



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Prevalência e impacto clínico de anticorpos anti-HLA no pós-transplante renal em hospital de referência em Salvador, Bahia, Brasil

Guilherme Queiroz Silva

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

S583

Silva, Guilherme Queiroz

Prevalência e impacto clínico de anticorpos anti-HLA no pós-transplante renal em hospital de referência em Salvador, Bahia, Brasil / Guilherme Queiroz Silva. (Salvador, Bahia): GQ, Silva, 2015

VIII; 28 fls.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Carolina Lara Neves

Palavras chaves: 1. Transplante de Rim. 2. Anticorpo. 3. Antígeno HLA. 4. Prevalência I. Neves, Carolina Lara. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.61-089.84



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Prevalência e impacto clínico de anticorpos anti-HLA no pós-transplante renal em hospital de referência em Salvador, Bahia, Brasil

Guilherme Queiroz Silva

Professor orientador: **Carolina Lara Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Prevalência e impacto clínico de anticorpos anti-HLA no pós-transplante renal em hospital de referência em Salvador, Bahia, Brasil*, de **Guilherme Queiroz Silva**.

Professor orientador: **Carolina Lara Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Carolina Lara Neves** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Guedes**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da da Universidade Federal da Bahia.
- **Milena Magalhães Aleluia**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2015.

"Não há utilidade em dizer: 'Estamos fazendo o melhor que podemos.' Temos que conseguir o que quer que seja necessário." (Extraído e traduzido do livro "Winston S. Churchill: his complete speeches")

À minha família, **Marcelo,**
Valentina, Marília e Fernanda

EQUIPE

- Guilherme Queiroz Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: guilherme.queiroz@terra.com.br; e
- Carolina Lara Neves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- Hospital Ana Néry

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- À minha Professora orientadora, Doutora **Carolina Lara Neves**, pela orientação acadêmica e presença constante, desde o princípio desse trabalho, sem a qual o mesmo não seria possível.
- Ao Coordenador de MED-B60(Monografia IV), Professor **José Tavares-Neto** pela disponibilidade e orientação no sentido de resolver as situações adversas que vieram a ocorrer.
- Aos colegas também orientandos de Doutora Carolina, **Euder Laudano, Fernanda Feitosa, Grazielle Passos, Jailton Campos e Raphael Barbosa** pelas dúvidas dirimidas e ajuda na coleta de dados no Hospital Ana Néry.
- À Doutoranda **Milena Magalhães Aleluia**, membro da Comissão Revisora dessa Monografia, pela disponibilidade e celeridade no sentido de aperfeiçoá-la.
- À minha tutora em MED-B51(Monografia III), Doutora **Maria Betânia Toralles**, por ter contribuído com sugestões e se mostrar sempre disponível.
- À Senhora **Eliane Caetano**, Coordenadora do SAME do Hospital Ana Néry, pela presteza e eficiência ao disponibilizar as melhores condições na obtenção de prontuários.
- À Doutora **Eliane Pereira Menezes**, Coordenadora do Laboratório de Imunogenética e Transplante de Órgãos do HUPES, pela disponibilidade em conseguir dados sem os quais essa Monografia não seria possível.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADRO E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	10
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	22
VIII. SUMMARY	23
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
X. ANEXOS	
•ANEXO I: Ficha de coleta	27
•ANEXO II: Parecer do Conselho de Ética e Pesquisa(CEP)	28

ÍNDICE DE QUADRO E TABELAS

QUADRO

QUADRO I: Classificação de BANFF 2009 para diagnóstico de biopsia de enxerto renal.	7
--	----------

TABELAS

TABELA I: Divisão de estágios clínicos da DRC.	5
TABELA 1: Dados clínico-epidemiológicos dos pacientes que realizaram transplante renal no Hospital Ana Néry.	12
TABELA 2: Painéis de reatividade a anticorpos(PRA) às classes I e II e presença de anticorpos contra doador DSA.	13
TABELA 3: Distribuição da reatividade a painel de anticorpos(PRA).	13
TABELA 4: Paciente com DSA Pré-Tx x Pacientes com perda do enxerto.	14
TABELA 5: Paciente com DSA Pré-Tx x Pacientes com Hematúria ao final do primeiro ano.	14
TABELA 6: Imunoindução com Simulect x Perda do Enxerto.	16
TABELA 7: Valores de χ^2 e significância estatística(p).	16
TABELA 8: Sensibilidade PRA e média (\pm DP) da creatinina ao longo do tempo.	17

I.RESUMO

PREVALÊNCIA E IMPACTO CLÍNICO DE ANTICORPOS ANTI-HLA NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM SALVADOR, BAHIA, BRASIL. **Introdução:** Anticorpos contra Antígeno Leucocitário Humano (HLA) são produzidos pelo sistema imunológico de um indivíduo ao entrar em contato com tecidos humanos estranhos. O desenvolvimento desses anticorpos pode ser um fator complicador na sobrevida do enxerto renal. **Metodologia:** Foram analisados prontuários de pacientes que realizaram transplante renal no Hospital Ana Néry no período de 2010 a 2013, na forma de uma coorte retrospectiva. **Resultados:** A prevalência encontrada de anticorpos específicos contra doador (DSA) na amostra estudada foi 9,3%, a presença desses anticorpos não foi estatisticamente significativa na correlação com a perda de enxerto a longo prazo. Os pacientes com anticorpos reativos contra painel (PRA) classe I abaixo de 40% constituíram 84% da amostra enquanto os acima de 40% foram 16%, os de classe II abaixo de 40% constituíram 86,7% e acima 13,3%. **Discussão:** A presença de DSA no pré-transplante renal não se mostrou significativo no desfecho do enxerto ou na função renal a longo prazo. A presença de PRA aumentado no pré-transplante foi um fator de risco para o desenvolvimento de DSA. **Conclusões:** Os anticorpos específicos contra doador não são preponderantes no desfecho do transplante renal a longo prazo, porém, a realização de mais estudos com amostras maiores e maior estratificação de níveis de DSA é necessária.

Palavras-chaves: transplante de rim, anticorpo, antígenos HLA, prevalência.

II.OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a prevalência de anticorpos anti-HLA pré-transplante renal e seu impacto clínico.

SECUNDÁRIOS

1. Caracterizar os pacientes que apresentam anticorpos contra doador no período pré-Tx renal
2. Correlacionar a presença de anticorpos contra doador com:
 - a. a função do enxerto renal
 - b. a presença de alterações glomerulares
 - c. os episódios de rejeições celulares e/ou humorais
 - d. a sobrevida do enxerto no 1º ano após o Tx renal

III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A DRC (Doença Renal Crônica) é um conjunto clínico de manifestações decorrentes da perda da função renal. O processo fisiopatológico se desencadeia por um dano aos glomérulos por uma patologia de base, que na maioria das vezes é a Hipertensão Arterial Sistêmica, o Diabetes Mellitus ou as glomerulopatias. Porém, com a diminuição da filtração glomerular resultante da lesão inicial, uma série de complicações se seguem, devido ao acúmulo de metabólitos, chamados toxinas urêmicas.¹

As principais manifestações clínicas da DRC são anorexia, náuseas, vômitos, inflamação, sangramento e ulceração do trato gastrointestinal; congestão pulmonar alterações do estado de consciência, pericardite, miocardiopatia hipertrófica e insuficiência cardíaca congestiva.^{1,2}

Clinicamente, a DRC é dividida em 5 estágios tendo como base a TFG (Taxa de Filtração Glomerular), conforme **Tabela I**:

TABELA I: Divisão de estágios clínicos da DRC.

Estágio	Descrição	TFG(mL/min/1,73m ²)
1	Dano Renal Crônico com TFG normal ou aumentada	>90
2	Pequena Perda da TFG	60-89
3	Perda Moderada da TFG	30-59
4	Perda Grave da TFG	15-29
5	Insuficiência Renal	<15

O último estágio da DRC é a Doença Renal Crônica Terminal (DRCT), onde o paciente apresenta um TFG abaixo de 15 mL/min/1,73 m², momento que deve-se dar início à Terapia Renal Substitutiva (TRS): diálise ou transplante renal.^{1,2}

A diálise pode ser feita por dois processos, a diálise peritoneal e a hemodiálise. Na diálise peritoneal, a membrana peritoneal funciona como uma membrana semipermeável, entre

o sangue e o líquido de diálise, permitindo a remoção das toxinas urêmicas através da difusão e do excesso de água por osmose. Na hemodiálise, o sangue atravessa um circuito extracorpóreo onde as toxinas e o excesso de água são removidos por filtros, chamados capilares.^{1,2,3}

O transplante renal é uma alternativa de TRS quando disponível, devido à melhor qualidade de vida e sobrevida dos pacientes, conforme demonstrado por trabalho realizado na Alemanha, onde pacientes que recebiam enxerto de doadores cadavéricos possuíam uma maior qualidade de vida e uma menor mortalidade do que os pacientes que estavam na fila para transplante. O enxerto pode vir de um doador vivo ou um doador falecido. O doador vivo possui as vantagens de haver normalmente uma compatibilidade maior no sistema HLA e menor tempo de isquemia entre a retirada do órgão e o reimplante, geralmente na ordem de minutos. No doador falecido, a compatibilidade no sistema HLA é parcial ou ausente e há normalmente um tempo maior decorrido entre a retirada do órgão do doador e o reimplante no receptor, geralmente algumas horas. Porém, após o transplante, ambos os tipos estão sujeitos a complicações que são muito semelhantes.^{2,4,5}

Há diversas formas de complicações do transplante tais como as cirúrgicas, as infecciosas, as metabólicas, as cardiovasculares e as rejeições. As rejeições do enxerto são processos imunológicos sendo classificadas em dois tipos, de acordo com as características histopatológicas da rejeição: celulares e humorais. As primeiras normalmente são agudas (ocorrem em até 6 meses após o transplante), e os linfócitos T são os principais mediadores do dano ao enxerto. No segundo tipo, o enxerto é agredido por anticorpos específicos (DSA) contra antígenos HLA (Human Leukocyte Antigen) do doador, produzidos pelo receptor. Esses anticorpos podem estar presentes no receptor antes do transplante, e assim, a rejeição poderá ocorrer nos primeiros dias ou semanas após o transplante. Os DSAs também podem ser produzidos num período mais tardio após o transplante, e assim a rejeição ocorre de forma progressiva e crônica, culminando com uma nova DRC.^{2,6,7,8,9}

As rejeições frequentemente são assintomáticas, mas laboratorialmente apresentam-se como uma disfunção do enxerto e elevação de creatinina e ureia. Para a classificação histopatológica da rejeição é utilizada a classificação da BANFF mostrada no **Quadro I**. Um episódio de rejeição tem implicações na sobrevida do enxerto de acordo com sua gravidade e nível de resolução, conforme demonstrado em diversos trabalhos na literatura, quando se comparava enxertos que não tiveram quadros de rejeição com aqueles que tiveram, os últimos possuíam uma maior incidência de rejeição crônica, perda de enxerto e morte. No caso das

rejeições celulares agudas a resposta terapêutica é boa e a sobrevida do enxerto se preserva nos níveis próximos dos normais; as humorais agudas, cursam com grave disfunção do enxerto e geralmente deixam seqüela no parênquima. As rejeições celulares e humorais crônicas, em que os DSA são produzidos de novo, há uma resistência acentuada as estratégias disponíveis para tratamento e este é o grande limitador atual de sobrevida nos enxertos, levando o paciente a um novo transplante ou de volta à diálise.^{2,10,11}

QUADRO I: Classificação de BANFF 2009 para diagnóstico de biópsia de enxerto renal.

1. Normal

2. Rejeição mediada por anticorpos – caracterizada pela presença de depósito de C4d no enxerto, DAS e alterações histopatológicas características:

a) Aguda : NTA, capilarite, glomerulite, arterites

b) Crônica: duplo contorno da MBG glomerular, espessamento da MB de capilares peritubulares, IFTA, espessamento fibroso da íntima dos vasos.

3. Alterações Borderline - alterações “suspeitas” para rejeição celular aguda, com ausência de arterites e lesões discordantes entre tubulites e infiltrados intersticiais.

4. Rejeição celular

a) Aguda

Grau

IA

Achados Histopatológicos

Infiltrado inflamatório intersticial moderado/severo com tubulite moderada

IB

Infiltração inflamatória intersticial moderado/severo com tubulite severa

IIA

Arterite da íntima leve a moderada

IIB

Arterite da íntima severa

III

Arterite transmural e/ou necrose fibrinóide da parede arterial com infiltrado inflamatório

b) Crônica

Arteriopatia crônica do enxerto – fibrose da íntima arterial com infiltrado inflamatório

5. Fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA), sem etiologia definida

Grau

I (leve)

Achados Histopatológicos

<25% da área cortical

II (moderado)

26-50% da área cortical

III (severo)

>50% da área cortical

6. Outras- alterações não relacionadas a rejeição

Os antígenos aos quais os DSA estão dirigidos são os HLA, antígenos que tem seus loci genéticos localizados no braço curto do cromossomo 6 humano. Denomina-se Complexo principal de Histocompatibilidade a essa área contendo tal carga genética. Pode-se distinguir entre os HLA três tipos, dotados de grande polimorfismo gênico: Os HLA de classe I se encontram mais telomericamente no braço do cromossomo, estão presentes quase que ubiquamente no corpo humano, em todas as células nucleadas, e são basicamente responsáveis pela sinalização ao sistema imunológico sobre o estado interno da maquinaria proteica da célula, entre eles destacam-se os antígenos HLA A,B,C. Os HLA de classe II estão mais centromericamente no cromossomo 6 e distribuem-se mais restritamente no corpo humano, estando presentes nas células apresentadoras de antígeno do sistema de defesa, são notáveis os HLA DR, DQ e DP. Os HLA classe III ainda não puderam ser definidos a ponto de ganhar relevância clínica.^{5,12,13,14}

Devido ao seu grande polimorfismo em todos seus loci, o HLA apresenta-se como um modo de “identidade celular” sendo pouco prováveis indivíduos de genótipos diferentes terem concomitância de alelos em todos os HLA. Dessa forma, ao perceber uma célula apresentando um HLA diferente ao de seu próprio genótipo, o sistema imunológico de tal organismo reage contra aquela célula, com todo o algoritmo de uma resposta imunológica, incluindo produção de anticorpos contra o(s) antígeno(s) estranho(s).^{2,6,12,13}

No contexto do transplante renal, os anticorpos formados ao organismo identificar as células alheias ao HLA do próprio genótipo no rim doado são os DSA, os quais podem então levar a uma rejeição do enxerto.¹⁵

Alguns fatores contribuem para um maior risco de desenvolvimento de rejeição imunológica do enxerto, situações nas quais o organismo se expõe a HLA estranhos, levando a uma formação previa de anticorpos contra aqueles tipos de HLA. Essa produção em si não dá como certa a rejeição, já que devido ao grande polimorfismo do HLA os anticorpos produzidos podem não coincidir com os alelos de HLA que o doador do enxerto possui em seu genótipo. Todavia, quanto maior o número de exposições a HLAs estranhos, como em transfusões de sangue e gestações, maior a chance de produção de um DSA, ou seja, um anticorpo que acople ao HLA do doador.^{2,12}

Antes do transplante, os candidatos a receptores de um rim submetem-se a um teste que mede e identifica os anticorpos contra HLA que esse paciente possui: o PRA. O soro do paciente é colocado numa placa com os mais variados alelos das classes I e II do HLA, após o qual um

novo soro contendo anticorpos contra a porção Fc dos anticorpos dos indivíduos e marcados com substâncias imunofluorescentes é colocado na placa, sendo possível assim identificar os anticorpos à luz do microscópio de imunofluorescência.^{2,12}

O PRA tem grande importância na indução de imunossupressão e no seguimento clínico do paciente transplantado, já que guiado pela dosagem do PRA, o médico decide por um imunossupressor mais potente ou em maior dose. Além do mais, a alta do PRA é um bom indicativo de risco de rejeição crônica por DSAs produzidos de novo num paciente previamente com dosagem de PRA baixa. O PRA acima de 30% também foi fator de risco para morte em dois estudos americanos.^{16,17}

Estudos realizados em diversos centros demonstraram que pacientes que possuíam anticorpos anti-HLA no pré-transplante possuem chance maior de desenvolver rejeições humorais do enxerto renal. Por isso, as rejeições humorais contribuem com a redução do tempo de vida dos enxertos apesar de todas as estratégias terapêuticas no sentido contrário.^{6,7,13,14,18,19,20}

A maioria dos estudos realizados tem como foco a correlação do desenvolvimento *de novo* de DSA ou anticorpos anti-HLA versus a sobrevida e função do enxerto a longo prazo. Esses estudos demonstram que o aparecimento desses anticorpos pode prever um pior desfecho do transplante a longo prazo. Porém, a literatura não possui tal riqueza quando se trata da situação de DSA formados no pré-transplante, com os estudos disponíveis possuindo amostras reduzidas. Mesmo assim, esses estudos conseguiram demonstrar a relação estatística entre a presença pré-transplante de DSA e uma maior incidência de perda do enxerto e rejeições dos diversos tipos.^{6,7,19,20,21}

Dessa forma, fica notória a necessidade de mais estudos no sentido de determinar a validade dessa relação clínica entre DSA pré-formado e função do enxerto a longo prazo. Nesse sentido, a importância do nosso estudo está em contribuir com essa determinação estatística.

IV.METODOLOGIA

O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Ana Néry, com parecer nº 727.496 (**Anexo II**). Foi realizada uma coorte retrospectiva, de caráter descritivo e observacional. Os dados foram coletados de prontuários de pacientes transplantados renais, que estiveram em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Nefrologia do Hospital Ana Néry e foram transplantados no período de 2010 até 2013. Foram analisados os prontuários de pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Foram excluídos da análise os pacientes que faleceram ou que perderam o enxerto renal com menos de 1 mês após o Tx renal.

As variáveis analisadas foram divididas em categorias para melhor organização dos dados. Variáveis de interesse quanto ao perfil epidemiológico: gênero e idade. Variáveis clínicas: causa da DRC, tempo de diálise, tipo de dialise realizada, possíveis fatores de risco para sensibilização imunológica do paciente (hemotransfusões e gravidezes), além do tipo de doador do paciente (Falecido ou vivo). Variáveis do perfil imunológico: PAINEL de reatividade de anticorpos classes I e II com divisão da sensibilização em 0%, sensibilização baixa (1 a 40%) e alta (acima de 40%), tipagem HLA (loci A,B e DR) do doador e do receptor, com análise das especificidades de anticorpos produzidos no PRA, a partir dessas informações, pacientes receptores que tinham anticorpos específicos em qualquer dos PRA para qualquer locus HLA de seu doador, foram considerados como portadores de anticorpos específicos contra doador (DSA).

Foi coletada ainda a imunoindução utilizada pelos pacientes e suas evoluções clínicas foram coletadas nos períodos de 1 mês, 6 meses, 1 ano, 1,5 ano e 2 anos. As variáveis analisadas nesses períodos foram: Dosagem de creatinina, presença de proteinúria (> 100mg/dl) e hematúria (Maior que 10 hemácias por campo ou sumário positivo para hematúria no laudo) no sumário, anti-hipertensivos utilizados (Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina) e imunossupressão utilizada (prednisona, micofenolato, tacrolimus ou azatioprina). Pacientes que recebiam diagnóstico de rejeição e perda de enxerto de acordo com os prontuários de acompanhamento clínicos eram encaixados nessa categoria. A sobrevida dos enxertos ao final do 1º ano foi determinada considerando as perdas de enxerto e os óbitos em que havia perda de enxerto concomitante.

Para análise dos principais objetivos da pesquisa, os pacientes foram divididos em um grupo com DSA positivo e um grupo com DSA negativo. A partir desse ponto foram cruzadas as informações acerca de suas variáveis clínicas ao longo do ano subsequente para verificar impacto desse fator no desfecho desses pacientes.

Esses dados foram coletados em uma planilha do programa Excel para Windows de acordo com a divisão preconizada e transpostos para os programas estatísticos PRISMA 5.0 e SPSS 19 e 20, nos quais estes foram analisados estatisticamente. Os dados foram analisados de acordo com o seu tipo com uso de frequências, médias \pm desvio padrão, além de elaboração de tabelas 2 x 2 para cálculo de χ^2 para estatística analítica. Foi também determinado o risco relativo das variáveis concernentes aos objetivos secundários. Os resultados foram apresentados por extenso, com destaque de resultados com o uso do recurso de tabelas. Para análise dos resultados será aceito um erro amostral de 5% para considerá-los estatisticamente significantes.

V.RESULTADOS

Obtivemos dados de 102 pacientes, dos quais, 27 (26,5%) não apresentavam informações referentes à variável proposta a estudo, e por isso foram retirados da análise. Dos 75 pacientes restantes que perfazem o novo total, 33 eram mulheres (44%) e 42 eram homens (56%). A idade dos pacientes variou de um mínimo de 18 anos até o máximo de 67 anos, com uma média de 37,68 anos e um desvio padrão de 12,7. Concernente ao tipo de dialise que realizaram antes do transplante, 21 pacientes não apresentavam dados; dos 58 restantes, 44 realizaram apenas hemodiálise, 4 apenas dialise peritoneal, enquanto 6 realizaram ambos tipos de dialise, sendo o tempo médio de dialise 56,37 meses, com um desvio padrão de 43,2. Sobre a causa da DRC, 63 prontuários apresentavam essa informação, sendo as principais causas a Hipertensão Arterial Sistêmica (n=20) e a Glomerulonefrite Crônica com 18 pacientes, a nefropatia diabética teve um paciente enquanto que outras causas constituíram 24 ocorrências, com destaque para os casos indeterminados. Dos 75 pacientes, 68 (90,7%) receberam o órgão de um doador falecido, enquanto 7 (9,3%) o receberam de um doador vivo. Esses dados estão apresentados na **Tabela 1**.

TABELA 1:Dados clínico-epidemiológicos dos pacientes que realizaram transplante renal no Hospital Ana Néry.

	n=75	%
Gênero		
Masculino	42	56
Feminino	33	44
Tipo de diálise		
Hemodiálise	44	58,7
Diálise peritoneal	4	5,3
Ambas	6	8
Causa da DRC		
Hipertensão arterial sistêmica	20	26,7
Glomerulonefrite crônica	18	24
Diabetes mellitus	1	1,3
Outras	24	32
História Hemotransusão	44	58,7
História Gestações	20	26,7

Na análise de anticorpos anti-HLA não específicos pré-formados, todos painéis da classe I foram encontrados, desses, 37 (49,3%) pacientes apresentavam de 0% de sensibilização, 25 (33,3%) estavam entre 1% e 40% de sensibilização e 13 (17,3%) com mais de 40% de sensibilização. No PRA classe II, também com 100% dos dados disponíveis a distribuição se deu da seguinte forma: 46 (61,3%) com 0%, 16 (21,3%) de 1 a 40% e 13 (17,3%) maior que 40% de sensibilização para antígenos HLA classe II (**Tabela 2**). Por fim, os pacientes com anticorpos contra doador (DSA) no pré-transplante somam 7 (9,3%) enquanto os demais 68 (90,7%) não apresentam. Três dos pacientes que tiveram DSA pré-transplante foram anticorpos contra HLA classe I, enquanto os quatro restantes possuíam anticorpos contra HLA classe II.

TABELA 2: Painéis de reatividade a anticorpos(PRA) às classes I e II.

	n	%
PRA I		
0%	37	49,3
1 a 40% (Baixo)	25	33,3
>40% (Alto)	13	17,3
PRA II		
0%	46	61,3
1 a 40% (Baixo)	16	21,3
>40% (Alto)	13	17,3

Dentre os pacientes com DSA presentes (7 pacientes), havia 4 homens e 3 mulheres, com média de idade de 36 anos. Deles, 5 utilizaram hemodiálise, 1 ambas modalidades e 1 não apresenta esse dado. Na causa da DRC, Houve 2 pacientes com glomerulonefrite crônica, 1 com HAS e 3 com outras causas.

TABELA 3: Distribuição da reatividade a painel de anticorpos(PRA).

	Com DSA	Sem DSA
PRA I		
1-40%	4	21
>40%	3	10
PRA II		
1-40%	2	14
>40%	3	10

Cruzando os dados obtidos para verificação de associações, encontrou-se a ausência de relação entre a presença de DSA e a perda do enxerto ao final do primeiro ano ($p=0,578$). Também não se verificou relação entre a dosagem de creatinina ao final do primeiro ano e a presença de DSA pré-transplante ($p=0,561$).

TABELA 4: Paciente com DSA Pré-Tx x Pacientes com perda do enxerto.

		Perda do enxerto		
		Sim	Não	Total
DSA Pré-Tx	Sim	1	6	7
	Não	16	52	68
	Total	17	58	75

Houve significância estatística na associação entre pacientes com DSA e a presença de hematuria no sumário de urina ao final do primeiro ano ($p=0,006$), inclusive com uma razão de probabilidades de 7,2 ($p=0,007$). Além do mais, o risco relativo estimado foi de 13,46, com um intervalo de confiança entre 1,43 e 126,37 para 95% de certeza. Por outro lado, não se verificou significância estatística entre DSA pré-transplante e proteinúria no sumário de urina ao final do primeiro ano de transplante ($p=0,702$).

TABELA 5: Paciente com DSA Pré-Tx x Pacientes com Hematuria ao final do primeiro ano.

		Hematuria		
		Sim	Não	Total
DSA Pré-Tx	Sim	5	1	6
	Não	13	35	48
	Total	18	36	54

Analisando os PRA, foi encontrada ausência de associação entre ter um PRA classe I (PRA I) diferente de 0% e acima de 40% com a perda de enxerto ($p=0,70$), bem como com a alteração de função renal ($p=0,44$). A associação do PRA I com presença de hematuria ao final do primeiro ano não foi estatisticamente significativa ($p=0,23$), tal qual com proteinúria ao final

do primeiro ano ($p=0,80$). Encontrou-se uma relação estatisticamente significativa entre PRA I e a presença de DSA no pré-transplante ($p=0,01$) com um risco relativo de pacientes com PRA I alto desenvolverem DSA de 4,9 e intervalo de confiança para 95% de certeza entre 0,94 e 25,68.

No PRA de classe II (PRA II), não foi encontrada relação estatisticamente significativa com a perda do enxerto ($p=0,58$), da mesma maneira, não houve relação com hematúria e proteinúria ($p=0,20$ e $p=0,92$). Finalmente, encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre PRA II mais alto e a presença de DSA no pré-transplante renal ($p=0,03$). O risco relativo para essa relação foi de 6,5, com um intervalo de confiança de 95% de certeza entre 1,2 e 35,4.

O tipo de diálise realizado pelos pacientes não demonstrou uma associação estatisticamente significativa em relação a produção de anticorpos classe I ($p=0,40$) e II ($p=0,344$). Da mesma forma, essa variável não foi correlacionada de modo estatisticamente significativo com a perda do enxerto ($p=0,93$).

A causa da DRC também não se mostrou associada ao desenvolvimento de PRA classe I ($p=0,58$) e II ($p=0,35$) altos. Também não foi encontrada significância na correlação dessa variável com a perda do enxerto ($p=0,23$).

A hemotransfusão mostrou associação em diferentes níveis para a presença de PRA classe I e II; para o primeiro, se mostrou sem significância estatística ($p=0,192$), enquanto para o segundo foi significativa ($p=0,05$). Para a perda de enxerto, a correlação também não foi significativa ($p=0,30$), tal qual como para o desenvolvimento de DSA ($p=0,11$), todavia, a razão de probabilidades atingiu 3,95, com significância estatística ($p=0,047$).

Em relação ao tipo de doador, houve significância estatística quando comparados os pacientes com PRA I e II altos e baixos. Pacientes com doador falecido tiveram PRA da classe I significativamente mais altos que os receptores de enxerto de doadores vivos ($p=0,02$), já o PRA de classe II teve uma associação parecida, porém que não atingiu a significância ($p=0,09$). Os receptores de enxerto de doadores falecidos tiveram uma perda de enxerto mais frequente,

porém sem significância estatística ($p=0,13$), vale ressaltar que a razão de probabilidades dessa relação atingiu significância, com um valor de 3,8 ($p=0,05$).

O gênero não atingiu o nível de significância estatística na associação com PRA I mais elevados ($p=0,13$), porém teve resultado inverso na associação com PRA II mais altos ($p=0,04$). Para a correlação com a perda de enxerto, o gênero não atingiu significância ($p=0,40$).

TABELA 6:Imunoindução com Simulect x Perda do Enxerto.

		Perda do Enxerto		
		Sim	Não	Total
Simulect	Sim	5	27	32
	Não	12	27	39
	Total	17	54	71

Analisadas as modalidades de imunossupressão inicial verificou-se uma predominância do uso de Simulect e timoglobulina, perfazendo um total de 71 pacientes. Quando esses dados foram cruzados à perda de enxerto, verificou-se uma tendência à significância no grupo induzido com Simulect ($p=0,13$), enquanto o grupo com timoglobulina não tendeu a essa significância ($p=0,37$). Em adição, não se encontrou diferenças estatisticamente significante na comparação dos grupos que usaram timoglobulina com o que usou Simulect no que tange a presença de DSA ($p=0,82$ e $p=0,085$), porém se percebeu mais uma vez a tendência a significância no grupo de pacientes que usou Simulect.

TABELA 7:Valores de χ^2 e significância estatística(p).

	χ^2	P
Presença de DSA x Perda do Enxerto	0,30	0,58
Presença de DSA x Presença de Hematúria	7,59	0,006
PRA I x Presença de DSA	8	0,01
PRA II x Presença de DSA	4,3	0,03
Imunoindução com Simulect x Perda do Enxerto	2,97	0,08
Imunoindução com Simulect x Presença de DSA	2,21	0,13

Analisando-se a presença de DSA no pré transplante em comparação com a dosagem de creatinina em diversos momentos no pós transplante, não foi encontrada diferença significativa entre o grupo com DSA e o que não possuía.

TABELA 8:Sensibilidade PRA e média (\pm D.P.) da creatinina ao longo do tempo

	μ Creat(\pm D.P.)	1m	6m	12m	24m
PRA Classe I					
0%		2,37(1,5)	1,86(1,1)	1,51(0,5)	1,90(1,3)
1 a 40%		1,80(1,1)	1,76(0,9)	1,64(0,8)	1,14(0,3)
>40%		2,23(2,2)	2,70(4,2)	1,31(0,5)	1,21(0,5)
PRA Classe II					
0%		2,05(1,1)	1,89(1,1)	1,46(0,5)	1,67(1,3)
1 a 40%		2,81(2,5)	2,45(3,6)	1,68(0,9)	1,19(0,4)
>40%		1,67(0,4)	1,60(0,6)	1,62(0,9)	1,46(0,6)

Após um ano transcorrido de enxertia, entre os 75 pacientes analisados, houve uma perda total de 17 enxertos (22,7%) enquanto os demais retiveram seus rins transplantados ao final do primeiro ano, resultando numa sobrevida de enxerto ao final desse período de 77,3%.

VI.DISSCUSSÃO

Interpretando os resultados proporcionados pelo estudo, é possível perceber que a presença de DSA no pré-transplante não foi preponderante na sobrevida dos enxertos dos pacientes a longo prazo, e clinicamente, também não teve maiores implicações, já que não foram encontradas associações com dosagem de creatinina ou proteinúria. Apesar de ter sido encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a presença de DSA e a presença de hematuria no sumário de urina no primeiro ano pós-transplante, a utilidade clínica desse dado é questionável, visto a falta de especificidade, e no contexto do transplante, limitada sensibilidade.

Neste estudo foram encontradas associações interessantes, como a de que a presença de um PRA classe I com maior sensibilização se constitui em um fator de risco para desenvolvimento de DSA no pré-transplante renal. Essa relação era esperada pois logicamente quanto mais sensibilizado um paciente se torna, produzindo anticorpos inespecíficos contra antígenos HLA, maior chance ele tem de vir a desenvolver um anticorpo que seja específico contra seu doador. Da mesma forma, os pacientes sensibilizados para antígenos HLA classe II possuíram relação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de DSA. Porém, a importância clínica dessa associação perde em importância por conta da anteriormente citada ausência de significância estatística da hipótese de ter DSA no pré-transplante levar a uma perda de enxerto ou de função renal a longo prazo.

A distribuição de frequências dos níveis de PRA foram coincidentes com os dados da literatura. Um estudo observacional realizado no Paraná encontrou frequências semelhantes as encontradas por nosso estudo.²²

Outras relações logicamente dedutíveis e interessantes foram encontradas, principalmente correlacionando os fatores de risco para aloimunização e o desenvolvimento de PRA classe I e II; fato que se verificou com as associações estatisticamente significantes entre a história prévia de hemotransfusões e o doador ser falecido. O primeiro pode ser explicado por uma óbvia reação do sistema imune ao tecido estranho constituído pelo sangue doado; o segundo devido a uma menor possibilidade de realizar pareamento de tipagem do HLA quando

comparado com os doadores vivos, em que normalmente o doador se encontra na mesma família e possui carga genética HLA parecida, ao menos em alguns loci. Curiosamente, uma das relações só atingiu significância para anticorpos dirigidos a antígenos HLA classe II (hemotransfusões), enquanto a outra só foi significativa para o PRA classe I (Tipo de doador). Por conseguinte, foi obtida uma relação estatisticamente significativa entre gênero e aloimunização, já que os indivíduos do gênero feminino estão mais propensas a produção de anticorpos devido a gravidez.

Apesar dos resultados demonstrados no nosso estudo, a literatura tem demonstrado que o DSA no pré-transplante renal é patogênico, aumentando a chance e o nível de ocorrência de rejeições crônicas do enxerto. As diversas alterações histopatológicas encontradas nos enxertos de pacientes com DSA presente a longo termo em estudos vários demonstram os meios pelos quais os anticorpos causam essa rejeição.^{15,23}

Um estudo realizado na Suíça corroborou com os resultados encontrados no nosso estudo como um todo, com uma população deveras parecida, tanto epidemiologicamente (gênero e idade), clinicamente (PRA I e II, imunossupressão) e antecedentes de sensibilização (hemotransfusões e gravidezes). A prevalência de anticorpos específicos contra doador também foi muito similar. Não foi encontrada significância entre ter DSA pré-transplante e um maior desenvolvimento de rejeições ou menor sobrevida do enxerto a longo prazo. Da mesma forma que em nosso estudo, a relação entre PRA I e II e DSA foi encontrada. Igualmente ocorreu com os fatores de sensibilização previa, sendo eles coincidentes nos dois estudos, com relações não significativas com o desenvolvimento de DSA ou com a perda de enxerto.²⁴

Em contraste, os resultados encontrados em nosso estudo não foram similares aos encontrados em estudo realizado em Paris, com o mesmo demonstrando uma associação estatisticamente significativa entre a presença de DSA no pré-transplante, a rejeição e a perda de enxerto. Essa incongruência pode ter tomado parte por conta da metodologia aplicada no referido estudo, na qual houve divisão dos pacientes DSA positivo em grupos de acordo com sua titulação de anticorpos, fato que não ocorreu no presente estudo.²¹

Também um estudo realizado na Austrália divergiu de nossos resultados, encontrando significância entre a presença de DSA no pré-transplante e a perda de enxerto. Vale ressaltar que a amostra desse estudo foi bastante maior, abrangendo cerca de três vezes mais pacientes que nosso número amostral.²⁰

Um estudo espanhol realizado em Valencia encontrou resultados que discordam dos achados nesse referido trabalho, mostrando que a presença de DSA estava significativamente correlacionado com uma maior perda de enxerto a longo prazo, apesar do período aferido por esse estudo ter sido de 5 anos, em comparação com nosso estudo, na qual esse período foi de 1 ano. Os dados epidemiológicos das amostras eram semelhantes. A prevalência de DSA encontrada por esses pesquisadores foi de 16,7% em comparação aos 9,3% de nosso estudo.²⁵

A imunossupressão realizada por cada paciente também pode ter sido crucial na determinação dos resultados referentes ao desfecho dos pacientes encontrado no nosso estudo. Devido a uma diferença estatisticamente significativa encontrada entre o uso de Simulect e timoglobulina, isso pode ter sido importante, já que o ultimo imunossupressor tem um efeito mais potente, e por isso é utilizado em pacientes com detecção de sensibilização no PRA prévia. Esse fato é corroborado por termos encontrado uma associação muito mais significativa com a perda de enxerto em pacientes usando Simulect em comparação com aqueles que utilizaram timoglobulina.

Diversos estudos da literatura são concordantes em demonstrar que um painel alto ou diferente de 0% no pré-transplante predispõe a uma presença de anticorpos específicos contra doador.^{21,24,25,26} Porém um estudo diverge nesse pensamento, não encontrando associação estatisticamente significativa entre a presença de PRA alto e o desenvolvimento de DSA.²⁷

Algumas limitações ao presente estudo devem ser apresentadas: por se tratar de uma amostra de conveniência, não randomizada, já que foram colhidos os pacientes que eram acompanhados no ambulatório do Hospital Ana Néry, dessa forma o poder estatístico não detem de pilares robustos. Além do mais, o estudo foi realizado em apenas um centro e foram excluídos da pesquisa os pacientes menores de idade, sendo esse um fator limitante. O tamanho da amostra também deve ser levado em conta na interpretação dos resultados, já que a maioria

dos estudos da literatura se apresenta com um número de pacientes três vezes maior. Apesar de busca em diversas bases de armazenamento dos dados dos pacientes, algumas informações não puderam ser encontradas, e esse fato também deve ser levado em conta quando da análise e comparação dos resultados obtidos com a literatura.

Nosso trabalho se faz importante no sentido de demonstrar a necessidade de realização de mais pesquisas na área, já que a maioria dos trabalhos da literatura foram realizados com amostras relativamente pequenas. Porém, é preciso ter cautela ao usar nosso estudo para afirmar que a presença de DSA no período pré-transplante não influi no desfecho do transplante a longo prazo. Por conta disso, pode-se considerar que os resultados da literatura ainda são muito conflitantes e escassos no sentido de afirmar ou refutar categoricamente a associação entre a perda do enxerto, a função renal e a presença de anticorpos no pré-transplante renal.

Finalmente, fica marcante a necessidade de prosseguir com a realização de mais estudos, com talvez uma amostra maior, o que possibilitaria uma maior estratificação de pacientes de acordo com o seu nível de DSA, e assim uma melhor determinação do risco associado a esse fator. Revisões sistemáticas da literatura atual também seriam de grande auxílio no sentido de aglutinar o conhecimento presente, que se encontra disperso em meio aos diversos artigos publicados.

VII.CONCLUSÕES

1. A prevalência de anticorpos anti-HLA no pré transplante renal foi de 50,7%;
2. A presença de anticorpos anti-HLA não tem impacto clínico na função renal ou perda do enxerto;
3. O gênero feminino tem mais chance de desenvolver anticorpos anti-HLA;
4. Pacientes que receberam enxerto de doador cadáver tem mais chance de desenvolver anticorpos anti-HLA;
5. Hemotransfusão é um fator de risco para desenvolver anticorpos anti-HLA;
6. Nos pacientes com DSA, predominam anticorpos da classe II;
7. A presença de DSA no pré-transplante não tem impacto na função do enxerto em 1 ano;
8. Pacientes com DSA no pré-transplante desenvolvem mais hematúria ao final do primeiro ano de transplante;
9. Pacientes com DSA no pré-transplante não tiveram mais episódios de rejeição; e
10. A sobrevida média dos enxertos ao final do primeiro ano foi 77,3%.

VIII.SUMMARY

Introduction: Antibodies against Human Leukocyte Antigen (HLA) are produced by one's immunologic system when it is exposed to unknown or outside human cells and tissues. Developing this kind of antibodies may be a factor that prevents long renal graft function and predispose to graft loss. **Methodology:** Records of patients receiving renal transplant in Ana Néry Hospital between 2010 and 2013 were analysed, structured in a retrospective cohort. **Results:** Prevalence of donor specific antibodies (DSA) was 9,3%, and presence of these antibodies was not statistically significant correlated to loss of renal graft in 1 year after transplant. Patients with panel reactive antibody (PRA) class I below 40% were 84% of total while those above 40% were 16%. Moreover, patients with PRA class II below 40% were 86,7% while those above 40% were 13,3%. **Discussion:** Presence of DSA before renal transplantation did not correlate with renal graft functionality loss in the end of the first year. A high level of PRA was found to be a risk factor to developing DSA in renal transplantation. **Conclusions:** DSA are not determinant in renal graft function and loss after 1 year of transplant, however, more studies with a bigger sample and more stratified levels of DSA are necessary.

Keywords: kidney transplantation, antibodies, HLA antigens, prevalence.

IX.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Ausiello DA. Cecil Tratado de Medicina Interna. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
2. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
3. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):875–85.
4. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Woude FJVD. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2135–41.
5. Takemoto S, Port FK, Claas FHJ, Duquesnoy RJ. HLA matching for kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2004;65(12):1489–505.
6. Alberu J, Vargas-Rojas MI, Morales-Buenrostro LE, Crispin JC, Rodríguez-Romo R, Uribe-Uribe NO, et al. De Novo Donor-Specific HLA Antibody Development and Peripheral CD4 + CD25 high Cells in Kidney Transplant Recipients: A Place for Interaction? *J Transplant.* 2012;80(12):1–8.
7. Higgins R, Bevan D, Carey B, Lea C, Fallon M, Bühler R, et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *The Lancet.* 1996;348(9036):1208–11.
8. Sellarés J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, Sis B, Skene A, et al. Molecular Diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Human Kidney Transplants. *Am J Transplant.* 2013;13(4):971–83.
9. Sun Q, Yang Y. Late and Chronic Antibody-Mediated Rejection: Main Barrier to Long Term Graft Survival. *Clin Dev Immunol.* 2013;9(11):1–7.

10. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55(2):713–23.
11. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients—A Systematic Review: *Transplant J.* 2012;94(8):775–83.
12. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular.* 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
13. Rees L, Kim JJ. HLA sensitisation: can it be prevented? *Pediatr Nephrol.* 2014;30(4):577–87.
14. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, et al. Class II HLA Epitope Matching—A Strategy to Minimize De Novo Donor-Specific Antibody Development and Improve Outcomes. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3114–22.
15. Wu P, Jin J, Everly MJ, Lin C, Terasaki PI, Chen J. Impact of alloantibody strength in crossmatch negative DSA positive kidney transplantation. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1389–93.
16. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000;57(1):307–13.
17. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311–8.
18. Murphey CL, Forsthuber TG. Trends in HLA antibody screening and identification and their role in transplantation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4(3):391–9.
19. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: a Prospective Trial. *Am J Transplant.* 2004;4(3):438–43.

20. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol.* 2013;28(4):148–53.
21. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical Relevance of Preformed HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(2):324–31.
22. Saito PK, Yamakawa RH, Aparecida EP, Silva-Júnior WV, Borelli SD. Evaluation of the Humoral Immune Response to Human Leukocyte Antigens in Brazilian Renal Transplant Candidates. *PLoS ONE.* 2014;9(6):115–23.
23. Taheri D, Talebi A, Taghaodi M. Pathological diagnosis of antibody-mediated rejection in renal allograft without c4d staining, how much reliable? *Adv Biomed Res.* 2012;1(6):113–21.
24. Aubert V, Venetz JP, Pantaleo G, Pascual M. Low levels of human leukocyte antigen donor-specific antibodies detected by solid phase assay before transplantation are frequently clinically irrelevant. *Hum Immunol.* 2009;70(8):580–3.
25. Berga JK, Calabuig AS, Martinez EG, Alcaraz NP, Catalan SB, Bernabeu AA, et al. Pretransplant Donor-Specific HLA Antibodies Detected by Single Antigen Bead Flow Cytometry: Risk Factors and Outcomes After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2529–31.
26. Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, Weng FL. Renal Transplantation in Patients With Pre-Transplant Donor-Specific Antibodies and Negative Flow Cytometry Crossmatches. *Am J Transplant.* 2007;7(10):2371–7.
27. Perez-Flores I, Santiago JL, Calvo-Romero N, Barrientos-Guzmán A, Sanchez AI. Different Impact of Pretransplant Anti-HLA Antibodies Detected by Luminex in Highly Sensitized Renal Transplanted Patients. *BioMed Res Int.* 2013;2013(6):74–80.

X.ANEXOS**ANEXO I - Ficha de coleta**

Identificação:	
Número do Prontuário:	
Gênero	
Idade	
Tempo de diálise	
Tipo de diálise	
Causa da DRC	
Hemotransfusão prévia	
Gestação prévia	
Tipo do doador	
HLA-A doador	
HLA-B doador	
HLA-DR doador	
HLA-A receptor	
HLA-B receptor	
HLA-DR receptor	
PRA Classe I	
PRA Classe II	
Especificidades do PRA/ DSA	
Imunoindução	
Dosagem creatinina 1 ano pós-tx	
Hematuria 1 ano pós-tx	
Proteinúria 1 ano pós-tx	
BRA 1 ano pós-tx	
IECA 1 ano pós-tx	
Imunossupressão 1 ano pós-tx	
Perda de enxerto	
Óbito	

ANEXO II - Parecer do Conselho de Ética e Pesquisa (CEP)

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e impacto clínico de anticorpos anti-HLA no pós-transplante renal

Pesquisador: Carolina Lara Neves

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30747514.7.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 727.496

Data da Relatoria: 31/07/2014

Apresentação do Projeto:

Os transplantes tem como principal fator limitante de sua sobrevida a rejeição crônica mediada por anticorpos. Essas rejeições, que acontecem por formação de anticorpos contra antígenos HLA do doador, ocorrem apesar da terapia imunossupressora empregada nos transplantes. Assim, o presente estudo tem como objetivo identificar se a presença de anticorpos contra o doador, no período pré-transplante poderá se correlacionar com alterações da função do enxerto e na sua sobrevida. Os autores analisarão os prontuários dos pacientes transplantados acompanhados no ambulatório do Hospital Ana Nery (Salvador-BA).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de anticorpos anti-HLA pré-transplante renal e seu impacto clínico no enxerto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos para os sujeitos de pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto esta adequado do ponto de vista ético, porem merece uma revisão quanto a sua metodologia e revisão do cronograma.

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº
Bairro: Caixa D'Água CEP: 40.323-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3342-2505 Fax: (71)3117-1972 E-mail: armenio@terra.com.br