritano, sob o parecer de número 3.468.782, CAAE 1237019.3.3001.5487, em sessão de 24 de julho de 2019 (Anexo III).

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram:

- a) receptores de transplante de rim isolado;
- b) idade maior que 18 anos ao transplantar;
- c) transplantes com doador vivo ou falecido;
- d) data do transplante entre dezembro de 2008 e dezembro de 2016.

Foram considerados critérios de exclusão:

- a) transplante renal ABOi;
- b) idade do receptor menor que 18 anos ao transplantar.

A casuística deste estudo englobou pacientes com diferentes perfis imunológicos: painel de anticorpos zero (n=131), aqui considerados “baixo risco”, painel diferente de zero sem ADEs (n=50), aqui considerados “risco moderado” e painel diferente de zero com ADEs (n=66), aqui considerados “alto risco”. Esses pacientes foram subdivididos em 6 grupos, de acordo com o tipo de doador, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo

Grupo A (PRA=0) n=131		Grupo B (PRA ≠ 0, sem ADE) n=50		Grupo C (PRA ≠ 0, com ADE) n=66	
A1 (DV) n= 75	A2 (DF) n= 56	B1 (DV) n= 26	B2 (DF) n= 24	C1 (DV) n= 42	C2 (DF) n= 24

PRA, do inglês *Panel Reactive Antibody*; ADEs, anticorpos doador específicos; DV, doador vivo; DF, doador falecido; n, número.

Os pacientes com PRA zero foram transplantados conforme a disponibilidade de DV, ou aguardaram em lista de espera para um transplante com DF. Pacientes sensibilizados com PRA abaixo de 50%, e pouco tempo em lista de espera, foram aconselhados a aguardar em lista por um transplante sem ADE.

Dentre os pacientes com PRA diferente de zero que possuíam DV, foram considerados intransplantáveis aqueles com prova cruzada por citometria de fluxo e/ou por CDC positivas para linfócitos T e/ou B, associado a um painel elevado. Estes pacientes foram submetidos a um processo de dessensibilização pré-transplante, que consistiu na administração de dose única de Rituximabe (1000 mg), acrescido de sessões diárias de PF, e da administração de 2 g/Kg de IVIg a cada três a quatro semanas, até a obtenção de prova cruzada por citometria de fluxo negativa para linfócitos T e B.

Entre os pacientes com PRA diferente de zero que aguardavam por um DF, foram considerados intransplantáveis aqueles com várias provas cruzadas prévias por CDC positivas em lista de espera, associado a um PRA elevado. Para esses pacientes, foi administrada IVIg mensalmente (2g/Kg/mês) associada ou não ao Rituximabe em dose única (1000 mg), com o objetivo de diminuir as taxas de anticorpos anti-HLA e aumentar as chances de acesso ao transplante renal.

Com exceção de dois pacientes com PRA=0 e que receberam transplante de DV, os demais pacientes receberam algum tipo de indução (n=245, 99%). Receberam indução com anticorpo anti-receptor de interleucina-2 (Basiliximab®, Novartis, na dose de 20 mg no dia do transplante e no pós operatório 4 dias) os demais 129 pacientes transplantados com PRA=0, e outros 11 pacientes receptores de transplante de DV com PRA≠0 sem ADEs (n=140, 57%). Receberam indução com anticorpo anti-timocitário (Timoglobulina 6 mg/Kg em 4 a 6 dias) os pacientes com PRA≠0, com

exceção dos 11 que receberam Basiliximabe (n=105, 42%). Os pacientes com painel diferente de zero com ADEs receberam, além de Timoglobulina, indução com IVIg na dose de 2g/Kg no pós-operatório (PO) 0, 21 e 42 dias (n=66, 27%). Esses pacientes foram submetidos a biópsia protocolar e realização de painel de anticorpos anti-HLA entre 7 e 14 dias após o transplante.

A imunossupressão de manutenção foi semelhante nos três grupos, e baseou-se em um esquema tríplice, que incluiu prednisona em todos os casos, inibidor de calcineurina (tacrolimo em 98% dos casos) e um antiproliferativo (micofenolato sódico em 99% dos casos). A dose inicial de prednisona variou entre 0,5 a 1 mg/Kg, sendo reduzida para 5 mg/dia no PO 30 dias. A dose inicial de tacrolimo foi de 0,15 mg/Kg/dia. Micofenolato de sódio foi administrado na dose de 1080 a 1440 mg/dia.

3.2 Análise clínica

Para análise da evolução do transplante renal nos pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA, foram realizadas, anualmente, durante todo o período de seguimento, curvas de sobrevida dos pacientes e sobrevida dos enxertos censurada para óbito, bem como avaliação da função dos enxertos, baseada na proteinúria e na eTGF. Esta última foi avaliada utilizando a equação CKD-EPI, do inglês *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, que utiliza quatro variáveis (creatinina sérica, idade, sexo e raça). Segue a equação:

$$eTGF = 141 * \min(Scr/K, 1)^\alpha * \max(Scr/K, 1)^{-1,209} * 0,993^{idade} * 1,018 [se mulher] * 1,159 [se negro]$$

Onde Scr é creatinina sérica em mg/dl, K é uma constante com valor 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α vale - 0,329 para mulher e - 0,411 para homem, min é a função mínimo de Scr/K ou 1 e máx é a função máximo de Scr/K ou 1 (54).

A análise geral incluiu também, além das taxas de sobrevida de paciente e sobrevida de enxerto censurada para óbito, os dados epidemiológicos, análise de eventos sensibilizadores, perfil de anticorpos anti-HLA antes do transplante, imunossupressão empregada, bem como a ocorrência de rejeição, avaliação da função do enxerto, infecção, complicações cirúrgicas, complicações hematológicas e complicações neoplásicas, durante todo o período de seguimento após o transplante renal.

3.2.1 Dados coletados dos prontuários dos pacientes

A tipificação HLA, o painel de anticorpos anti-HLA e as provas cruzadas pré-transplante, foram realizados pelo Laboratório de Histocompatibilidade do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (para doadores falecidos) e pelo Laboratório de Histocompatibilidade e Imunogenética da UNIFESP-IGEN (para doadores vivos). Após o transplante, as avaliações de histocompatibilidade foram todas realizadas pelo IGEN.

Foram coletados, a partir dos prontuários médicos dos pacientes, os dados relacionados abaixo.

- a) sexo;
- b) idade no momento do transplante;
- c) cor da pele: branco ou não branco;
- d) doença de base causadora da DRC;
- e) sorologias: citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr vírus (EBV);
- f) modalidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS);
- g) tempo de TRS;
- h) tipificação HLA;
- i) número de incompatibilidades HLA;
- j) painel Classe I e classe II;
- k) fatores sensibilizantes (gestações, hemotransfusões, transplantes prévios);
- l) tipo de doador (vivo ou falecido);
- m) tempo de isquemia fria (TIF);
- n) imunossupressão de indução;
- o) imunossupressão de manutenção;
- p) causa e data da perda do enxerto renal;
- q) causa e data do óbito do paciente;
- r) creatinina sérica e TGF;
- s) proteinúria: urina tipo 1 e/ou relação proteína/creatinina na amostra isolada de urina;
- t) complicações cirúrgicas descritas em prontuário;
- u) complicações imunológicas: ocorrência e classificação de RMC e RAMA;

- v) complicações infecciosas: número de ocorrências e agente etiológico (bactéria, fungo ou vírus), infecção e doença por CMV;
- w) complicações hematológicas: anemia, leucopenia e plaquetopenia; necessidade de transfusão de hemoderivados;
- x) complicações neoplásicas: ocorrência e tipo de tumor.

3.3 Estudo imunológico

Todos os pacientes incluídos neste estudo realizaram tipificação dos loci A, B e DR do sistema HLA e prova de reatividade contra painel pela técnica de Luminex[®], com determinação da presença e da intensidade de anticorpos anti-HLA. Os receptores de transplantes com DF foram submetidos a prova-cruzada por CDC. Aqueles com DV realizaram a prova-cruzada por CDC e por citometria de fluxo, para linfócitos T e B.

3.4 Diagnóstico de rejeição

O diagnóstico de rejeição foi feito por meio de biópsias dos enxertos renais guiadas por ultrassom, realizadas quando houve indicação em todos os pacientes, e de forma protocolar nos pacientes com painel diferente de zero que transplantaram com presença de ADEs (7 a 14 dias após o transplante).

A classificação das rejeições seguiu o protocolo de Banff 97 atualizado em 2013 (Anexo I). As biópsias realizadas foram analisadas pelo serviço de anatomia patológica Diagnóstika, até o ano de 2014, e após essa data, pelo serviço de patologia do Hospital Albert Einstein, sempre sob a coordenação da patologista Denise Malheiros. Em todos os casos, foi realizada, além da microscopia óptica, a pesquisa de C4d pela técnica de imunofluorescência. Casos de RMC classificadas como Banff I foram tratadas com 3 pulsos diários de Metilprednisolona endovenosa na dose de 500 mg/dia. RMC resistentes ao tratamento com corticoide, e aquelas classificadas como Banff II foram tratadas com Timoglobulina na dose total de 6 mg/Kg. Casos de RAMA foram tratadas com 6 sessões de PF, seguidas da infusão de Imunoglobulina polivalente na dose de 2g/Kg. Os pacientes que apresentavam contagem de linfócitos

CD19 acima de 5% receberam também Rituximabe na dose de 375g/m² de superfície corpórea.

3.5 Protocolo de profilaxias

Todos os pacientes receberam profilaxia bacteriana com uma cefalosporina de primeira geração, nas primeiras 48 horas do transplante. Além disso, todos os pacientes receberam profilaxia para *Pneumocystis carinii* com Sulfametoxazol-Trimetoprima 400/80 mg em dose única diária por 6 meses após o transplante. A profilaxia contra CMV foi feita com Valganciclovir via oral ou, na indisponibilidade deste, Ganciclovir endovenoso, em dose corrigida para a função renal, por 90 dias seguidos.

A profilaxia contra CMV foi empregada nas seguintes situações:

- a) pacientes que apresentavam sorologia para CMV IgG negativa previamente ao transplante;
- b) pacientes que receberam indução com Timoglobulina no momento do transplante;
- c) pacientes submetidos a protocolo de dessensibilização antes de transplantar;
- d) pacientes que receberam Timoglobulina e/ou Plasmaferese para tratamento de rejeição ao longo do seguimento após o transplante.

3.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa Stata 13.0. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fischer ou pelo teste Qui-quadrado, conforme a frequência observada para cada evento. Para a comparação de variáveis contínuas, foram empregados testes paramétricos (*t* de *Student*) ou não-paramétricos, conforme a distribuição (normal ou não) dos valores. A sobrevida de pacientes e sobrevida de enxertos censurada para óbito foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. A comparação das curvas de sobrevida entre os diferentes grupos foi feita através do teste de *log-rank*. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e características clínicas.

No total, os pacientes apresentavam distribuição semelhante quanto ao sexo (n=126, 51% masculinos), eram brancos em sua maioria (n=146, 60%) e tinham em média 45 ± 14 anos de idade ao transplantar. A principal etiologia da DRC foi a glomerulonefrite crônica (GNC), em 52% dos casos (n=129). Nefropatia diabética e nefrosclerose hipertensiva corresponderam a 11% (n=28) e 8% (n=20) das causas de DRC, respectivamente. Em 10% dos casos (n=24), a etiologia da DRC não foi determinada.

Noventa e um por cento dos pacientes (n=225) receberam TRS antes de transplantar, sendo hemodiálise em 95% dos casos (n=215), e diálise peritoneal em 5% (n=10). Nove por cento dos pacientes (n=22) receberam o transplante renal de forma preemptiva. O tempo em TRS para o total de pacientes foi, em média 46 ± 50 meses, com uma mediana de 31 meses (0 - 290). Ao excluirmos os pacientes submetidos a transplante preemptivo, encontramos uma média de tempo em TRS de 51 ± 50 meses, com uma mediana de 35 meses (1 - 290).

Dentre os pacientes sensibilizados contra o sistema HLA, o painel classe I era positivo em 86% dos pacientes (n=100), sendo exclusivamente positivo para classe I em 32% pacientes (n=37). O painel classe II era positivo em 68% dos pacientes (n=79), sendo exclusivamente positivo para classe II em 14% dos pacientes (n=16). O painel era simultaneamente positivo para classe I e II em 53% dos pacientes (n=62).

Quanto aos fatores de sensibilização HLA (transfusão sanguínea, transplante prévio e gestação), considerando o total de pacientes do nosso estudo (n=247), 56% (n=139) receberam pelo menos uma transfusão de sangue e 23% (n=57) haviam sido transplantados previamente. Setenta e três por cento das mulheres (n=89) tiveram pelo menos uma gestação, o que corresponde a 36% do total de pacientes incluídos no estudo. Vinte e dois por cento dos pacientes (n=55) foram submetidos a alguma terapia de dessensibilização antes de transplantar, tendo sido encaminhados a esse tratamento por serem considerados de baixa transplantabilidade (painel elevado, longo tempo de espera em lista e várias provas cruzadas positivas enquanto estiveram em lista de espera por um transplante com DF). Entre os pacientes dessensibilizados,

cinco conseguiram acesso ao transplante com doador falecido contra os quais não apresentavam ADEs, e os outros 50 pacientes transplantaram com ADEs, sendo 20 pacientes com doador falecido e 30 pacientes com doador vivo.

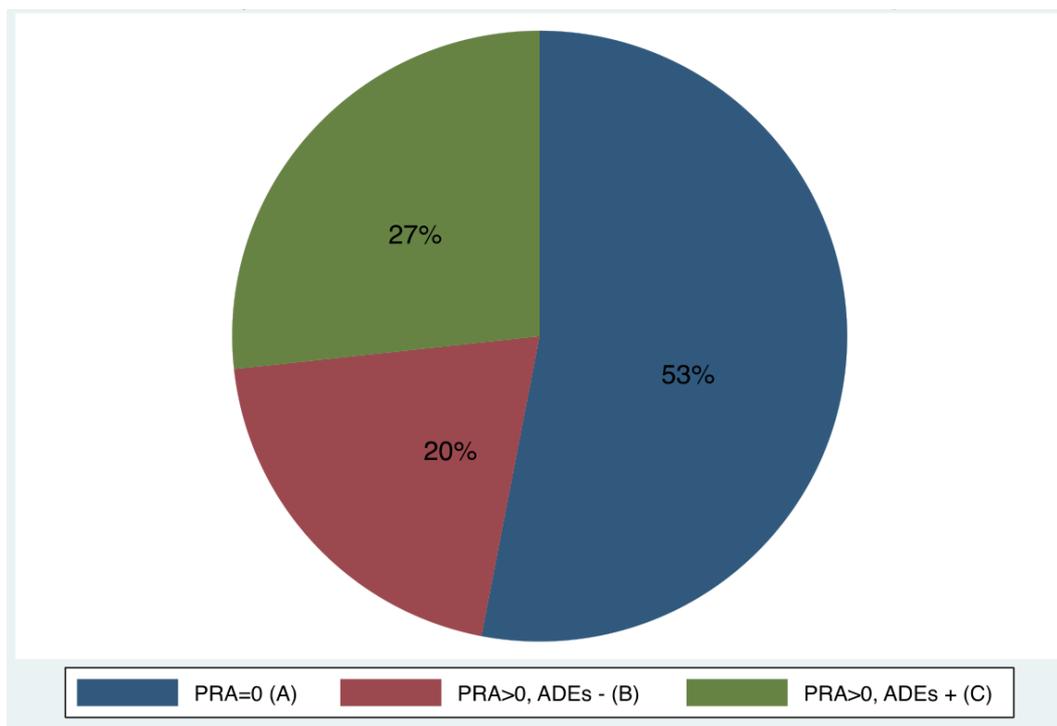
Sorologias IgG para CMV e EBV foram positivas em 89% dos pacientes (n=221 e n=220, respectivamente). DM estava presente ao transplantar em 18% dos pacientes (n=44).

O número de incompatibilidades HLA (A, B e DR) entre doador e receptor foi em média $3,0 \pm 1,7$, sendo $2,2 \pm 1,2$ incompatibilidades para classe I, e $0,8 \pm 0,7$ incompatibilidades para classe II.

Quarenta e dois por cento dos pacientes receberam transplante de DF (n=104), e não houve diferença significativa entre os grupos quanto à distribuição de DV e DF: 43% (n=56) de DF no grupo A, 48% (n=24) no grupo B e 36% (n=24) no grupo C, $p=ns$. A média de idade dos doadores falecidos foi de 43 ± 12 anos e nestes, a principal causa de morte foi cerebrovascular, em 66% dos casos (n=73), seguida de traumatismo crânio encefálico (TCE) em 24% (n=25). Dentre as causas cerebrovasculares (n=73), 47% (n=34) corresponderam a acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh), 37% (n=27) foram hemorragia sub aracnóidea (HSA) e 16% (n=12), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). O TIF foi, em média, de 25 ± 5 horas.

A distribuição dos pacientes de acordo com a sensibilização anti-HLA está representada na figura 1. Cinquenta e três por cento dos pacientes (n=131) não eram sensibilizados contra o sistema HLA antes de transplantar (grupo A). Quarenta e sete por cento dos pacientes (n=116), por sua vez, apresentavam anticorpos contra o sistema HLA ao transplantar, e dentre eles, 20% (n=50) não apresentavam ADEs no momento do transplante (grupo B), e 27% (n=66) apresentavam ADEs no momento do transplante (grupo C).

Figura 1 - Distribuição dos pacientes segundo o perfil de sensibilização HLA ao transplantar



Fonte: Programa Stata 13.0.

Entre os pacientes do grupo A (PRA=0, 53% do total, n=131), 75 foram submetidos a transplante com DV (30% do total, grupo A1), e 56 com DF (23% do total, grupo A2). No grupo B (PRA>0, sem ADE, 20% do total, n=50), 26 pacientes foram transplantados com DV (10% do total, grupo B1), e 24 com DF (10% do total, grupo B2). No grupo C (PRA>0, com ADE, 27% do total, n=66), 42 receberam órgão de DV (17% do total, grupo C1), e 24 de DF (10% do total, grupo C2). A distribuição de DV e DF foi semelhante entre os três grupos: 43% (n=56) de DF no grupo A, 48% (n=24) de DF no grupo B e 36% (n=24) de DF no grupo C, $p=ns$. Por essa razão, nossa análise se baseou nos três grupos com diferentes perfis de sensibilização HLA.

As principais características dos pacientes e doadores, bem como aquelas relacionadas ao transplante, estratificadas de acordo com os três grupos, estão sumarizadas na tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos de acordo com os grupos de pacientes

	A	B	C	Total 100% (247)	p
Sexo F, %(n)	31% (41)	54% (27) ^{##}	80% (53) [#]	49% (121)	[#] 0,000 C vs. A; [#] 0,010 C vs. B; ^{##} 0,013 B vs. A
Branco, %(n)	55% (72)	63% (31)	65% (43)	60%(146)	ns
Idade em anos, média±DP	43±12	44±13	43±13	45±14	ns
Etiologia da DRC, %(n)					ns
<i>Nefropatia diabética</i>	16% (21)	10% (5)	3% (2)	11% (28)	
<i>Nefroesclerose hipertensiva</i>	10% (13)	8% (4)	4% (3)	8% (20)	
GNC	47% (63)	54% (27)	61% (40)	52% (129)	
<i>Doença Renal Policística</i>	7% (9)	6% (3)	4% (3)	6% (15)	
Outro	10% (13)	14% (7)	17% (11)	13% (31)	
Indeterminado	10% (13)	8% (4)	11% (7)	10% (24)	
Modalidade de TRS, %(n)					ns
<i>Hemodiálise</i>	86% (113)	84% (42)	91% (60)	87% (215)	
<i>Diálise Peritoneal</i>	1,5% (2)	10% (5)	4% (3)	4% (10)	
<i>Transplante Preemptivo</i>	12% (16)	6% (3)	4% (3)	9% (22)	
TRS em meses, média±DP	38±37	46±44	76±64 [*]	46±50	[*] 0,0000 C vs. A; 0,0086 C vs. B
Sorologia, %(n)					
<i>CMV IgG</i>	88% (114)	92% (46)	94% (61)	89% (221)	ns
<i>EBV IgG</i>	89% (113)	86% (42)	100% (65) ^{\$}	89% (220)	^{\$} 0,03 C vs. A e B
DM ao transplantar, %(n)	24% (32)	16% (8)	6% (4) ^{&}	18% (44)	^{&} 0,0008 C vs. A
Incompatibilidades HLA A, B e DR, média±DP	2,8±1,6	2,3±1,9	3,6±1,4 [@]	2,9±1,7	[@] 0,002 C vs. A; 0,000 C vs. B
Doador falecido, %(n)	43% (56)	48% (24)	36% (24)	42% (104)	ns

Idade do doador em anos, média±DP	43±12	44±13	43±13	43±12	<i>ns</i>
Causa da morte, %(n)					<i>ns</i>
AVCh	30% (17)	35% (8)	38% (9)	14% (34)	
AVCi	5% (3)	22% (5)	17% (4)	5% (12)	
TCE	29% (16)	30% (7)	8% (2)	10% (25)	
Encefalopatia anóxica	5% (3)	0% (0)	8% (2)	2% (5)	
HSA	30% (17)	13% (3)	29% (7)	11% (27)	
TIF em horas, média±DP	24±5	25±4	26±4	25±5	<i>ns</i>

F, feminino; n, número; DP, desvio padrão; DRC, doença renal crônica; GNC, glomerulonefrite crônica; TRS, terapia renal substitutiva; CMV, citomegalovírus; IgG, imunoglobulina G; EBV, Epstein-Barr vírus; DM, diabetes melitus; HLA, do inglês *human leukocyte antigens*; AVCh, acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCi, acidente vascular cerebral isquêmico; TCE, traumatismo crânio encefálico; HSA, hemorragia sub aracnóidea; TIF, tempo de isquemia fria; *ns* = não significante.

Os grupos foram semelhantes em relação a distribuição de cor, média de idade ao transplantar, etiologia da DRC (predomínio de GNC em todos os grupos), distribuição das modalidades de TRS, bem como percentual de sorologia IgG positiva para CMV. Não houve diferença entre os grupos quanto à distribuição de DV e DF, e entre os pacientes que receberam transplante de DF, a distribuição da idade do doador, da causa de morte encefálica e o TIF foram semelhantes.

A distribuição de sexo entre os grupos não foi homogênea, havendo um predomínio de mulheres no grupo C, comparado aos grupos A e B (80% vs. 31% e 54%, $p=0,000$ e $0,010$ respectivamente), e no grupo B comparado ao grupo A ($p=0,013$). O tempo de TRS foi maior para o grupo C, em comparação aos grupos A e B (76±64 meses vs. 38±37 e 46±44 meses, $p=0,000$ e $0,0086$ respectivamente). O percentual de pacientes com sorologia IgG positiva para EBV foi maior no grupo C, em comparação aos grupos A e B (100% vs. 89% e 86%, $p=0,03$). O percentual de pacientes diabéticos ao transplantar foi menor no grupo C, em relação ao grupo A (6% vs 24%, $p=0,0008$). A média de incompatibilidades HLA foi maior no grupo C, em comparação aos grupos A e B (3,6±1,4 vs. 2,8±1,6 e 2,3±1,9, $p=0,002$ e $0,000$ respectivamente).

Analisamos a média do número de fatores sensibilizadores por paciente, podendo variar de zero a três: transfusão sanguínea, transplante prévio e gestação

(tabela 3). A média do número de fatores sensibilizadores por paciente foi significativamente maior naqueles sensibilizados com ADEs, a saber, $2,0 \pm 0,6$ (grupo C) vs. $0,7 \pm 0,6$ e $1,3 \pm 0,8$ (grupos A e B), $p=0,000$.

Analizamos também, separadamente, as taxas de transfusão sanguínea, transplante prévio e gestação, esta última apenas entre pacientes do sexo feminino. Os dados estão apresentados na tabela 3. O percentual de pacientes que recebeu transfusão sanguínea e retransplante foi significativamente maior entre os pacientes do grupo C vs. A e B (83% vs. 44% e 52%, e 63% vs. 2% e 28%, respectivamente, $p = 0,000$ para os dois fatores). A frequência de mulheres que apresentaram gestação prévia ao transplante foi significativamente maior entre as pacientes do grupo B, em comparação aos grupos A e C (93% vs. 66% e 68%, $p=0,032$).

Tabela 3 - Número de fatores sensibilizadores por paciente de acordo com o PRA (média±desvio padrão) e frequência de fatores sensibilizadores

	Grupo A (n=131, 41F)	Grupo B (n=50, 27F)	Grupo C (n=66, 54F)	p
Fatores sensibilizadores (média±desvio padrão)	0,7±0,6	1,3±0,8	2,0±0,6	0,000*
Transfusão sanguínea %(n)	44% (58/131)	52% (26/50)	83% (55/66)	0,000*
Transplante prévio %(n)	2% (2/131)	28% (14/50)	63% (41/66)	0,000*
Gestação %(n)	66% (27/41)	93% (25/27)	68% (37/54)	0,032**

n, número; F, feminino; * grupo C vs. A e B; ** grupo B vs. A e C.

Entre os pacientes com ADEs no momento do transplante (grupo C, n=66), 30% (n=20) apresentavam apenas um ADE, e 70% (n=46) apresentavam dois ou mais ADEs. A média da somatória da MIF dos ADEs foi semelhante entre os pacientes que receberam transplante de DV (grupo C1, n=42), em comparação ao grupo DF (grupo C2, n=24): 10477 ± 10037 vs. 11354 ± 11131 , $p=0,7453$.

Entre os pacientes que transplantaram com DF, 10% (n=24) foram priorizados por falta de acesso vascular. O percentual de priorizados foi maior entre os pacientes sensibilizados em comparação aos não sensibilizados: 14% (n=8) vs. 16% (n=16), $p=0,042$.

4.2 Sobrevida do paciente e sobrevida do enxerto censurada para óbito.

A mediana do tempo de seguimento dos pacientes, censurada para óbito, foi de 51 meses (0 – 109), sendo que um paciente faleceu no intraoperatório devido a lesão de veia renal e choque hemorrágico refratário. Portanto, optamos por analisar a sobrevida de paciente e a sobrevida de enxerto censurada para óbito, aos quatro anos (48 meses).

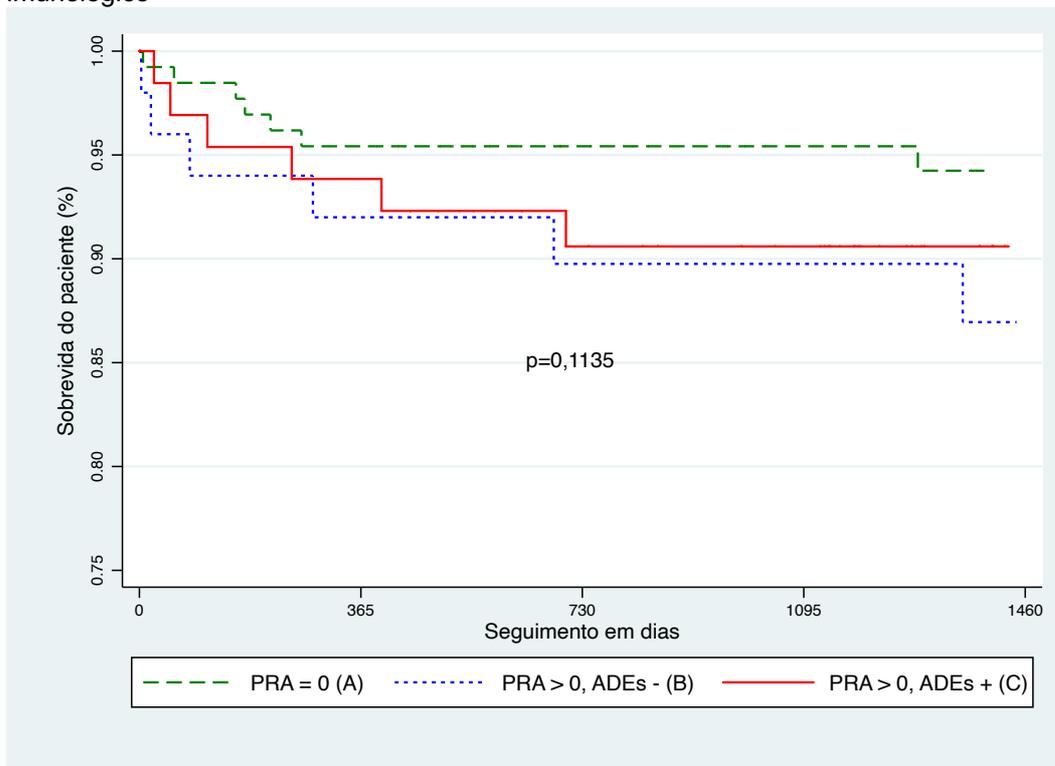
4.2.1 Análise da sobrevida de paciente.

Durante o período completo de seguimento, ocorreram 24 óbitos (9,7% do total de pacientes), sendo 9 óbitos no grupo A (38%), 7 no grupo B (29%) e 8 no grupo C (33%), $p=0,099$. A mediana de tempo até o óbito foi semelhante entre os grupos: 52 meses (0 – 109) no grupo A, 55 meses (0 – 104) no grupo B e 46 meses (0 – 103) no grupo C, $p=0,1426$.

As causas de óbito foram: infecção em 63% dos casos ($n=15$), cardiovascular em 29% dos casos ($n=7$), choque hemorrágico em 4% ($n=1$) e tromboembolismo pulmonar em 4% dos casos ($n=1$). A taxa de óbito por infecção foi semelhante entre os grupos: 53% ($n=8$) no grupo A, 27% ($n=4$) no grupo B e 20% ($n=3$) no grupo C, $p=0,7448$. A taxa de óbito cardiovascular também foi semelhante entre os grupos: nenhum óbito no grupo A, 57% ($n=4$) no grupo B e 43% ($n=3$) no grupo C, $p=0,0771$.

Não houve diferença na sobrevida de paciente de acordo com o risco imunológico, aos quatro anos de seguimento: $94,24 \pm 2,15\%$ para o grupo A, $86,95 \pm 5,04\%$ para o grupo B e $90,60 \pm 3,65\%$ para o grupo C (Log Rank, $p=0,1135$). As curvas estão representadas na Figura 2.

Figura 2 - Curvas Kaplan-Meier de sobrevida dos pacientes em 4 anos, de acordo com o risco imunológico



Fonte: Programa Stata 13.0.

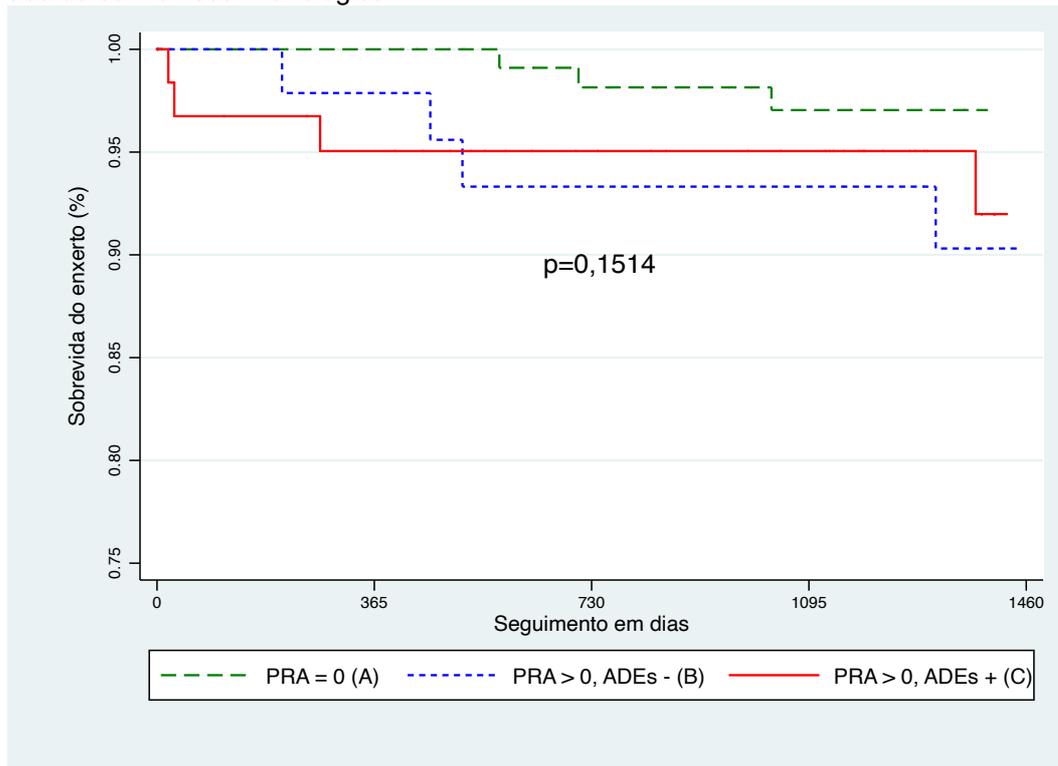
4.2.2 Análise de sobrevida do enxerto censurada para óbito.

Durante o período total de seguimento, 39 pacientes perderam o enxerto (16% do total de pacientes), e não houve diferença entre os grupos: 33% no grupo A (n=13), 26% no grupo B (n=10) e 41% no grupo C (n=16), $p=0,22$.

As causas de perda do enxerto foram: óbito com rim funcionando em 41% dos casos (n=16), rejeição em 26% dos casos (n=10), recidiva da doença de base em 10% dos casos (n=4), enxerto não funcionando em 10% dos casos (n=4), nefropatia crônica do enxerto de causa não elucidada em 5% dos casos (n=2), perda de causa vascular em 5% dos casos (n=2) e nefropatia pelo poliomavírus em 3% (n=1). A taxa de óbito com rim funcionando foi semelhante entre os 3 grupos: 31% no grupo A (n=5), 19% no grupo B (n=3) e 50% no grupo C (n=8), $p=0,059$. As taxas de perda de enxerto por causa imunológica também foram semelhantes entre os 3 grupos: 1,5% no grupo A (n=2), 6% no grupo B (n=3) e 7,5% no grupo C (n=5), $p=0,093$. As taxas de perda do enxerto censurada para óbito também foram semelhantes entre os grupos: 35% no grupo A (n=8), 30% no grupo B (n=7) e 35% no grupo C (n=8), $p=0,059$.

Não houve diferença na sobrevida do enxerto censurada para óbito de acordo com o risco imunológico, aos quatro anos de seguimento: 97,04 ± 1,69% para o grupo A, 90,31 ± 4,67% para o grupo B e 91,98 ± 4,05% para o grupo C (Log Rank, p=0,1514). As curvas estão representadas na Figura 3.

Figura 3 - Curvas Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto censurada para óbito em 4 anos, de acordo com o risco imunológico



Fonte: Programa Stata 13.0.

A Tabela 4 resume as taxas de sobrevida de paciente e sobrevida de enxerto renal censurada para óbito, ao longo de quatro anos de seguimento.

Tabela 4 - Sobrevida de paciente e sobrevida de enxerto censurada para óbito, em quatro anos

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	P
<i>Paciente</i>					0,1135
A %(n/x)	95% (126/6)	95% (107/0)	95% (90/0)	94% (73/1)	
B %(n/x)	92% (47/4)	90% (41/1)	90% (37/0)	87% (30/1)	
C %(n/x)	94% (62/4)	91% (54/2)	91% (49/0)	91% (28/0)	

T %(n/x)	94% (233/14)	93% (200/3)	93% (174/0)	92% (129/2)
<i>Enxerto</i> (<i>censurada para</i> <i>óbito</i>)				0,1514
A %(n/x)	100% (125/0)	98% (104/2)	97% (86/01)	97% (72/0)
B %(n/x)	98% (46/1)	93% (39/2)	93% (36/0)	90% (28/1)
C %(n/x)	95% (57/3)	95% (49/0)	95% (44/0)	92% (25/1)
T %(n/x)	98% (226/4)	96% (190/4)	96% (164/1)	94% (123/2)

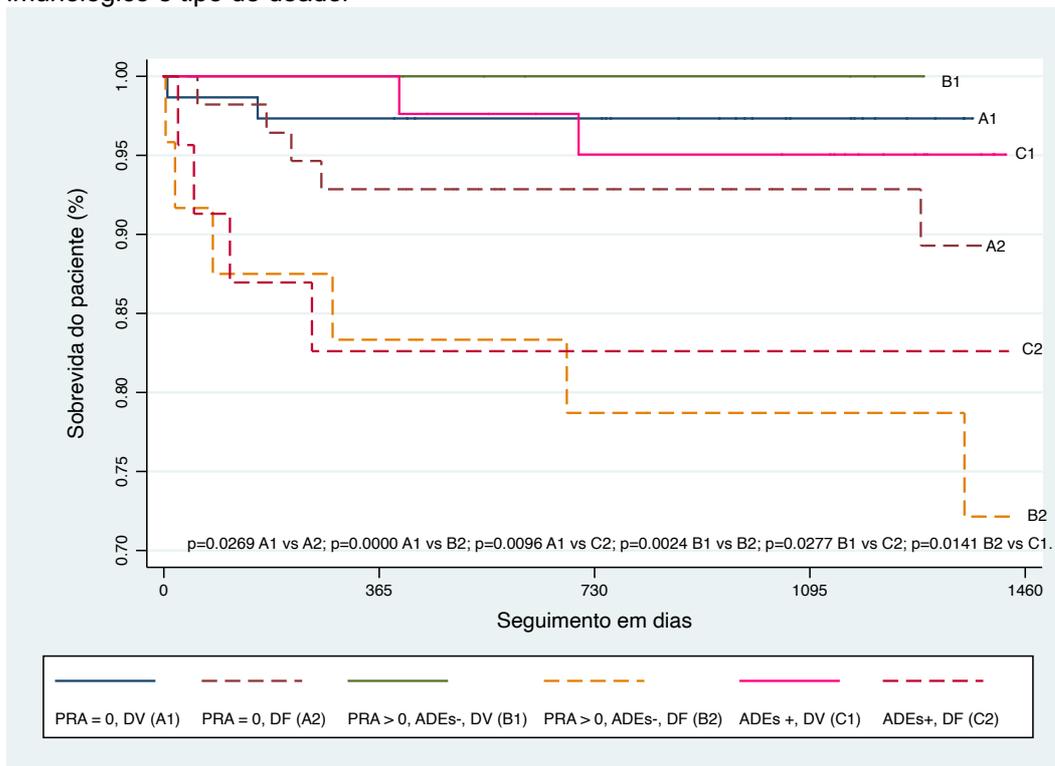
T, total; n, número total de pacientes em seguimento a cada ano; x, número de pacientes que perderam o enxerto a cada ano.

Nos três grupos, a sobrevida de pacientes receptores de DV foi significativamente maior do que de receptores de DF: $97,15 \pm 1,41\%$ vs. $83,12 \pm 4,23\%$ (Log Rank, $p=0,0001$), a saber:

- grupo A1 vs. A2, B2 e C2: $97,28 \pm 1,90\%$ vs. $89,92 \pm 4,29\%$, $85,12 \pm 8,20\%$ e $81,84 \pm 8,26\%$ (Log Rank, $p=0,0269$, $p=0,0000$ e $p=0,0096$, respectivamente);
- grupo B1 vs. B2 e C2: 100% vs. $89,92 \pm 4,29\%$, $85,12 \pm 8,20\%$ e $81,84 \pm 8,26\%$ (Log Rank, $p=0,0024$ e $0,0277$, respectivamente);
- grupo C1 vs. C2: $97,22 \pm 2,74\%$ vs. $81,84 \pm 8,26\%$ (Log Rank, $p=0,0141$).

As curvas de sobrevida de pacientes, divididos nos 6 grupos, estão representados na Figura 4.

Figura 4 - Curvas Kaplan-Meier de sobrevida dos pacientes em 4 anos, de acordo com o risco imunológico e tipo de doador



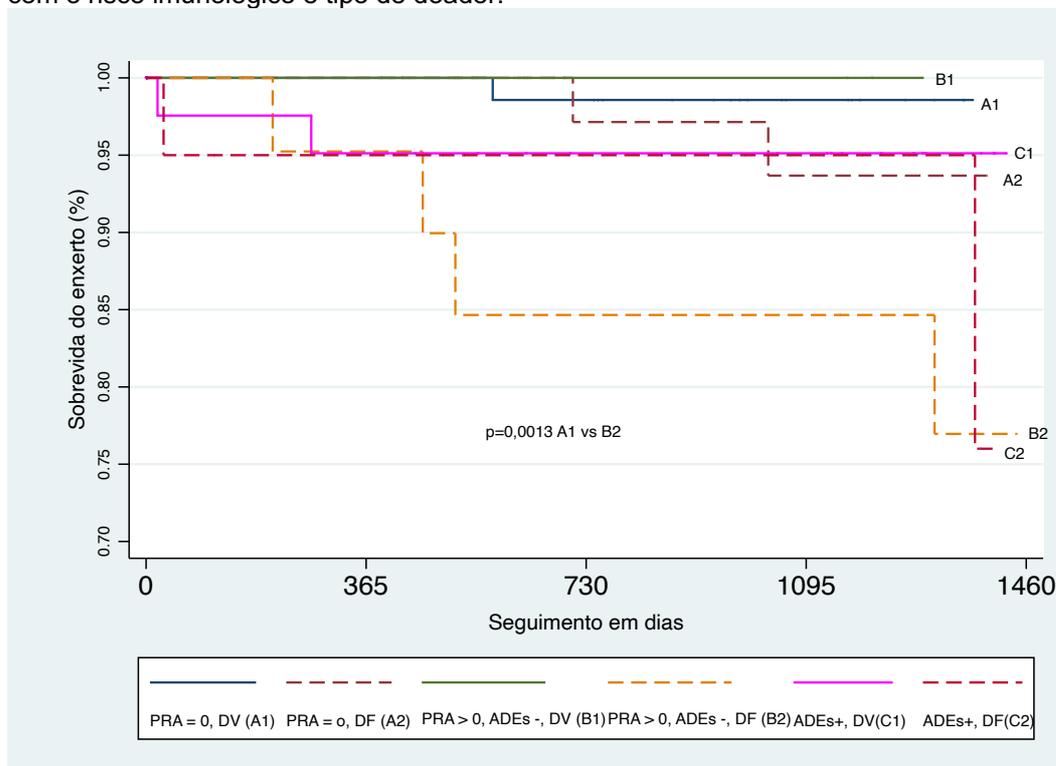
Fonte: Programa Stata 13.0

A sobrevida de enxertos censurada para óbito de receptores de DV foi significativamente maior do que de receptores de DF: $97,82 \pm 1,25\%$ vs. $87,21 \pm 4,53\%$ (Log Rank, $p=0,0247$).

Ao analisarmos os 6 subgrupos, encontramos que a sobrevida de enxertos censurada para óbito foi significativamente maior no grupo A1 em comparação ao grupo B2: $98,48 \pm 1,50\%$ vs. $72,45 \pm 12,54\%$ (Log Rank, $p=0,0013$).

As curvas de sobrevida do enxerto censurada para óbito estão representadas na Figura 5.

Figura 5 - Curvas Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto censurada para óbito em 4 anos, de acordo com o risco imunológico e tipo de doador.



Fonte: Programa Stata 13.0

4.3 Rejeição.

A mediana de tempo até a ocorrência do primeiro episódio de rejeição foi de 2 meses (1 – 95), sem diferença entre os 3 grupos: 2,5 meses (1 - 95) no grupo A, 3 meses (1 - 44) no grupo B e 1,5 meses (1-12) no grupo C, $p=0,3004$.

Trinta por cento dos pacientes apresentaram rejeição aguda ao longo de todo o seguimento, seja RMC e/ou RAMA, sendo maior no grupo C em comparação aos grupos A e B (48% vs. 24% e 18%, $p=0,002$ e $0,001$ respectivamente).

Quando analisamos a frequência de RMC isoladamente, não encontramos diferença entre os grupos: 23% no grupo A, 18% no grupo B e 32% no grupo C ($p=0,197$). A frequência de rejeição mista foi de 0% no grupo A, 4% no grupo B e 8% no grupo C, sendo estatisticamente maior nos pacientes do grupo C em comparação ao grupo A, $p=0,010$. A frequência de RAMA foi consideravelmente maior nos pacientes do grupo C, em comparação aos grupos A e B: 30% vs. 1,5% e 4% ($p=0,000$). A Tabela 5 ilustra os dados apresentados. A frequência de RAMA foi semelhante entre os receptores de DV e DF: 19% vs. 18%, $p=0,918$.

Tabela 5 - Frequência de rejeição de acordo com o risco imunológico

Rejeições	A	B	C	Total	p
Todas%(n)	24% (32)	18% (9)	48% (32) *	30% (73)	*0,002 vs. A *0,001 vs. B
RMC%(n)	23% (30)	18% (9)	32% (21)	24% (60)	ns
MISTA%(n)	0% (0)	4% (2)	8% (5) *	3% (7)	*0,002 vs. A
RAMA%(n)	1,5% (2)	4% (2)	30% (20) #	10% (24)	#0,000 vs. A e B

RMC, rejeição mediada por células; RAMA, rejeição aguda mediada por anticorpos; MISTA, rejeição mediada por células e mediada por anticorpos; n, número; ns, não significante.

4.3.1 Associação entre anticorpos anti-HLA e rejeição aguda.

Rejeição aguda e painel

Ao analisarmos a frequência de todos os tipos de rejeição, encontramos 36% (n=42) no grupo com PRA≠0 e 24% (n=31) no grupo PRA=0 (p=0,038). As taxas de RMC foram semelhantes nos dois grupos: 26% (n=31) no grupo PRA≠0 e 22% (n=29) no grupo PRA=0 (p=0,443). Os pacientes que apresentavam PRA≠0 no momento do transplante tiveram maiores taxas de RAMA (19% vs. 1,5%, p=0,000) e de rejeição mista (5% vs. 0%, p=0,009). Os dados estão representados na Tabela 6.

Tabela 6 - Frequência de rejeição de acordo com o PRA

Rejeições	PRA=0 (n=131)	PRA≠0 (n=116)	p
Todas%(n)	24% (31)	36% (42)	0,038
RMC %(n)	22% (29)	26% (31)	ns
RAMA%(n)	1.5% (2)	19% (22)	0,000
MISTA%(n)	0% (0)	5% (6)	0,009

PRA, do inglês *Panel Reactive Antibody*; RMC, rejeição mediada por célula; RAMA, rejeição aguda mediada por anticorpo; MISTA, rejeição mediada por célula e mediada por anticorpos; n, número; ns, não significante.

Rejeição aguda e presença de ADEs no momento do transplante

Ao longo de todo o período de seguimento (mediana de 51 meses – 0 a 109), quarenta e oito por cento dos pacientes (n=32) que transplantaram com ADEs apresentaram rejeição aguda (RMC e/ou RAMA), contra 23% (n=41) daqueles que transplantaram sem ADEs (p=0,000).

A frequência de RMC não foi estatisticamente diferente segundo a presença de ADEs no momento do transplante: 21% (n=39) no grupo que transplantou sem ADEs, contra 32% (n=21) no grupo que transplantou com ADEs (p=0,096). Os pacientes que transplantaram com ADEs, por sua vez, apresentaram consideravelmente mais RAMA (30% vs. 2%, p=0,000) e rejeição mista (6% vs. 1%, p=0,025) comparados ao grupo que não apresentava ADEs no momento do transplante. A frequência de RAMA foi 20% no grupo que apresentava apenas um ADE no momento do transplante, e 34% no grupo com mais de um ADE ao transplantar (p=0,188). Dentre os 66 pacientes que apresentavam ADEs no momento do transplante, 70% (n=46) não apresentaram nenhum episódio de RAMA.

Entre os pacientes que transplantaram com ADEs, houve uma tendência a maior média da somatória da IMF desses ADEs entre aqueles que apresentaram RAMA em comparação aos que não tiveram RAMA, porém sem alcançar significância estatística (13743 ± 1417 vs. 9759 ± 2819 , p=0,1756).

O risco relativo para a associação entre RAMA e a presença de ADEs foi de 14, e o odds ratio para essa mesma associação, foi de 19 (p=0,0000). A associação entre a presença de ADEs no momento do transplante e a ocorrência de rejeição aguda está descrita na Tabela 7.

Tabela 7- Frequência de rejeição de acordo com a presença de ADEs, risco relativo e odds ratio da associação entre RAMA e ADEs

Rejeições	ADEs - (n=181)	ADEs + (n=66)	p
Todas %(n)	23% (41)	48% (32)	0,000
RMC%(n)	21% (39)	32% (21)	0,096
RAMA%(n)	2% (4)	30% (20)	0,000

	1ADE	>1ADE	
	20% (4)	34% (16)	0,188
MISTA%(n)	1% (2)	6% (4)	0,025
RR RAMA	14		0,0000
OR RAMA	19		0,0000

ADEs, anticorpos doador específicos; RMC, rejeição mediada por células; RAMA, rejeição aguda mediada por anticorpos; MISTA, rejeição mediada por células e mediada por anticorpos; n, número; RR, risco relativo; OR, odds ratio; *ns*, não significante.

4.3.2 Associação entre RAMA e sobrevida aos 4 anos

Sobrevida de paciente aos 4 anos

A sobrevida de pacientes aos 4 anos foi semelhante entre os pacientes que apresentaram ou não RAMA: 95,83% vs. 92,65%, $p=0,6674$).

Sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 4 anos

Os pacientes que apresentaram RAMA tiveram pior sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 4 anos, em comparação aos que não apresentaram RAMA: 90,48% vs. 96,35% ($p=0,0025$).

4.4 Função do enxerto renal.

Os parâmetros utilizados para avaliarmos a função do enxerto renal foram a eTGF e a proteinúria. A TFG foi estimada pela fórmula CKD-EPI, já apresentada anteriormente. As médias de eTGF foram semelhantes entre os grupos ao longo de 4 anos de seguimento (Tabela 8). A eTGF aos 4 anos após o transplante renal foi semelhante entre os receptores de DV e DF: $62,66 \pm 20,63$ vs. $59,39 \pm 22,39$ ($p=0,4671$).

Tabela 8- Média e desvio padrão da TGF estimada pela fórmula CKD-EPI

CKD-EPI	A	B	C	p
1 ano	59±21	65±20	60±23	<i>ns</i>
2 anos	61±20	66±18	59±25	<i>ns</i>
3 anos	62±20	63±19	62±23	<i>ns</i>
4 anos	61±21	63±19	63±26	<i>ns</i>

TGF, Taxa de filtração glomerular; CKD-EPI, do inglês *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*; *ns*, não significante.

A ocorrência de proteinúria aos quatro anos após o transplante renal, foi avaliada pela relação proteína/creatinina na amostra isolada de urina, ou, na sua ausência, pela urina tipo 1. Consideramos proteinúria positiva um resultado de relação proteína/creatinina superior a 0,2 g/g ou proteinúria superior a 0,1 g/l no exame de urina tipo 1. Quarenta e dois por cento dos pacientes apresentaram proteinúria aos quatro anos após o transplante renal. Não houve diferença na proporção de proteinúria aos quatro anos entre os diferentes grupos, a saber: 41% no grupo A, 46% no grupo B e 41% no grupo C ($p=0,900$). A proporção de proteinúria aos 4 anos foi semelhante entre os receptores de DV e DF: 39% vs. 50% ($p=0,335$). Também não encontramos diferença no achado de proteinúria no quarto ano, de acordo com a presença ou ausência de ADEs no momento do transplante (41% vs. 43%, $p=0,881$).

4.5 Complicações infecciosas.

Os pacientes apresentaram em média $2,6\pm 2,7$ episódios de infecção por diferentes agentes etiológicos (bactérias, fungos e vírus) ao longo do período de seguimento pós-transplante, não havendo diferença entre os grupos. Analisamos a média de infecções separadamente de acordo com os agentes etiológicos. Não houve diferença entre os grupos em relação à média de infecções bacterianas, infecções do trato urinário e infecções fúngicas. Os dados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Média e desvio padrão do número de episódios de infecção por bactérias, fungos e vírus

Infecções (etiologia)	A	B	C	Total	p
Todas	2,5±2,6	3,0±3,4	2,5±2,3	2,6±2,7	<i>ns</i>
Bactérias	1,7±2,2	2,4±3,0	2,0±1,9	1,9±2,3	<i>ns</i>
ITU	1,0±2,0	1,6±2,8	1,5±1,9	1,2±2,1	<i>ns</i>
Fungos	0,1±0,4	0,1±0,5	0,2±0,5	0,1±0,5	<i>ns</i>
Vírus	0,6±0,9	0,4±0,7	0,4±0,6	0,5±0,8	<i>ns</i>

ITU, infecção do trato urinário; *ns*, não significante.

Citomegalovírus

Os pacientes com sorologia IgG negativa para CMV e os pacientes que receberam indução com Timoglobulina (grupos B e C) foram submetidos a profilaxia para CMV por 90 dias após o transplante.

Dezesseis por cento dos pacientes (n=40) apresentaram infecção comprovada por CMV durante o seguimento. A frequência de pacientes com infecção por CMV foi maior no grupo A, em comparação aos grupos B e C (24%, n=31 vs. 6%, n=3 e 9%, n=6, p=0,003), e no grupo DF, comparado ao grupo DV (23%, n=24 vs. 11%, n=16, p=0,012). A ocorrência de infecção por CMV foi semelhante entre os pacientes que apresentavam sorologia IgG negativa e positiva pré transplante: 21% (n=5) vs. 15% (n=35), p=0,488. Também não houve diferença em relação ao emprego de profilaxia: 12% (n=12) no grupo que recebeu profilaxia, comparado a 19% (n=28) no grupo que não recebeu profilaxia, p=0,113. A média de idade do doador foi semelhante entre os pacientes que apresentaram ou não infecção por CMV: 43±12 vs. 44±12 anos, p=0,6686. Não houve associação entre a frequência de infecção por CMV e a ocorrência de RMC (p=0,605) ou RAMA (p=0,271). A imunossupressão empregada na indução não se correlacionou com a frequência de infecção por CMV: nenhuma infecção no grupo sem indução (a despeito de somente os casos IgG negativos terem recebido profilaxia), 21% (n=29) no grupo Basiliximabe e 10% (n=11) no grupo Timoglobulina, p=0,081. Porém, a mediana do tempo para a ocorrência da primeira infecção com CMV foi maior no grupo de pacientes que recebeu indução com Timoglobulina: 4 (1 – 18) meses no grupo Timoglobulina contra 2 (1 – 32) meses no grupo que recebeu indução com Basiliximabe (p = 0,031).

Oito por cento dos pacientes (n=21) apresentaram doença por CMV. A frequência de pacientes com doença por CMV foi semelhante entre os grupos: 8% (n=11) no grupo A, 10% (n=5) no grupo B e 7% (n=5) no grupo C, p=0,898, e entre os receptores de doador falecido e doador vivo: 10% (n=10) vs. 8% (n=11), p=0,604. A ocorrência de doença por CMV foi semelhante entre os pacientes que apresentavam sorologia IgG negativa e positiva pré transplante: 12% (n=3) vs. 8% (n=18), p=0,474. A frequência de doença por CMV também foi semelhante entre os pacientes que receberam ou não profilaxia: 10% (n=10) no grupo que recebeu profilaxia, comparado a 8% (n=11) no grupo que não recebeu profilaxia, p=0,549. A média de idade do doador foi semelhante entre os pacientes que apresentaram ou não doença por CMV: 43±12 vs. 44±10 anos, p=0,6146. Também não houve associação entre a frequência de doença por CMV e a ocorrência de RMC (p=0,580) ou RAMA (p=0,970). A imunossupressão empregada na indução também não se correlacionou com a frequência de doença por CMV: nenhuma doença no grupo sem indução (a despeito de somente os casos IgG negativos terem recebido profilaxia), 8% (n=12) no grupo Basiliximabe e 8% (n=9) no grupo Timoglobulina, p=0,954.

4.6 Complicações cirúrgicas.

Ao longo do seguimento, um paciente (0,4%) apresentou trombose venosa do enxerto, quatro pacientes (1,6%) apresentaram estenose de artéria renal, onze pacientes (4,4%) tiveram hérnia incisional, sete pacientes (2,8%) apresentaram linfocele, oito pacientes (3,2%) tiveram refluxo vesico ureteral e cinco pacientes (2%) apresentaram deiscência da ferida operatória. Não houve diferença entre os grupos no tocante à frequência das complicações cirúrgicas descritas acima.

As complicações cirúrgicas que apresentaram distribuição diferente entre os grupos foram fístula urinária (FU), hematoma e sangramento perioperatório. O diagnóstico de hematoma foi feito por meio de exame de ultrassonografia ou tomografia computadorizada, e nem todos tiveram repercussão clínica. O diagnóstico de sangramento foi feito clinicamente pela repercussão hemodinâmica e hematócritica, com quedas de hemoglobina superiores a 3 mg/dl e necessidade de hemotransfusão. Vinte e um pacientes apresentaram FU (8,5%), sendo 8 pacientes (6%) no grupo A, 2 pacientes (4%) no grupo B e 11 pacientes (17%) no grupo C

($p=0,019$, C vs. A e B). Cinquenta pacientes (20%) apresentaram hematoma, sendo 20 pacientes (15%) no grupo A, 9 pacientes (18%) no grupo B e 21 pacientes (32%) no grupo C ($p=0,022$, C vs. A e B). Sessenta e cinco pacientes apresentaram sangramento perioperatório (26%), sendo 23 pacientes (18%) no grupo A, 14 pacientes (28%) no grupo B e 28 pacientes (42%) no grupo C ($p=0,001$, C vs. A e B). Observamos que 19 pacientes (8%) necessitaram reabordagem cirúrgica por sangramento perioperatório, sendo 6 pacientes (4,5%) no grupo A, 3 pacientes no grupo B (6%), e 10 pacientes (15%) no grupo C ($p<0,05$ grupo A vs. demais grupos). Os dados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Frequência de complicações cirúrgicas

Complicações Cirúrgicas % (n)	A (n=131)	B (n=50)	C (n=66)	p
FU %	6% (8)	4% (2)	17% (11) *	0,019
Hematoma	15% (20)	18% (9)	32% (21) *	0,022
Sangramento	18% (23)	28% (14)	42% (28) *	0,001

FU, fístula urinária; n, número; * grupo C vs. grupos A e B.

Os cinquenta e sete pacientes submetidos a retransplante renal tiveram uma maior frequência de FU, hematoma e sangramento, comparados aos 190 pacientes que receberam seu primeiro transplante. FU: 16% (n=9) vs. 6% (n=12), $p=0,025$. Hematoma: 39% (n=22) vs. 15% (n=28), $p=0,000$. Sangramento: 53% (n=30) vs. 18% (n=35), $p=0,000$.

Se considerarmos apenas os pacientes que transplantaram com ADEs (grupo C), não houve diferença na frequência de sangramento perioperatório entre os que realizaram ou não PF para dessensibilização pré transplante: 5 sangramentos entre os 17 que realizaram troca plasmática (29%), vs. 23 sangramentos entre os 49 pacientes que não realizaram PF (47%), $p=0,208$.

4.7 Complicações hematológicas.

As complicações hematológicas avaliadas foram anemia, definida como hemoglobina menor que 10 g/dl, leucopenia, definida como uma contagem de

leucócitos menor que $3500/\text{mm}^3$, plaquetopenia, definida como uma contagem de plaquetas menor que $120000/\text{mm}^3$, e pancitopenia. A frequência de complicações hematológicas está descrita na Tabela 11.

Anemia

Oitenta e seis por cento dos pacientes ($n=213$) apresentaram anemia em algum momento ao longo do seguimento após o transplante, sendo 84% ($n=110$) no grupo A, 84% ($n=42$) no grupo B e 92% ($n=61$) no grupo C, sem diferença entre os grupos ($p=0,234$). A frequência de anemia foi maior nos pacientes que receberam transplante de DF em comparação aos transplantados com DV (96%, $n=100$ vs. 79%, $n=113$, $p=0,000$).

Leucopenia

Cinquenta por cento dos pacientes ($n=123$) apresentaram leucopenia após o transplante, sendo 43% ($n=56$) no grupo A, 46% ($n=23$) no grupo B e 67% ($n=44$) no grupo C ($p=0,006$, C vs. A e B). A frequência de leucopenia foi maior nos pacientes que receberam transplante de doador falecido em comparação aos transplantados com doador vivo (58%, $n=60$ vs. 44%, $n=63$, $p=0,034$). Entre os pacientes que receberam indução com Timoglobulina, 63% ($n=67$) apresentaram leucopenia, contra 40% ($n=56$) entre os que não receberam Timoglobulina ($p = 0,000$). A frequência de leucopenia não variou de acordo com a administração ou não de Rituximabe para dessensibilização pré transplante (75%, $n=18$ vs. 67%, $n=20$).

Plaquetopenia

Vinte e nove por cento ($n=72$) dos pacientes apresentaram plaquetopenia após o transplante, sendo 24% ($n=31$) no grupo A, 30% ($n=15$) no grupo B e 39% ($n=26$) no grupo C, sem diferença entre os grupos ($p=0,071$). A frequência de plaquetopenia foi maior nos pacientes que receberam transplante de DF em comparação aos transplantados com DV (42%, $n=44$ vs. 20%, $n=28$, $p=0,000$). A frequência de plaquetopenia no grupo que recebeu indução com Timoglobulina foi significativamente maior do que entre aqueles que não receberam Timoglobulina (41%, $n=43$ vs. 21%, $n=29$, $p=0,002$). A frequência de plaquetopenia também foi significativamente maior no grupo que apresentou RAMA (50%, $n=12$ vs. 27%, $n=60$, $p=0,018$).

Pancitopenia

Pancitopenia ocorreu em 8% (n=20) dos pacientes no seguimento após o transplante, sendo 5% (n=7) no grupo A, 8% (n=4) no grupo B e 14% (n=9) no grupo C, sem diferença entre os grupos (p=0,132). A frequência de pancitopenia foi maior nos pacientes que receberam transplante de DF em comparação aos transplantados com DV (12%, n=13 vs. 5%, n=7, p=0,031).

Tabela 11 - Frequência de complicações hematológicas

Complicações Hematológicas	A (n=131)	B (n=50)	C (n=66)	p
% (n)				
<i>Anemia</i>	84% (110)	84% (42)	92% (61)	0,234
<i>Leucopenia</i>	43% (56)	46% (23)	67% (44)	0,006*
<i>Plaquetopenia</i>	24% (31)	30% (15)	39% (26)	0,071
<i>Pancitopenia</i>	5% (7)	8% (4)	14% (9)	0,132

n, número. *grupo C vs. A e B.

4.8 Complicações neoplásicas.

Apenas sete pacientes (2,8%) apresentaram neoplasia durante o período de seguimento pós transplante, sendo dois pacientes no grupo A (neoplasia intraepitelial vaginal de baixo grau e carcinoma espinocelular), dois pacientes no grupo B (adenocarcinoma brônquico e carcinoma epidermóide de pele moderadamente diferenciado) e três pacientes no grupo C (carcinoma papilífero de tireoide, adenocarcinoma de células renais e lesão intraepitelial de alto grau no colo do útero). Não houve diferença entre os grupos quanto à frequência de neoplasias (p=0,246). A frequência de neoplasia foi semelhante entre os receptores de DV e DF: 4% (n=6) vs. 2% (n=2), p=0,319.

5. DISCUSSÃO

O objetivo primário do nosso estudo foi comparar a sobrevida do receptor de transplante renal e a sobrevida do enxerto renal censurada para óbito, de três grupos de pacientes: não sensibilizados contra a barreira HLA, pacientes sensibilizados sem anticorpos específicos contra o doador, e pacientes com anticorpos específicos contra o doador. Os objetivos secundários foram comparar, nos três grupos com diferentes perfis de sensibilização, os seguintes desfechos na evolução do transplante renal: rejeição, função do enxerto, bem como complicações infecciosas, cirúrgicas, hematológicas e neoplásicas.

Uma análise do perfil de sensibilização HLA de todos os pacientes em lista de espera por um transplante renal no estado de São Paulo, entre 2002 e 2017, evidenciou que 30% dos inscritos eram sensibilizados contra antígenos HLA (62). Na nossa casuística, 47% dos pacientes eram sensibilizados HLA, uma prevalência 56% superior à encontrada na lista de espera do Estado de São Paulo. Isso se deve ao fato de sermos um centro de referência para o preparo e o transplante desse perfil de pacientes.

Em relação aos dados demográficos, as seguintes características foram semelhantes entre os três grupos: houve predomínio de brancos, transplante na quinta década de vida, glomerulonefrite crônica como principal etiologia da doença renal, predomínio de hemodiálise como modalidade de terapia renal substitutiva, sorologia IgG positiva para CMV em 90% dos casos, distribuição semelhante de doador vivo e falecido, com predomínio de doador vivo em todos os grupos. Doadores também estavam na quinta década de vida, e houve distribuição semelhante da causa da morte encefálica, com predomínio de causa cérebro vascular, e tempo de isquemia fria superior a 24 horas.

Chama a atenção o predomínio de glomerulonefrite crônica como etiologia de doença renal na nossa casuística, achado diferente dos dados de registro brasileiro, que descrevem DM e hipertensão arterial como causas predominantes (63). Porém, devemos considerar que pacientes diabéticos e portadores de doenças cardiovasculares são mais graves, com maior mortalidade em lista de espera, o que pode justificar a menor frequência dessas etiologias entre os pacientes sensibilizados, muito frequentes na nossa casuística (62). Dados da literatura de centro especializado em transplante de pacientes sensibilizados também encontraram predomínio de

glomerulonefrite crônica como principal etiologia de doença renal crônica (47). O tempo de isquemia fria, no nosso estudo, também foi superior ao encontrado na literatura internacional, mas foi semelhante a dados brasileiros (64).

A seguir descrevemos as diferenças entre os grupos. Nossos pacientes sensibilizados com anticorpos específicos contra o doador apresentaram média de painel classe I e/ou II mais elevada que a dos sensibilizados sem anticorpos. Encontramos um predomínio de mulheres nos grupos de pacientes sensibilizados, em comparação aos não sensibilizados. Oitenta por cento dos pacientes que transplantaram com anticorpos específicos contra o doador eram mulheres. Mais transfusão sanguínea e transplantes prévios foram a causa de mais sensibilização nesse grupo. Na literatura, grupos que transplantam pacientes sensibilizados com anticorpos específicos contra o doador, apresentam grande variabilidade na distribuição de sexo, com percentual de mulheres variando entre 25 a 75% (65). Observamos também o acúmulo de mulheres com gestação prévia no grupo de sensibilizadas sem anticorpos específicos contra o doador. Mais de 90% das mulheres desse grupo tiveram alguma gravidez antes do transplante, comparado a 66% das mulheres não sensibilizadas, e 68% daquelas sensibilizadas com anticorpos específicos contra o doador.

Os pacientes sensibilizados com anticorpos específicos contra o doador apresentaram também maior tempo de terapia renal substitutiva, comparado aos demais. Nossos dados são corroborados por uma análise do perfil de sensibilização HLA de todos os pacientes em lista de espera por um transplante renal no estado de São Paulo, entre 2002 e 2017, que encontrou um progressivo aumento do tempo de espera em lista, bem como do tempo em diálise, à medida que o painel de anticorpos anti-HLA aumentava (62).

Todos os pacientes que transplantaram com anticorpos doador-específicos apresentavam sorologia IgG positiva para o vírus Epstein-Barr, achado esse estatisticamente superior em comparação aos demais grupos. Contudo, mesmo os pacientes não sensibilizados e aqueles sensibilizados sem anticorpos específicos contra os doadores, apresentavam taxas de soro conversão superiores a 85%. Nossos dados são semelhantes aos encontrados na literatura, com taxas de soro positividade superiores a 90% para pacientes sensibilizados com anticorpos doador-específicos, provavelmente pela alta taxa de transfusões e transplantes prévios (66)(67). Ressaltamos que a soro negatividade para o vírus Epstein-Barr é fator de

risco para o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante, que não foi diagnosticada em nenhum dos nossos pacientes durante o tempo de seguimento.

Os pacientes sensibilizados que transplantaram com doadores contra os quais possuíam anticorpos apresentavam maior número de incompatibilidades HLA, em comparação aos demais. Esse achado difere da literatura, onde os pacientes com maior painel de anticorpos transplantaram com menos incompatibilidades HLA (47). No nosso estudo, observamos um número significativamente maior de pacientes priorizados por falta de acesso vascular, entre os pacientes sensibilizados em comparação aos não sensibilizados. Tendo em vista que os pacientes priorizados passam a não depender da compatibilidade HLA para receber um órgão, o maior número de priorizados no grupo de pacientes sensibilizados pode justificar o achado de mais incompatibilidades HLA nesse grupo.

No presente estudo, a avaliação da sobrevida de paciente e sobrevida de enxerto censurada para óbito foi feita comparando os pacientes de acordo com o perfil de risco imunológico (não sensibilizados, sensibilizados sem anticorpos específicos contra o doador e sensibilizados com ADEs). A proporção de doadores vivos e falecidos foi a mesma em cada um dos grupos, portanto não diferenciamos o tipo de doador (vivo ou falecido) na nossa análise.

Na nossa casuística geral, encontramos uma sobrevida de paciente em 1 ano de 94%, e de 92% em 4 anos, sem diferença entre os três grupos. Em registros dos Estados Unidos, Europa, Canadá e Austrália/Nova Zelândia, a sobrevida geral de paciente submetido a transplante renal varia entre 96 a 99% em 1 ano, e entre 86 a 95% em 5 anos (68). Nossos dados, portanto, assemelham-se aos da literatura para sobrevida global de paciente. A sobrevida do grupo de pacientes transplantados com anticorpos contra o doador foi de 94% em 1 ano, e 91% em quatro anos. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados na literatura, com sobrevida de paciente sensibilizado com anticorpo doador específico variando entre 91 a 97% em 1 ano, 86 a 93% em 3 anos, 79 a 86% em 5 anos (42) (46)(47)(69). De acordo com os nossos resultados, portanto, nem a sensibilização anti-HLA pré-transplante, e tampouco a presença de anticorpos específicos contra o doador, tiveram impacto negativo na sobrevida dos pacientes, em quatro anos.

A principal causa de óbito foi infecção em todos os grupos, independente do perfil de sensibilização HLA, mais frequente em receptores de doador falecido comparado a doador vivo. Infecção como causa de óbito no transplante renal teve

uma redução significativa nos últimos 25 anos, tanto na Europa como nos EUA (70). Uma análise das causas de morte com base no registro Australiano e da Nova Zelândia encontrou predomínio de causa cardiovascular desde 1980, em 36% dos casos. Câncer ultrapassou causa infecciosa a partir da década de 90, e correspondeu a 27% dos casos, seguido de infecção, com 16% das causas de óbito (71). A literatura brasileira, por outro lado, mostra infecção como principal causa de óbito após o transplante renal, respondendo por até 60% das causas de óbito (72). Em casuísticas internacionais que englobam pacientes sensibilizados com anticorpos específicos contra o doador, por sua vez, infecção persiste como principal causa de óbito, respondendo por mais de 30% dos casos (47)(64)(67). Nossos dados, portanto, discordam da literatura internacional apenas para o grupo de pacientes não sensibilizados, os quais também tiveram como principal causa de óbito, a infecção, o mesmo que acontece nos dados brasileiros, nos quais a infecção ainda é a causa de óbito mais frequente nos pós transplante, mesmo para pacientes não sensibilizados.

Na nossa casuística geral, a sobrevida de enxerto censurada para óbito foi de 98% em 1 ano, e de 94% em 4 anos, sem diferença entre os grupos. Uma análise de mais de cem mil transplantes renais realizados na Europa evidenciou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida de enxerto censurada para óbito em 1 e 5 anos, ao longo das últimas décadas: de 87 e 75% entre 1986 - 1995, 91 e 82% entre 1996 - 2005, e 92 e 84% entre 2006 e 2015 (73). Em registros dos Estados Unidos, Europa, Canadá e Austrália/Nova Zelândia, a sobrevida de enxerto variou entre 90 a 98% em 1 ano, e de 71 a 90% em 5 anos (68). A sobrevida de enxerto aumentou significativamente nas três últimas décadas, e nossos resultados globais foram superiores aos encontrados na literatura. A sobrevida de enxerto censurada para óbito dos nossos pacientes que transplantaram com anticorpos específicos contra o doador foi de 95% em 1 ano, e 92% em 4 anos. Os dados da literatura não diferem dos encontrados na nossa casuística, especificamente para pacientes sensibilizados com anticorpos doador específicos, com sobrevida de enxerto variando entre 95 a 98% em 1 ano, 79 a 95% em 3 anos, e 61 a 95% em 5 anos. (47)(64)(65)(69). Uma meta-análise, publicada em 2012, avaliou a sobrevida de enxerto entre receptores de transplante renal com anticorpos doador específicos pré-formados, detectados por estudo de fase sólida, porém com prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento e citometria de fluxo negativas. Apesar de, individualmente, os estudos incluídos na meta análise não demonstrarem impacto da presença de anticorpos

doador específicos na sobrevida do enxerto, a análise combinada de todos eles. evidenciou redução significativa da sobrevida de enxerto na presença dos mesmos, o que demonstra porque estudos menores e de curto tempo de seguimento podem não detectar diferenças significativas. Baseados nesses resultados, os autores sugeriram a seguinte estratificação de risco no momento do transplante: prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento, seguida de identificação de anticorpos doador específicos por estudo fase sólida, e posterior estratificação com prova cruzada por citometria de fluxo, nos casos em que se deseja avaliar melhor o risco de RAMA. (65). No nosso estudo, diferentemente do encontrado na literatura, a sensibilização anti-HLA e a presença de anticorpos específicos contra o doador não impactaram na sobrevida de enxerto censurada para óbito em 4 anos. Consideramos transplante com anticorpos específicos contra o doador todos aqueles nos quais detectamos tais anticorpos, em algum momento pré transplante, pela técnica ultrasensível de Luminex, independente do valor da intensidade média de fluorescência do mesmo. A avaliação da presença de anticorpos específicos contra o doador por método ultrasensível de fase sólida nos permitiu melhor estadiamento do risco imunológico dos pacientes, e conseqüentemente, pudemos traçar uma abordagem para minimizar os riscos da exposição. Os pacientes que apresentaram anticorpos específicos contra o doador foram aceitos para transplante com prova cruzada negativa por citometria de fluxo quando receberam enxerto de doador vivo, ou prova cruzada negativa por citotoxicidade dependente de complemento quando receberam enxerto de doador falecido. Além disso, todos os pacientes que transplantaram com ADEs, receberam IVIg 2 g/Kg nos dias 1, 21 e 42 após o transplante. Essa avaliação pormenorizada do risco imunológico nos permitiu realizar o transplante em pacientes de alto risco imunológico, sem prejuízos na sobrevida de paciente e de enxerto, pelo menos em até 4 anos pós transplante. Na meta análise de Mohan S (65), o período de seguimento variou muito entre os estudos, o que fez os autores sugerirem que o tempo de seguimento possa ter sido insuficiente para demonstrar maiores diferenças nos resultados alcançados. Ressaltamos que a mediana de seguimento dos pacientes no nosso estudo foi de 51 meses, com um máximo de 109 meses, semelhante ao estudo do grupo francês (51 meses de média, com um máximo de 132 meses). Desde 1938, com o trabalho de Patel e Terasaki (8), a presença de anticorpos específicos contra o doador é reconhecidamente um fator de risco para perda do enxerto. Carmen Lefaucheur e colaboradores, há uma década,

já chamavam a atenção para a relevância da caracterização imunológica criteriosa antes do transplante renal. Eles avaliaram o impacto da detecção de anticorpos específicos contra o doador, na sobrevida de enxerto, em 402 receptores de transplante renal de doador falecido, com prova cruzada negativa por citotoxicidade dependente de complemento. A sobrevida de enxerto aos 5 anos foi significativamente inferior para os pacientes transplantados com anticorpos doador específicos: 71% para os sensibilizados com anticorpos doador específicos, 92,5% para os sensibilizados sem anticorpos doador específicos, e 89% para os não sensibilizados ($p < 0,001$) (69). No nosso estudo, a sobrevida de enxerto censurada para óbito em 4 anos foi de 92% para pacientes sensibilizados com anticorpos doador específicos, 90% para os sensibilizados sem anticorpos doador específicos, e 97% para os não sensibilizados, sem diferença entre os três grupos. De acordo com os nossos resultados, portanto, nem a sensibilização anti-HLA pré-transplante, e tampouco a presença de anticorpos específicos contra o doador, tiveram impacto negativo na sobrevida de enxerto censurada para óbito, em quatro anos.

A principal causa de perda do enxerto em 4 anos foi óbito do paciente, e a principal causa de perda do enxerto censurada para óbito em 4 anos foi imunológica, em todos os grupos. Não encontramos diferença entre os grupos em relação a frequência de perda do enxerto por causa imunológica. No Reino Unido, um estudo nacional analisou as causas conhecidas de perda de enxerto renal em cinco anos em mais de vinte e dois mil pacientes transplantados entre 2000 e 2013. As duas principais causas de perda de enxerto foram óbito do paciente com enxerto funcional, em 40,8% dos casos, e causa imunológica, em 25% dos casos (74). Estudo que contemplava pacientes sensibilizados com anticorpos específicos contra o doador, também encontrou causa imunológica como a principal causa de perda do enxerto censurada para óbito, em 74% dos casos (47). Nossos dados, portanto, são semelhantes aos encontrados na literatura. Tivemos apenas um caso de perda do enxerto por nefropatia pelo BKV (0,4%), 15 meses após o transplante renal. Estudo que avaliou, sob o ponto de vista histológico, as causas de perda de enxerto renal, encontrou 3% de perda de enxerto devido nefropatia pelo poliomavírus, numa população geral de pacientes (75). O grupo de Jordan SC reportou 0,6% de perda do enxerto por nefropatia por poliomavírus na população geral de transplantados renais, e 0,5% entre aqueles sensibilizados com painel superior a 80%, numa média de 2 anos de seguimento (76). Nossa prevalência de perda de enxerto por nefropatia por

BKV foi compatível com a literatura. Importante salientar que no presente estudo não houve rastreio sistemático de viremia pelo poliomavírus.

No nosso estudo, a incidência de RAMA foi significativamente superior para os pacientes que transplantaram com anticorpos doador específicos, em comparação aos não sensibilizados e sensibilizados sem anticorpos doador específicos. Nossos resultados não diferem da literatura, com taxas de RAMA variando entre 6 a 11% para pacientes que não apresentavam anticorpos doador-específicos ao transplantar, e entre 25 a 55% para pacientes que transplantaram com doadores contra os quais apresentavam anticorpos (65) (77) (78). Em um estudo que realizou biópsia protocolar nos dias 4, 7 e 14 em pacientes com anticorpos doador específicos dessensibilizados previamente com PP e IVIg, as taxas de RAMA foram de 29%, muito semelhante à nossa população. Importante salientar que, nesse estudo, os pacientes foram liberados para transplante com doador vivo após a obtenção de prova cruzada negativa por citotoxicidade dependente de complemento. (43). No nosso estudo, a prerrogativa de negativação da prova cruzada pela técnica de citometria de fluxo para os receptores de doador vivo parece não ter sido suficiente para reduzir as taxas de RAMA, não havendo, inclusive, diferença na ocorrência de RAMA entre receptores de doador vivo e falecido.

Os nossos pacientes que apresentaram RAMA, por sua vez, tiveram pior sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 4 anos, em comparação aos que não apresentaram RAMA: 90,48% vs. 96,35% (diferença estatisticamente significativa). A literatura não oferece consenso quanto ao tema. Nossos dados são semelhantes aos encontrados por Amico P, que avaliou o impacto da presença de anticorpos doador específicos no risco de RAMA e falência de enxerto, em pacientes transplantados com prova cruzada negativa por citotoxicidade dependente de complemento. A sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 5 anos foi semelhante entre os pacientes sem anticorpos doador específicos e aqueles com anticorpos doador específicos que não apresentaram RAMA (89 vs. 87%), porém foi significativamente menor para aqueles com anticorpos doador específicos que apresentaram RAMA (68% vs. grupo sem anticorpos) (77). No estudo de Lefaucheur C e colaboradores, a ocorrência de RAMA também impactou negativamente na sobrevida de enxerto: 54% aos 5 anos, e 45% aos 8 anos (69). Estudo que avaliou o impacto da ocorrência de RAMA na sobrevida de enxerto, encontrou falência de enxerto quatro vezes mais alta nos pacientes que apresentaram RAMA (78). Para Schwaiger E, por sua vez, a ocorrência de RAMA não

impactou na sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 3 anos (64). As nossas taxas de sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 4 anos, mesmo para os pacientes que apresentaram RAMA, estão acima de 90%, e são superiores às da literatura. A comparação dos resultados fica bastante prejudicada, uma vez que os estudos aconteceram em diferentes momentos históricos, com variações no tratamento preconizado para RAMA. Lefaucheur C, por exemplo, tratou RAMA apenas com IVIg, ao passo que nosso grupo utilizou, além de IVIg, plasmaferese e Rituximabe, o que pode explicar nossas taxas mais elevadas de sobrevida de enxerto. Outra explicação pode ser que, na nossa série de casos, incluímos receptores de doador vivo e doador falecido, ao passo que Lefaucheur C incluiu apenas transplantes com doador falecido, um reconhecido fator de risco para pior sobrevida de enxerto. Gostaríamos de ressaltar apenas que, na nossa análise, a sobrevida de enxerto censurada para óbito aos 4 anos, entre receptores sensibilizados com anticorpos doador específicos, transplantados com doador vivo e doador falecido, foi semelhante (69).

Na nossa casuística, o primeiro episódio de RAMA ocorreu nas primeiras 4 semanas, o que se assemelha ao encontrado na literatura (44). Por sua vez, o número e a somatória dos anticorpos doador específicos não impactaram nas taxas de RAMA, diferente do encontrado na literatura, onde as taxas de RAMA foram fortemente associadas com a intensidade média de fluorescência dos anticorpos doador específicos: 20% de RAMA naqueles com pico de IMF < 5000, e 71% de RAMA naqueles com pico de IMF > 15000, e mediana do somatório de IMF de 10800 (5150-17250) no grupo com RAMA, contra 5600 (2225-11450) no grupo sem RAMA ($p=0,02$) (64).

No nosso estudo, a taxa de filtração glomerular estimada manteve-se, em média, acima de 60 ± 20 ml/min/m² aos 4 anos, sem diferença entre os grupos. Nem a sensibilização HLA, ou a presença de anticorpos doador específicos, e tampouco o tipo de doador, vivo ou falecido, impactaram nesse resultado. Poucos estudos avaliaram a taxa de filtração glomerular estimada em pacientes sensibilizados com anticorpos doador específicos. Amrouche L encontrou uma taxa de filtração glomerular, estimada em um ano, variando entre $49,8 \pm 17,6$ e $54,37 \pm 15,08$ ml/min/m², para pacientes que transplantaram com anticorpos doador específicos e prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento negativa, em uma casuística que englobava receptores de doador vivo e falecido. No estudo de Schwaiger E, a

mediana da taxa de filtração glomerular estimada foi de 56,5 ml/min/m² (34-77,6) em 1 ano, e de 57,4 (6,4-71,6) ml/min/m² em 2 anos, para pacientes transplantados com doador falecido contra os quais apresentavam anticorpos doador específicos (47)(64). Os nossos resultados são superiores ao reportado na literatura, com taxa de filtração glomerular estimada em 4 anos, de 63±26 ml/min/m² para receptores de transplante renal com anticorpos doador específicos. Tendo em vista a não uniformidade nos protocolos de imunossupressão, comparações são difíceis de serem feitas. Uma possível explicação para nossos melhores resultados pode ser o fato de não trabalharmos com níveis sanguíneos altos de inibidores da calcineurina, mesmo em pacientes sensibilizados.

Quarenta e dois por cento dos nossos pacientes apresentaram algum grau de proteinúria aos 4 anos de transplante, sem diferença entre os grupos. Poucos estudos avaliaram proteinúria em pacientes sensibilizados com anticorpos doador específicos, e também não encontraram impacto da presença dos mesmos na proteinúria (47)(64).

Na população de pacientes transplantados, são fatores de risco para infecção a imunossupressão, a ocorrência de rejeição, e a sensibilização HLA, além da exposição aos patógenos (79). Destacamos que, no presente estudo, os pacientes sensibilizados, especialmente aqueles com ADE, não apresentaram maior número de infecções do que os pacientes não sensibilizados, a despeito da maior imunossupressão, e da maior ocorrência de RAMA. São possíveis explicações para essa homogeneidade na ocorrência de complicações infecciosas: por um lado, o uso de profilaxia antibacteriana e antiviral, atenuando as chances de infecção especialmente no grupo de maior risco, e por outro lado, a grande exposição a patógenos domiciliares e nosocomiais em um país tropical, aumentando as chances de infecção mesmo para os pacientes de baixo risco.

Na nossa casuística geral, a taxa de infecção por citomegalovírus foi de 16%, significativamente maior para os pacientes não sensibilizados em comparação aos sensibilizados com ou sem anticorpos doador específicos, e para aqueles que receberam órgão de doador falecido comparado a doador vivo. Além disso, apenas 8% dos pacientes apresentaram doença por citomegalovírus, sem diferença entre os grupos de diferentes riscos imunológicos, bem como entre o tipo de doador vivo ou falecido. Nossos pacientes que apresentavam anticorpos doador-específicos apresentaram taxa de 9% de infecção, e 7% de doença por citomegalovírus. Fatores de risco clássicos, como sorologia IgG negativa pré-transplante, emprego de

profilaxia, idade do doador, bem como ocorrência de rejeição mediada por células ou por anticorpos, não impactaram nas taxas de infecção ou doença citomegálica.

Infecção por citomegalovírus é a infecção oportunista mais comum nos receptores de transplante renal, ocorrendo em 20 a 60% dos pacientes (80)(81). Uma revisão sistemática da literatura, publicada por Raval A encontrou uma taxa geral de infecção por citomegalovírus de aproximadamente 25%, independente da abordagem profilática utilizada, profilaxia universal ou terapia preemptiva, numa análise de dados do mundo real. Dentre os fatores de risco, a idade do receptor e a sorologia IgG negativa pré transplante foram associados com aumento do risco de infecção e doença. A ocorrência de rejeição aguda também apareceu como fator de risco, porém com grande heterogeneidade entre os estudos. Apesar de parecer contraintuitivo, visto que se espera que os pacientes sensibilizados apresentem mais complicações infecciosas, por receberem uma carga imunossupressora maior, e por apresentarem mais RAMA, dados da literatura corroboram nosso achado (82). Stanley Jordan encontrou uma taxa de viremia para citomegalovírus de 16% versus 25% para a detecção de CMV por PCR superior a 30 cópias, entre pacientes hipersensibilizados submetidos a dessensibilização com IVIg e Rituximabe, com ou sem plasmaferese, comparado a pacientes não dessensibilizados ($p=0,04$). Os autores ponderaram que essa diferença pode ser consequência do tipo de profilaxia empregada: Ganciclovir ou Valganciclovir para aqueles induzidos com depletor de linfócitos e com sorologia IgG negativa (grupo dessensibilizado), ou Aciclovir para aqueles induzidos com bloqueador do receptor de IL-2 (grupo sem dessensibilização), a despeito do estado sorológico (66). A doença por citomegalovírus, por sua vez, pode ter sua incidência reduzida em até 60% com o emprego da profilaxia (83). Na nossa casuística, as taxas de infecção e doença por citomegalovírus foram semelhantes às encontradas na literatura, inclusive com redução superior a 50% entre os casos de viremia e doença. Nossos resultados diferem da literatura em relação ao impacto dos fatores de risco. Uma possível explicação seria que nossa população como um todo apresentava baixa prevalência dos fatores de risco clássicos: a sorologia IgG era negativa em apenas 11% dos casos, os doadores eram relativamente jovens, com média de idade 43 ± 12 anos, e os pacientes tratados para rejeição receberam profilaxia adicional por pelo menos 30 dias após pulso de corticoide. Em relação à profilaxia inicial, no nosso estudo, receberam profilaxia com Ganciclovir ou Valganciclovir todos os pacientes induzidos com depletor de linfócitos T, e todos os pacientes com sorologia negativa

pré-transplante, independente do tipo de indução, e a profilaxia não foi capaz de reduzir significativamente a taxa de infecção por citomegalovírus (12% entre os que receberam profilaxia, comparado a 19% entre os que não receberam profilaxia, $p=0,113$). Uma possível explicação para a falha da profilaxia no nosso estudo pode ser o fato de não termos disponibilizado profilaxia para os pacientes de moderado risco (receptor e doador com sorologia positiva), e também o fato de termos utilizado a profilaxia por 90 dias, ao invés de 180 dias, como recomendado nos guidelines internacionais (84). No nosso estudo, a profilaxia pode ter contribuído para retardar o surgimento da infecção citomegálica, uma vez que a infecção ocorreu mais tardiamente no grupo induzido com depletor de linfócitos T, que recebeu profilaxia por 90 dias, independente do estado sorológico pré transplante.

Os pacientes que transplantaram com anticorpos específicos contra o doador, comparado aos não sensibilizados e sensibilizados sem anticorpos, apresentaram significativamente mais fístula urinária, hematoma e sangramento perioperatório. Os pacientes submetidos a retransplante, comparado aos que receberam primeiro transplante renal, também apresentaram significativamente mais fístula urinária, hematoma e sangramento perioperatório, o que poderia explicar nossos dados. Pillot P relatou apenas 1% de fístula urinária, 2,5% de hematoma, e 2% de hemorragia, em uma coorte de 200 transplantes renais, dos quais 15% receberam segundo ou terceiro transplante. Os autores descreveram a sensibilização anti-HLA como um dos fatores de risco para complicações cirúrgicas, porém sem impacto na sobrevida de paciente ou de enxerto. Transplante prévio não foi fator de risco para complicações cirúrgicas, ao contrário do que encontramos no nosso estudo (85). Uma revisão realizada pela Associação Europeia de Urologia, publicada em 2018, mostrou uma prevalência de fístula urinária variando entre 0 a 9,3%, de hematoma entre 0,2 a 25%, e até 5,3% de sangramento (86). Essas complicações foram muito mais frequentes na nossa casuística global, mesmo levando em consideração apenas os pacientes não sensibilizados. Uma provável explicação pode ser a condição dos nossos doadores falecidos, com isquemia fria mais prolongada e elevado percentual de rins vindos de doador com critério expandido. Montgomery encontrou uma taxa de 5,2% de sangramento com necessidade de rebordarem cirúrgica, numa população de 211 transplantes renais em pacientes sensibilizados com anticorpos doador específicos, dessensibilizados com plasmaferese e IVIg (42). Na nossa casuística, 15% dos pacientes sensibilizados com anticorpos doador específicos tiveram necessidade de

reabordagem cirúrgica por sangramento, resultado estatisticamente superior aos demais grupos. Curiosamente, a realização de plasmaferese pré-transplante, empregada em alguns pacientes para dessensibilização, não impactou na taxa de sangramento perioperatório na nossa casuística.

Na nossa casuística global, 86% dos pacientes apresentaram anemia. Nem a sensibilização HLA, e tampouco a presença de anticorpos doador específicos, impactaram na sua ocorrência. Existem uma série de fatores de risco relacionados a alterações hematológicas inerentes ao transplante, como complicações cirúrgicas, exposição a fármacos potencialmente mielotóxicos, como os imunossupressores e os agentes profiláticos empregados (profilaxia antiviral e anti pneumocistose), infecções virais, bem como a própria progressão da doença renal. Anemia pode ocorrer precocemente ou tardiamente após o transplante (antes ou após 6 meses). Anemia precoce ocorre em 20 a 51% dos casos, enquanto anemia tardia pode ocorrer em 23 a 35% dos pacientes (87)(88). Nossos pacientes apresentaram mais anemia do que o reportado na literatura. Porém, não avaliamos o tempo de ocorrência de anemia, se precoce ou tardia, considerando sim todo o período de seguimento. Complicações cirúrgicas como hematoma e sangramento, que foram altamente prevalentes na nossa casuística, podem explicar esses resultados.

Observamos leucopenia em 50% dos nossos pacientes, sendo significativamente mais frequente nos pacientes com anticorpos doador-específico em comparação aos não sensibilizados ou sensibilizados sem anticorpos. A frequência de leucopenia foi maior nos pacientes transplantados com doador falecido comparado a doador vivo, e naqueles que receberam indução com Timoglobulina, comparado a quem não recebeu esse fármaco. Segundo dados da literatura, leucopenia pode ocorrer em 30 a 75% dos transplantes renais (89), o que não difere dos nossos resultados. Timoglobulina é um fármaco com potencial de leucopenia já conhecido, e na nossa casuística, confirmamos tal associação. Encontramos também associação entre leucopenia e a presença de anticorpos específicos contra o doador, o que provavelmente está associado à maior carga de imunossupressão recebida por esse grupo de pacientes. Não observamos impacto do uso de Rituximabe pré transplante sobre a ocorrência de leucopenia após o transplante. Vieira CA conduziu um estudo fase I que avaliou a segurança do Rituximabe, utilizado para promover redução de anticorpos anti HLA em pacientes em lista de espera por um transplante renal, e não relatou nenhum evento adverso hematológico (90).

Plaquetopenia ocorreu em 29% dos nossos pacientes, sem diferença entre os grupos. Nossos dados assemelham-se aos encontrados na literatura, com relato de prevalência de plaquetopenia após o transplante renal de 30% (91). Na nossa casuística, plaquetopenia foi mais frequente nos pacientes que receberam indução com Timoglobulina, um fármaco que reconhecidamente causa essa disfunção. Os nossos pacientes que apresentaram RAMA também apresentaram significativamente mais plaquetopenia, o que pode ser explicado pela própria fisiopatologia da doença, com predisposição a hemólise e consumo local de plaquetas. Transplante com doador falecido, por sua vez, estava associado a maior prevalência de anemia, leucopenia e plaquetopenia. Sabemos que condições inerentes ao doador falecido, como tempo de isquemia fria prolongado, função tardia do enxerto e critério expandido, aumentam o risco de anemia, o que pode explicar nossos resultados.

Considerando-se a nossa casuística global, 2,8% dos pacientes (7/247) apresentaram neoplasia, durante uma mediana de seguimento de 51 meses (0 - 109), sem diferença entre os grupos. Entre os pacientes sensibilizados com anticorpos específicos contra o doador, a incidência de neoplasia foi de 4,5% (3/66). Amrouche L descreveu 12 casos de neoplasia em um total de 144 transplantes renais em pacientes sensibilizados com ADE no momento do transplante (8,3%), durante uma média de seguimento de $7,23 \pm 3,27$ anos (47). A literatura é escassa na avaliação de neoplasia entre os pacientes sensibilizados submetidos a transplante renal, e as casuísticas são pequenas, o que dificulta comparações. Em nossa casuística encontramos menos neoplasia, porém o tempo de seguimento foi menor, o que pode ter contribuído para essa diferença.

O presente estudo apresenta limitações, enumeradas a seguir. Os pacientes são todos provenientes de um único centro especializado em transplante renal, o que dificulta generalizarmos os resultados obtidos para outras populações, mesmo dentro do Brasil, apesar de termos incluídos pacientes usuários do Sistema Único de Saúde e de diferentes operadoras de saúde. Além disso, este estudo, realizado no Brasil, mostra a realidade de um centro Latino-americano de transplante, o que limita as comparações com dados da literatura, majoritariamente estado-unidenses ou europeus. Apesar disso, os resultados obtidos demonstram sobrevida de pacientes, e especialmente sobrevida de enxerto censurada para óbito, bem como taxas de complicações, não inferiores aos obtidos em centros especializados de regiões mais desenvolvidas. Por motivos locais de acesso à medicação, com alguns pacientes

tendo recebido as medicações através do Sistema Único de Saúde, não houve possibilidade de padronização da empresa fabricante de IVIg. Rituximabe, por sua vez, foi sempre proveniente do mesmo fornecedor, da Roche®. A técnica empregada para detecção dos anticorpos doador específicos foi Luminex em todos os pacientes. A prova cruzada foi realizada por citotoxicidade dependente de complemento para os todos os pacientes do estudo, com exceção dos pacientes sensibilizados com ADE transplantados com doador vivo, para os quais o transplante foi realizado apenas após a obtenção de prova cruzada negativa por citometria de fluxo. Porém, os alelos HLA Cw e DP foram analisados apenas em caráter excepcional, em poucos pacientes desse estudo. Além disso, não realizamos biópsias protocolares a fim de diagnosticar RAMA subclínica rotineiramente, apenas para os pacientes que transplantaram com anticorpos específicos contra os doadores, entre 7 a 14 dias após o transplante.

6. CONCLUSÃO

A sobrevida de paciente e a sobrevida de enxerto censurada para óbito, aos 4 anos, foi semelhante entre pacientes não sensibilizados contra a barreira HLA, pacientes sensibilizados sem anticorpos específicos contra o doador, e pacientes com anticorpos específicos contra o doador

O transplante renal em pacientes transplantados com anticorpos específicos contra o doador, após quatro anos de seguimento, quando comparado a pacientes não sensibilizados e sensibilizados sem anticorpos específicos contra o doador, apresentou resultados semelhantes em termos de frequência de rejeições mediadas por célula, função do enxerto renal, infecções bacterianas, do trato urinário, fúngicas e virais, doença por citomegalovírus, complicações cirúrgicas (exceto FU, hematoma e sangramento), anemia, plaquetopenia e pancitopenia e ocorrência de neoplasia. Pacientes transplantados com anticorpos específicos contra o doador apresentaram mais rejeições mediadas por anticorpos e mistas, mais FU, hematoma e sangramento, e mais leucopenia, em comparação aos pacientes não sensibilizados e sensibilizados sem anticorpos dirigidos contra o doador. Pacientes não sensibilizados, por sua vez, apresentaram mais infecção por citomegalovírus, em comparação aos pacientes sensibilizados sem e com anticorpos específicos contra o doador submetidos a profilaxia antiviral.

REFERÊNCIAS*

- 1 Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med.* 1902;98: 859-864.
- 2 Doyle AM, Lechler RI, Turka LA. Organ Transplantation: Halfway through the First Century. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):2965-71.
- 3 Hancock WW. The past, present, and future of renal xenotransplantation. *Kidney Int.* 1997 Mar;51(3):932-44.
- 4 Billingham RE, Brent L, Medawar PB, Sparrow EM. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1954 Dec15;143(910): 43-58.
- 5 Gorer PA. Some recent work on tumor immunity. *Adv Cancer Res.* 1956;4:149-86.
- 6 Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Jun;3(6):665-73.
- 7 Terasaki PI, Mandell M, Vandewater J, Edgington TS. Human blood lymphocyte cytotoxicity reactions with allogenic antisera. *Ann N Y Acad Sci.* 1964 Nov 30;120:322-34.
- 8 Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med,* 1969 Apr 3;280(14):735-9.
- 9 Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):324-31.
- 10 Kim IK, Bedi DS, Denecke C, Ge X, Tullius SG. Impact of innate and adaptive immunity on rejection and tolerance. *Transplantation.* 2008 Oct 15;86(7): 889-94.
- 11 Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation.* 2012 Jan 15;93(1):1-10.
- 12 Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation.* 1990 Jan;49(1):85-91.

- 13 Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, Land W, Albert E. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int.* 1993 Jun;43(6):1333-8.
- 14 Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsickern L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, Trpkov K. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003 Jun;3(6):708-14.
- 15 Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB 3rd, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nickleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M; Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014 Feb;14(2):272-83.
- 16 Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant.* 2014 Feb;14(2):255-71.
- 17 Registro Brasileiro de Transplantes. Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Ano XXV, nº 4 de 2019.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
- 19 Opelz G, Mytilineos J, Wujciak T, Schwarz V, Back D. Current status of HLA matching in renal transplantation. The Collaborative Transplant Study. *Clin Investig.* 1992 Sep;70(9):767-72.
- 20 Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet.* 1999;1(3):334-42.
- 21 Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. [acesso em 11 dez. 2019]. Disponível em: www.ctxsessaude.sp.gov.br.
- 22 Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993 Sep 15;270(11):1339-43.
- 23 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis

- awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
- 24 Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000 Sep;58(3):1311-7.
- 25 Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N, Francois A, Menoyo-Calonge V, Bariety J, Druet P. Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation.* 1993 Aug;56(2):335-7.
- 26 Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, Hacen C, Duboust A, Bariety J. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant.* 2002 Sep;2(8):758-60.
- 27 Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, Toyoda M, Davis C, Shapiro R, Adey D, Milliner D, Graff R, Steiner R, Ciancio G, Sahney S, Light J. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3256-62.
- 28 Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):747-55.
- 29 Toyoda M, Pao A, Petrosian A, Jordan SC. Pooled human immune globulin modulates surface molecule expression and induces apoptosis in human B-cells. *Am J Transplant.* 2003 Feb;3(2):156-66.
- 30 Magee JC, Collins BH, Harland RC, Lindman BJ, Bollinger RR, Frank MM, Platt JL. Immunoglobulin prevents complement-mediated hyperacute rejection in swine-to-primate xenotransplantation. *J Clin Invest.* 1995 Nov;96(5): 2404-12.
- 31 Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, Dietrich G, Mani JC, Klatzmann D, Kazatchkine MD. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. (Intravenous immunoglobulin, IVIg). *Ther Immunol.* 1994 Oct; 1(5): 269-77.
- 32 Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001 Jan 19;291(5503): 484-6.
- 33 Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, Ducloux D, Chatelet V, Moulin B, Freguin C, Hazzan M, Lang P, Legendre C, Merville P, Mourad G, Mousson C, Pouteil-Noble C, Purgus R, Rerolle JP, Sayegh J, Westeel PF, Zaoui P, Boivin H, Le Gouge A, Lebranchu Y. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal

- Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*. 2016 Feb;100(2):391-9.
- 34 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M, Pollard V, Kahan BD. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant*. 2009 Jan-Feb;23(1):63-73.
- 35 Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):313-9.
- 36 Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018 Apr;102(4):557-568.
- 37 Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):242-51.
- 38 Higgins RM, Bevan DJ, Vaughan RW, Phillips AO, Snowden S, Bewick M, Scoble JE, Hendry BM. 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies. *Nephron*. 1996;74(1):53-7.
- 39 Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A, Fries D, Charpentier B. Immunoadsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(9):944-51.
- 40 Alarabi A, Backman U, Wikström B, Sjöberg O, Tufveson G. Pretransplantation plasmapheresis in HLA-sensitized patients: five years experience. *Transplant Proc*. 1995 Dec;27(6):3448.
- 41 Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, Maley WR, Ratner LE. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation*. 2000 Sep 27;70(6):887-95.
- 42 Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, Warren DS, Simpkins CE, Dagher NN, Singer AL, Zachary AA, Segev DL. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28;365(4):318-26.
- 43 Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft

- recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):346-51.
- 44 Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Apr 17;8(6):348-57.
- 45 Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Shaw O, Kessar N, Dorling A, Mamode N. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):727-734.
- 46 Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Segev DL. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):940-50.
- 47 Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JD, Martinez F, Sberro-Soussan R, Scemla A, Tinel C, Snanoudj R, Zuber J, Cavalcanti R, Timsit MO, Lamhaut L, Anglicheau D, Loupy A, Legendre C. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2440-2448.
- 48 Aguirre AR e Castro MCR. Destino dos pacientes sensibilizados em lista e após o transplante renal. *Atualidades em Nefrologia*. Volume 14, capítulo 64, 459-61.
- 49 Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr; 6(4):922-36.
- 50 Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, Reins-moen NL, Villicana R, Jordan SC. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation*. 2010 May 15;89(9): 1095-102.
- 51 Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, Ames S, de Boccardo G, Sehgal V, Schroppel B, Bhaskaran M, Lerner S, Fotino M, Murphy B, Bromberg JS. Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1160-7.
- 52 Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, Bareato U, Ommert T, Vidanovic V, Campbell-Lee SA, Tzvetanov IG, Sankary HN, Kaplan B, Benedetti E, Oberholzer J. Living donor kidney transplantation across positive crossmatch: The University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation*. 2009 Jan 27; 87(2):268-73.

- 53 Morath C, Zeier M, Süsal C. Increased risk of infection-associated death with incompatible kidney transplantations. *Transpl Int*. 2017 Dec;30(12):1209-1211.
- 54 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
- 55 Sousa LC, Silva A, Carracosa C, Marroquim MS, Coelho AG, Lima AV, Willcox GH, Leão IM, Andrade JM, Correa B, Guimarães E, Oliveira E, Maciel G, Andrade A, Neto RC, Cavalcante S, Leão C, Cavalcante F, Holanda A, Monte SH. Kidney allocation strategy for highly sensitized patients based on epitope virtual crossmatch: Pernambuco experience. *Human Immunology*. 2017 Sep;78:101.
- 56 Souza, Luiz Claudio. The Brazilian Epitope Virtual Crossmatch Protocol: A Reliable Tool for Increasing Kidney Allocation among Highly Sensitized Patients. In: American Transplant Congress, 2018, Seattle. Abstract. Data not published.
- 57 Redfield RR, Jordan SC, Busque S, Vincenti F, Woodle ES, Desai N, Reed EF, Tremblay S, Zachary AA, Vo AA, Formica R, Schindler T, Tran H, Looney C, Jamois C, Green C, Morimoto A, Rajwanshi R, Schroeder A, Cascino MD, Brunetta P, Borie D. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic activity of obinutuzumab, a type 2 anti-CD20 monoclonal antibody for the desensitization of candidates for renal transplant. *Am J Transplant*. 2019 Nov;19(11):3035-3045.
- 58 Jordan SC, Ammerman N, Choi J, Huang E, Peng A, Sethi S, Najjar R, Toyoda M, Lim K, Louie S, Vo A. Novel Therapeutic Approaches to Allosensitization and Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. 2019 Feb;103(2):262-272.
- 59 Tremblay S, Driscoll JJ, Rike-Shields A, Hildeman DA, Alloway RR, Girnita AL, Brailey PA, Woodle ES. A prospective, iterative, adaptive trial of carfilzomib-based desensitization. *Am J Transplant*. 2020 Feb;20(2):411-421.
- 60 Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, Grinyó J, Mamode N, Rigotti P, Couzi L, Büchler M, Sandrini S, Dain B, Garfield M, Ogawa M, Richard T, Marks WH; C10-002 Study Group. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2865-2875.
- 61 Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, Zhang X, Eich T, Toyoda M, Eriksson BM, Ge S, Peng A, Järnum S, Wood KJ, Lundgren T, Wennberg L, Bäckman L, Larsson E, Villicana R, Kahwaji J, Louie S, Kang A, Haas M, Nast C, Vo A, Tufveson G. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5): 442-453.

- 62 Perosa M, Ferreira GF, Modelli LG, Medeiros MP, Neto SR, Moreira F, Zampieri FG, de Marco R, Bortoluzzo AB, Venezuela MK. Disparity in the access to Kidney transplantation for sensitized patients in the state of Sao Paulo-Brazil. *Transpl Immunol*. 2021 Oct; 68:101441.
- 63 Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol*. 2020 May 20;42(2):191-200.
- 64 Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikić Ž, Yoo D, Rasoul-Rockenschaub S, Oberbauer R, Böhmig GA. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Aug;31(8):1342-51.
- 65 Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, Ratner LE, Cohen DJ, Radhakrishnan J. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;23(12):2061-71.
- 66 Toyoda M, Shin BH, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, Rodriguez E, Chao C, Petrosyan A, Galera OA, Vo A, Choi J, Peng A, Kahwaji J, Jordan SC. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res*. 2017;2017:5672523.
- 67 Wehmeier C, Amico P, Sidler D, Wirthmüller U, Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Golshayan D, Aubert V, Schnyder A, Sunic K, Schachtner T, Nilsson J, Schaub S; Swiss Transplant Cohort Study. Pre-transplant donor-specific HLA antibodies and risk for poor first-year renal transplant outcomes: results from the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int*. 2021 Dec;34(12):2755-2768.
- 68 Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Sep;23(5):281-286.
- 69 Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;21(8):1398-406.
- 70 Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Aug;16(8):1545-9.
- 71 Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec;31(12):2887-2899.
- 72 Oliveira MI, Santos AM, Salgado Filho N. Survival analysis and associated factors to mortality of renal transplant recipients in a University Hospital in Maranhão. *J Bras Nefrol*. 2012 Jul-Sep;34(3):216-25.
- 73 Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, Legendre C, Emonds MP, Kuypers D, Molenberghs G, Verbeke G, Naesens M. Analyses

- of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5):964-973.
- 74 Burton H, Iyamu Perisanidou L, Steenkamp R, Evans R, Mumford L, Evans KM, Caskey FJ, Hilton R. Causes of renal allograft failure in the UK: trends in UK Renal Registry and National Health Service Blood and Transplant data from 2000 to 2013. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):355-364.
- 75 Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012 Feb;12(2):388-99.
- 76 Barbosa D, Kahwaji J, Puliyaanda D, Mirocha J, Reinsmoen N, Lai CH, Villicana R, Peng A, Jordan SC, Vo A, Toyoda M. Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIG and rituximab. *Transplantation.* 2014 Apr 15;97(7):755-61.
- 77 Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads. *Transplantation.* 2009 Jun 15;87(11):1681-8.
- 78 Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. *Transplantation.* 2015 Jul;99(7):1423-30.
- 79 Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993 Jul;44(1):221-36.
- 80 Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):2058-70.
- 81 Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Apr;12(4):848-855.
- 82 Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. *Transpl Infect Dis.* 2021 Apr;23(2):e13483.
- 83 Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006 Jan 27;81(2):139-45.
- 84 Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018 Jun;102(6):900-931.

- 85 Pillot P, Bardonnaud N, Lillaz J, Delorme G, Chabannes E, Bernardini S, Guichard G, Bittard H, Kleinclauss F. Risk factors for surgical complications after renal transplantation and impact on patient and graft survival. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2803-8.
- 86 Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, Lledó García E, Regele H, Zakri RH, Olsburgh J, Breda A. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus.* 2018 Mar;4(2):208-215.
- 87 Malyszko J, Basak G, Batko K, Capasso G, Capasso A, Drozd-Sokolowska J, Krzanowska K, Kulicki P, Matuszkiewicz-Rowinska J, Soler MJ, Sprangers B, Malyszko J. Haematological disorders following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Feb 25;37(3):409-420.
- 88 Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, Rahamimov R, Gafter U, Mor E, Chagnac A, Rozen-Zvi B. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol.* 2019 Feb 13;20(1):51.
- 89 Smith A, Couvillion R, Zhang R, Killackey M, Buell J, Lee B, Saggi BH, Paramesh AS. Incidence and management of leukopenia/neutropenia in 233 kidney transplant patients following single dose alemtuzumab induction. *Transplant Proc.* 2014 Dec;46(10):3400-4.
- 90 Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation.* 2004 Feb 27;77(4):542-8.
- 91 Xie L, He S, Fu L, Ashok K, Huang Z, Wang L, Lin T. The prevalence and risk factors of thrombocytopenia after living-related renal transplantation in Chinese adult recipients. *Transplant Proc.* 2013 Jan-Feb;45(1):197-9.

ANEXO I

Classificação de Banff 2013 Simplificada

Rejeição aguda mediada por células T:

1. Tipo IA: infiltrado intersticial > 25% do parênquima afetado (i2 ou i3) e tubulite focal ou moderada (t2)
2. Tipo IB: infiltrado intersticial > 25% do parênquima afetado (i2 ou i3) e tubulite severa (t3)
3. Tipo IIA: arterite intimal leve ou moderada (v1)
4. Tipo IIB: arterite intimal severa comprometendo > 25% da área luminal (v2)
5. Tipo III: arterite transmural e/ou alteração arterial fibrinoide e necrose das células musculares lisas com inflamação linfocítica (v3)

Rejeição aguda/ativa mediada por anticorpos *(as três características precisam estar presentes para o diagnóstico):*

1. Evidência histológica de lesão tecidual aguda, incluindo um ou mais dos seguintes achados:
 - a. Inflamação microvascular (glomerulite [g>0] e/ou capilarite peritubular [ptc > 0])
 - b. Microangiopatia trombótica sem outra causa
 - c. Lesão tubular aguda sem outra causa
2. Evidência de interação recente de anticorpo com o endotélio vascular, incluindo pelo menos um dos seguintes achados:
 - a. Depósito linear de C4d em capilares peritubulares
 - b. Inflamação microvascular pelo menos moderada (g + ptc ≥ 2)
 - c. Marcadores moleculares
3. Evidência sorológica da presença de anticorpos doador específicos (dirigidos contra antígenos HLA ou outros antígenos).

ANEXO II

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA.

Pesquisador: Maria Cristina Ribeiro de Castro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12137019.3.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.402.092

Apresentação do Projeto:

Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA.

Objetivo da Pesquisa:

analisar a evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA em um projeto de doutorado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de coorte retrospectiva com análise de prontuários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

adequada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

NA

Recomendações:

aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovar

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Continuação do Parecer: 3.402.092

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1327920.pdf	24/05/2019 11:15:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_V2.pdf	13/05/2019 15:29:33	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Resposta_Pendencia.pdf	13/05/2019 15:10:07	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	14/04/2019 13:41:13	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Formulario_CEP_FMUSP.pdf	14/04/2019 13:18:07	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Anuencia_Samaritano.pdf	14/04/2019 13:17:07	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Anuencia_PGNEFRO.pdf	14/04/2019 13:16:34	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	14/04/2019 13:14:26	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Junho de 2019

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

ANEXO III

HOSPITAL SAMARITANO DE
SÃO PAULO LTDA.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA.

Pesquisador: Maria Cristina Ribeiro de Castro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12137019.3.3001.5487

Instituição Proponente: HOSPITAL SAMARITANO DE SAO PAULO LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.468.782

Apresentação do Projeto:

Evolução do transplante renal de pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a evolução do transplante renal em pacientes com diferentes perfis de sensibilização contra o sistema HLA antes do transplante, a saber: painel zero, painel diferente de zero sem anticorpos doador-específicos (ADEs) e painel diferente de zero com ADEs.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco para os participantes da pesquisa é menor por se tratar de estudo retrospectivo em pacientes que já foram beneficiados por transplante renal. Como não haverá divulgação da identidade dos participantes, não se incorrerá, com essa pesquisa, em riscos significativos

Os benefícios são evidentes por se tratar de assunto relevante para o qual não existem respostas ainda e cuja resposta pode beneficiar grande parcela da população

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa necessária e pertinente. Aparentemente, pesquisa já foi aprovada igualmente pelo CEP do Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma consideração

Endereço: Rua Tupi, 535

Bairro: Higienópolis

CEP: 01.233-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3821-5721

Fax: (11)3821-5896

E-mail: cep@samaritano.com.br

HOSPITAL SAMARITANO DE
SÃO PAULO LTDA.



Continuação do Parecer: 3.468.782

Recomendações:

Sugiro aprovar projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Termo_de_Sigilo_pdf.pdf	08/07/2019 09:29:36	RAFAELLY VERIANA RIBOLI	Aceito
Outros	Termo_compromisso.pdf	08/07/2019 09:29:24	RAFAELLY VERIANA RIBOLI	Aceito
Outros	Termo_anuencia_institucional.pdf	08/07/2019 09:29:12	RAFAELLY VERIANA RIBOLI	Aceito
Cronograma	Esclarecimento_cronograma_docx.pdf	08/07/2019 09:28:16	RAFAELLY VERIANA RIBOLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_V2.pdf	13/05/2019 15:29:33	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Resposta_Pendencia.pdf	13/05/2019 15:10:07	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	14/04/2019 13:41:13	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Formulario_CEP_FMUSP.pdf	14/04/2019 13:18:07	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Anuencia_Samaritano.pdf	14/04/2019 13:17:07	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito
Outros	Anuencia_PGNEFRO.pdf	14/04/2019 13:16:34	Maria Cristina Ribeiro de Castro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tupi, 535
Bairro: Higienópolis CEP: 01.233-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3821-5721 Fax: (11)3821-5896 E-mail: cep@samaritano.com.br