

Gráfico 31: Freqüência de Anticorpos Anti-HLA Cw, na população de pacientes com triagem positiva para a classe I candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2010.

No ano de 2008 os anticorpos dirigidos contra HLA-Cw mais freqüentes foram àqueles dirigidos contra Cw14(34,1%), Cw4 (31,8%) e Cw15 (25,5%); e os menos freqüentes foram os anti-HLA Cw18 (13,9%) e Cw9 (14,6%). Já os anti-HLA Cw mais freqüentes no ano de 2009, foram anti-Cw15(29,5%), Cw1 (25,7%) e Cw4 (25,7%), sendo que os anticorpos menos freqüentes neste ano foram anti-HLA Cw5(11,5%) e anti-Cw2 (17,1%). Em 2010 os anticorpos anti-HLA Cw mais freqüentes foram anti-Cw4(35,8%), Cw17(34,1%) e Cw15(30,6%); e os menos freqüentes foram Cw9(13,7%), Cw5(15,5%) e Cw18(16,5%).

Frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2008								
Anti-B	Número	Frequência %	Anti-A	Número	Frequência %	Anti-Cw	Número	Frequência %
B7	152	26,7	A1	166	30,8	Cw1	58	19,2
B8	116	20,4	A2	192	35,7	Cw2	60	19,8
B13	144	25,3	A3	96	17,8	Cw4	96	31,8
B18	113	19,8	A11	123	22,8	Cw5	55	18,1
B27	182	31,9	A23	234	43,5	Cw6	70	23,2
B35	126	22,1	A24	241	44,8	Cw7	58	19,2
B37	102	17,9	A25	222	41,3	Cw8	47	15,6
B38	96	16,9	A26	122	22,7	Cw9	44	14,6
B39	176	30,9	A29	129	24	Cw10	52	17,2
B41	115	20,2	A30	102	18,9	Cw12	66	21,8
B42	148	26,1	A31	103	19,1	Cw14	103	34,1
B44	188	33,1	A32	156	28,9	Cw15	77	25,5
B45	156	27,4	A33	138	25,6	Cw16	72	23,8
B46	46	8,1	A34	138	25,6	Cw17	72	23,8
B47	117	20,6	A36	126	23,4	Cw18	42	13,9
B48	132	23,2	A43	0	0	TOTAL	302	100
B49	192	33,7	A66	120	22,3			
B50	119	20,9	A68	228	42,4			
B51	192	33,7	A69	148	27,5			
B52	184	32,3	A74	58	10,7			
B53	140	24,6	A80	85	15,8			
B54	88	15,5	TOTAL	538	100			
B55	120	21,1						
B56	113	19,8						
B57	184	32,3						
B58	216	37,9						
B59	86	15,1						
B60	186	32,7						
B61	176	30,9						
B62	116	20,4						
B63	175	30,7						
B64	128	22,5						
B65	152	26,7						
B67	140	24,6						
B71	96	16,9						
B72	100	17,6						
B73	75	13,2						
B75	111	19,5						
B76	105	18,5						
B78	101	17,8						
B81	156	27,4						
B82	15	2,7						
TOTAL	569							

Tabela 29: Distribuição e frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2008, demonstrado nos gráficos anteriores.

Frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2009								
Anti-B	Número	Frequência %	Anti-A	Número	Frequência %	Anti-Cw	Número	Frequência %
B7	192	31,2	A1	160	29,1	Cw1	87	25,7
B8	114	18,5	A2	174	31,6	Cw2	58	17,1
B13	157	25,5	A3	102	18,5	Cw4	87	25,7
B18	57	9,2	A11	138	25,1	Cw5	36	11,5
B27	186	30,1	A23	170	30,9	Cw6	85	25,1
B35	154	24,9	A24	201	36,5	Cw7	73	21,5
B37	123	19,9	A25	216	39,2	Cw8	67	19,8
B38	110	17,8	A26	136	24,7	Cw9	62	18,3
B39	137	22,2	A29	75	13,6	Cw10	67	19,7
B41	76	12,3	A30	121	21,9	Cw12	77	22,7
B42	180	29,1	A31	102	18,5	Cw14	85	25,1
B44	159	25,8	A32	186	33,8	Cw15	100	29,5
B45	111	17,9	A33	131	23,8	Cw16	82	24,2
B46	48	7,8	A34	154	27,9	Cw17	76	22,4
B47	102	16,5	A36	118	21,4	Cw18	64	18,9
B48	96	15,6	A43	0	0	TOTAL	339	100
B49	189	30,6	A66	115	20,8			
B50	138	22,4	A68	186	33,8			
B51	180	29,2	A69	144	26,1			
B52	182	29,5	A74	53	9,6			
B53	108	17,5	A80	95	17,3			
B54	135	21,9	TOTAL	551	100			
B55	156	25,3						
B56	145	23,5						
B57	192	31,1						
B58	198	32,1						
B59	135	21,9						
B60	112	18,1						
B61	150	24,3						
B62	79	12,8						
B63	138	22,5						
B64	132	21,4						
B65	153	24,8						
B67	168	27,2						
B71	51	8,3						
B72	71	11,5						
B73	68	11,1						
B75	95	15,4						
B76	55	8,9						
B78	124	20,1						
B81	153	24,8						
B82	59	9,6						
TOTAL	617	100						

Tabela 30: Distribuição e frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2009, demonstrado nos gráficos anteriores.

Frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2010

Anti-B	Número	Frequência %	Anti-A	Número	Frequência %	Anti-Cw	Número	Frequência %
B7	152	30,8	A1	138	30,5	Cw1	76	26,1
B8	98	19,9	A2	157	34,7	Cw2	73	25,1
B13	144	29,2	A3	79	17,4	Cw4	104	35,8
B18	118	23,9	A11	142	31,3	Cw5	45	15,5
B27	171	34,7	A23	197	43,5	Cw6	88	30,2
B35	135	27,4	A24	214	47,2	Cw7	78	26,8
B37	97	19,7	A25	203	44,8	Cw8	66	22,7
B38	72	14,6	A26	129	28,5	Cw9	40	13,7
B39	81	16,4	A29	114	25,2	Cw10	60	20,6
B41	61	12,4	A30	117	25,8	Cw12	61	20,9
B42	148	30	A31	94	20,7	Cw14	82	28,2
B44	152	30,8	A32	196	43,3	Cw15	89	30,6
B45	102	20,7	A33	150	33,1	Cw16	60	20,6
B46	20	4,6	A34	148	32,7	Cw17	99	34,1
B47	92	18,7	A36	132	29,1	Cw18	48	16,5
B48	111	22,5	A43	0	0	TOTAL	291	100
B49	191	38,7	A66	113	24,9			
B50	116	23,5	A68	167	36,9			
B51	174	35,3	A69	164	36,2			
B52	179	36,3	A74	60	13,2			
B53	156	31,6	A80	75	16,6			
B54	97	19,7	TOTAL	453	100			
B55	111	22,5						
B56	129	26,2						
B57	205	41,6						
B58	206	41,8						
B59	122	24,7						
B60	158	32,1						
B61	133	26,9						
B62	108	21,9						
B63	142	28,8						
B64	144	29,2						
B65	147	29,8						
B67	136	27,6						
B71	79	16,1						
B72	91	18,5						
B73	57	11,6						
B75	89	18,1						
B76	61	12,4						
B78	115	23,3						
B81	130	26,4						
B82	63	12,8						
TOTAL	493	100						

Tabela 31: Distribuição e frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2010, demonstrado nos gráficos anteriores.

4.5.2. Frequência de anticorpos anti-HLA de classe II:

FREQUÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HLA CLASSE II				
	ANTI-HLA DR%	ANTI-HLA DQ%	ANTI-HLA DP%	ANTI-HLA
2009	87,7		67,7	61,5
2010	74,7		51,8	24,1
MÉDIA %	81,2		59,8	42,8

Tabela 32: Mostra a distribuição dos aloanticorpos anti-HLA de classe II, em pacientes positivos apenas para anti-HLA II.

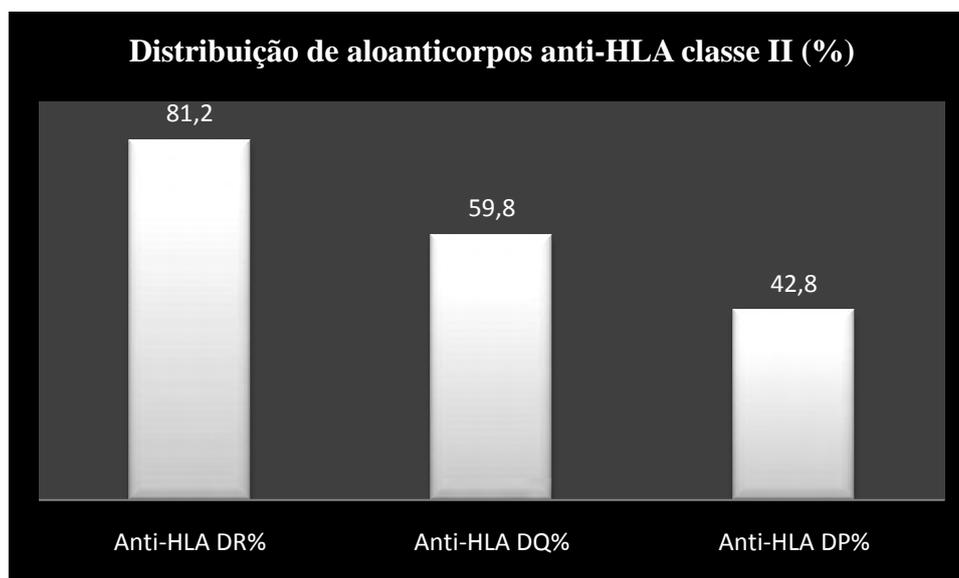


Gráfico 32: representa uma média de distribuição das frequências de anticorpos anti-HLA de classe II.

Os dados acima representam a distribuição de anticorpos anti-HLA de classe II, sendo que dos pacientes positivos para anti-HLA de classe II, mais de 80% apresentam anti-HLA DR, sendo o aloanticorpo majoritário entre os demais anticorpos anti-HLA II. O aloanticorpo anti-HLA DQ está presente em 59,8% das amostras que possuem anti-HLA II e o anti-HLA DP, está presente em 42,8% desta população.

4.5.2.1. Distribuição e Frequência de anti-HLA DR em 2009 e 2010.

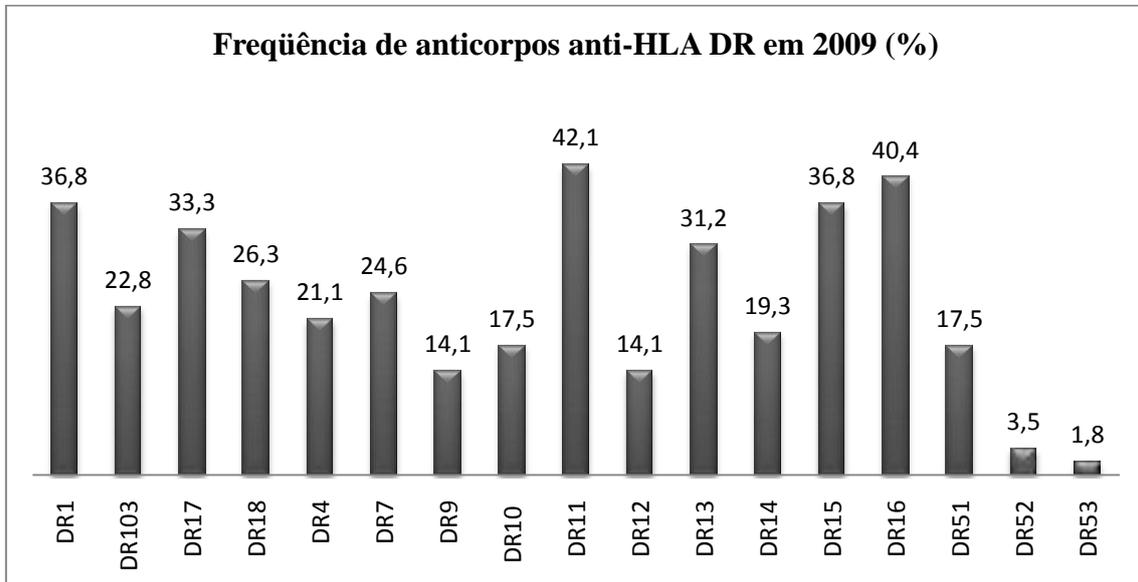


Gráfico 33: Frequência de Anticorpos Anti-HLA DR, na população de pacientes com triagem positiva para a classe II candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2009.

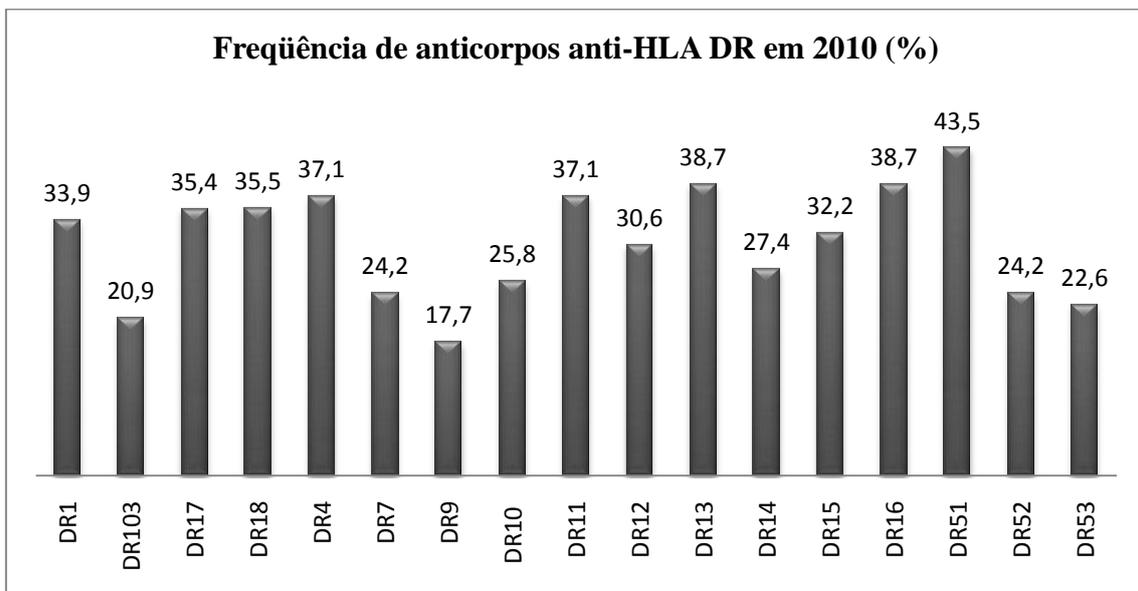


Gráfico 34: Frequência de Anticorpos Anti-HLA DR, na população de pacientes com triagem positiva para a classe II candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2010.

No ano de 2009 os anticorpos mais freqüentes dirigidos contra HLA-DR, foram anti-HLA DR11 (42,1%), DR16(40,4%), DR15(36,8%) e DR1(36,8%); enquanto os menos freqüentes foram anti-DR53(1,8%) e DR52(3,5%). Em 2010 os anti-HLA DR mais freqüentes foram anti-DR51(43,5%), DR16(38,7%), DR13(38,7%), DR11(37,1%) e DR4(37,1%), sendo que o menos freqüente foi o anti-HLA DR9 (17,7%).

4.5.2.2. Distribuição e Freqüência de anti-HLA DP em 2009 e 2010.

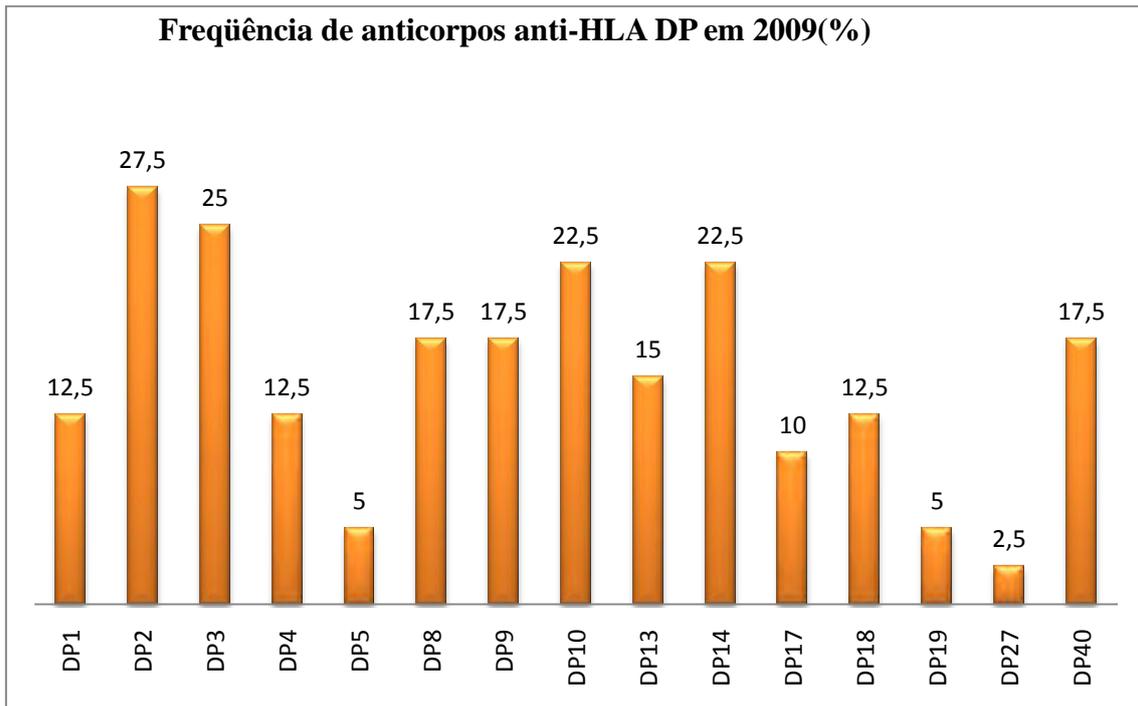


Gráfico 35: Freqüência de Anticorpos Anti-HLA DP, na população de pacientes com triagem positiva para a classe II candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2009.

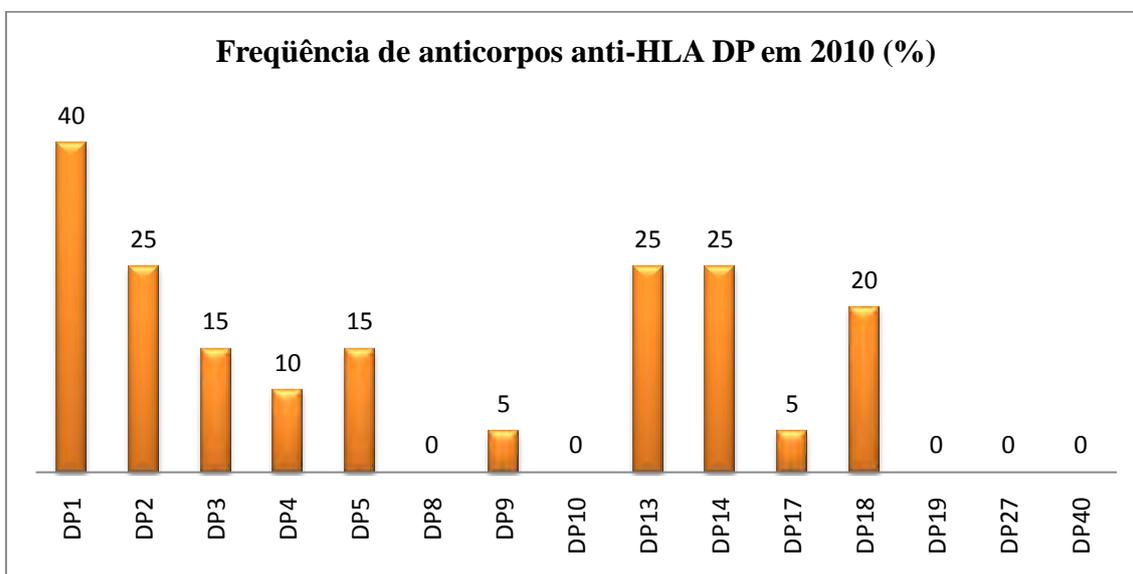


Gráfico 36: Freqüência de Anticorpos Anti-HLA DP, na população de pacientes com triagem positiva para a classe II candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2010.

Em 2009, os anticorpos anti-HLA DP mais encontrados na população foram anti-DP2 (27,5%), DP3(25%), DP10 (22,5%) e anti-DP14 (22,5%), sendo que os menos freqüentes foram anti-DP27(2,5%), DP19(5%) e DP5(5%). Já os anticorpos anti-DP1 (40%), DP2(25%), DP13(25%) e DP14(25%) foram os mais freqüentes, enquanto os menos freqüentes foram anti-DP9 e DP17, ambos com 5% de freqüência, já os anticorpos anti-DP8, DP10, DP19, DP27 e DP40 não foram encontrados distribuídos nesta população, em 2010.

4.5.2.2. Distribuição e Freqüência de anti-HLA DQ em 2009 e 2010.

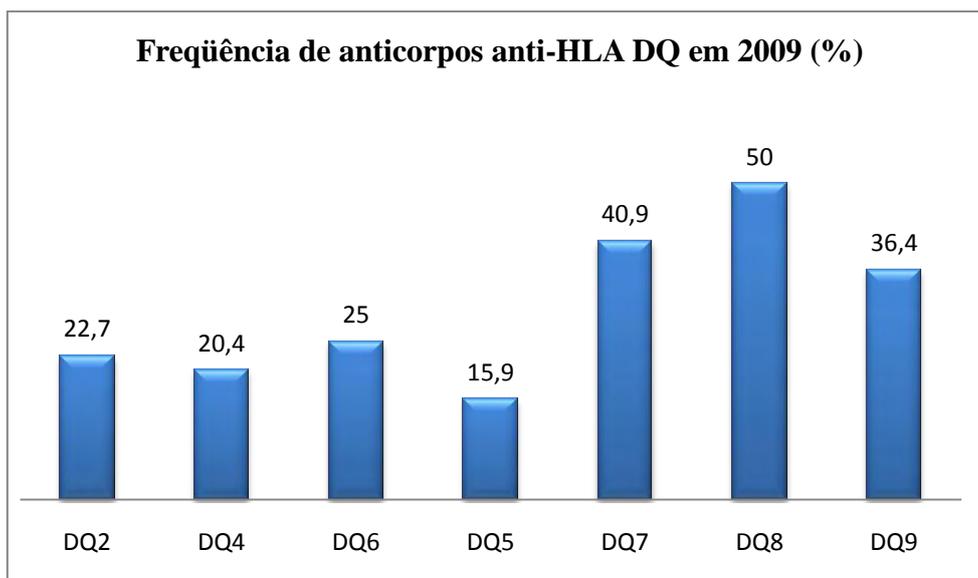


Gráfico 37: Frequência de Anticorpos Anti-HLA DQ, na população de pacientes com triagem positiva para a classe II candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2009.

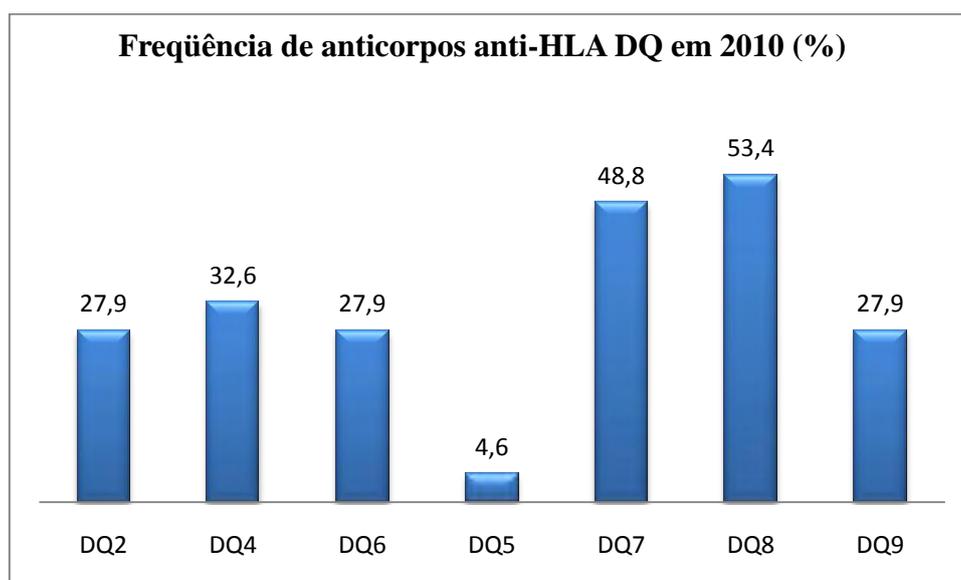


Gráfico 38: Frequência de Anticorpos Anti-HLA DQ, na população de pacientes com triagem positiva para a classe II candidatos a transplante renal da regional de Ribeirão Preto em 2010.

Tanto em 2009 quanto em 2010, os anticorpos mais frequentes foram anti-DQ8 (com 50% em 2009 e 53,4% em 2010) e anti-DQ7 (40,9% em 2009 e 48,8% em 2010), sendo que o menos frequente foi o anti-DQ5 (com 15,6% em 2009 e 4,6% em 2010).

Frequência de Anticorpos anti-HLA de classe II em 2009								
Anti-DR	Número	Frequência %	Anti-DQ	Número	Frequência %	Anti-DP	Número	Frequência %
DR1	21	36,8	DQ2	10	22,7	DP1	5	12,5
DR103	13	22,8	DQ4	9	20,4	DP2	11	27,5
DR17	19	33,3	DQ6	11	25	DP3	10	25
DR18	15	26,3	DQ5	7	15,9	DP4	5	12,5
DR4	12	21,1	DQ7	18	40,9	DP5	2	5
DR7	14	24,6	DQ8	22	50	DP8	7	17,5
DR9	8	14,1	DQ9	16	36,4	DP9	7	17,5
DR10	10	17,5	TOTAL	44	100	DP10	9	22,5
DR11	24	42,1				DP13	6	15
DR12	8	14,1				DP14	9	22,5
DR13	18	31,2				DP17	4	10
DR14	11	19,3				DP18	5	12,5
DR15	21	36,8				DP19	2	5
DR16	23	40,4				DP27	1	2,5
DR51	10	17,5				DP40	7	17,5
DR52	2	3,5				TOTAL	40	100
DR53	1	1,8						
TOTAL	57	100						

Tabela 32: Distribuição e frequência de anticorpos anti-HLA de classe II em 2009, demonstrado nos gráficos anteriores.

Frequência de Anticorpos anti-HLA de classe II em 2010								
Anti-DR	Número	Frequência %	Anti-DQ	Número	Frequência %	Anti-DP	Número	Frequência %
DR1	21	33,9	DQ2	12	27,9	DP1	8	40
DR103	13	20,9	DQ4	14	32,6	DP2	5	25
DR17	22	35,4	DQ6	12	27,9	DP3	3	15
DR18	22	35,5	DQ5	2	4,6	DP4	2	10
DR4	23	37,1	DQ7	21	48,8	DP5	3	15
DR7	15	24,2	DQ8	23	53,4	DP8	0	0
DR9	11	17,7	DQ9	12	27,9	DP9	1	5
DR10	16	25,8	TOTAL	43	100	DP10	0	0
DR11	23	37,1				DP13	5	25
DR12	19	30,6				DP14	5	25
DR13	24	38,7				DP17	1	5
DR14	17	27,4				DP18	4	20
DR15	20	32,2				DP19	0	0
DR16	24	38,7				DP27	0	0
DR51	27	43,5				DP40	0	0
DR52	15	24,2				TOTAL	20	100
DR53	14	22,6						
TOTAL	62	100						

Tabela 33: Distribuição e frequência de anticorpos anti-HLA de classe II em 2010, demonstrado nos gráficos anteriores.

5. DISCUSSÃO:

5.1. Triagem de anticorpos anti-HLA em pacientes candidatos ao transplante renal:

Primeiramente foi possível observar um aumento crescente a cada ano de pacientes inativos, sendo que estes representavam 27% em 2008, chegando a 60% de pacientes inscritos na Lista de espera para transplante renal em 2010. Esse fato é devido principalmente a mudanças de Centro de Hemodiálise, passando este paciente a não renovar mais seu soro junto ao Laboratório responsável. Quando isso ocorre o paciente se torna inativo perante a CNCDO2.

Quanto aos pacientes ativos, suas amostras foram triadas a cada ano quanto à presença de aloanticorpos. Na triagem de anticorpos anti-HLA, foi observado em 2008 que 63% dos pacientes ativos possuíam ao menos um aloanticorpos anti-HLA, no ano seguinte esse índice manteve semelhante, representando 66% de positividade, caindo em 2010 para 50%. Com a média entre os três anos estudados, é possível dizer que cerca de 60% dos pacientes ativos na lista de espera possui positividade para algum aloanticorpo, considerados aos dados obtidos na triagem.

Morales-Buenrostro e Alberú (2008) mostraram que de 196 pacientes mexicanos estudados antes do transplante renal, 72 apresentavam anticorpos anti-HLA, representando desta forma 36,7% dos indivíduos estudados. Dados de pacientes turcos na fila de espera para Transplante renal mostraram que destes 17,3% apresentam anticorpos anti-HLA, mostrando as diferenças entre perfis sorológicos de pacientes na fila de espera para um transplante renal, em diferentes partes do mundo (KARAHAN *et al.*, 2009). Ambos os estudos, verificaram um menor relação de pacientes negativos, porém nos dois casos, a triagem não foi realizada, realizando-se diretamente LABScren™ LSPRA, o qual tem maior especificidade, porém menor sensibilidade.

Quanto a Classe de antígenos HLA alvo do aloanticorpo, foi possível observar que a grande maioria dos pacientes possuía anticorpos dirigidos para HLA de classe I, representando 43% dos pacientes em 2008, 31% em 2009 e 18% em 2010, com média de 30% dos pacientes. Esses índices foram sempre maiores que os de anticorpos anti-HLA de classe II, os quais representaram em média 17% dos pacientes estudados.

Em um estudo mais específico, após serem considerados apenas os pacientes triados e ativos, foi possível observar que 37% dos pacientes permaneciam negativos para anti-HLA em 2008, representando 34% em 2009 e 50% em 2010. Deste modo é possível considerar que cerca de 40% dos pacientes permanecem negativos para a presença de aloanticorpos, o que reafirma os dados de positividade encontrados. Quanto à produção de aloanticorpos direcionados somente para a Classe II de aloantígenos HLA, os números encontrados foram os mais baixos, representando uma média de 4% da população nestes três anos de estudo.

29% dos pacientes apresentavam anti-HLA dirigidos apenas contra a Classe I em 2008, sendo esse grupo representado por 32% da população em 2009 e por 23% em 2010, sendo que em média 28% dos pacientes ativos apresentam anticorpos dirigidos apenas contra Classe I. Aqueles pacientes com positividade para ambos os aloanticorpos, ou seja, anticorpos contra Classe I e contra Classe II representaram 30% em 2008, 31% em 2009, caindo para 22% em 2010, sendo que desta forma é possível afirmar que 28% dos pacientes ativos na fila de espera para transplante renal na regional de Ribeirão Preto apresentam aloanticorpos contra ambas as classes de antígenos HLA.

Karahan e cols. (2009) encontraram que entre os pacientes com PRA positivo, 39,4% apresentavam apenas anticorpos contra HLA de classe I, 17% apresentavam apenas anti-HLA de classe II, e que 43,6% dos pacientes possuíam ambos aloanticorpos. Como tal trabalho não considerou os pacientes negativos, é possível dizer que tais dados correlacionam-se aos achados em nossos trabalhos.

5.2. Triagem de anticorpos anti-MIC nos candidatos ao transplante renal e a relação com a triagem para anti-HLA:

Os pacientes que apresentavam anticorpos anti-MIC, representaram 45% da população de pacientes ativos em 2008, 39% em 2009 e 49% dos pacientes em 2010. Deste modo aloanticorpos anti-MICA foi encontrado em 44% da população de pacientes ativos nos três últimos anos.

Quanto ao perfil sorológico de produção de aloanticorpos foi possível observar uma tendência quanto a triagem negativa para ambos aloanticorpos, sendo que dos pacientes anti-HLA negativos, 66% também apresentavam-se anti-MIC negativos em 2008, 71% em 2009, representando em 2010, 55% dos pacientes triados negativamente para anti-HLA. Desta forma, em média 64% dos pacientes que não produzem anti-HLA também não produzem anti-MIC. Deste modo em média 36% dos pacientes possuíam anti-MIC, não possuindo anticorpos anti-HLA.

Zou e cols. (2006) estudaram a produção de anticorpos anti-HLA e anti-MIC em indivíduos na espera por transplante renal, constatando que de 85 pacientes estudados, 55 (64,7%) não possuíam anticorpos anti-HLA e que dentre estes indivíduos 43 também não possuíam anticorpos anti-MIC (78% dos pacientes anti-HLA negativos), o que corrobora para os achados neste trabalho.

Entre a relação entre a sensibilização por aloantígenos MICA e HLA, foi visto que em média metade dos pacientes que possuem anticorpos anti-HLA, também apresentam anti-MIC. Quanto aos pacientes que possuíam apenas anticorpos anti-HLA de Classe I, foi possível observar que 55% também possuíam anti-MIC em 2008, passando essa frequência para 45% em 2009 e 53% em 2010, mantendo-se uma frequência semelhante as dos indivíduos HLA positivos (I e/ou II), sendo que cerca de 50% dos pacientes que possuem anticorpos anti-HLA de classe I também possuem anti-MIC.

Os dados acima mudam quando são comparadas as presenças de anti-HLA de classe II e de anti-MIC, em 2008, 70% dos pacientes sensibilizados para classe II não possuíam anti-MIC, sendo que estes pacientes representaram 68% em 2009 e 51% em 2010, deste modo é possível dizer que 64% dos pacientes que possuíam apenas anti-HLA de classe II, não possuíam anti-MIC.

Deste modo, é possível sugerir que aqueles pacientes que possuíam anti-HLA de classe I, geralmente possuíam anti-MIC detectável no soro, sendo que a principal hipótese levantada para este achado seria a que aloanticorpos estivessem reagindo de forma cruzada, já que moléculas de MIC possuíam semelhanças estruturais com moléculas de HLA de classe I.

5.3. Aloimunização e sensibilização de Pacientes na fila de espera para Transplante renal nos três últimos anos:

Estudos conduzidos por Lee e cols. (2004) demonstram a importância da sensibilização pré-transplante no pós-transplante, quanto à ocorrência de rejeições. Segundo Lee e cols., dos pacientes que possuíam PRA positivo antes do transplante, 20% rejeitavam o aloenxerto no primeiro ano após o transplante, sendo que essa frequência diminuiu para 8% em pacientes que possuíam um PRA negativo anteriormente ao transplante. Pacientes com PRA menor que 10%, rejeitavam em torno de 8%, enquanto pacientes com PRA entre 10 e 50% rejeitavam o enxerto em 18,8% dos casos, sendo que pacientes hipersensibilizados tinham uma taxa de rejeição em torno de 38% (LEE *et al.*, 2004).

Os indivíduos considerados não sensibilizados, ou com sensibilização de baixo risco (PRA menor que 10%), representaram 21% dos pacientes ativos em 2008, 26% em 2009 e 13% em 2010, sendo que em média cerca de 20% dos pacientes triados positivamente apresentavam PRA de baixo risco de rejeição do enxerto. Quando averiguados os possíveis fatores etiológicos da aloimunização neste grupo, foi encontrado que 20% destes pacientes já

receberam transfusões sanguíneas, sendo que 15% receberam várias transfusões durante a vida. Dentre o mesmo grupo, 5% já foram submetidos a transplantes prévios e quando avaliadas as pacientes (sexo feminino), cerca de 20% já estiveram grávidas, com uma média de 0,5 gestações por paciente do sexo feminino.

Outro grupo foi o de pacientes considerados sensibilizados, com PRA maior que 10% e menor que 50%, este grupo representou a maioria dos indivíduos, possivelmente pela sua maior faixa de PRA. Em 2008, o grupo de pacientes ativos sensibilizados era de 46%, representando 40% em 2009 e 42% em 2010. Em média 43% dos pacientes na fila de espera para transplante renal com cadáver, que forma triados positivamente, apresenta-se sensibilizados. Em relação aos fatores de exposição para aloimunização, foi observado que 85% deste grupo de pacientes já receberam doação de sangue em algum momento da vida e que destes 40% foram considerados politransfundidos. 20% destes pacientes já tinham sido submetidos a transplante previamente, e quando estudados os casos de gestações entre as mulheres, foi observado que 60% das mulheres já ficaram grávidas, com média de 2,3 gestações/mulher sensibilizada.

Os pacientes considerados hipersensibilizados, com PRA maior que 50%, foram divididos em dois grupos, devido ao risco de rejeição aumentar muito quando PRA é maior que 80%. Por isso o terceiro grupo corresponde aos pacientes hipersensibilizados com PRA menor que 80%, o qual correspondeu a 19% dos pacientes em 2008, 15% em 2009 e 20% dos pacientes em 2010, sendo que em média 18% dos pacientes apresentam-se hipersensibilizados com PRA menor que 80%. Dentro deste grupo, cerca de 95% dos pacientes já foram transfundidos, sendo que 50% puderam ser considerados politransfundidos. Os pacientes deste grupo que já foram submetidos a transplantes representaram 20% do grupo. Dentre as pacientes do sexo feminino, 50% das mulheres hipersensibilizadas deste grupo, já passaram por alguma gestação, com média de 1,5 gestações/mulher.

O último grupo representou aqueles pacientes hipersensibilizados com PRA maior que 80%, sendo considerados de altíssimo risco para uma rejeição.

Este grupo representou 14% dos pacientes em 2008, 19% em 2009 e 25% em 2010, em média cerca de 20% dos pacientes ativos, triados positivamente, possuem risco elevado de rejeição para o transplante renal. Destes pacientes, sabe-se que 85% dos mesmos já receberam transfusões sanguíneas, sendo 40% considerados politransfundidos. Neste grupo cerca de 60% dos pacientes já passaram por transplantes prévios. 60% das mulheres já ficaram grávidas anteriormente, com uma média de 2,4 gestações/mulher hipersensibilizada.

Monteiro e cols. (1997) ao estudarem pacientes brasileiros transplantados com PRA positivo (n=124), verificaram que a grande maioria apresentava PRA menor que 10% (75,9%), de 18,5% possuíam PRA entre 10 e 50%, e que apenas 5,6% apresentavam-se hipersensibilizados. Sugere-se deste modo que possa estar ocorrendo de forma geral uma mudança no perfil de sensibilização dos pacientes candidatos a transplante na última década. Outro estudo na população americana verificou que cerca de 30% dos pacientes candidatos a transplante renal, possuem PRA maior que 80% (CECKA, 2010).

Quando avaliados os fatores de exposição à aloimunização, é possível observar que a transfusão sanguínea e as gestações são fatores determinantes para a sensibilização, no qual um paciente deixa de ter PRA 0% ou muito baixo (menor que 10%) e passa a ser considerado sensibilizado ou hipersensibilizado, porém, se o indivíduo passar muitos anos sem entrar em contato com novo estímulo aloimunizante, o título de aloanticorpos pode diminuir e o paciente voltar a ter um PRA baixo. Isso foi possível observar na Tabela 23, a qual apresenta dados encontrados de pacientes com PRA menor que 10%, nesta tabela foi possível observar que pacientes que foram sensibilizados apenas por um fator aloimunizante, voltaram a ter PRA baixo.

Ainda sobre as transfusões e as gestações, não foi observado grandes diferenças entre os grupos sensibilizados e hipersensibilizados, sendo encontrados casos de pacientes submetidos apenas a transfusões ou apenas a gestação, em todas as faixas de PRA dos três grupos (sensibilizados e hipersensibilizados com PRA menor e maior que 80%). Sendo que as principais hipóteses são: que pacientes possam ser colocados frente à

aloantígenos mais imunogênicos, de origem independente, desenvolvendo mais anticorpos e uma resposta mais intensa, possuindo deste modo um PRA mais alto. Outra hipótese seria o tempo de exposição, muitas vezes o paciente que foi sensibilizado a muito tempo e nunca mais foi desafiado, em um primeiro momento o PRA poderia estar alto, mas com o tempo e a falta de novos desafios, os títulos de aloanticorpos podem diminuir na circulação sanguínea.

Segundo Arruda e cols. (2008), estudos com pacientes anêmicos crônicos, verificaram que pacientes politransfundidos podem chegar a ser aloimunizados com PRA maior que 50%, em até 70% dos casos. Deste modo, é possível dizer que a transfusão é um fator importante para sensibilização, porém a manutenção de um estado hipersensibilizado por longo tempo é dependente de mais de um desafio (transfusão).

O Retransplante é um fator importante para a sensibilização, aumentando de 5% para 20% em pacientes sensibilizados, porém é um fator determinante para uma PRA maior que 80%, sendo encontrado em 60% dos pacientes deste grupo. Fatores como a gestação e a transfusão podem levar a um PRA maior que 80%, porém o principal fator responsável por um Painel de alto risco é o transplante prévio. É possível dizer que grande parte dos pacientes que não foram submetidos a transplante prévio e apresentavam PRA maior que 80%, tinham exposição prévia aos outros dois fatores aloimunizantes, concomitantemente. Considerando o transplante prévio, como o fator aloimunizante mais forte, é esperado que pacientes em espera por um retransplante sejam hipersensibilizados.

Karahan e cols. (2009), ao estudar pacientes com PRA positivo e PRA negativo, verificaram que dos pacientes com PRA zero, 1,06% tinham sido submetidos a transplantes prévios, enquanto naqueles com PRA positivo, 24% já foram submetidos a transplantes previamente. Em relação a transfusões sanguíneas, aqueles pacientes com PRA zero tinham em média 1,9 transfusões ao longo da vida, enquanto esse número aumentava para uma média de 5,04 naqueles pacientes com PRA positivo. Cerca de 50% das mulheres com PRA zero, já passaram por alguma gestação, enquanto aquelas com PRA positivo representavam mais de 70% (KARAHAN *et al.*, 2009).

A grande parte dos dados literários coloca a transfusão, a gestação e o transplante prévio, como os principais fatores etiológicos para a produção de aloanticorpos. Deste modo, nosso trabalho confirma o impacto destes fatores de exposição, na aloimunização nos pacientes estudados.

5.4. Frequência dos Principais aloanticorpos específicos encontrados na População de pacientes candidatos a transplante renal:

Quanto a frequência de aloanticorpos foi possível encontrar uma boa correlação entre os três anos estudados, sendo que os aloanticorpos mais e menos frequentes mantiveram-se com frequência semelhante em pelos dois dos três anos estudados.

A população brasileira é altamente miscigenada, formada por indivíduos caucasianos, africanos e indígenas, desta forma a diversidade de alelos e antígenos HLA é muito grande, logo a diversidade de aloanticorpos encontradas também foi bastante diversificada, já que é frente a estes aloantígenos que os pacientes se tornaram aloimunizados.

O anti-HLA B foi o anticorpo mais encontrado dentre os pacientes que possuíam positividade para anti-HLA de classe I, presente em cerca de 70% dos pacientes positivos para triagem de anti-classe I. O aloanticorpo anti-HLA A foi encontrado em 64,2% das amostras positivas para anti-HLA classe I e o anti-HLA Cw esteve presente 38,8% das amostras positivas para o mesmo grupo de aloanticorpos.

Segundo Cano e cols. (2007), graças ao intenso polimorfismo de HLA, existem mais de 830 alelos de HLA-B, 489 alelos de HLA-A e 266 alelos de HLA-Cw, bem relatados na literatura. Deste modo é esperado que em um indivíduo aloimunizado, exista uma frequência maior de anti-HLA B, seguido por anti-HLA A e por fim, de anti-HLA Cw.

Quanto a frequência de anticorpos anti-HLA A, foi visto que em 2008, os anticorpos mais frequentes nesta população foram os aloanticorpos anti-HLA

A24, A23, A68, A25 e A2; em 2009 os aloanticorpos anti-HLA A25, A24, A32, A68 e A2, os mais freqüentes e em 2010 foram representados por anti-HLA A24, A23, A25, A32 e A68. Sendo que deste modo os anticorpos anti-HLA mais freqüentes na população de candidatos a transplante renal do Interior Paulista, foram anticorpos anti-HLA A24 (encontrado em 42,8% dos pacientes que possuíam anti-HLA A), anti-HLA A25 (41,8% dos pacientes), anti-HLA A23 (39,3%), anti-HLA A68 (37,7%), anti-HLA A32 (35%) e anti-HLA A2 (34%), respectivamente.

Já os anticorpos anti-HLA A menos freqüentes na população estudada durante os três anos de estudo foram aos aloanticorpos anti-HLA: A74 (encontrado em 11 % dos pacientes que possuíam anti-HLA A), A80 (16,5% dos pacientes que eram aloimunizados contra HLA-A) e A3 (17,9%). Os demais aloanticorpos tiveram freqüências intermediárias mantidas durante os anos estudados, correspondente a valores entre 20 a 33%. Para aloanticorpo anti-HLA-A43, não foi observado nenhuma freqüência.

Karahan e cols. (2010) descreveram os aloanticorpos anti-HLA A mais freqüentes em pacientes na fila de espera para transplante renal na Turquia, sendo estes os aloanticorpos anti-HLA A2, A68, A24, A66, A32, A25, A69, A26 e A33. Apesar de se tratarem de populações distintas, muitos aloanticorpos encontrados correspondem aos mais freqüentes encontrados neste trabalho.

Quanto à freqüência de anticorpos anti-HLA B, em relação à média dos três anos, foram encontrados como mais freqüentes os aloanticorpos: anti-HLA B58 (presente em 37,3% dos pacientes que possuíam anti-HLA B), anti-B51 (36,7% dos pacientes anti-HLA B positivos), anti-HLA B57 (35%), anti-HLA B49 (34,3%), anti-HLA B52 (32,7%) e anti-HLA B27 (presente em 32,2% dos pacientes anti-HLA B positivos).

Os anticorpos anti-HLA B menos freqüentes encontrados nos três anos estudados foram, respectivamente, os aloanticorpos anti-HLA: B46 (encontrados em 6,8% da população com anticorpos anti-HLA B), B82 (encontrado em 8,4% dos pacientes em questão), B73 (11,9%), B76 (13,3%) e

por fim, anti-HLA B71 (aloanticorpo encontrado em 13,8% dos pacientes anti-HLA B positivos).

Karahan e cols. (2010) descreveram anticorpos anti-HLA B27, B7 e B57, como os mais freqüentes na população pacientes turcos candidatos a transplante renal. Houve uma grande freqüência dos três aloanticorpos citados em nosso trabalho, sendo que anti-HLA B27 e B57 foram considerados aloanticorpos de maior freqüência.

As especificidades de aloanticorpos anti-HLA Cw mais freqüentes encontradas foram: anti-HLA Cw4 (aloanticorpo presente em 31,1% dos pacientes que possuíam anti-HLA Cw), anti-HLA Cw14 (em 29,1% dos pacientes anti-HLA C positivos) e anti-HLA Cw15 (presente em 28,5% dos pacientes estudados). Já os anticorpos anti-HLA Cw menos freqüentes encontrados nos três anos de estudo foram: os aloanticorpos anti-HLA Cw5 (presente em 15% dos pacientes positivos para anti-HLA C), Cw9 (15,5%) e Cw18 (em 16,4% dos pacientes anti-HLA C positivos).

Donadi e cols (2000) descreveram os antígenos HLA mais freqüentes na população normal (caucasóide e negra) do Nordeste do Estado de São Paulo, considerando que esses antígenos são os principais responsáveis pela sensibilização dos indivíduos, nesta população. Em relação aos antígenos de HLA de classe I mais freqüentes foram: HLA A (A2, A1, A23, A24, A28 e o A3, respectivamente), sendo os menos freqüentes A11, A69, A31, A26 e o A34, respectivamente.

Considerando os achados para anticorpos anti-HLA A é possível encontrar alguns aloanticorpos com grande freqüência nesta mesma população que condizem com alguns achados de Donadi e cols (2000). Anticorpos anti-HLA A2, A23 e A24 estavam em maior freqüência, assim como os antígenos correspondentes estão em maior freqüência nesta população. Os demais aloanticorpos encontrados não tiveram correlação com a freqüência de antígenos encontrados na nossa população.

Quanto aos antígenos de HLA-B mais freqüentes na população desta região, foram encontrados HLA-B44, B35, B7, B51, B8, respectivamente

(DONADI *et al.*, 2000). Em relação aos aloanticorpos, ocorreu uma maior prevalência de anti-HLA B51, sendo que os demais aloanticorpos tiveram freqüência expressivas, principalmente anti-B44 e anti-B7, porém não sendo considerados os de maior prevalência.

Os antígenos HLA-Cw1, Cw4 e Cw7, foram considerados os mais freqüentes na população do Nordeste do Estado de São Paulo, por Donadi e cols (2000), sendo os menos freqüentes, os antígenos HLA-Cw5, Cw6 e Cw8, considerados pelo mesmo grupo. Em relação aos aloanticorpos, anti-HLA Cw4 apresentou um grande freqüência, sendo que anti-HLA Cw1 e Cw7, apresentaram freqüências intermediárias. Quanto aos aloanticorpos menos freqüentes, anti-HLA Cw5 teve baixa freqüência, já anti-HLA Cw6 e Cw8, tiveram freqüências intermediárias, não sendo considerados de baixa freqüência.

Quanto a freqüência das especificidades de aloanticorpos anti-HLA de classe II, os dados analisado são referentes aos anos de 2009 e 2010, já que em 2008, o PRA de classe II não era uma rotina preconizada pelo laboratório e deste modo, as amostra positivas na triagem de anti-HLA de classe II não eram coladas contra Painel.

O aloanticorpos anti-HLA DR foram os mais encontrados entre as amostras positivas para anti-HLA de classe II, representando mais de 80%, ou seja, de todas as amostras positivas para anti-HLA II, 81,2% apresentam anti-HLA DR. O anti-HLA DQ aparece em seguida, presente em 59,8% dos pacientes positivos para aloanticorpos anti-HLA de classe II. O anti-HLA DP esteve presente em 42,8% das amostras positivas para anti-HLA de Classe II.

São conhecidos cerca de 460 alelos para HLA-DRB1 e 74 alelos para HLA DR3/4/5, totalizando mais de 500 alelos bem documentados de HLA-DR, sendo o mais freqüente dentre os antígenos de Classe II. HLA-DQB1 e DQA1 somam cerca de 110 alelos conhecidos, enquanto HLA-DPB1 possui pouco mais de 100 alelos estudados (CANO *et al.*, 2007). Deste modo como diversidade de anticorpos anda ao encontro da diversidade de antígenos, é

esperado que um indivíduo aloimunizado, possua mais anticorpos anti-HLA DR do que os demais.

Os aloanticorpos anti-HLA DR mais freqüentes encontrados dentre os pacientes com amostras positivas para anti-HLA DR foram: anti-HLA DR 11 (39,6%), anti-HLA DR 16 (39,5%), anti-HLA DR1 (35,4%) e anti HLA-DR13 (35%). Sendo que os aloanticorpos correspondentes menos freqüentes na população estudada foram: anti-HLA DR53 (12,2% em média) e anti-HLA DR52 (13,8%).

Karahan e cols. (2010) indicaram que anti-HLA DR52, DR51, DR4, DR9, DR1, DR11, DR53 DR8, como sendo os aloanticorpos anti-HLA DR maior freqüentes na população turca estudada. Apesar de divergências entres as freqüências de anti-HLA DR52 e DR53, alguns outros anticorpos citados tiveram grande freqüência em nosso trabalho, como anti-HLA DR1 e DR11.

Em relação à freqüência de anticorpos anti-HLA DP, os números encontrado de especificidades a cada ano, não tiveram boa concordância, isso possivelmente ocorreu devido a um baixo número populacional estudado, principalmente em 2010, onde a população estudada foi apenas 20 pacientes. Uma média entre 2009 e 2010, mostrou que os anticorpos anti-HLA DP mais encontrados foram: anti-HLA DP2 (encontrado em 26,3% dos pacientes aloimunizados contra HLA-DP), anti-HLA DP1 (26,3%) e anti-HLA DP14 (23,8% dos pacientes anti-HLA DP positivos). Os aloanticorpos menos freqüentes encontrados nesta população foram anti-HLA DP 27 (1,25%) , anti-HLA DP 19 (2,5%) e anti-HLA DP17 (7,5%).

Por fim, a freqüência de aloanticorpos anti-HLA DQ, foram distribuídas da seguinte forma, os aloanticorpos mais freqüentes foram: anti-HLA DQ8 (encontrado em 51,7% de amostras positivas para anti-HLA DQ) e anti-HLA DQ7 (44,9%). O aloanticorpo menos freqüente foi anti-HLA DQ5 (encontrado 10,3% dos pacientes que possuíam anti-DQ). Os demais anticorpos anti-HLA DQ estavam distribuídos em freqüências intermediárias.

Quanto aos antígenos HLA-DR mais freqüentes na população desta região, temos que HLA-DR52, DR53, DR4, DR1 e DR11, como os mais

freqüentes. E os antígenos HLA-DR10, DR12, DR13 e DR14, como os menos freqüentes (DONADI *et al.*, 2000). Quanto as especificidade de aloanticorpos anti-HLA DR encontrados, foi possível demonstrar que anti-HLA DR52 e 53 foram os menos freqüentes, indo de encontro com a distribuição de tais antígenos na população. Anti-HLA DR4 obteve prevalência intermediária, enquanto que anti-HLA DR1 e DR11 foram considerados os mais freqüentes. Já os aloanticorpos direcionados aos antígenos considerados menos freqüentes, tiveram um freqüência intermediária durante o nosso estudo.

Quanto aos antígenos anti-HLA DQ, foi encontrado por Donadi e cols (2000) uma alta freqüência de HLA-DQ7, sendo seu aloanticorpo correspondente encontrado neste trabalho como um dos mais freqüentes de anti-HLA DQ. Já o antígeno HLA-DQ4 dito como o menos freqüente, porém no estudo de aloanticorpos anti-HLA DQ4 obteve uma freqüência intermediária.

A concordância entre achado de antígenos HLA e de aloanticorpos muitas vezes não é totalmente concordante, pois um antígeno HLA que apresenta epitopos públicos pode induzir a sensibilização e a produção de aloanticorpos, os quais podem reagir com outros aloantígenos, contra os quais um indivíduo aloimunizado nunca entrou em contato antes. Isso pode ser demonstrado a partir de resultados de pesquisas que investigaram pacientes com PRA de 0% que foram transplantados e após a aloimunização passaram a produzir tanto anticorpos contra *missmatches* (HLA do doador não presente no receptor), chamados de DAS (*donor specific antibody*), quanto aloanticorpos dirigidos a antígenos HLA ausentes no doador, chamados de NDSA (*nondonor specific antibody*). Desta forma um único aloantígeno pode induzir a formação de diferentes aloanticorpos (CAI *et al.*, 2006).

6. CONCLUSÃO:

Os objetivos inicialmente propostos foram alcançados e, de acordo com nossos resultados, concluímos que:

Dos pacientes inscritos na CNCDO2, candidatos a transplante renal, apenas metade dos mesmos permaneciam ativos na fila de espera, desta forma a triagem foi realizada com tais pacientes. Com base nos pacientes ativos triados, cerca de 60% dos mesmos apresentavam algum aloanticorpo anti-HLA presente no soro, sendo que destes 28% eram direcionado apenas aos antígenos de Classe I, 4% apenas aos antígenos de Classe II e outros 28% possuíam aloanticorpos direcionados para ambas as Classes de HLA.

Quanto à presença do aloanticorpo anti-MIC, 44% dos pacientes estudados possuíam tal anticorpo, sendo que desta forma a maioria dos pacientes (66%) não possuíam anti-MIC. Existe uma relação entre os resultados negativos para anti-HLA e para anti-MIC, sendo que 64% dos pacientes anti-HLA negativos, também não possuíam anti-MIC. Dos pacientes sensibilizados para ambos os aloantígenos, a maioria dos que possuíam anti-MIC também possuíam anti-HLA de Classe I, o que não foi observado na presença de anti-HLA de classe II.

Dos pacientes triados quanto à presença de anti-HLA, mais de 80% apresentaram PRA elevado com maior risco de rejeição, sendo que destes 38% foram considerados hipersensibilizados (PRA maior que 50%). Vimos que as exposições a fatores aloimunizantes tiveram baixa incidência nos pacientes com PRA menor que 10%. As gestações e as transfusões foram fatores importantes na sensibilização dos demais grupos (sensibilizados e hipersensibilizados), com grande incidência nos indivíduos destes grupos. O transplante prévio foi um fator sensibilizante de grande importância para a produção e a manutenção de um PRA maior que 80%, sendo considerado de maior risco, em relação aos demais.

Em relação aos aloanticorpos anti-HLA de classe I, o anti-HLA B possui maior freqüência, seguida de anti-HLA A e anti-HLA Cw, respectivamente. Os aloanticorpos anti-HLA B mais freqüentes foram dentre outros, o anti-HLA B58 e anti-HLA B51, e os menos freqüentes anti-HLA B46 e B82, dentre outros. Os aloanticorpos anti-HLA A com maior e menor freqüência foram dentre outros, anti-HLA A24 e anti-HLA A74, respectivamente. Em relação ao anti-HLA Cw, os aloanticorpos com maior e menor freqüência foram o anti-HLA Cw4 e anti-HLA Cw5, respectivamente, dentre outros.

Quanto a freqüência de anticorpos anti-HLA de classe II, os aloanticorpos mais freqüentes foram os dirigidos contra HLA-DR, seguido pelos demais. Os aloanticorpos anti-HLA DR mais freqüentes foram dentre outros, o anti-HLA DR 11 e 16, sendo os menos freqüentes os anti-HLA DR52 e 53, dentre outros. Em relação ao anti-HLA DP, o aloanticorpo mais freqüente foi o anti-HLA DP2, sendo os menos freqüentes, o anti-HLA DP27 e anti-HLA DP19, dentre outros. Quanto a freqüência de anti-HLA DQ, os aloanticorpos com maior e menor freqüência foram, dentre outros: anti-HLA DQ8 e anti-HLA DQ5, respectivamente.

7. REFERÊNCIAS:

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ALVES, D.C.C. **Polimorfismo Gênico de HLA-G, HLA-C, IL-18, INF- γ e TNF Expressão de HLA-G na Tolerância ao Alotransplante Renal**. 2010.

Dissertação de Mestrado: FMRP-USP, Programa de Imunologia Básica e Aplicada, Ribeirão Preto-SP.

ARRUDA, D.M.M. *et al.* Aloimunidade contra antígenos HLA de classe I em pacientes com síndromes mielodisplásicas e anemia aplástica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Vol.30 No. 1 (2008).

BALESTIERI, F.M.P. **Imunologia**. Barueri-SP: Manole, 2006.

BÖHMIG, G.A.; BARTEL, G.; WAHRMANN, M.; Antibodies isotypes and complement in allograft rejection. **Current Opinion in Organ Transplantation**. 13:411-418 (2008).

CAI, J. *et al.* Development of Nondonor-Specific HLA-DR Antibodies in Allograft Recipients Is Associated with Shared Epitopes with Mismatched Donor DR Antigens. **American Journal Transplantation**. (2006)

CANO, P *et al.* Common and Well-Documented HLA Alleles. **Human Immunology**, 68, 392-417 (2007).

CECKA, J.M. Calculated PRA (CPRA): The New Measure of Sensitization for Transplant Candidates. **American Journal of Transplantation**. V.10, 26-29 (2010)

DAS, G.; JANEWAY JR, C.A. MHC specificity of iELs. **Trends in Immunology**. 24, No. 2 (2003).

DONADI, E.A. *et al.* Frequência dos Antígenos de Histocompatibilidade na População normal da região Nordeste do Estado de São Paulo Brasil. **Medicina Ribeirão Preto**, 33, 19-26 (jan/mar. 2000).

HARMER, A.W, *et al.* Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. **Transplant Proc.** 1995; 27(1):666-7.

KARAHAN, G.E. *et al.* Anti-HLA Antibody Profile of Turkish Patients With End-Stage Renal Disease. **Transplantation Proceedings.** V.41, 3651-3654 (2009).

KARAHAN, G.E. *et al.* Association of HLA phenotypes of end-stage renal disease patients preparing for first transplantation with anti-HLA antibody status. **Renal Failure.** V.32, 380-383, 2010.

LEE, K.W. *et al.* Effect of Panel-Reactive Antibody Positivity on Graft Rejection Before or After kidney Transplantation. **Transplantation Proceedings.** V.36, 2009-2010 (2004).

MARIIN, M.L.C.; GOLDBERG, A.C. *Major histocompatibility complex class I chain-related A (MICA) e sua associação com doenças. In: PONTES, L.F.S.; SOUZA, E.; PORTO, L.C.M.S. Sistema HLA: o complexo principal de histocompatibilidade humano in Estudos de associações HLA x Doenças: Extratos do I Simpósio Brasileiro.* Rio de Janeiro: Eduerj, 2007, 91-109.

MCKENNA, R .M; TAKEMOTO, S. K; TERASAKI, P.I. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. **Transplantation.** 2000; 69 (3): 319-26.

MICHELON, T; SILVEIRA, J.G; NEUMANN, J.M. HLA e Gestação. *In: PONTES, L.F.S.; SOUZA, E.; PORTO, L.C.M.S (Org). Sistema HLA: o complexo principal de histocompatibilidade humano in Estudos de associações HLA x Doenças: Extratos do I Simpósio Brasileiro.* Rio de Janeiro: Eduerj, 2007, 208-234.

MONTEIRO, F. *et al.* Pretransplant and Posttransplant Monitoring of Anti-HLA Class I IgG1 Antibodies by ELISA Identifies Patients at High Risk of Graft Loss. **Transplantation Proceedings,** 29, 1433-1434 (1997).

MORALES-BUENROSTRO, L.E; ALBERÚ, J. Anti-major histocompatibility complex class I-related chain A antibodies in organ transplantation. **Transplantation Reviews,** 22, 27-38 (2008).

PEI, R *et al.* Flow Cytometric Detection of HLA Antibodies Using a Spectrum of Microbeads. **Humam Immunology** 60, 1293-1302 (1999).

PIAZZA, A *et al.* Impacto f donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques. **Transplantation**. 2001; 71(8): 1106-12.

PONTES, L.F.S.; SOUZA, E.; PORTO, L.C.M.S (Org). **Sistema HLA: o complexo principal de histocompatibilidade humano in Estudos de associações HLA x Doenças: Extratos do I Simpósio Brasileiro**. Rio de Janeiro: Eduerj, 2007.

RIFLE, G. *et al.* Donor-specific antibodies in allograft rejection: clinical and experimental data. **Transplantation**. 2005; 79: 14-8.

SLIVA, L.A.M.; JOBIM,L.F. **Anticorpos antidoador em baixos níveis detectados por meio de prova cruzada por citometria de fluxo pré-transplante: influência na sobrevida do enxerto em transplante de rim de cadáver**.2004. Tese de doutorado: UFRS - Programa de pós graduação em Ciências Médicas, Porto Alegre-RS.

SOHN, H.Y. *et al.* MICA polymorphism and haplotypes with HLA-B and HLA-DRB1 in Koreans. **Tissue Antigens**, 75, 48-55 (2009).

STEPHENS, H.A.F. MICA and MICB genes: can the enigma of their polymorphism be resolved? **TRENDS in Immunology**. Vol.22, No.7, July 2001.

SUÁREZ-ÁLVAREZ, B. *et al.* Potential Role of NKG2D and Its Ligands in Organ Transplantation: New Target for Immunointervention. **American Journal of Transplantation**, 9, 251-257 (2009).

TERASAKI, P.I; CAI, J. Humoral Theory of transplantation: futher evidence. *Cur Opin Immunol*. 2005; 17(5): 541-5.

TORESAN, R.; JOBIM, F.J. **Avaliação da presença de Anticorpos anti-HLA no primeiro ano de Transplante renal**. 2007. Tese de doutorado: UFRS – Programa de pós graduação em Ciências Médicas, Porto Alegre-RS.

TRACHTENBERG, E. *et al.* HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China. **Tissues Antigens**. V.70, 455-463 (2007).

VOLTARELLI, J.C *et al.* **Imunologia Clinica na prática médica**. Atheneu: Ribeirão Preto-SP, 2009.

ZEEVI, A.; GIRNITA, A.; DUQUESNOY, R. HLA Antibody Analysis: Sensitivity, Specificity, and Clinical Significance in Solid Organ Transplantation. **Immunologic Research** . 36/1-3:255-264 (2006).

ZOU, Y *et al.* Detection of Anti-MICA Antibodies in Patients Awaiting Kidney Transplantation, during the Post-transplant Course, and in Eluates from Rejected Kidney Allografts by Luminex Flow Cytometry. **Human Immunology** 67, 230-237 (2006).



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO
PROFISSIONAL**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS

FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
ADMINISTRATIVO – FUNDAP



PAULO HENRIQUE DE MELO

**ESTUDO DA SENSIBILIZAÇÃO E DA FREQUÊNCIA DE ALOANTICORPOS
EM PACIENTES CANDIDATOS AO TRANSPLANTE RENAL**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Clínica Médica

Área: Imunogenética

Orientador(a): Prof. Dr. Eduardo Antônio Donadi

Supervisor(a) Titular: Dra. Neifi H. S. Deghaide

RIBEIRÃO PRETO

2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

MELO, Paulo Henrique.

Estudo da sensibilização e da frequência de aloanticorpos em pacientes candidatos ao transplante renal. Paulo Henrique de Melo. Ribeirão Preto– São Paulo, 2010.

130 f.

Monografia (Programa de Aprimoramento Profissional em Imunogenética) – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP (USP) /FUNDAP

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Antônio Donadi

Palavras-chave: Aloanticorpos, anti-HLA, Reatividade contra Painel, sensibilização, transplantes.

MELO, PAULO HENRIQUE

BIBLIOTECA CENTRAL DA USP DE RIBEIRÃO PRETO

FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO – USP

TOMBO: _____
SYSNO.: _____

MONOGRAFIA 2010

**“ESTUDO DA SENSIBILIZAÇÃO E DA FREQUÊNCIA DE ALOANTICORPOS
EM PACIENTES CANDIDATOS AO TRANSPLANTE RENAL”**

ALUNO: PAULO HENRIQUE DE MELO

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO ANTÔNIO DONADI

O Senhor é meu Pastor e nada me faltará;

Deitar-me faz em pastos verdejantes; guia-me mansamente a águas tranqüilas.

Refrigera a minha alma; guia-me nas veredas da justiça por amor do seu nome.

Ainda que eu ande pelo vale da sombra da morte, não temerei mal algum, porque tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me consolam.

Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos; unges com óleo a minha cabeça, o meu cálice transborda.

Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha vida, e habitarei na casa do Senhor por longos dias.

(Salmo 23)

DEDICATÓRIAS

*A minha mãe, **ISBELA**, por não ter medido esforços para que eu pudesse chegar até aqui e por me dar o verdadeiro exemplo de que é o amor e a dedicação ao próximo. **AMO VOCÊ, MINHA MÃE!***

*Ao meu pai, **CINÉZIO**, por me ensinar que o fracasso jamais me surpreenderá se a minha decisão de vencer for suficientemente forte, **OBRIGADO POR TER ACREDITADO EM MIM!***

*Aos meus irmãos, **LUIZ CARLOS E JOÃO PAULO**, pela força que me deram mesmo distantes!*

*Aos meus avôs, **JOAQUIM E ZEZÉ**, obrigado pelo exemplo de fortaleza e caráter, provando mais do que ninguém como o trabalho dignifica o homem!*

*Aos meus avôs, **ALCIDES E BENEDITA**, por terem acreditado na minha capacidade, pela alegria e sabedoria que puderam transmitir, **MUITO OBRIGADO!***

Aos todos os outros membros da minha família, em especial minhas Tias queridas, pelo carinho durante esta caminhada!

*A minha madrinha querida, **BETH**, eu não tenho palavras para agradecer o já fez por mim nesse tempo, **AMO VOCÊ!***

Aos meus grandes amigos**, aos quais posso considerar que levarei para sempre em meu coração por mais distantes que estejamos um do outro: Mariana, Fernando, Paulinha, Sheila, Val, Gaúcha, Paulo Victor, Diana, Simone, Ana Paula, pois vocês tiveram a oportunidade de mostrar que são amigos para qualquer momento, **OBRIGADO POR VOCÊS EXISTIREM EM MINHA VIDA!

*Aos grandes amigos feitos na VII turma de Biomedicina, VI turma de farmácia diurno e noturno da **UNIARA**, muitos serão para sempre lembrados!*

***Aos professores** que pude acompanhar nesses cinco anos de faculdade, e que para mim, foram verdadeiros exemplos como docentes, os quais certamente influenciaram na minha decisão em buscar seguir seus passos.*

*A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a concretização deste trabalho e que, porventura, não foram citados, esse trabalho também é **DEDICADO** a vocês!*

AGRADECIMENTOS

Como em tudo na minha vida, agradeço primeiramente a DEUS, pois quantas vezes vi meu corpo fraquejar e sua mão estendida para me ergue, vi minha alma abatida e ELE foi quem me deu coragem para prosseguir. Por vezes, senti meu espírito desvanecer e ELE me enviou o teu próprio espírito para me consolar. Se HOJE finalizo mais uma etapa na minha, todas as honras e todas as glórias são para Ti, meu Deus!

Agradeço a Prof. Christiane, por fazer parte desta etapa da minha vida, sua presença abrilhanta esta banca examinadora!

Agradeço ao Prof. Orivaldo, querido coordenador do curso de Biomedicina. É de enorme alegria tê-lo como examinador!

Ao Prof. Donadi, não tenho palavras para agradecê-lo, primeiramente por aceitar ser Orientador deste trabalho, mesmo com tantos outros afazeres, e também pelo orgulho que tenho em dizer que fui seu aluno. Muito obrigado pela confiança depositada!

Agradeço a Dra. Neifi Deghaide, pelos sábios conselhos dados durante o Aprimoramento e pela enorme ajuda durante a execução deste trabalho!

Agradeço a Ana Paula Lucera, por me auxiliar no desenvolvimento metodológico deste trabalho, sendo de extrema importância para a execução do mesmo!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Mapa físico de MHC com ênfase na localização dos genes de MIC região de Classe I.....	05
Figura 2 -	Diferenças estruturais entre as moléculas dos antígenos de histocompatibilidade.....	07
Figura 3 -	Reconhecimento dos aloantígenos pelos linfócitos do receptor.....	09
Figura 4 -	Classificação dos mecanismos de rejeição ao enxerto.....	11
Figura 5 -	Mecanismo de rejeição através do aloanticorpos.....	14
Figura 6 -	Princípio da técnica de LABScreen®.....	26
Figura 7 -	Luminex® analisador de fluorescência.....	27
Figura 8 -	Interpretação HLA fusion 2.0 para LSM12 – anti-HLA.....	27
Figura 9 -	Interpretação HLA fusion 2.0 para LSM12 – anti-MIC.....	28
Figura 10 -	Interpretação HLA fusion 2.0 para LS1PRA.....	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Municípios que representam os centros de Hemodiálise de origem dos pacientes.....	24
----------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe I em 2008.....	33
Tabela 2 -	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe II em 2008.....	34
Tabela 3 -	Pacientes positivos e negativos para anti-HLA em 2008.....	34
Tabela 4 -	Distribuição dos anticorpos anti-HLA em 2008.....	35
Tabela 5-	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe I em 2009.....	36
Tabela 6 -	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe II em 2009.....	37
Tabela 7 -	Pacientes positivos e negativos para anti-HLA em 2009.....	38
Tabela 8 -	Distribuição dos anticorpos anti-HLA em 2009.....	38
Tabela 9-	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe I em 2010.....	40
Tabela 10 -	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe II em 2010.....	40
Tabela 11 -	Pacientes positivos e negativos para anti-HLA em 2010.....	41
Tabela 12 -	Distribuição dos anticorpos anti-HLA em 2010.....	42
Tabela 13 -	Triagem de anti-MIC em 2008.....	43
Tabela 14 -	Triagem de anti-MIC em 2009.....	44
Tabela 15 -	Triagem de anti-MIC em 2010.....	45
Tabela 16 -	Relação da triagem anti-MIC e anti-HLA 2008.....	46
Tabela 17 -	Relação da triagem anti-MIC e anti-HLA 2009.....	49
Tabela 18 -	Relação da triagem anti-MIC e anti-HLA 2010.....	52
Tabela 19 -	Distribuição dos perfis de sensibilização em 2008.....	55
Tabela 20 -	Distribuição dos perfis de sensibilização em 2009.....	55
Tabela 21 -	Distribuição dos perfis de sensibilização em 2010.....	56
Tabela 22 -	Fatores sensibilizantes nos pacientes com PRA menor que 10%.....	58
Tabela 23 -	Fatores sensibilizantes nos pacientes com PRA entre 10 e 50%.....	59
Tabela 24 -	Fatores sensibilizantes nos pacientes com PRA entre 50 e 80%.....	60
Tabela 25 -	Fatores sensibilizantes nos pacientes com PRA maior que 80%.....	61

Tabela 26 -	Resumo dos fatores sensibilizantes nas diferentes grupos.....	62
Tabela 27 -	Distribuição dos anticorpos anti-HLA de classe I.....	63
Tabela 28 -	Frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2008.....	71
Tabela 29 -	Frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2009.....	72
Tabela 30 -	Frequência de anticorpos anti-HLA de classe I em 2010.....	73
Tabela 31-	Distribuição dos anticorpos anti-HLA de classe II.....	74
Tabela 32 -	Frequência de anticorpos anti-HLA de classe II em 2009.....	79
Tabela 33 -	Frequência de anticorpos anti-HLA de classe II em 2010.....	79

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Triagem de anticorpos anti-HLA classe I em 2008.....	33
Gráfico 2 -	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe II em 2008.....	34
Gráfico 3 -	Pacientes positivos e negativos para anti-HLA em 2008.....	35
Gráfico 4 -	Distribuição de anticorpos anti-HLA em 2008.....	35
Gráfico 5 -	Triagem de anticorpos anti-HLA classe I em 2009.....	37
Gráfico 6 -	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe II em 2009.....	37
Gráfico 7 -	Pacientes positivos e negativos para anti-HLA em 2009.....	38
Gráfico 8 -	Distribuição de anticorpos anti-HLA em 2009.....	39
Gráfico 9 -	Triagem de anticorpos anti-HLA classe I em 2010.....	40
Gráfico 10 -	Triagem de anticorpos anti-HLA de classe II em 2010.....	41
Gráfico 11-	Pacientes positivos e negativos para anti-HLA em 2010.....	41
Gráfico 12-	Distribuição de anticorpos anti-HLA em 2010.....	42
Gráfico 13-	Frequência de anti-MIC em 2008.....	43
Gráfico 14-	Frequência de anti-MIC em 2009.....	44
Gráfico 15-	Frequência de anti-MIC em 2010.....	45
Gráfico 16.1 -	Anti-MIC em pacientes anti-HLA negativos em 2008.....	46
Gráfico 16.2-	Anti-MIC em pacientes anti-HLA positivos em 2008.....	47
Gráfico 16.3-	Anti-MIC em pacientes positivos para anti-HLA I em 2008.....	47
Gráfico 16.4-	Anti-MIC em pacientes positivos para anti-HLA II em 2008.....	48
Gráfico 17.1 -	Anti-MIC em pacientes anti-HLA negativos em 2009.....	48
Gráfico 17.2-	Anti-MIC em pacientes anti-HLA positivos em 2009.....	50
Gráfico 17.3-	Anti-MIC em pacientes positivos para anti-HLA I em 2009.....	50
Gráfico 17.4-	Anti-MIC em pacientes positivos para anti-HLA II em 2009.....	51
Gráfico 18.1 -	Anti-MIC em pacientes anti-HLA negativos em 2010.....	52
Gráfico 18.2-	Anti-MIC em pacientes anti-HLA positivos em 2010.....	53

Gráfico 18.3-	Anti-MIC em pacientes positivos para anti-HLA I em 2010.....	53
Gráfico 18.4-	Anti-MIC em pacientes positivos para anti-HLA II em 2010.....	53
Gráfico 19 -	Distribuição dos perfis de sensibilização em 2008.....	55
Gráfico 20 -	Distribuição dos perfis de sensibilização em 2009.....	56
Gráfico 21 -	Distribuição dos perfis de sensibilização em 2010.....	56
Gráfico 22 -	Distribuição dos anticorpos anti-HLA de classe I.....	63
Gráfico 23 -	Frequência de anti-HLA A em 2008.....	64
Gráfico 24 -	Frequência de anti-HLA A em 2009.....	65
Gráfico 25 -	Frequência de anti-HLA A em 2010.....	65
Gráfico 26 -	Frequência de anti-HLA B em 2008.....	66
Gráfico 27 -	Frequência de anti-HLA B em 2009.....	67
Gráfico 28 -	Frequência de anti-HLA B em 2010.....	68
Gráfico 29 -	Frequência de anti-HLA Cw em 2008.....	69
Gráfico 30 -	Frequência de anti-HLA Cw em 2009.....	69
Gráfico 31 -	Frequência de anti-HLA Cw em 2010.....	70
Gráfico 32 -	Distribuição dos anticorpos anti-HLA de classe II.....	74
Gráfico 33 -	Frequência de anti-HLA DR em 2009.....	75
Gráfico 34 -	Frequência de anti-HLA DR em 2010.....	75
Gráfico 35 -	Frequência de anti-HLA DP em 2009.....	76
Gráfico 36 -	Frequência de anti-HLA DP em 2010.....	77
Gráfico 37 -	Frequência de anti-HLA DQ em 2009.....	78
Gráfico 38 -	Frequência de anti-HLA DQ em 2010.....	78

RESUMO:

A rejeição pelo hospedeiro ainda representa uma barreira para o completo sucesso do transplante de órgãos. A resposta humoral é causada pela produção de aloanticorpos, estando estes envolvidos tanto nas rejeições hiperagudas, agudas e crônicas. Um indivíduo é aloimunizado quando submetido a situações de exposição a estes aloantígenos (HLA ou MIC), como transfusões sanguíneas, transplantes prévios e gestações. O PRA (reatividade contra painel) é um método eficiente para detectar aloanticorpos no soro de pacientes que necessitem de um transplante. Para isso buscamos dentro de uma população de pacientes candidatos ao transplante renal a frequência destes aloanticorpos e o perfil de sensibilização de cada paciente, inclusive a influência dos fatores sensibilizantes. Dos pacientes estudados entre os anos de 2008, 2009 e 2010, encontramos a presença de aloanticorpos Anti-HLA em 60% e de anti-MIC em 44% dos mesmos. Sendo que a maioria dos anticorpos estava direcionada contra HLA de classe I, presenteando 56%, sendo que destes 28% também apresentavam Anti-HLA de classe II. Dos pacientes que não estavam sensibilizados para anti-HLA, 64% também não possuíam anti-MIC. Quanto à sensibilização, vimos dentre os pacientes triados positivamente, cerca de 20% apresentavam pra de baixo risco, 43% apresentavam pra maior que 10% e menor que 50%, e os demais foram considerados hipersensibilizados. Quando avaliados os fatores aloimunizantes, vimos que gestações e transfusões estão ligadas aos pacientes sensibilizados, enquanto o retransplante está ligado ao perfil de hipersensibilização de alto risco. Quanto à frequência de aloanticorpos Anti-HLA, o Anti-HLA B foi o mais freqüente dentre os demais Anti-HLA de classe I, sendo que o Anti-HLA DR, o mais freqüente dos anticorpos direcionados a classe II. O Anti-HLA de classe I mais freqüentes foram: Anti-HLA A23, B58 e Cw4, sendo que os menos freqüentes foram anti-HLA A74, B46 e Cw5. Os anticorpos mais freqüentes direcionado para antígenos de classe II foram: anti-HLA DR11, DP2 e DQ8; sendo que os menos freqüentes foram: anti-HLA DR53, HLA-DP27 e DQ5.

Palavras-chaves: aloanticorpos, anti-HLA, Reatividade contra Painel, sensibilização, transplantes

ABSTRACT:

The rejection by the host still represents an obstacle to the complete success of organ transplantation. The humoral rejection is caused by the production of alloantibodies, involved in hyperacute, acute and chronic rejection. A subject is alloimmunized when submitted to situations of exposure to these alloantigens (HLA or MIC), as blood transfusions, previous transplants and pregnancies. The PRA (**Panel Reactive Antibody**) is an efficient method to detect alloantibodies in the serum of patients needing a transplant. For this, we seek within a population of candidates for kidney transplant, the frequency of these alloantibodies and sensitization profile of each patient, including the influence of sensitizing factors. Of the patients studied among the years 2008, 2009 and 2010, we found the presence of alloantibodies anti-HLA in 60% and anti-MIC in 44%. Since most of the antibodies were directed against HLA class I, presenting 56% and 28% of these also presented anti-HLA class II. Of the patients who were not sensitized for anti-HLA, 64% also had no anti-MIC. Regarding sensitization, we noticed that among the patients screened positive, about 20% presented low-risk PRA, 43% presented PRA higher than 10% and lower than 50%, and the others were considered hypersensitized. When assessing alloimmunized factors, we found that pregnancies and transfusions are linked to the sensitized patients, whereas retransplantation is linked to the profile of high risk sensitization. Concerning the frequency of HLA alloantibodies, Anti-Anti-HLA B was the most frequent among the other anti-HLA class I, and the Anti-HLA DR was the most frequent type of antibodies directed to class II. The Anti-HLA class I most frequent were: Anti-HLA A23, B58 and CW4, and the less frequent were anti-HLA A74, B46 and Cw5. The most frequent antibodies directed to class II antigens were: anti-HLA DR11, DP2 and DQ8, and the least frequent were: anti-HLA DR53, HLA-DP27 and DQ5.

Keywords: alloantibodies, anti-HLA, Panel Reactive Antibody, sensitization, transplantation

SUMÁRIO

1. Introdução.....	01
1.1. Breve histórico dos Transplantes.....	01
1.2. Genes e Antígenos de Histocompatibilidade.....	03
1.2.1. Complexo Principal de Histocompatibilidade.....	03
1.2.2. MICA como antígenos secundário de Histocompatibilidade.....	04
1.3. Resposta Imune ao aloenxerto.....	07
1.3.1. Impacto dos aloanticorpos na resposta humoral aos aloenxertos.....	12
1.4. Aloanticorpos.....	14
1.4.1. Anticorpos anti-HLA nos transplantes.....	14
1.4.2. Anticorpos anti-MIC nos transplantes.....	17
1.5. Avaliação da Reatividade contra Painel (PRA).....	18
2. Objetivos.....	21
2.1. Objetivo Geral.....	21
2.2. Objetivos específicos.....	21
3. Metodologia.....	22
3.1. Delineamento do Plano experimental.....	22
3.2. População estudada.....	24
3.3. Triagem de anticorpos anti-HLA e anti-MIC.....	25
3.4. PRA: reatividade e especificidades de anticorpos anti-HLA.....	29
3.5. Análises estatísticas.....	32
4. Resultados.....	33
4.1. Triagem de anticorpos anti-HLA nos anos 2008, 2009 e 2010.....	33
4.1.1. Triagem de anticorpos anti-HLA classe I e II em 2008.....	33
4.1.2. Triagem de anticorpos anti-HLA classe I e II em 2009.....	36
4.1.3. Triagem de anticorpos anti-HLA classe I e II em 2010.....	40
4.2. Triagem de anticorpos anti-HLA nos anos 2008, 2009 e 2010.....	43
4.2.1. Anticorpos anti-MIC em 2008.....	43
4.2.2. Anticorpos anti-MIC em 2009.....	44

4.2.3. Anticorpos anti-MIC em 2010.....	45
4.3.Presença de anticorpos anti-MIC em relação à presença anti-HLA.....	46
4.3.1. Indivíduos sensibilizados por MIC e HLA em 2008.....	46
4.3.2. Indivíduos sensibilizados por MIC e HLA em 2009.....	49
4.3.3. Indivíduos sensibilizados por MIC e HLA em 2010.....	52
4.4.Estudo da sensibilização dos candidatos ao transplante renal.....	55
4.4.1. Distribuição dos perfis de sensibilização.....	55
4.4.2. Influência dos fatores causais sobre a sensibilização.....	58
4.5.Freqüência dos principais aloanticorpos anti-HLA na população.....	63
4.5.1. Freqüência de anticorpos anti-HLA de classe I.....	63
4.5.1.1.Distribuição e Freqüência de anti-HLA A.....	64
4.5.1.2.Distribuição e Freqüência de anti-HLA B.....	66
4.5.1.3.Distribuição e Freqüência de anti-HLA Cw.....	69
4.5.2. Freqüência de anticorpos anti-HLA de classe II.....	74
4.5.2.1.Distribuição e Freqüência de anti-HLA DR.....	74
4.5.2.2.Distribuição e Freqüência de anti-HLA DP.....	76
4.5.2.3.Distribuição e Freqüência de anti-HLA DQ.....	77
5. Discussão.....	80
5.1.Triagem de anticorpos anti-HLA nos candidatos a transplante.....	80
5.2.Triagem de anticorpos anti-MIC e sua relação com a triagem anti-HLA.....	81
5.3.Aloimunização e sensibilização de pacientes candidatos ao transplante.....	83
5.4.Freqüência dos principais aloanticorpos na população.....	86
6. Conclusões.....	92
7. Referências.....	94