



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes


Maria Izabel Neves de Holanda Barbosa

**Avaliação do PRA e CD30s no transplante renal intervivos.
Acompanhamento no 1º ano e após 6 anos em pacientes do
Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brasil)**

Rio de Janeiro
2013

Maria Izabel Neves de Holanda Barbosa

**Avaliação do PRA e CD30s no transplante renal intervivos.
Acompanhamento no 1º ano e após 6 anos em pacientes do
Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brasil)**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Rio de Janeiro
2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB/A

B238 Barbosa, Maria Izabel Neves de Holanda.
Avaliação do PRA e CD30S no transplante renal intervivos. Acompanhamento no 1º ano e após 6 anos em pacientes do Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brasil). / Maria Izabel Neves de Holanda. – 2013.
72 f.

Orientador: Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biologia Humana e Experimental.

1. Antígenos CD30. 2. Antígenos de histocompatibilidade. 3. Transplante de Rim. 4. Rejeição de Enxerto. I. Pôrto, Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 616.61-089

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Maria Izabel Neves de Holanda Barbosa

**Avaliação do PRA e CD30s no transplante renal intervivos.
Acompanhamento no 1º ano e após 6 anos em pacientes do
Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brasil)**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Biologia Humana e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 31 de janeiro de 2013.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luis Cristóvão de Moraes Sobrino Porto (Orientador)
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Maurilo de Nazaré de Lima Leite Júnior
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof. Dr. Edison Regio de Moraes Souza
Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho para o meu marido, Ronaldo e minhas filhas, Maya e Clara. Por eles, tenho o estímulo para enfrentar os desafios da vida e nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes que participaram do estudo, sem eles nada disso seria possível.

A Dra Deise de Boni e Dra Tereza Matuck por acreditarem e confiarem no meu trabalho e, por disponibilizarem o serviço de transplante renal do Hospital Federal de Bonsucesso para realizarmos esse estudo e pelo exemplo de profissionalismo, seriedade e dedicação aos nossos pacientes e ao nosso serviço, do qual me orgulho em fazer parte.

Ao meu orientador, Luis Cristóvão Pôrto, pela paciência, dedicação e aprendizado que ele me proporcionou. A sua confiança e o seu apoio durante o momento mais difícil desta trajetória foi essencial.

Ao serviço de enfermagem do setor de transplante renal do Hospital Federal de Bonsucesso pela fundamental colaboração na coleta das amostras.

À Angela Santos, Raphael Curvo e Fernando do laboratório de HLA pela dedicação e pelo tempo disponibilizado para esse trabalho

A minha mãe, Lívia, exemplo de mulher, mãe e profissional, na qual eu me espelho a minha vida toda. Sem a sua força e seu estímulo diário para fazer o mestrado não teria chegado aqui.

Ao meu pai, Fernando, pelo seu exemplo profissional e sua dedicação.

Ao meu sogro, Ronaldo pai, médico no qual tenho como exemplo de seriedade, profissionalismo, dedicação e paixão pela profissão.

A minha sogra, Marília, na qual tenho como uma mãe, companheira e que me ajuda em todas as horas, sem ela seria muito mais difícil conseguir terminar esse trabalho.

A Maria Tereza Mariano, minha segunda mãe, pelo companheirismo diário, pelo zelo e carinho comigo e com minha família, também ajudando em tudo para que eu conseguisse concluir minha dissertação.

A John Wilkinson, pela sua ajuda e o carinho com a família sempre.

Meus irmãos, Dico, Ana, Gerana, Sylvio, sempre me ajudando com sugestões e correções.

Ao meu marido Ronaldo, pela sua força, companheirismo, estímulo acadêmico e seu amor. Nos momentos mais difíceis e delicados deste último ano seu apoio e a nossa união foram cruciais.

E, finalmente, as minhas filhas, Maya e Clara, elas são o meu estímulo para ir em frente e nunca desistir.

Se toda medicina não está na bondade, menos vale dela separada.

Miguel Couto

RESUMO

BARBOSA, Maria Izabel Neves de Holanda. *Avaliação do PRA e CD30S no transplante renal intervivos. Acompanhamento no 1º ano e após 6 anos em pacientes do Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brasil)*. 2013. 72 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Experimental) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

O CD30 solúvel (CD30s) é uma glicoproteína transmembrana da família do fator de necrose tumoral expressa na superfície das células T. Quando este marcador é clivado ele torna-se solúvel, sendo detectado na circulação. Atualmente, o valor de CD30s pré-transplante vem sendo demonstrado como um bom preditor de rejeição aguda (RA) e perda do enxerto. Poucos estudos foram realizados para sua avaliação no pós-transplante e sua correlação com sobrevida e TFG. Avaliar a eficácia da determinação dos marcadores laboratoriais CD30 solúvel (CD30s) e anticorpos reativos contra painel HLA (PRA) em seis meses, um ano e seis anos pós-transplante renal em receptores de doadores vivos, correlacionando estes marcadores com episódios de rejeição aguda, eventos infecciosos no pós-transplante, perda do enxerto e óbito do paciente transplantado. E, avaliar a correlação destes marcadores com a sobrevida do enxerto renal nestes períodos. Os pacientes estudados foram transplantados renais com doadores vivos no Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) do Rio de Janeiro no ano de 2006 e do período de agosto de 2010 a maio de 2011, sendo uma extensão de um trabalho realizado previamente. CD30s e PRA foram analisados nas amostras coletadas no pré-transplante e com 7, 14, 21 dias, 1, 3, 6, 12 meses após o transplante e nos pacientes transplantados em 2006 amostras após 6 anos de transplante. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada utilizando MDRD e CKD-epi e 6 meses, 1 ano e 6 anos após o transplante. Os pacientes foram agrupados em 5 grupos: sem eventos, com perda do enxerto, óbito, rejeição aguda e pacientes com quadros infecciosos. Estes grupos foram avaliados com relação ao CD30s, PRA I e II e comparados dois a dois. O teste qui quadrado foi utilizado. Quando necessário aplicou-se a correção de Yates, o teste de Fisher, o teste de Kruskal-wallis. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. As análises foram feitas pelo programa EPI-Info (versão 3.5.3). Setenta e seis pacientes com doadores vivos foram incluídos no estudo 47 pacientes não tiveram nenhum evento (grupo 1), 7 pacientes perderam o enxerto (grupo 2), 3 pacientes faleceram (grupo 3), 11 pacientes ficaram no grupo de rejeição aguda (grupo 4) e oito pacientes tiveram infecção por CMV e herpes (grupo 5). Os pacientes do grupo de RA tiveram correlação positiva com os valores tanto de CD30s Pré-transplante ($p=0,01$), quanto do CD30s pós-transplante ($p=0,002$) e PRA I e II ($p < 0,001$), respectivamente, quando comparados com pacientes sem eventos. A TFG tanto com MDRD e CKD-Epi não mostrou correlação com CD30s pré e pós-transplante e nem PRA I e II. A TFG com as duas fórmulas foi menor no grupo com RA comparado com o grupo sem evento após 6 anos de transplante ($p=0,006$). CD30s é um bom preditor de RA, assim como PRA I e II. E, também mais uma ferramenta que pode ser utilizada no acompanhamento pós-transplante Renal. A RA é um preditor isolado para diminuição de TFG no transplante.

Palavras-chave: CD30s. PRA. Transplante renal. Rejeição. Perda do enxerto.

ABSTRACT

The soluble CD30 (CD30s) is a transmembrane glycoprotein that belongs to the tumor necrosis factor family expressed on the T Cells surface. When this marker is cleaved it becomes soluble and can be detected in the circulation. Currently, the value of CD30s pre transplantation has been shown as a good predictor of acute rejection (AR) and graft loss. Few studies have been conducted to review CD30s post-transplant and its correlation with survival and eGFR. To evaluate the effectiveness of the determination of soluble CD30 (CD30s) and panel reactive antibody against HLA (PRA) in six months, one year and six years after renal transplantation in recipients of living donors, and correlate with acute rejection episodes, infectious events, graft loss and death. Evaluate the correlation of these markers with renal allograft survival during these periods. The subjects studied were renal transplant recipients of living donors in Federal Bonsucesso Hospital (HFB) in Rio de Janeiro in 2006 and the period from August 2010 to May 2011, with a previously done work extension. CD30s and PRA were analyzed in samples collected in pre transplant and 7, 14, 21 days, 1, 3, 6, 12 months after transplantation and in patients transplanted in 2006 samples after 6 years of transplantation were used. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was done using MDRD and CKD-epi in 6 months, 1 year and 6 years after transplantation. The patients were divided into 5 groups: no events, graft loss, death, acute rejection and patients with infections. These groups were evaluated with respect to CD30s, PRA I and II and compared two by two. The chi square test was used. When necessary we applied the Yates correction, Fisher's test and the Kruskal-wallis. We considered statistically significant $p < 0.05$. The analyzes were performed using EPI-Info (version 3.5.3). Were included in study 76 subjects with living donors. Forty-seven patients had no event (group 1), seven patients lost their graft (group 2), three patients died (group 3), 11 patients were in the group of acute rejection (group 4), eight patients had CMV and herpes (group 5). The patients in the RA group had a positive correlation with the values of both CD30s Pre transplant ($p = 0.01$), as the CD30s post-transplant ($p = 0.002$) and PRA I and II ($p < 0.001$), respectively, when compared with patients without events. The eGFR with both MDRD and CKD-Epi showed no correlation with pre and post-transplant CD30s neither PRA I and II. The eGFR with the two formulas were lower in the group with RA compared with the group without event after 6 years of transplantation ($p = 0.006$). The CD30s is a good predictor of RA, as PRA I and II and also another tool that can be used in monitoring post renal transplantation. The RA is an isolated predictor of decreased eGFR for transplantation.

Keywords: CD30s. PRA. Kidney transplant. Rejection. Graft loss.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Desenho do estudo	21
Figura 2 -	Valores mínimo, máximo, percentis 25 e 75% da Taxa de Filtração Glomerular calculada pelos formulas CKD-epi e MDRD aos 6 e 12 meses no pós-transplantes dos pacientes dos grupos sem evento (sem06m e sem12m, n=48); com perda do enxerto (PE06m e PE12m, n=7), falecidos (Ob06m e 12m, n=3), com episódios de infecção (Inf06m e Inf12m, n=7) e de rejeição (Rej06m e Rej12m, n=11)	36
Figura 3 -	Pacientes que evoluíram com perda do enxerto - avaliação temporal	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados Demográficos dos Receptores de doadores Vivos acompanhados no Estudo	30
Tabela 2 -	Dados Demográficos dos doadores Vivos acompanhados no Estudo	31
Tabela 3 -	Valores de CD30s nas amostras pós-transplante	33
Tabela 4 -	Frequência de PRA acima de 20% para anticorpos anti HLA de Classe I (Classe I>20%) e Classe II (Classe II>20%) ou Ambos em amostras pós-transplante de pacientes sem eventos (n=47), com Perda do enxerto (n=7), que faleceram (Óbito n=3); com episódios de Infecção (n=8) e de Rejeição (n=11)	34
Tabela 5 -	Valores (mL/min/1,73m ²) médios e desvio padrão (Média±DP) e medianas das Taxas de filtração glomerular calculada pelas formulas CKD-epi e MDRD nas amostras de pacientes sem evento (sem); com perda do enxerto (perda), falecidos (Óbito), com episódios de infecção e de rejeição	35
Tabela 6 -	Grupos X CD30s e TFG em 6m,1ano e 6 anos	37
Tabela 7 -	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e com perda do enxerto	38
Tabela 8 -	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e com rejeição aguda	39
Tabela 9 -	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e com Infecção	40
Tabela 10 -	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e que foram a óbito	41
Tabela 11 -	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com rejeição e com infecção	42
Tabela 12 -	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e que foram a óbito	43
Tabela 13-	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com rejeição Aguda e que foram a óbito	44

Tabela 14-	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com infecção e que perderam o enxerto	45
Tabela 15-	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com infecção e que foram a óbito	45
Tabela 16-	Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com perda do enxerto e que foram a óbito	46
Tabela 17-	TFG/MDRD e CKD-epi 6m, 1ano e 6 anos X CD30s Pré	47
Tabela 18-	TFG/MDRD e CKD-epi 6m, 1ano e 6 anos X PRA I Pré	47
Tabela 19-	TFG/MDRD e CKD-epi 6m, 1ano e 6 anos X PRAII Pré	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RA-	Rejeição Aguda
CD30s-	CD30 solúvel
PRA-	Painel Reativo contra Anticorpos anti HLA
HFB-	Hospital Federal de Bonsucesso
MM-	Mismatches
IF/TA-	Fibrose intersticial e Atrofia Tubular
TFG-	Taxa de Filtração Glomerular
MDRD-	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
CKD-epi-	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
GESF-	Glomérulo esclerose Segmentar e focal
GNC-	Glomerulonefrite crônica
HAS-	Hipertensão Arterial Sistêmica
DRP-	Doença renal Policística
LES-	Lupus Eritematoso Sistêmico
NCE-	Nefropatia Crônica do Enxerto
Simu-	Simulect
Th-	Thimoglobulina
P+T+M-	Prednisona + Tacrolimus + Myfortic
P+C+M-	Prednisona + Ciclosporina + Myfortic
P+T+C-	Prednisona + Tacrolimus + Cellcept

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	CD30 SOLÚVEL E PRA	17
2	OBJETIVOS	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	Pacientes	21
3.2	Métodos	23
3.2.1	<u>Reatividade contra painel - PRA</u>	24
3.2.1.1	PRA pelo método LABScreen	24
3.2.1.2	Análise dos resultados de PRA	26
3.2.2	<u>Dosagem do CD30s</u>	26
3.2.3	<u>Biopsias Renais</u>	27
4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	28
5	RESULTADOS	29
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A - Tabela 1A - Dados demográficos Doadores X Receptores do estudo	60
	APÊNDICE B - Tabela 2A - Eventos, grupos, sensibilizações prévias e marcadores Pré-transplante dos Receptores	64
	APÊNDICE C - Tabela 3A - Taxa de Filtração Glomerular em 6 meses, 1ano e 6 anos pós-transplante	68
	ANEXO - Aprovação do Comitê de Ética	72

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica é uma doença que cresce de forma progressiva no Brasil e no mundo. O número de pacientes em estágio avançado vem aumentando cada vez mais nos últimos anos. As opções de terapia de substituição renal para esses pacientes são: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal¹.

O transplante renal pode ser realizado através de um doador vivo ou um doador falecido. Neste último ano, 2012, ocorreu um crescimento de 9,4% no número de transplantes renais em nosso país e simultaneamente uma queda de 26,4% nos transplantes realizados com doadores vivos em todo Brasil. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) estima-se que, no ano de 2012, realizar-se-ão mais de 5.000 transplantes renais em nosso país². O estado do Rio de Janeiro é o quinto estado em número de transplantes renais no Brasil anualmente. Em nosso estado existem 5 centros transplantadores de rim e o Hospital Federal de Bonsucesso é o que mais realiza transplante de doadores vivos e doadores falecidos. De Janeiro a Setembro deste ano foram realizados cerca de 290 transplantes renais no Rio de Janeiro, 80 com doadores vivos e 210 de doadores falecidos (ABTO). Deste total, 111 transplantes foram realizados no Hospital Federal de Bonsucesso, 37 com doadores vivos e 74 com doadores falecidos.

Apesar do aumento no número de transplantes, a perda do rim transplantado, principalmente na fase precoce até o fim do primeiro ano, continua sendo uma área de estudo relevante entre nefrologistas e imunologistas.

Os mecanismos responsáveis pela perda do enxerto são vários: eles envolvem desde aspectos relacionados a doadores e receptores até eventos no pós-transplante, como isquemia e reperfusão renal passando por fatores imunológicos, infecções virais, bacterianas e toxicidade relacionada aos inibidores de calcineurina⁵. Recentemente, com a melhora das técnicas cirúrgicas e do manejo clínico pós-transplante dos pacientes transplantados renais, a sobrevida em longo prazo do enxerto renal vem aumentando⁶.

Entretanto, o maior desafio dos centros transplantadores continua sendo a rejeição ao órgão transplantado^{3,7,8}. A rejeição aguda (RA) é definida como a deterioração rápida da função do enxerto acarretando alterações patológicas no rim

transplantado. O diagnóstico clínico baseia-se em febre, dor no local do enxerto, diminuição do volume urinário e aumento da creatinina⁹.

A rejeição é causada por diversos fatores imunológicos: presença de anticorpo anti HLA, complemento, ativação de linfócitos T e de outras células. Os mecanismos imunológicos que levam a rejeição são determinantes e podem levar a disfunção do enxerto^{6,10}.

A rejeição aguda pode se desenvolver em qualquer momento do transplante renal, sendo responsável pela perda do enxerto em até 6% dos casos no primeiro ano pós-transplante^{11,12}. Ela pode ser dividida em duas classes histopatológicas: rejeição celular e rejeição humoral.

Rejeição celular é caracterizada por um infiltrado de células inflamatórias, principalmente linfócito T CD8, no interstício e epitélio tubular levando a uma tubulite. Geralmente, responde bem ao tratamento com corticoide^{12,13}. Na rejeição humoral observa-se o envolvimento vascular importante, levando à necrose fibrinóide, a inflamação transmural nas artérias, a trombose capilar e a presença de anticorpos anti-HLA circulantes. Esta rejeição não responde à corticoterapia¹⁴.

A fibrose intersticial e atrofia tubular (IF/TA), anteriormente designada nefropatia crônica do enxerto, representa a sequela histológica de diversos danos cumulativos nos néfrons do rim transplantado. A lesão precoce do túbulo intersticial correlacionado a fatores imunológicos, incluindo a rejeição aguda severa e a rejeição subclínica persistente são exemplos destes danos.

A introdução de novas drogas imunossupressoras levou à diminuição significativa da incidência da rejeição aguda do enxerto renal nos últimos anos, mas esses episódios ainda permanecem um problema significativo no transplante renal¹⁶⁻¹⁸.

Ao longo da última década, a disponibilidade desses imunossupressores mais potentes provocou uma diminuição acentuada na incidência e na gravidade das rejeições agudas nos transplantes. Entretanto, o bloqueio mais eficiente do sistema imune e trouxe com ele uma maior incidência de complicações infecciosas^{16,19} e maior incidência de neoplasias^{20,21}.

Estudos mostram que a RA, durante o primeiro mês após o transplante renal, é o principal evento imunológico que pode influenciar o resultado do transplante em longo prazo. O diagnóstico diferencial de RA através de sinais clínicos e laboratoriais de rotina nem sempre são suficientes para distingui-la de outras causas de disfunção

do enxerto, tais como necrose tubular aguda, toxicidade dos fármacos e infecções bacterianas ou virais^{6,22}.

A vigilância contínua da alorreatividade do receptor é crítica para melhorar os resultados de longo prazo. A RA tem um impacto negativo bem conhecido no resultado dos enxertos. Mesmo ocorrendo em um único episódio, é um forte indício de insuficiência renal de médio e longo prazo. Portanto, o objetivo dos protocolos de imunossupressão atuais é prevenir, e não tratar, os episódios de RA. A combinação de novas e potentes drogas com atuação em diferentes vias dos processos de rejeição reduz substancialmente a sua ocorrência, e conseqüentemente a perda aguda do enxerto^{3,12,23-27}.

A meta dos imunologistas é desenvolver testes capazes de avaliar os riscos de rejeição imunológica dos pacientes no pré-transplante e reconhecer a rejeição pós-transplante o mais precocemente possível^{24,28-30}, bem como eventos infecciosos que possam comprometer a sobrevida do órgão em médio e longo prazo^{19,24,31,31}. Vários marcadores têm sido propostos para monitorar de forma não invasiva a alorreatividade do receptor, mas existem prós e contras na utilização de cada um deles^{28,29,32-34}. Atualmente existe uma vasta literatura médica na área de transplantes dispondo sobre fatores imunogenéticos que influenciam a sobrevida do enxerto^{35,36}, bem como sobre a importância do estudo de marcadores como CD30 solúvel no soro^{30,37} e C4d na forma de depósitos teciduais em biópsias^{33,38 14,39}.

1 CD30 SOLÚVEL E PRA

O CD30 é uma glicoproteína transmembrana de 120 kD membro da família do fator de necrose tumoral expressa preferencialmente na superfície de células T⁴⁰. Esta molécula, que foi identificada inicialmente na superfície das células de Hodgkin e Reed Sternberg⁴¹, é identificada apenas em baixos níveis em indivíduos normais. O aumento do CD30 solúvel (CD30s) ocorre quando estas células que o expressam são estimuladas e ativadas através de uma reação proteolítica que o liberam na circulação. O aumento do CD30 solúvel já foi evidenciado em várias condições: Infecções virais (HIV, EBV, HTLV1, HBV), doenças autoimunes (Lúpus eritematoso sistêmico, dermatite atópica, artrite reumatóide) e alguns tumores. Como o CD30 solúvel está relacionado com o aumento da resposta imune, aventa-se a hipótese que esta molécula também possa estar associada a eventos imunológicos no transplante renal, tais com a rejeição aguda e crônica⁴²⁻⁴⁴.

O CD30 é uma molécula importante na memória da célula T e regula o balanço entre a resposta imune de Th1/Th2^{45,46}. Estudos mostram que camundongos com deficiência de CD30 (CD30-) perdem a memória de resposta a anticorpo pela deficiência da memória celular T CD4+^{47,48}. Martinez e cols.⁴⁹ observaram que células T CD30+ são a maior fonte de produção de citocinas de linfócitos T após estímulo de aloantígenos, sugerindo um papel específico das células T CD30+ na aloimunidade, em altas concentrações esta molécula aumenta a resposta das células T a aloantígenos.

O complexo de histocompatibilidade é um sistema de codificação polimórfico para antígenos de leucócitos humanos (HLA) que são considerados os mais fortes antígenos para resposta imune e desempenham um importante papel na rejeição do aloenxerto. Os antígenos do HLA de classe I (A,B e C) são expressos em quase todas as células nucleadas e plaquetas, enquanto os antígenos de classe II (DP, DQ e DR) são na maior parte células apresentadoras de antígenos. A produção destes anticorpos no receptor de um transplante renal pode ser feita através de um processo de sensibilização relacionada a uma exposição anterior ao antígeno estranho durante uma transfusão sanguínea, gravidez ou transplante de órgãos. A pesquisa da presença destes anticorpos no receptor é realizada sistematicamente. A presença de anticorpos HLA antes do transplante, ou a ocorrência de novo de

anticorpos HLA após o transplante é um importante fator de risco para rejeição mediada por anticorpo.²⁶⁻²⁸

Na prática clínica, o marcador comumente utilizado, não só para avaliar chance de RA, como também o esquema imunossupressor adequado para cada receptor é o Painel Reativo contra anticorpos anti HLA (PRA). Atualmente, associa-se a esse recurso, a pesquisa de anticorpo específico contra doador (DSA), que cada vez mais vem propiciando um diagnóstico mais preciso da Rejeição Aguda mediada por Anticorpo, e concomitantemente uma abordagem mais precoce no tratamento da RA^{36,50,51}.

Vários biomarcadores para RA são extensamente estudados, exemplos destes, são KIM1, TIM1, FOXP3 e o CD30s^{4,34,52}. Este último dentre os novos biomarcadores que vem surgindo apresenta, segundo alguns estudos recentes uma possível correlação negativa com a sobrevida em longo prazo do enxerto. Porém, poucos estudo propõe modelos de acompanhamento de pacientes transplantados com o CD30 solúvel³⁴. Poucos estudos avaliaram este biomarcador em relação à sobrevida em longo prazo do transplante renal^{37,53}.

A associação do PRA e da dosagem do CD30 solúvel no pré e no pós-transplante pode ser um dado mais preciso para avaliar a chance de RA e de eventos infecciosos nestes pacientes⁵⁴⁻⁵⁶. Existem muitos estudos em andamento para avaliação da eficácia do CD30 solúvel como um bom marcador imunológico para pacientes transplantados.

2 OBJETIVOS

Este trabalho apresenta dois objetivos. O primeiro objetivo é o de avaliar a eficácia da determinação dos marcadores laboratoriais CD30 solúvel (CD30s) e anticorpos reativos contra painel HLA (PRA) em seis meses, um ano e seis anos pós-transplante renal em receptores de doadores vivos, correlacionando estes marcadores com episódios de rejeição aguda, eventos infecciosos no pós-transplante, perda do enxerto e óbito do paciente transplantado. O segundo objetivo é avaliar a correlação destes marcadores com a sobrevida do enxerto renal nestes períodos. Os pacientes estudados foram transplantados renais com doadores vivos no Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) do Rio de Janeiro no ano de 2006 e do período de agosto de 2010 a maio de 2011, sendo uma extensão de um trabalho realizado previamente⁵⁶.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Neste trabalho foram avaliados, prospectivamente, pacientes transplantados renais com doadores vivos do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB), Rio de Janeiro, no período de janeiro a dezembro de 2006, que foram acompanhados por um período de seis meses, um ano e seis anos pós-transplante, totalizando 40 pacientes. Esses pacientes foram avaliados em conjunto com mais 36 outros, também transplantados renais com doadores vivos, de agosto de 2010 a agosto de 2011 no mesmo hospital. Esses foram acompanhados por um período de seis meses até um ano.

Todos os pacientes foram convidados a participar do estudo e assinaram um termo de consentimento informado. Este projeto é a continuidade de um projeto aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (1141-CEP/HUPE CAAE: 0071.228.000-5 - Anexo A). Nas amostras dos pacientes (76 no total), foram feitas a dosagem de PRA I, PRA II e CD30s para se verificar a correlação com a sobrevida do enxerto e correlação destes marcadores com os episódios de rejeição, perda do enxerto, óbito do paciente e quadros infecciosos.

Foram coletadas amostras de soro e plasma de cada paciente, durante o estudo. Uma amostra pré-transplante foi colhida e, após o transplante, foram colhidas amostras de soro com sete, 14, 21 dias; um, dois, três, quatro, cinco, seis, nove e 12 meses foram colhidas após o procedimento. No grupo transplantado em 2006 foi colhida uma nova amostra após seis anos de transplante dos pacientes que se disponibilizaram. Outras amostras foram eventualmente colhidas quando houve suspeita de episódios de rejeição ou quadros infecciosos.

As amostras analisadas foram as do pré-transplante, e no pós-transplante foram as de 7, 14, 21, 28 dias, 3, 6 e 12 meses. No caso de alguma internação por algum quadro infeccioso ou suspeita de rejeição uma amostra era coletada.

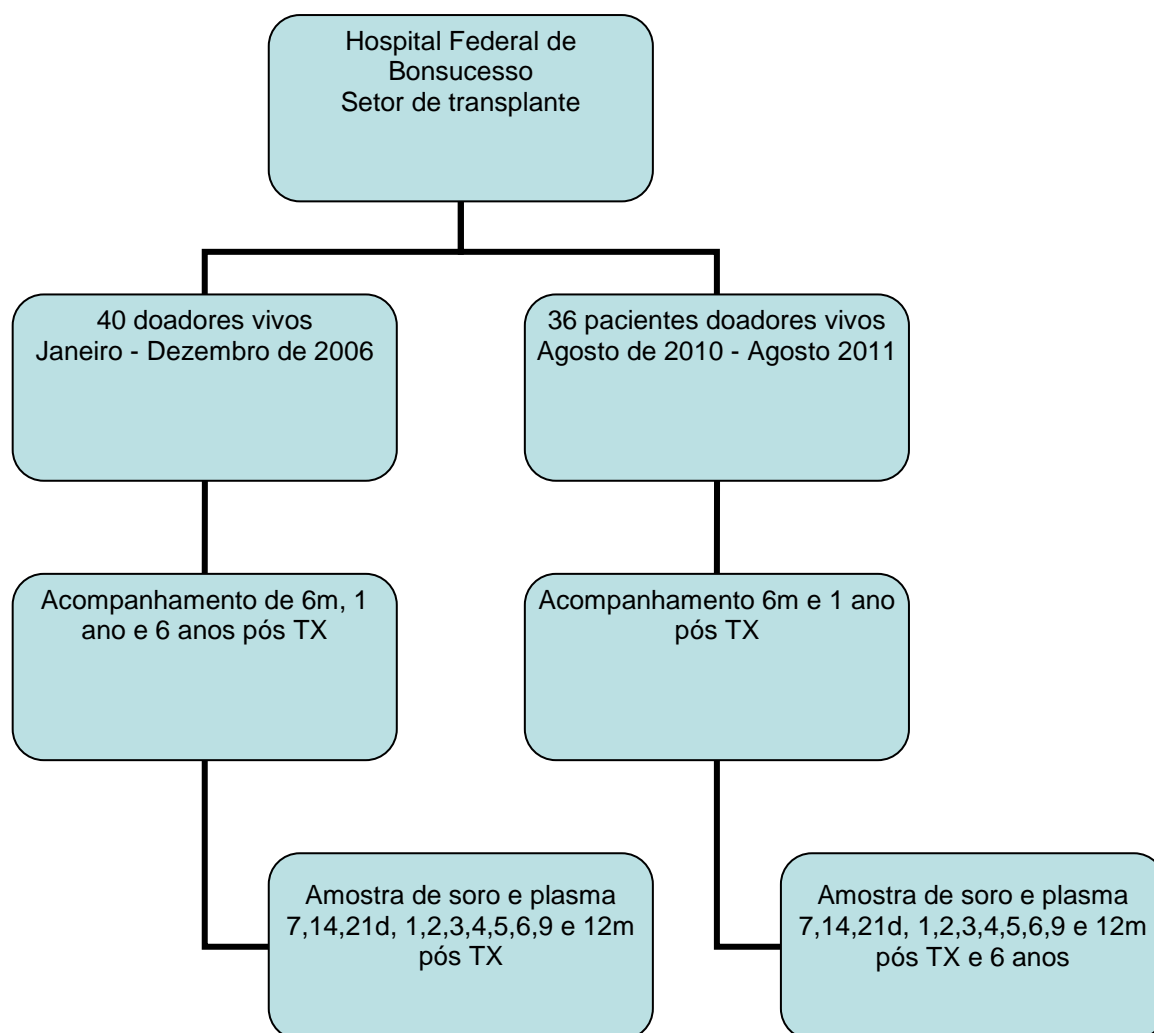


Figura 1 - Desenho do Estudo

Os receptores e doadores do enxerto renal foram avaliados previamente pela equipe de transplante, sendo realizados todos os exames clínicos, laboratoriais e radiológicos necessários para realização do procedimento com segurança. Sorologias de doenças infecciosas também foram realizadas para a avaliação de possíveis riscos de infecção e determinação daqueles com necessidade de profilaxias para prevenção de quadros infecciosos. Tipagem HLA, PRA e prova cruzada (*crossmatch*) foram realizados entre receptores e possíveis doadores, escolhendo-se os de melhor compatibilidade para o transplante. Os parâmetros imunogenéticos avaliados foram: prova cruzada, tipificação HLA para estabelecer o grau de compatibilidade, *mismatches* (*MM*), valor e especificidade do PRA e anotação de eventos pré-transplante capazes de provocar sensibilização e de influir na sobrevida do enxerto atual, tais como transplantes prévios, número de

transfusões e número de gestações. Foram colhidos também dados demográficos como idade, sexo, etnia e grau de parentesco do receptor e seu doador. Os dados censitários e clínico laboratoriais encontram-se no material suplementar (APÊNDICES A, B e C).

O esquema imunossupressor foi definido pela equipe de transplante responsável, consistindo basicamente num inibidor de calcineurina, ciclosporina ou tacrolimus, micofenolato de mofetil e prednisona. A indução com anti

corpo monoclonal anti receptor IL-2 (basiliximab, anti-CD25) ou anti globulina humana (timoglobulina) nos pacientes avaliados como os de maior risco de rejeição foi realizada de acordo com o protocolo do serviço de transplante renal do hospital. Os níveis séricos dos inibidores de calcineurina foram dosados semanalmente no primeiro mês e posteriormente conforme avaliação médica, e suas dosagens foram ajustadas de acordo com a meta do valor desejado, evitando a nefrotoxicidade.

A avaliação clínica e laboratorial da função do enxerto renal foi feita periodicamente após o transplante. No presente projeto foram utilizadas as informações até novembro de 2012 do pós-transplante em 76 pacientes e as de 6 anos pós-transplantes do subgrupo de 40 pacientes do HFB, transplantados em 2006. A ocorrência dos quadros de rejeição, infecções, perda do enxerto e óbito dos pacientes inclusos durante a vigência desse projeto foram registrados. Foi considerado perda do enxerto quando o paciente retornou para um programa de diálise, hemodiálise ou diálise peritoneal.

Os pacientes transplantados foram acompanhados ambulatorialmente de acordo com a rotina do serviço de transplante renal do HFB. Em resumo, semanalmente no primeiro mês e conforme a evolução e o passar do tempo após o transplante essas consultas foram sendo espaçadas para cada 2 semanas, mensalmente, trimestralmente e no máximo de 4/4 meses em alguns casos. Em caso de intercorrências, os pacientes eram avaliados com maior regularidade.

No acompanhamento pós-transplante foram avaliados imunossupressão, função retardada do enxerto, episódios de rejeição aguda clínica ou rejeição aguda comprovada por biópsia renal e episódios de quadros infecciosos.

Os critérios de rejeição foram aqueles que fazem parte da rotina clínica estabelecida pelo Serviço de Nefrologia do HFB. A rejeição é diagnosticada a partir de dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos, tais como aumento de peso, diminuição da diurese, febre (acima de 37°C), dor no enxerto, aumento do volume

do enxerto, creatinina elevada e presença de enrijecimento e densidade do enxerto. O diagnóstico de rejeição foi definido pela correlação dos sinais clínicos e/ou pela biópsia renal, através da Classificação de Banff⁹.

Os pacientes foram separados em 5 grupos para avaliação, grupo 1 - sem eventos, grupo 2 - com rejeição aguda, grupo 3 - pacientes com CMV ou herpes comprovada por PCR ou antigenemia, grupo 4 – pacientes que perderam o enxerto grupo 5 - pacientes que foram a óbito. O paciente era alocado no grupo de acordo com o diagnóstico final ou do último evento. Cinco pacientes tiveram episódio de rejeição e um infecção e depois evoluíram com perda do enxerto; um paciente teve episódio de rejeição e posteriormente infecção por CMV¹. Esta separação foi feita para que a análise estatística fosse realizada comparando os grupos dois a dois. Estes grupos foram analisados correlacionando os valores de CD30s total, pré e pós-transplante e PRA no pré e no pós-transplante. Os grupos foram comparados dois a dois correlacionando as aferições de CD30s e PRA já descritas acima.

Os valores de PRA foram agrupados em acima de 20% e abaixo deste valor para comparação dos grupos e avaliação de sensibilização.

A função do transplante renal em 6 meses, 1 ano e 6 anos após o transplante foi estimada pela Taxa de filtração glomerular (TFG) usando as fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-epi)^{57,58}.

3.2 Métodos

Para os testes de PRA e CD30 solúvel, foram colhidos 10 ml de sangue periférico de cada receptor em tubos estéreis sem anticoagulante. Os tubos foram deixados em repouso até a completa retração do coágulo. Após esta etapa, centrifugados por 10 minutos a 2000 rpm. Os soros foram alicotados em tubos do tipo Eppendorf e armazenados a -70°C até a realização dos ensaios.

Todos os participantes foram submetidos à prova cruzada com linfócitos T e linfócitos B. O teste foi realizado pelo método de citotoxicidade dependente do

¹ Esta separação foi feita para que a análise estatística fosse realizada comparando os grupos dois a dois.

complemento (NIH-CDC). Foram utilizados Linfócitos T e B dos doadores e testados com o soro dos receptores a partir do sangue periférico. Os linfócitos foram obtidos por gradiente de densidade isolado e separados por lã de nylon ou por bilhas imunomagnéticas com anticorpo específico. Para avaliar os anticorpos do isotipo (IgM ou IgG), o soro dos receptores foram tratados com ditiotreitol e globulina anti-humana nos ensaios de *crossmatch* para aumentar a sensibilidade, e detectar níveis baixos de anticorpos anti-HLA e anticorpos ligadores de não complemento.

Os resultados de *crossmatch* foram classificados como negativo para <10% de células não viáveis, fracamente positivas de 11-20% células não viáveis e positiva para 20% ou mais células não viáveis. A tipagem HLA foi realizada utilizando kits de análise molecular (SSP e / ou SSO) de One Lambda Inc. (Canoga Park, CA, EUA).

3.2.1 Reatividade contra painel – PRA

O PRA foi realizado utilizando kit comercial através de 2 metodologias: 1 - ELISA - LATM 20X5® ou 10X5® e LAT1240® (One Lambda Inc.) que contém reagentes ELISA pré-calibrados para a detecção do anticorpo IgG para os antígenos HLA classe I ou classe II no soro humano. Nos diferentes poços de uma placa Terasaki estão presentes quantidades definidas de antígenos HLA purificados por afinidade, ou 2 - Citometria de fluxo - LABScreen Mixed®, LABScreen PRA classe I® e LABScreen Classe II® (One Lambda Inc.).

3.2.1.1 PRA pelo método LABScreen

O teste LABScreen® consiste em *microbeads* revestidas com antígenos HLA de classe I e classe II para a detecção de anticorpos anti-HLA de Classe I e/ou II no e 2 painéis para MICA.

O soro-teste é incubado com as microesferas (*beads*), os anticorpos presentes no soro-teste se ligam aos antígenos que em seguida são marcados com IgG caprino anti-humano conjugado a ficoeritrina (PE). O fluxo LABScan™ 100

analisa a fluorescência emitida pela ficoeritrina, bem como, a intensidade colométrica emitida por cada microesfera, permitindo a aquisição de dados em tempo real. O teste foi realizado em duas etapas conforme as instruções do fabricante, sendo a primeira etapa foi realizado o teste *screening* (LabScreen® Mixed) e em caso de positividade (*cut-off* maior ou igual a 4,5), foi realizada a segunda etapa com o teste específico para determinação de especificidade para Classe I e/ou Classe II LabScreen® PRA (LS1 PRA, LS2 PRA).

1. O soro-teste e o controle negativo foram centrifugados por 10 minutos a 9300g (14000 rpm) para que as crioproteínas e demais precipitações fossem retiradas. As *beads* foram agitadas com auxílio de vórtex por um minuto e, em uma placa de PCR estéril, foram adicionados 2,5µL de cada tipo de *bead* (LS Mixed® e/ou LabScreen® PRA (LS1 PRA, LS2 PRA) e 10µL de controle negativo para cada teste, em seguida foi adicionado 10µL de soro-teste nos demais poços.
2. A placa foi vedada com uma tampa de silicone própria, homogeneizada gentilmente, com o auxílio de vórtex e encubada no escuro por 30 minutos a temperatura ambiente (20 - 22°C).
3. Após a incubação foi adicionado 150 µL da solução de lavagem (*wash buffer*) 10X em água reagente tipo II para se obter uma solução 1X e centrifugada a 1300g por 5 minutos. Foi realizada a flicagem vigorosamente da placa retirando o excesso em um papel toalha.
4. Foi adicionado 200µL da solução de lavagem (*wash buffer*) 10X em água reagente tipo II para se obter uma solução 1X e centrifugada a 1300g (2700 rpm) por 5 minutos. Foi realizado a flicagem vigorosamente da placa retirando o excesso em um papel toalha, essa etapa foi repetida 2 vezes.
5. Foi diluído o conjugado PE anti-humano IgG 100X na solução *wash buffer* 1X para fazer uma solução de trabalho 1X (0,5 µL conjugado PE por amostra e 49,5µL *wash buffer* 1X por amostra) e adicionado 50µL da diluição do conjugado PE anti-humano (solução de trabalho 1X) a cada poço. A placa foi coberta com selo de silicone e incubada por 30 minutos a 20-25°C com suave agitação, protegida da luz visível.
6. Após a incubação a placa foi centrifugada a 1300g (2700 rpm) por 5 minutos, flicada vigorosamente, e retirado o excesso em uma toalha de papel.

7. Foi adicionado 200µL da solução de lavagem (*wash buffer*) 10X em água reagente tipo II para se obter uma solução 1X, e centrifugada a 1300g por 5 minutos. Foi realizado a flicagem vigorosamente da placa retirando o excesso em um papel toalha, essa etapa foi repetida 2 vezes.
8. Foi adicionado 65µL de tampão fosfato 1X (PBS) a cada poço, todo conteúdo das amostras foi transferido para a placa de ELISA, e a placa foi levada à plataforma Luminex para proceder a leitura.

3.2.1.2 Análise dos resultados de PRA

A interpretação das amostras foi realizada no software HLA Fusion 2.0. O valor de contagem de *beads* deve ser maior ou igual a 100. O valor do controle negativo (CN) deve ser inferior a 500 (LabScreen® Mixed) e 1500 (LabScreen® PRA), o valor do controle positivo (CP) deve ser superior a 1000 (LabScreen® Mixed) e 3000 (LabScreen® PRA).

Foi considerada positiva a razão NBG (do inglês, *Normalized Background*) maior ou igual a 4,5 para LS Mixed®, e positividade do valor *Baseline* maior ou igual a 500 para LabScreen® PRA.

Os resultados do PRA screening foram categorizados em função do valor/razão *background* (NBG) e valores até 4,5 foram considerados como negativos.

Neste estudo, os resultados de PRA foram classificados como negativo para <20% e positiva para 20% ou mais.

3.2.2 Dosagem do CD30s

O CD30 solúvel foi realizado com um teste ELISA de acordo com as normas de fabricação (kit BMS240inst human sCD30 da eBioscience). As amostras foram coletadas e armazenadas a -20 °C para evitar a perda da bioatividade do CD30 solúvel. No dia da aferição das amostras, estas eram descongeladas em

temperatura ambiente e misturadas gentilmente para realização dos testes. Concentrações de sCD30 foram determinados antes do transplante e aos 7, 14, 21, e 28 dias, bem como 2, 3, 4, 5, 6,9 e 12 meses após o transplante, e 6 anos pós-transplante nos pacientes do estudo anterior. O soro dos pacientes e as diluições padrão de sCD30 foram pipetados em poços em duplicatas e incubados na presença de peroxidase de rabanete conjugada por três horas em temperatura ambiente. Após lavagem e adição da solução de substrato (10 min, 20 °C), a intensidade de cor foi medida a 450 nm. As concentrações de sCD30 foram determinadas através da comparação da densidade óptica(DO) de poços de amostra com DO de poços que contêm diluições padrão de sCD30 (curva padrão).

O ponto de corte do CD30s pré-transplante foi acima de 100ng/mL^{56,59} e no pós-transplante CD30s acima de 40ng/mL³⁴.

3.2.3 Biopsias Renais

Foram realizadas 15 biópsias por suspeita de rejeição pelo Serviço de Nefrologia do HFB, com o auxílio de ultrassonografia. O material coletado foi, em geral, retirado do pólo inferior do rim transplantado. O material foi fixado em paraformaldeído 4% e incluído em parafina. A análise e o diagnóstico foram realizados pelo Serviço de Anatomia Patológica do HFB segundo os critérios da classificação de Banff 2007. Foi realizada imunohistoquímica para avaliar a presença de C4d, considerando-se positivo aqueles em que se observou depósitos em mais de 10% nos capilares peritubulares, que segundo a literatura correlacionam-se com perda do enxerto e presença de anticorpo contra doador específico^{60,61}.

4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As frequências de sexo, grupo étnico, tipo sanguíneo ABO, idade, relação com os doadores, foram realizadas por contagem direta. Os dados foram analisados utilizando-se os programas Excel e EPI-INFO versão 3.5.3. As comparações das frequências e das médias das variáveis entre as séries e os grupos foram realizadas com o teste Qui-quadrado (χ^2) - exato de Fisher e considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativa. Na comparação dos valores de CD30s foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e os resultados expressos pela mediana, valores mínimo e máximo e dos percentis 25% e 75%. Os valores de CD30spre>100, mediana do CD30spré, CD30spós>40, mediana do CD30s pós, PRAclassellpre>20, PRAclassellpre>20, PRATotalpre>20 foram comparados em relação ao evento final, TFG CKD-epi e TFG MDRD (6 meses, 12 meses) e sobrevida aos 12 meses e 72 meses. Os resultados nas amostras tanto pré quanto pós-Tx de CD30s, PRA Classe I, PRA Classe II foram comparadas entre os grupos em 2x2 quando apropriado. Os valores de CD30s pós em 6 meses e CD30spós>40 foram testados quanto a diferenças em relação TFG CKD-epi e MDRD (6 meses, 12 meses).

5 RESULTADOS

Foram transplantados 100 pacientes no ano de 2006 e 104 pacientes de Agosto de 2010 a Agosto de 2011 no HFB, um total de 204 pacientes. Foram incluídos 76 pacientes, após exclusão de pacientes transplantados com doadores falecidos (51 em 2006, 66 pacientes em 2010/2011) e pacientes que não aceitaram participar do estudo (9 em 2006, 2 pacientes em 2010/2011). Foram 2 séries de estudo: uma de 40 pacientes transplantados em 2006 com doadores vivos, e outra de 36 pacientes transplantados entre agosto de 2010 e agosto de 2011, também de doadores vivos, avaliados em conjunto quando analisados os tempos 7, 14, 21 e 28 dias, 2, 3, 4, 5, 6, 9, e 12 meses. A avaliação 6 anos após o transplante foi feita somente do grupo de 40 pacientes transplantados em 2006.

Dos 76 pacientes, 44 pacientes eram do sexo masculino, 32 do sexo feminino. A idade média foi 38 +/- 12 anos. Sessenta eram da raça branca, sete da raça negra e nove mestiços. Em relação às doenças de base prévias, cinco pacientes eram diabéticos, seis pacientes tiveram diagnóstico de GESF, vinte e sete pacientes com glomerulonefrite, dezenove pacientes hipertensos, três pacientes com Lupus eritematoso sistêmico, 2 com pielonefrite crônica, 3 com problemas urológicos e oito pacientes com causas indeterminadas. A distribuição do tipo sanguíneo foi a seguinte: 27 (35,5%) do grupo A, 9 (11,8%) do grupo B, 3 (3,9%) do grupo AB, 37 (48,8%) do grupo O. Previamente, 68 pacientes faziam hemodiálise, 5 realizavam diálise peritoneal e 3 realizaram um transplante preemptivo. Na avaliação da sensibilização imunológica dos pacientes treze pacientes possuíam PRA de classe I acima de 20% e doze pacientes PRA da classe II acima de 20%. Quarenta pacientes (53%) tinham história de transfusões sanguíneas prévias. Quatro pacientes foram transplantados previamente (5%). Quinze pacientes tinham gestações prévias. A compatibilidade HLA apresentou-se da seguinte forma: 8 pacientes tinham HLA idênticos, 27 pacientes eram haplo-idênticos, duas duplas possuíam 1 mismatche (MM), onze possuíam 2 MM, nove possuíam 4 MM, doze possuíam 5 MM e sete possuíam 6. De acordo com protocolo de imunossupressão da equipe do HFB, 37 pacientes foram induzidos com anticorpo contra receptor de IL2 (basiliximab) e 2 pacientes foram induzidos com anticorpo anti Linfócito T (thimoglobulina). Dezesete (22%) dos pacientes apresentaram episódios de RA, sendo dois com RA humoral.

Destes, apenas 15 realizaram biópsia renal. Sete pacientes evoluíram com perda do enxerto, sendo 1 por causas urológica, 5 com nefropatia crônica do enxerto e 1 com RA humoral. Três foram a óbito, todos com quadros de infecção e 7 pacientes apresentaram episódios de Citomegalovírus (CMV) e 1 Herpes (Tabela 1).

Tabela 1: Dados Demográficos dos Receptores de doadores Vivos acompanhados no Estudo

Especificações	Número (%)
Sexo	
Masculino	44 (57,9%)
Feminino	32 (42,1%)
Idade	
<18	2 (2,6%)
18-30	20 (26,3%)
31-59	52 (68,5%)
>60	2 (2,6%)
Grupo étnico	
Branca	60 (79%)
Negro	7 (9,2%)
Mestiço	9 (11,8%)
Doenças Prévias	
DM	5 (6,7%)
GESF	6 (7,9%)
GN	27 (35,5%)
HAS	19 (25%)
DRP	3 (3,9%)
Pielonefrite crônica	2 (2,6%)
Causas urológicas	3 (3,9%)
LES	3 (3,9%)
Desconhecido	8 (10,6%)
Grupo ABO	
Tipo A	27 (35,5%)
Tipo B	9 (11,8%)
Tipo O	37 (48,8%)
Tipo AB	3 (3,9%)
PRA I	
0-19%	63 (82,9%)
>20%	13 (17,1%)
PRA II	
0-19%	64 (84,2%)
>20%	12 (15,8%)
Sensibilizações Prévias	
Transfusões	40 (52,6%)
Transplantes	4 (5,2%)
Gestações	15 (19,7%)
Sem sensibilizações	4 (5,2%)
<i>Mismatches</i> A,B e DR	
0-3	52 (68,5%)
4,5,6	24 (31,5%)
Indução	
Com	39 (51,3%)
Sem	37 (48,7%)
Citomegalovírus (CMV)	5 (6,7%)
Rejeição Aguda (RA)	17 (22,4%)

DM - diabetes; GESF - glomeruloesclerose segmentar e focal; GN - glomerulonefrite; HAS - Hipertensão arterial sistêmica; DRP - Doença renal policística; LES - Lupus Eritematoso Sistêmico; PRA - PAINEL reativo contra anticorpos HLA.

Em relação aos doadores 56 (73,6%) eram da raça branca, 10 mestiços (13,2%) e dez (13,2%) negros. Quarenta e cinco doadores eram do sexo feminino e trinta e um do sexo masculino. Quanto ao relacionamento do doador com o receptor 6 eram cônjuge (7,9%), 32 eram irmãos (42,1%), 16 mães (21,2%), 6 pais (7,9%), 4 filhos (5,3%), 1 prima (1,4%) e 1 tia materna(1,4%), 9 (11,9%) foram doadores não relacionados (Tabela 2).

Tabela 2: Dados Demográficos dos doadores Vivos acompanhados no Estudo

Especificações	Número (%)
Sexo	
Masculino	31 (13,2%)
Feminino	45 (86,8%)
Grupo étnico	
Branca	56 (73,6%)
Negro	10 (13,2%)
Mestiço	10 (13,2%)
Relacionamento	
Cônjuge	6 (7,9%)
irmãos	32 (42,1%)
Mães	16 (21,2%)
Pais	6 (7,9%)
Filhos	4 (5,3%)
Prima	1 (1,4%)
Tia Materna	1 (1,4%)
Doador Vivo Não Relacionado (DVNR)	9 (11,9%)

Quando comparamos as duas séries, não observamos diferenças estatísticas entre as duas populações de transplantados com doador vivo. Não ocorreram diferenças em relação ao grupo ABO dos receptores ($p=0,755$), PRA I ($p=0,255$), PRA II ($p=0,553$), média do CD30s ($p=0,095$), doenças de base ($p=0,398$), número de mismatches ($p=0,916$), média de idade ($p=0,211$), grupo étnico do receptor ($p=0,856$), sensibilização prévia ($p=0,580$), sexo do receptor ($p=0,380$), indução ($p=0,111$), gestação prévia ($p=0,194$), transplante prévio ($p=0,574$), grupo étnico do doador ($p=0,658$), sexo do doador ($p=0,290$) (material suplementar tabela 1).

A mediana do CD30s na série de 2006 foi 85ng/mL e na de 2010/2011 foi 106ng/mL ($p=0,09$). Os episódios de rejeição ($p=0,38$) e perda do enxerto ($p=0,20$) não tiveram diferença estatística, porém as infecções virais por CMV e herpes foram mais frequentes na série de 2010/2011 ($p<0,001$).

Avaliando as duas séries em conjunto analisamos a correlação do CD30s Pré e pós transplante, PRA I e II pré e pós transplante e a associação em relação aos 5 grupos já descritos anteriormente. Tanto o CD30s ($p=0,330$) quanto o PRA I ($p=0,310$) e PRA II não mostraram correlação com perda do enxerto com 6 e 12

meses, já o PRA II demonstrou correlação positiva de valores acima de 20% e perda do enxerto em 12 meses pós-transplante ($p < 0,001$).

Foram colhidas mais de 600 amostras de sangue para esta parte do estudo². Quinhentas e vinte e seis amostras de CD30s foram realizadas. Setenta e cinco amostras pré-transplante, no tempo 1 (7d) 73 amostras, no tempo 2 (14d) 54 amostras, no tempo 3 (21d) 51 amostras; no tempo 4 (1 mês) 49, no tempo 5 (2 meses) 50 amostras, no tempo 6 (3 meses), 41 amostras, no tempo 7 (4 meses) 26 amostras, no tempo 8 (5 meses) 28 amostras e no tempo 9 (6 meses) 39 amostras, no tempo 10 (9 meses), 13 amostras, no tempo 11, 12 meses, 18 amostras e 9 amostras com 6 anos após o transplante (Tabelas 1A, 2A e 3A - APÊNDICES A, B e C, respectivamente).

Quinhentas e trinta amostras de PRA foram dosadas. No tempo 1 (7d) 68 amostras, no tempo 2 (14d) 49 amostras, no tempo 3 (21d) 46 amostras; no tempo 4 (1 mês) 48, no tempo 5 (2 meses) 50 amostras, no tempo 6 (3 meses), 36 amostras, no tempo 7 (4 meses) 32 amostras, no tempo 8 (5 meses) 30 amostras e no tempo 9 (6 meses) 44 amostras, no tempo 10 (9 meses), 16 amostras, no tempo 11, 12 meses, 20 amostras e 15 amostras com 6 anos após o transplante.

Avaliamos os 5 grupos e depois os analisamos dois a dois. Inicialmente avaliamos os pacientes sem eventos com os que tiveram eventos. Quarenta e oito pacientes não tiveram nenhum evento (grupo 1), 11 pacientes ficaram no grupo de rejeição aguda (grupo 2) e sete pacientes tiveram infecção por CMV e herpes (grupo 3). Sete pacientes perderam o enxerto (grupo 4), três pacientes faleceram (grupo 5), Dentro do grupo de perda do enxerto, 5 apresentaram episódios de rejeição prévio e 1 teve episódio de infecção. No grupo de infecção tivemos 1 paciente que teve um episódio de rejeição nos primeiros dias, mas com 3 meses teve CMV e foi alocado no grupo de eventos infecciosos (material suplementar - tabela 2).

Os valores da mediana de CD30s pré transplante apresentaram-se da seguinte forma: grupo 1- 92,5ng/ml, grupo 2- 115ng/ml, grupo 3- 83,5ng/ml, grupo 4- 64ng/ml e grupo 5- 47ng/ml, sem relevância estatística ($p=0,188$ KW=6,143 df=4),

²Em alguns casos se alguma amostra não houvesse sido colhida em um dos tempos da análise do estudo, avaliamos a amostra coletada que fosse mais próxima que estivesse disponível, como exemplo: amostra de 4 meses utilizada como 3 meses.

porém os pacientes do grupo da RA tiveram os maiores valores de CD30s pré transplante.

Em relação aos valores de CD30s pós transplante, tivemos o seguinte resultado: a mediana dos pacientes sem evento foi 28,0ng/mL, dos que tiveram episódios de rejeição aguda 43ng/mL, com quadros infecciosos 17,0ng/mL dos que perderam o enxerto foi 43,5ng/mL, e dos que foram a óbito 22,0ng/mL,. Pacientes que perderam o enxerto e que tiveram episódios de rejeição apresentaram valores mais altos. Este resultado foi estatisticamente significativo, indicando valores diferentes de CD30s entre esses grupos ($p < 0,001$).

Quando avaliamos o CD30s entre as amostras temporalmente em 7, 14, 21, 28 dias, 3, 6, 12 e 72 meses, observamos que a frequência de amostras com valores superiores a 40,0ng/mL foi estatisticamente significativa ($\chi^2=22,33$, $df=7$, $p=0,0022$) e também quando comparados os valores de CD30s (KW=22,33, $df=7$, $p=0,0022$). As amostras com maior frequência de valores acima de 40,0ng/mL foram as de 7 dias, 6 e 12 meses e as maiores medianas foram nas amostras de 6 e 3 meses e 7 dias (42,0ng/ml, 36,0ng/ml e 32,0ng/mL, respectivamente).

Tabela 3: Valores de CD30s nas amostras pós-transplante

Amostra	n	Mínimo	25%	Mediana	75%	Máximo	>40U/mL (%)
01-07d	72	1	22	32	51	385	27 (37,5)
02-14d	54	1	13	23	46	492	15 (27,8)
03-21d	51	5	16	21	34	158	10 (19,6)
04-28d	50	3	11	22	31	111	8 (16)
06-03m	58	7	23	36	56	105	24 (41,4)
09-06m	45	8	19	42	55	87	23 (51,1)
11-12m	20	2	20	30	51	85	9 (45)
20-60a78m	9	18	22	30	37	78	2 (22,2)

Realizamos as mesmas avaliações para o PRA I e II pós transplante em relação aos grupos sem eventos e com eventos já mencionados acima e observou-se valores diferentes entre eles, estatisticamente significativo.(Tabela 4). Quando separamos as amostras por tempo não observamos variações de significância estatística na frequência de amostras com PRA>20% tanto para anticorpos de Classe I ($\chi^2=2,16$, $df=7$, $p=0,950$) quanto para Classe II ($\chi^2=2,82$, $df=7$, $p=0,901$).

Tabela 4: Frequência de PRA acima de 20% para anticorpos anti HLA de Classe I (Classe I>20%) e Classe II (Classe II>20%) ou Ambos em amostras pós-transplante de pacientes sem eventos (n=47), com Perda do enxerto (n=7), que faleceram (Óbito n=3); com episódios de Infecção (n=8) e de Rejeição (n=11)

Evento	Amostras	Classe I >20%		Classe II >20%		Ambos	
	N	N	%	N	%	N	%
Sem	227	24	10,6	16	6,9	27	11,8
Perda	35	8	22,9	5	14,3	7	21,2
Óbito	8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Infecção	36	1	2,9	0	0,0	1	2,8
Rejeição	38	11	28,9	13	34,2	17	36,2
TOTAL	344	44	12,7	34	9,8	52	14,7

As medianas, médias e desvio padrão da taxa de filtração glomerular em 6, 12 e 72 meses avaliada através das fórmulas MDRD e CKD-epi estão apresentados na Tabela 5 relativos aos grupos de pacientes sem eventos, perda do enxerto, óbito, com episódios de infecção e rejeição. Os valores mínimo e máximo e os percentis 25% e 75% das TFG pelas fórmulas MDRD e CKD-epi aos 06 e 12 meses estão ilustrados na Figura 1. Não foi observada diferença entre os valores calculados da taxa de filtração glomerular tanto pelo MDRD quanto pelo CKD-epi nos grupos tanto aos 6 quanto aos 12 meses. Na avaliação da TFG com 6 anos com as fórmulas do MDRD e CKD-epi tivemos o grupo sem evento com a mediana de 48,0mL/min/1,73m² (MDRD) e 52,0mL/min/1,73m²(CKD-epi) e o grupo com RA com 36,0mL/min/1,73m²(MDRD) e 40,0mL/min/1,73m²(CKD-epi) . Nesse caso observamos diferença entre os grupos com relevância estatística (KW=17,45, df=3, p=0,0006 em ambos). O grupo com RA obteve uma TFG menor com as duas fórmulas quando comparados aos pacientes sem eventos.

Tabela 5: Valores (mL/min/1,73m²) médios e desvio padrão (Média±DP) e medianas das Taxas de filtração glomerular calculada pelas formulas CKD-epi e MDRD nas amostras de pacientes sem evento (sem); com perda do enxerto (perda), falecidos (Óbito), com episódios de infecção e de rejeição

Taxa de Filtração Glomerular (CKD-epi)								
	06 meses			12 meses		72 meses		
	n	Média±DP	Mediana	Média±DP	Mediana	n	Média±DP	Mediana
Sem	48	51,4±15,2	49,0	54,4±18,5	51,0	25	47,7±17,9	48,0
Perda	7	38,1±27,1	40,0	34,3±31,1	34,0	5	0±0	0,0
Óbito	3	51,0±16,6	44,0	52,3±22,5	43,0	2	0±0	0,0
Infecção	7	45,9±13,3	44,0	44,0±10,9	44,0			
Rejeição	11	52,7±23,3	49,0	55,2±15,3	54,0	7	41,9±16,4	36,0

Taxa de Filtração Glomerular (MDRD)								
	06 meses			12 meses		72 meses		
	n	Média±DP	Mediana	Média±DP	Mediana	n	Média±DP	Mediana
Sem	48	57,5±18,4	54,4	60,9±22,0	57,0	25	53,2±20,5	52,0
Perda	7	42,9±31,4	44,4	38,4±35,7	37,0	5	0±0	0,0
Óbito	3	56,7±16,7	50,0	58,3±22,7	50,0	2	0±0	0,0
Infecção	7	50,1±15,8	44,9	48,0±12,4	48,0			
Rejeição	11	58,2±24,0	54,1	62,5±18,4	63,0	7	46,6±19,7	40,0

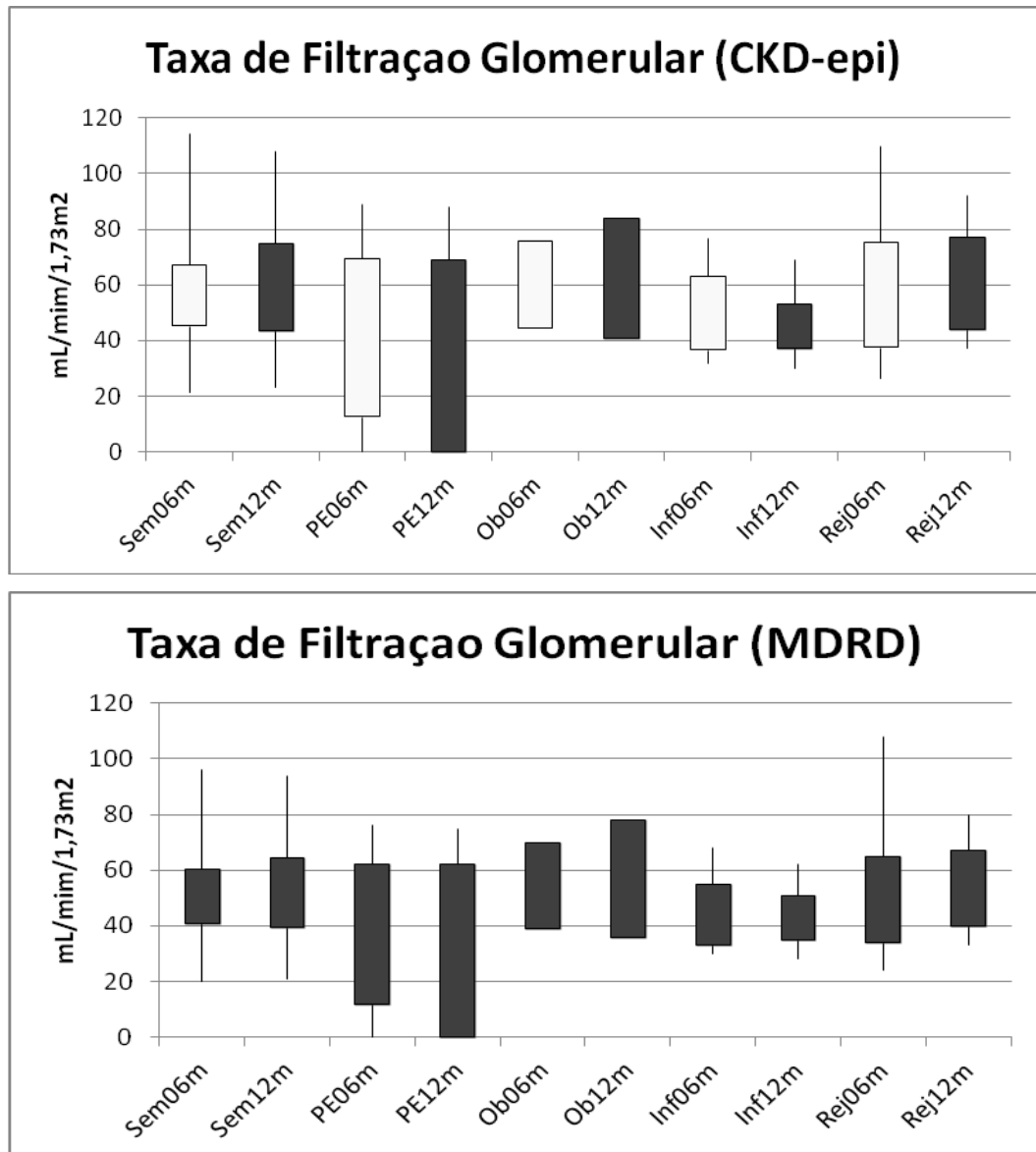


Figura 2 - Valores mínimo, máximo, percentis 25 e 75% da Taxa de Filtração Glomerular calculada pelos formulas CKD-epi e MDRD aos 6 e 12 meses no pós-transplantes dos pacientes dos grupos sem evento (sem06m e sem12m, n=48); com perda do enxerto (PE06m e PE12m, n=7), falecidos (Ob06m e 12m, n=3), com episódios de infecção (Inf06m e Inf12m, n=7) e de rejeição (Rej06m e Rej12m, n=11)

Tabela 6 - Grupos X CD30s e TFG em 6m, 1ano e 6 anos

	G1-Sem evento	G2-Rejeição	G3-Infecção	G4-Perda	G5-Óbito	
	N=47	N=11	N=8	N=7	N=3	p-value
CD30s Pré Mediana	92,5	115	83,5	84	47	0,188
CD30s pós mediana	28	43	17	43,5	22	<0,001
MDRD 6m	49	49	44	40	44	0,71
CKD-epi 6m	54,4	54	44,8	44,3	50	0,65
MDRD 12m	51	54	44	34	43	0,35
CKD-epi 12m	57	63	48	37	50	0,30
MDRD 6 anos	48	36		-	-	0,006
CKD-epi 6 anos	52	40		-	-	0,006

MDRD-ml/min/1,73m² CKD-epi-ml/min/1,73/m² CD30s-ng/ml

Na análise dos grupos dois a dois, observamos que os pacientes que perderam o enxerto a mediana do CD30s pré transplante foi 84ng/ml e 92,5ng/ml nos pacientes sem evento ($p=0,919$ KW=0,010 df=1) e no pós transplante foi 43,5U/ml nos pacientes com perda e 28U/ml nos pacientes que não tiveram evento, sendo de significância estatística (KW=19,77 df=1 $p<0,001$). Na avaliação do CD30s pré-transplante acima de 100ng/ml não foi observado relevância estatística com a perda do enxerto em relação aos pacientes sem esse evento ($p=0,370$). Quando avaliamos os pacientes que obtiveram o CD30s maior que 40,0U/ml no pós-transplante observamos 59,4% das amostras dos pacientes com CD30>40 nos que perderam o enxerto, contra 31% nos pacientes sem evento, com significância estatística. ($p=0,001$).

A comparação desses dois grupos em relação ao PRA I e II pré transplante não apresentou relevância estatística ($p=0,576$). Em relação ao PRA I Pós transplante > 20% está mais associado com a perda do enxerto, 22,9% das amostras, quando comparamos pacientes sem eventos, 10,6%. ($\chi^2=4,34$, df=4 $p=0,003$), Já o PRA II não mostrou essa associação para perda do enxerto ($\chi^2=2,80$, df=4 $p=0,215$) (tabela 7).

Tabela 7 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e com perda do enxerto

	Sem Evento n (%)	Perda do enxerto n (%)	P-value
Pacientes pré Transplante	48	7	
sCD30pre+	21 (43.8%)	2 (28.6%)	0.370
PRAIpre+	1 (14.3%)	10 (20,8%)	0.571
PRAIIpre+	1(14,3%)	5(10,4%)	0.576
Amostras pré Transplante			
sCD30pos+	74 (31.0%)	19 (59.4%)	0.001
PRAIpos+	24 (10.6%)	8 (22.9%)	0.003
PRAIIpos+	16 (6.9%)	5 (14.3%)	0.215

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

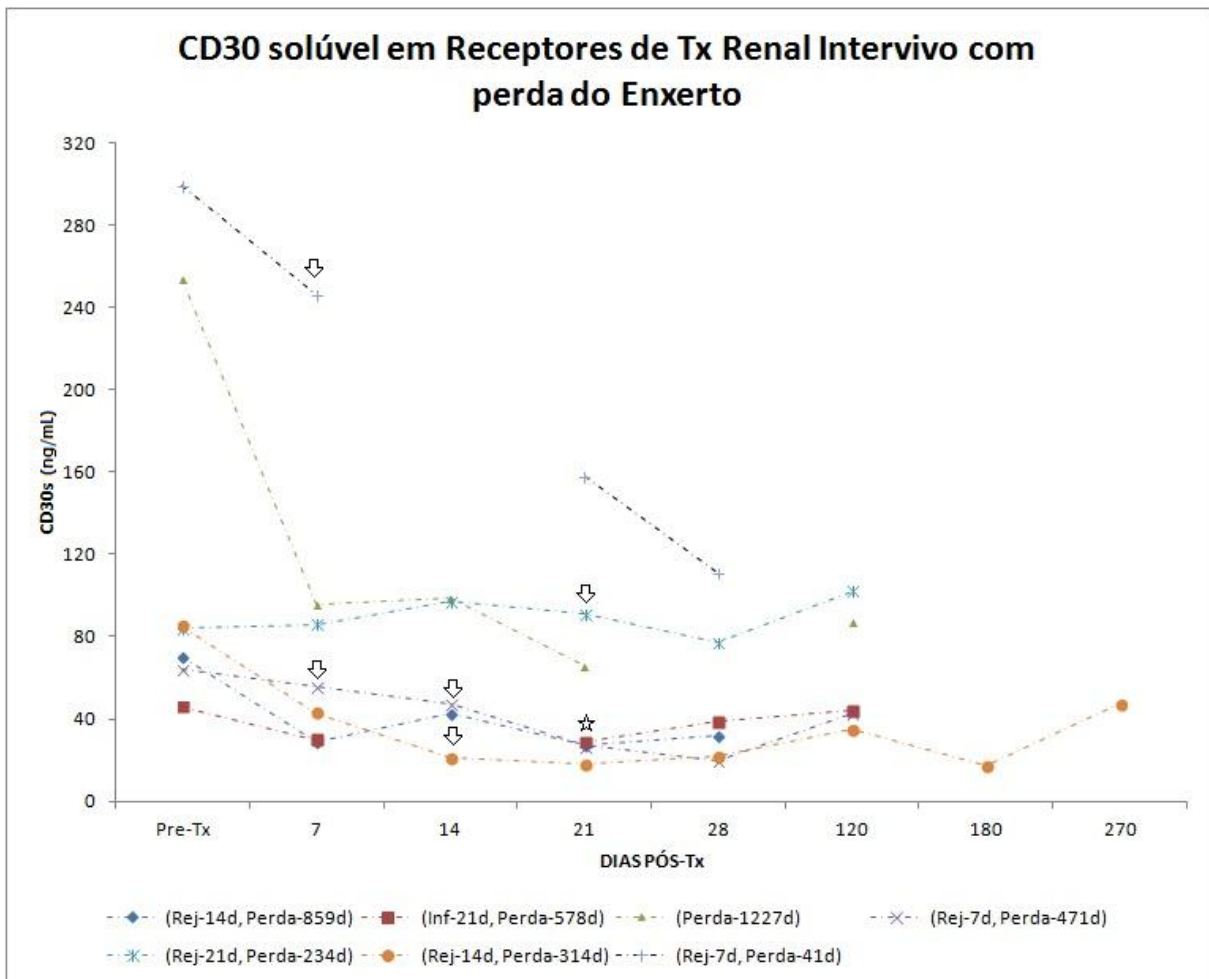


Figura 3 - Pacientes que evoluíram com perda do enxerto - avaliação temporal

Quando analisou-se os pacientes em relação aos episódios de rejeição aguda a mediana do CD30s pré transplante foi de 115ng/ml e nos pacientes sem evento foi 92,5ng/ml ($p=0,653$ $df=1$ $\chi^2 =0,201$). No pós transplante a mediana do CD30s foi maior naqueles que tiveram o evento (43,0ng/mlx 28,0ng/ml), com significância estatística (KW=15,21 $df=1$ $p=0,007$). Na análise pré transplante, 7 pacientes(63,6%) tiveram amostras de CD30s acima de 100g/ml e 21 (43,8%) dos pacientes sem eventos tiveram esse resultado ($p=0,196$). Os pacientes que apresentaram um valor de CD30s maior que 40,0ng/ml no pós transplante tiveram uma correlação positiva com os pacientes que apresentaram rejeição, 56,4% das amostras, comparados com 31% dos pacientes sem evento ($p=0,002$).

O PRA I e II no pré transplante não apresentou relevância estatística quando comparado os dois grupos($p=0,235$ PRAI e 0,052 PRAII). O PRA I > 20% no pós transplante foi identificado em 28,9% das amostras no grupo de rejeição e em 10,6% no grupo de pacientes sem evento, mostrando uma correlação positiva dos episódios de rejeição com PRA elevado ($\chi^2=25,94$ $df=4$ $p<0,001$). O PRA II maior que 20% no pós transplante foi evidenciado em 34,2% naqueles com rejeição e em 6,9% no grupo sem evento, também com uma correlação positiva de rejeição e PRA II elevado ($\chi^2=53,00$ $df=4$ $P<0,001$).

Tabela 8 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e com rejeição aguda

	Sem eventos n (%)	Rejeição Aguda n (%)	P-value
Pacientes pré transplante	48	11	
sCD30pre+	21 (43,8%)	7 (63,6%)	0.196
PRAIpre+	10 (20,8%)	4 (36,4%)	0.235
PRAIIpre+	5(10,4%)	4(36,4%)	0.052
Amostras Pós Tranplante			
sCD30pos+	74 (31.0%)	22 (56.4%)	0.002
PRAIpos+	24 (10.6%)	11 (28.9%)	<0.001
PRAIIpos+	16 (6.9%)	13 (34.2%)	<0.001

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

Os episódios infecciosos também foram avaliados. A mediana do CD30s pré transplante foi 83,5ng/ml nos pacientes com infecção e 92,5ng/ml naqueles sem eventos ($p=0,225$ $\chi^2 = 1,471$ $df=1$) No pós-transplante foi de 28,0ng/ml no grupo sem evento e 17,0ng/ml no grupo com quadro infeccioso, não demonstrando associação dos níveis de CD30s e infecção (KW= 19,77 $df=1$ $p<0,001$). O CD30s acima de 100ng/ml também não apresentou relevância estatística na comparação dos grupos ($p=0,206$). Os pacientes com quadro infecciosos no pós-transplante tiveram 7,7% das amostras com CD30 maior que 40,0ng/ml e os sem evento tiveram 31%, sem associação com CD30s ($p=0,001$).

O PRA I e II > 20% tanto no pré-transplante ($p=0,223$ PRA I e $p=0,576$ PRAII) quanto no pós-transplante também não apresentaram correlação com episódios infecciosos comparando os que não apresentaram evento ($\chi^2=2,2$ $df=3$ PRAI $p=0,361$; $\chi^2=2,80$ $df=4$ PRAII $p=0,591$).

Tabela 9 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e com Infecção

	Sem eventos n (%)	Infecção n (%)	P-value
Pacientes pré Transplante	48	7	
sCD30pre+	21 (43.8%)	1 (16.7%)	0.206
PRAIpre+	10 (20,8%)	0	0.223
PRAIIpre+	5(10,4%)	1(14.3%)	0.576
Amostras pós Transplante			
sCD30pos+	74 (31.0%)	3 (7,7%)	0.001
PRAIpos+	24 (10.6%)	0	0.361
PRAIIpos+	16 (6.9%)	0	0.591

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

Os pacientes que foram a óbito apresentaram as medianas do CD30s pós transplante de 22,0ng/ml, e 28,0ng/ml no grupo sem evento (KW=6,00 $df=1$ $p=0,014$). Os pacientes que foram a óbito não apresentaram CD30s maiores que 40,0ng/ml. Os pacientes que foram a óbito também não apresentaram valores acima de 100ng/ml.

O PRA I e II não foram estatisticamente significantes quando comparados com os pacientes sem evento e pacientes que faleceram ($\chi^2=1,96$ df=4 p=0,742 X ($\chi^2=0,70$ df=4 p=0,950, respectivamente).

Tabela 10 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e que foram a óbito

	Sem Eventos n (%)	Óbito n (%)	P-value
Pacientes pré transplante Individuals	48	3	
sCD30pre+	21 (43,8%)	-	-
PRAIpre+	10 (20,8%)	-	-
PRAIIpre+	5(10,4%)	-	-
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	74 (31,0%)	0	0,019
PRAIpos+	24 (10,6%)	0	0,742
PRAIIpos+	16 (6,9%)	0	0,950

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

A análise do grupo de infecção com o grupo de RA apresentou-se da seguinte forma: mediana de CD30s pré-transplante foi 83,5ng/ml e 115ng/ml, respectivamente, com relevância estatística(KW=4,045 df=1 p=0,041). No pós-transplante foi 43,0ng/ml e 17,0ng/ml (KW= 78,2 df=1 p<0,001). O CD30s pré-transplante teve 16,7% das amostras do grupo de infecção acima de 100ng/ml, e no grupo RA 63,6% (p=0,088). As amostras com CD30s acima de 40,0ng/ml teve o o grupo com quadro infeccioso com 7,7% das amostras e 56,4% dos com RA (p<0,001). O PRA I e II pré-transplante não teve relevância estatística. A avaliação do PRA I e II foi estatisticamente significativa com o grupo de RA apresentando um maior número de amostras com valores acima de 20% ($\chi^2=11,76$ df=3 p=0,008-PRAI e $\chi^2=16,35$ df=3 p=0,001- PRAII).

Tabela 11 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com rejeição e com infecção

	Rejeição n (%)	Infecção n (%)	P-value
Pacientes pré transplante Individuais	11	7	
sCD30pre+	7 (63,6%)	1 (6,7%)	0,088
PRAIpre+	4 (36,4%)	0	0,107
PRAIIpre+	4 (36,4%)	1 (14,3%)	0,323
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	22 (56,4%)	3 (7,7%)	<0,001
PRAIpos+	11 (28,9%)	0	0,008
PRAIIpos+	13 (34,2%)	0	0,001

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

A comparação dos pacientes que perderam o enxerto com os que tiveram RA mostrou uma mediana do valor de CD30s pré-transplante de 84ng/ml do grupo perda e 115ng/ml do grupo RA ($p=0,297$ KW=0,127 df=1). No pós-transplante a mediana do CD30s foi de 43,5ng/ml e 43,0ng/ml, respectivamente, sem significância estatística (KW=1,04 df=1 $p=0,306$). O CD30s pré-transplante maior que 100ng/ml também não apresentou relevância estatística ($p=0,167$). Em relação ao CD30 maior que 40ng/ml no pós-transplante, 59,4% das amostras dos pacientes com perda do enxerto apresentaram-se nesta faixa e 56,4% dos com RA também, sem significado estatístico ($p=0,496$). Os valores de PRA I e II no pré-transplante não foram significantes ($p=0,323$ PRA I e PRAII). A avaliação do PRA I e II pós transplante acima de 20% entre os dois foi estatisticamente significativa ($\chi^2=13,28$ df=4 $p=0,010$ e $\chi^2=9,81$ df=74 $p=0,043$), sendo os pacientes com RA com valores percentuais mais elevados de amostras comparados com os de perda.

Tabela 12 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes sem eventos e que foram a óbito

	Rejeição n (%)	Perda do enxerto n (%)	P-value
Pacientes pré transplante Individuais	11	7	
sCD30pre+	7 (63,6%)	2 (28,6%)	0,167
PRAIpre+	4 (36,4%)	1 (14,3%)	0,323
PRAIIpre+	4(36,4%)	1 (14,3%)	0,323
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	22 (56,4%)	19 (59,4%)	0,496
PRAIpos+	11 (28,9%)	8 (22,9%)	0,010
PRAIIpos+	13 (34,2%)	5 (14,3%)	0,043

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

Em relação a avaliação do grupo de pacientes que foram a óbito com os que apresentaram rejeição aguda, as medianas do CD30s pós-transplante foram 22,0ng/ml e 43,0ng/ml, respectivamente (KW=7,83 df=1 p=0,005). Os pacientes que faleceram não apresentaram amostras com níveis maiores que 40,0ng/ml, sendo que o grupo de RA teve 56,4% das amostras (p<0,001). Em relação ao PRA I e II nenhum paciente que foi a óbito teve amostras de valores acima de 20%, sem significância estatística em relação aos de RA (($\chi^2=3,41$ df=3 p=0,331 e $\chi^2=4,72$ df=3 p=0,193).

Tabela 13 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com rejeição Aguda e que foram a óbito

	Rejeição Aguda n (%)	Óbito n (%)	P-value
Pacientes pré transplante	11	3	
Individuals			
sCD30pre+	-	-	-
PRAIpre+	-	-	-
PRAIIpre+	-	-	-
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	22 (56,4%)	0	<0,001
PRAIpos+	11 (28,9%)	0	0,331
PRAIIpos+	13 (34,2%)	0	0,193

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

A comparação dos pacientes com Infecção e perda do enxerto obteve-se uma mediana de CD30s pré-transplante de 83,5ng/ml no grupo infecção e de 84ng/ml no grupo perda ($p=0,720$ KW=0,127 df=1). As medianas do CD30s pós transplante foram de 17,0ng/ml para infecção e 43,5ng/ml para perda (KW=29,53 df=1 $p<0,001$). O CD30s pré transplante acima de 100ng/ml apresentou 1 amostra no grupo de infecção com esse valor e 2 pacientes no grupo da perda ($p=0,56$). Quando avaliamos o CD30s após o transplante 59,4% das amostras dos pacientes com perda do enxerto eram maiores que 40,0ng/ml e 7,7% dos com infecção ($p<0,001$). O PRA I e II pré transplante não teve significância estatística na comparação dos dois grupos ($p=0,500$ PRAI e $p=0,769$ PRAII). O PRA I pós-transplante teve 22,9% dos pacientes com perda acima de 20% e 2,9% das amostras dos pacientes com infecção apresentaram esses valores ($\chi^2=12,98$ df=4 $p=0,011$). Já o PRA II não teve significância estatística ($\chi^2=5,53$ df=3 $p=0,136$).

Tabela 14 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com infecção e que perderam o enxerto

	Infecção n (%)	Perda do enxerto n (%)	P-value
Pacientes pré transplante Individuais	3	7	
sCD30pre+	1 (16,7%)	2 (28,6%)	0,561
PRAIpre+	0	1(14,3%)	0,500
PRAIIpre+	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0,769
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	3 (7,7%)	19 (59,4%)	<0,001
PRAIpos+	1 (2,9%)	8 (22,9%)	0,011
PRAIIpos+	0	5 (14,3%)	0,136

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

Comparando o grupo Infecção com o grupo óbito, as medianas de CD30s foram 17,0ng/ml e 22,0ng/ml, respectivamente (KW=0,168 df=1 p=0,466). PRA I e II conforme já descrito anteriormente não apresentaram valores acima de 20% no grupo de pacientes que faleceram.

Tabela 15 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com infecção e que foram a óbito

	Infecção n (%)	Óbito n (%)	P-value
Pacientes pré transplante Individuais	7	3	
sCD30pre+	-	-	-
PRAIpre+	-	-	-
PRAIIpre+	-	-	-
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	3 (7,7%)	0	0,466
PRAIpos+	0	0	0,372
PRAIIpos+	0	0	-

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

A análise estatística dos grupos com perda do enxerto e óbito não mostrou resultados significantes com PRA I e II pós-transplante ($\chi^2=2,2$ df=3 P=0,522 e $\chi^2=1,4$ df=3 p=0,693). Porém na avaliação da mediana do CD30s pós-transplante e valores acima de 40ng/ml foram significantes (KW=14,66 df= 1 p=0,001 e p=0,004)

Tabela 16 - Número e frequência de amostras de sCD30+, PRAI+, PRAII+ and PRAT+ pré e pós transplante em pacientes com perda do enxerto e que foram a óbito

	Perda n (%)	Óbito n (%)	P-value
Pacientes pré transplante	7	3	
Individuals			
sCD30pre+	-	-	-
PRAIpre+	-	-	-
PRAIIpre+	-	-	-
Amostras pós transplante			
sCD30pos+	19 (59,4%)	0	<0,001
PRAIpos+	8 (22,9%)	0	0,522
PRAIIpos+	5(14,3%)	0	0,693

sCD30pre+: valores acima de 100ng/mL em amostras obtidas pré transplante, sCD30pos+: (valores acima de 100ng/mL) em amostras obtidas após o transplante, PRA+ (Valores de PRA>20%).

A avaliação do CD30s pré-transplante, pós-transplante, a mediana e os valores de PRA I e II também foram correlacionados com a sobrevida do enxerto isoladamente e estimada pela Taxa de Filtração Glomerular (TFG) utilizando as duas fórmulas. A avaliação foi feita com 6, 12 meses e 6 anos no pós-transplante.

A TFG com MDRD e CKD-epi em 6 meses de transplante correlacionada ao CD30s pré-transplante teve uma mediana de 49ml/min/1,73m²(MDRD) e 53,47ml/min/1,73m²(CKD-epi) naqueles com CD30s menor que 100U/ml e medianas de 48,5ml/min/1,73m²(MDRD) e 54,61ml/min/1,73m²(CKD-epi) nos pacientes com CD30s maior que 100ng/ml, sem significância estatística usando as duas fórmulas (p=0,351 MDRD e p= 0,306 CKD-epi).

O mesmo foi realizado com 12 meses e as medianas da TFG com MDRD e CKD-epi respectivamente foram: 51ml/min/1,73m² e 57ml/min/1,73m² nos pacientes com CD30s menor que 100U/ml e 49,5ml/min/1,73m² e 54ml/min/1,73m² naqueles

com CD30s maior que 100U/ml, sem relevância estatística ($p=0,319$ MDRD e $p=0,286$ CKD-epi).

Após 6 anos de transplante a TFG também não teve diferenças estatística entre os pacientes com CD30s maior ou menor que 100U/ml ($p=0,243$ MDRD e $p=0,226$ CKD-epi).

Tabela 17- TFG/MDRD e CKD-epi 6m, 1ano e 6 anos X CD30s Pré

	CD30 < 100	CD30 > 100	P-value
	ml/min/1,73m ²	ml/min/1,73m ²	
MDRD 6m	49,0	48,5	0,351
CKD-epi 6m	53,4	54,6	0,306
MDRD 12m	51,0	49,5	0,319
CKD-epi 12m	57,0	54,0	0,286
MDRD 6 ^a	38,5	47,0	0,243
CKD-epi 6 ^a	42,5	52,0	0,226

A avaliação do CD30s pós-transplante acima de 40,0ng/ml nos tempos de 6 e 12 meses não demonstrou significância estatística da TFG, tanto o MDRD como CKD-epi, em 6 meses ($p=0,945$ e $p=0,847$) e 12 meses($p=0,539$ e $p=0,467$) pós-transplante.

Na análise dos valores de PRA classe I e II pré transplante correlacionando com a TFG MDRD e CKD-epi observamos diferença apenas na TFG usando a fórmula CKD-epi em 12 meses (Tabelas 18 e 19).

Tabela 18 - TFG/MDRD e CKD-epi 6m, 1ano e 6 anos X PRA I Pré

	PRA I pré < 20%	PRA I pré > 20%	P-value
	ml/min/1,73m ²	ml/min/1,73m ²	
MDRD 6m	48,0	52,0	0,173
CKD-epi 6m	52,0	59,0	0,098
MDRD 12m	49,0	64,0	0,059
CKD-epi 12m	53,0	72,0	0,035
MDRD 6 ^a	41,0	49,0	0,487
CKD-epi 6 ^a	46,0	56,5	0,593

Tabela 19 - TFG/MDRD e CKD-epi 6m, 1ano e 6 anos X PRAII Pré

	PRA II pré < 20%	PRA II pré > 20%	
	ml/min/1,73m ²	ml/min/1,73m ²	P-value
MDRD 6m	48,0	50,5	0,462
CKD-epi 6m	53,1	58,4	0,353
MDRD 12m	49,5	53,0	0,391
CKD-epi 12m	54,0	61,5	0,311
MDRD 6 ^a	41,0	45,5	0,752
CKD-epi 6 ^a	47,0	52,5	0,685

6 DISCUSSÃO

Nesse trabalho apresentamos duas séries de pacientes transplantados em anos diferentes, porém do mesmo centro transplantador. As séries se mostraram equivalentes nas seus percentuais aos dados censitários dos receptores e dos seus doadores. A única diferença encontrada foi a presença de mais infecções por CMV nos pacientes transplantados em 2010/2011. Isso pode ser explicado pelo uso cada vez maior de doses mais altas de imunossupressores, evitando-se os quadros de rejeição, porém propiciando o aparecimento de infecções oportunistas do transplante¹⁹. De acordo com dados do serviço de transplante renal do HFB em 2006, 66% dos pacientes transplantados fizeram indução com alguma medicação no pré transplante e em 2010/2011 foi realizada indução em 84,6% dos pacientes, mostrando um aumento do uso de uma imunossupressão mais potente.

Todos os pacientes avaliados em nosso estudo foram com doadores vivos, o que possibilita uma população menos sensibilizada e com melhor compatibilidade entre receptores e doadores, também sendo um fator de melhor prognóstico no transplante renal⁶². O tempo em diálise desses pacientes em nosso centro, geralmente é menor quando comparado aos pacientes que transplantam com doadores falecidos, sendo assim o paciente tem menor chance de receber transfusões sanguíneas e menor chance de sensibilização prévia. A avaliação desses marcadores em pacientes transplantados com doador falecido será essencial em nossa população, já que a maioria dos transplantes renais no Brasil e no mundo são com doadores falecidos (ABTO/2012).

A dosagem do CD30s, uma glicoproteína da família do fator de necrose tumoral, vem sendo relacionado com eventos imunológicos no transplante. E, nesse estudo observamos uma correlação dos níveis de CD30s com estes eventos. Os pacientes que evoluíram com RA e perda do enxerto apresentaram níveis elevados desse marcador no pós-transplante comparado aos pacientes sem eventos. Assim como descrito em outros estudos, o CD30s pode ser mais um marcador de RA e perda do enxerto. Nesse trabalho não observamos correlação dos valores de CD30s pré-transplante com rejeição aguda e com a perda do enxerto^{55,59,63,64}. Mas, todos os pacientes que tiveram quadro de rejeição aguda tinham um valor da mediana pré

transplante superior aos que não tiveram evento. Sugere-se que estes pacientes tenham uma reatividade imunológica maior.

O CD30s pré-transplante e a predisposição a eventos imunológicos é um assunto de bastante discussão atualmente⁶⁵. Um estudo multicêntrico de mais de 2000 pacientes demonstrou que amostras pré-transplante com valor acima de 100ng/mL era um preditor de maior chance para RA⁵⁹. Nosso grupo também demonstrou recentemente que pacientes com CD30s pré-transplante acima de 100ng/mL tinham maior chance de RA⁵⁶. A mesma correlação não observamos nesse trabalho.

Outros autores, contudo não indicaram os mesmos resultados^{66,67}. Em meta-análise recente com 12 estudos importantes sobre a avaliação do CD30s pré-transplante como um preditor de RA, os autores demonstraram que a acurácia desse marcador pré-transplante em predizer rejeição aguda é pobre⁶⁵.

Poucos estudos propõem protocolos de acompanhamento desse marcador no pós-transplante. Susal e cols. em 2011³⁴ demonstraram que pacientes que evoluíram no primeiro mês após o transplante com valores de CD30s maior que 40ng/mL tinham mais chance de desenvolver perda de enxerto e RA. Na nossa análise observamos que pacientes que tinham um maior número de amostras acima desse valor no pós-transplante também tinham mais chance de RA e perda do enxerto. A imunossupressão inicial do transplante faz os valores iniciais de CD30s caírem nos primeiros dias após o transplante, porém, observou-se que pacientes que mantêm níveis pouco mais elevados apresentam mais rejeição, corroborando com a hipótese do estudo de Susal e cols.

Os valores elevados de PRA I e II já são estabelecidos na literatura como fatores de maior predisposição a RA e perda do enxerto. Esse marcador é utilizado na atualidade em todos os centros transplantadores para direcionar não só a imunossupressão inicial dos pacientes, mas também a avaliação dos pacientes de maior risco imunológico⁵⁵. Nesse estudo também avaliamos o uso do PRA, o nosso ponto de corte para sensibilização foi de 20%. Utilizando esse ponto de corte observou-se que tanto PRA I e PRA II pré transplante não teve uma correlação positiva com os pacientes que apresentaram perda do enxerto e rejeição, porém nas amostras pós transplante observamos esta associação. Alguns estudos utilizaram o ponto de corte acima de 5% e encontraram correlação positiva dos valores de PRA I

e II pré transplante com rejeição e perda do enxerto. A associação do PRA I e II com os valores de CD30s pré-transplante ainda foi maior nesses casos⁵⁹.

A comparação do grupo de RA com perda do enxerto não indicou diferenças entre nenhum dos marcadores. A maioria dos pacientes que perderam o enxerto foi por causas imunológicas e tiveram episódios de rejeição aguda previamente.

A correlação do CD30s pré e pós transplante com eventos infecciosos foi pouco documentada na literatura. Recentemente, autores demonstraram que pacientes com CD30s pré transplante elevado tinham uma maior associação com quadros infecciosos em pacientes transplantados cardíacos⁶⁸.

Alguns estudos demonstraram correlação do CD30s com inflamação pulmonar e pneumonia em transplantados^{69,70}. A associação do CMV com CD30s também é pouco documentada. Estudos recentes mostraram que pacientes com Citomegalovirose apresentaram níveis mais elevados do CD30s no quarto mês pós-transplante^{71,72}. A nossa análise não demonstrou nenhuma associação do CD30s com infecções por CMV e/ou Herpes.

O PRA I e II não foi relacionado na literatura com eventos infecciosos, assim como em nossa análise.

Os pacientes que foram a óbito também não demonstraram nenhuma correlação com os marcadores dosados. Todos faleceram por causas infecciosas.

A avaliação do CD30s pré-transplante e a sobrevida do enxerto foi avaliada num pequeno número de trabalhos^{53,59}. O uso de MDRD e CKD-epi para avaliação do CD30s pré-transplante e pós-transplante ainda não foi relatado. Nesse trabalho optamos por utilizar as duas fórmulas para essa avaliação, já que existem estudos que não mostram diferenças, porém existe relatos de que o uso da fórmula CKD-epi seria melhor nos pacientes com TFG acima de 60ml/min/1,73/m²^{58,73}. Com o uso das duas fórmulas podemos avaliar em nosso trabalho tanto o CD30s pré como o CD30s pós não tiveram correlação com a TFG com 6 meses, 1 ano e 6 ano pós-transplante isoladamente.

Já na comparação da TFG entre os grupos, observamos que pacientes com RA tiveram uma diminuição importante da TFG após 6 anos de transplante comparado aos pacientes que não tiveram eventos. Sendo a RA um preditor isolado, independente do CD30s ou PRA, para sobrevida do enxerto.

O uso das duas fórmulas nesse trabalho demonstraram uma forte correlação, sendo necessário um maior número de pacientes para melhor avaliação da eficácia das duas posteriormente.

7 CONCLUSÃO

O CD30 solúvel pré-transplante, o PRA I e II pré-transplante não foram demonstrados como bom preditores para episódios de rejeição aguda e perda de enxerto nesse estudo. Porém, no pós- transplante tanto o CD30s quanto o PRA I e II são bons marcadores para predizer RA e perda do enxerto. O CD30s pode ser mais uma ferramenta a ser utilizada na avaliação do pós-transplante, direcionando não só o manejo da imunossupressão a ser prescrita nos pacientes mais sensibilizados, mas também direcionando aqueles pacientes que deverão ter um acompanhamento imunológico mais detalhado no pós-transplante.

A Taxa de Filtração Glomerular estimada tanto pela fórmula MDRD quanto pela CKD-epi em 6 meses e 1 ano após o transplante não demonstrou correlação com os valores de CD30s pré e pós-transplante, assim como o PRA I e II em nosso trabalho.

A rejeição aguda é um preditor isolado da diminuição da Taxa de Filtração Glomerular a longo prazo no transplante renal.

REFERÊNCIAS

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165-180.
2. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes [homepage na Internet]. jan/dez 2009.[acesso em 2012 Aug 21] Disponível em: www.abto.org.br.
3. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation*. 2012;94:1218-1223.
4. Weimer R, Deisz S, Dietrich H et al. Impact of maintenance immunosuppressive regimens--balance between graft protective suppression of immune functions and a near physiological immune response. *Transpl Int*. 2011;24:596-609.
5. Chapman JR. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations. *Kidney Int Suppl*. 2005;S108-S112.
6. Moulin B, Merville P, Renaudin K et al. Evaluation of protocol biopsy utility 12 months after renal transplantation: a multicenter observational analysis. *J Transplant*. 2012;2012:781263.
7. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP et al. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet*. 1966;2:662-665.
8. Terasaki PI. A brief history of HLA. *Immunol Res*. 2007;38:139-148.
9. Noronha IL, Manfro RC. Manual de Trasplante Renal. 2007; São Paulo: Manole Ltda.
10. Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int*. 2012.
11. Crespo M, Lozano M, Sole M et al. Diagnosis and treatment of acute humoral rejection after kidney transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc*. 2003;35:1677-1678.
12. Ponticelli C. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *J Nephrol*. 2012;25:150-158.
13. Mengel M, Sis B, Haas M et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012;12:563-570.
14. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:779-787.

15. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*. 2007;7:518-526.
16. Ponticelli C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:2439-2440.
17. Sharif A, Shabir S, Chand S et al. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2107-2118.
18. Bestard O, Campistol JM, Morales JM et al. Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. *Nefrologia*. 2012;32:374-384.
19. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2007;27:445-461.
20. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*. 2011;378:1428-1437.
21. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367:329-339.
22. Yannaraki M, Rebibou JM, Ducloux D et al. Urinary cytotoxic molecular markers for a noninvasive diagnosis in acute renal transplant rejection. *Transpl Int*. 2006;19:759-768.
23. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int*. 2012;25:623-632.
24. Gong W, Witcher GH, Townamchai N et al. Biomarkers for monitoring therapeutic side effects or various suprathreshold confounders after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:1265-1269.
25. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Noninvasive diagnosis of acute rejection of renal allografts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:35-41.
26. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 2012;94:775-783.
27. Serur D, Saal S, Wang J et al. Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:317-324.
28. Kurian SM, Heilman R, Mondala TS et al. Biomarkers for early and late stage chronic allograft nephropathy by proteogenomic profiling of peripheral blood. *PLoS One*. 2009;4:e6212.
29. Oberbauer R. Biomarkers-a potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplant Proc*. 2008;40:S44-S47.

30. Susal C, Opelz G. Posttransplant sCD30 as a biomarker to predict kidney graft outcome. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1350-1353.
31. Acott P, Babel N. BK virus replication following kidney transplant: does the choice of immunosuppressive regimen influence outcomes? *Ann Transplant*. 2012;17:86-99.
32. Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM et al. Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney Int*. 2008;73:877-884.
33. Cohen D, Colvin RB, Daha MR et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int*. 2012;81:628-639.
34. Susal C, Dohler B, Sadeghi M et al. Posttransplant sCD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation*. 2011;91:1364-1369.
35. Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant*. 2007;7:408-415.
36. Claas FH. Clinical relevance of circulating donor-specific HLA antibodies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:462-466.
37. Susal C, Pelzl S, Dohler B et al. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1650-1656.
38. Regele H, Exner M, Watschinger B et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2058-2066.
39. Crespo M, Sole M, Arostegui JL et al. Diagnostic value of C4d in renal allograft biopsies in different clinical settings: absence of C4d in grafts from non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 2005;37:3688-3689.
40. Deutsch YE, Tadmor T, Podack ER et al. CD30: an important new target in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1641-1654.
41. Chetty R, Biddolph S, Gatter K. An immunohistochemical analysis of Reed-Sternberg-like cells in posttransplantation lymphoproliferative disorders: the possible pathogenetic relationship to Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease and Reed-Sternberg-like cells in non-Hodgkin's lymphomas and reactive conditions. *Hum Pathol*. 1997;28:493-498.
42. Pelzl S, Opelz G, Wiesel M et al. Soluble CD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation*. 2002;73:3-6.
43. Muta H, Boise LH, Fang L et al. CD30 signals integrate expression of cytotoxic effector molecules, lymphocyte trafficking signals, and signals for proliferation and apoptosis. *J Immunol*. 2000;165:5105-5111.

44. Schlaf G, Altermann WW, Rothhoff A et al. Soluble CD30 serum level--an adequate marker for allograft rejection of solid organs? *Histol Histopathol.* 2007;22:1269-1279.
45. Lane PJ, Gaspal FM, McConnell FM et al. Lymphoid tissue inducer cells: pivotal cells in the evolution of CD4 immunity and tolerance? *Front Immunol.* 2012;3:24.
46. _____ Lymphoid tissue inducer cells: innate cells critical for CD4+ T cell memory responses? *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1247:1-15.
47. Gaspal FM, Kim MY, McConnell FM et al. Mice deficient in OX40 and CD30 signals lack memory antibody responses because of deficient CD4 T cell memory. *J Immunol.* 2005;174:3891-3896.
48. Pellegrini P, Berghella AM, Contasta I et al. CD30 antigen: not a physiological marker for TH2 cells but an important costimulator molecule in the regulation of the balance between TH1/TH2 response. *Transpl Immunol.* 2003;12:49-61.
49. Martinez OM, Villanueva J, Abtahi S et al. CD30 expression identifies a functional alloreactive human T-lymphocyte subset. *Transplantation.* 1998;65:1240-1247.
50. Mujtaba MA, Goggins W, Lobashevsky A et al. The strength of donor-specific antibody is a more reliable predictor of antibody-mediated rejection than flow cytometry crossmatch analysis in desensitized kidney recipients. *Clin Transplant.* 2011;25:E96-102.
51. Lefaucheur C, Antoine C, Suberbielle C et al. Mastering the risk of HLA antibodies in kidney transplantation: an algorithm based on pretransplant single-antigen flow bead techniques. *Am J Transplant.* 2011;11:1592-1598.
52. Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Ann Transplant.* 2011;16:90-98.
53. Kovac J, Arnol M, Vidan-Jeras B et al. Does pretransplant soluble CD30 serum concentration affect deceased-donor kidney graft function 3 years after transplantation? *Transplant Proc.* 2008;40:1357-1361.
54. Susal C, Pelzl S, Simon T et al. Advances in pre- and posttransplant immunologic testing in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:29-34.
55. Cinti P, Pretagostini R, Arpino A et al. Evaluation of pretransplant immunologic status in kidney-transplant recipients by panel reactive antibody and soluble CD30 determinations. *Transplantation.* 2005;79:1154-1156.
56. Domingues EM, Matuck T, Graciano ML et al. Panel reactive HLA antibodies, soluble CD30 levels, and acute rejection six months following renal transplant. *Clin Transplant.* 2010;24:821-829.
57. Inker LA, Coresh J, Levey AS et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2322-2331.

58. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
59. Susal C, Pelzl S, Dohler B et al. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1650-1656.
60. David-Neto E, Souza PS, Panajotopoulos N et al. The impact of pretransplant donor-specific antibodies on graft outcome in renal transplantation: a six-year follow-up study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:355-361.
61. Kedainis RL, Koch MJ, Brennan DC et al. Focal C4d+ in renal allografts is associated with the presence of donor-specific antibodies and decreased allograft survival. *Am J Transplant.* 2009;9:812-819.
62. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *N Engl J Med.* 2004;351:2761-2766.
63. Rajakariar R, Jivanji N, Varagunam M et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant.* 2005;5:1922-1925.
64. Yang JL, Hao HJ, Zhang B et al. Level of soluble CD30 after kidney transplantation correlates with acute rejection episodes. *Transplant Proc.* 2008;40:3381-3383.
65. Chen Y, Tai Q, Hong S et al. Pretransplantation soluble CD30 level as a predictor of acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplantation.* 2012;94:911-918.
66. Altermann W, Schlaf G, Rothhoff A et al. High variation of individual soluble serum CD30 levels of pre-transplantation patients: sCD30 a feasible marker for prediction of kidney allograft rejection? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2795-2799.
67. Giannoli C, Bonnet MC, Perrat G et al. High pretransplantation soluble CD30 levels: impact in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:2574-2575.
68. Heikal NM, Bader FM, Martins TB et al. Immune Function Surveillance: Association With Rejection, Infection and Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplant Proc.* 2012.
69. Wang D, Wu W, Yang S et al. Post-transplant monitoring of soluble CD30 level as predictor of graft outcome: A single center experience from China. *Transpl Immunol.* 2012;27:146-150.
70. Nam SY, Kim YH, Do JS et al. CD30 supports lung inflammation. *Int Immunol.* 2008;20:177-184.
71. Weimer R, Susal C, Yildiz S et al. Post-transplant sCD30 and neopterin as predictors of chronic allograft nephropathy: impact of different immunosuppressive regimens. *Am J Transplant.* 2006;6:1865-1874.

72. Weimer R, Susal C, Yildiz S et al. sCD30 and neopterin as risk factors of chronic renal transplant rejection: impact of cyclosporine A, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2005;37:1776-1778.
73. Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56:486-495.
74. Zou Y et al. Antibodies against MICA antigens and Kidney-transplant rejection. *N Engl J Med.* 2007;357 (13): 1293-1300
75. Marfo et al. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6 (4):922-930

APÊNDICE A - Tabela 1A - Dados demográficos Doadores X Receptores do estudo

DtTx	Serie	Receptor	GE	Sexo	Idade	Doença	ABO	Doador_Parentesco	Doador_GE	Doador_Sexo	Doador_ABO
17/01/2006	2006	LFBM	B	M	26	GNC	O	mãe	B	F	O
24/01/2006	2006	JSQ	M	M	39	GNC	O	irmão	M	M	O
31/01/2006	2006	LMG	B	F	23	GNC	O	mãe	B	F	O
07/02/2006	2006	RCO	B	M	46	Indeterminado	A	irmã	B	F	A
14/02/2006	2006	TCAVS	B	F	49	GESF	B	PRIMA	B	F	O
21/02/2006	2006	VGS	B	F	39	Indeterminado	AB	irmã	B	F	AB
07/03/2006	2006	MAM	B	F	35	GNC	O	irmã	B	F	O
11/04/2006	2006	IFQ	B	F	16	Indeterminado	A	mãe	B	F	A
18/04/2006	2006	FALS	B	M	25	GESF	O	mãe	B	F	O
25/04/2006	2006	CEO	B	M	37	GNC	O	irmã	B	F	O
02/05/2006	2006	RCM	B	M	36	DIABETES	A	NÃO RELACIONADO	B	F	A
09/05/2006	2006	JBRV	B	M	37	GNC	O	NÃO RELACIONADO	B	F	O
16/05/2006	2006	AAR	B	M	54	HAS	A	FILHO	B	M	O
23/05/2006	2006	ESR	B	F	49	HAS	O	irmão	B	M	O
30/05/2006	2006	APPC	B	F	38	LES	O	NÃO RELACIONADO	B	M	O
06/06/2006	2006	KMN	B	F	29	GNC	O	mãe	B	F	O
20/06/2006	2006	SAS	N	F	46	HAS	A	NÃO RELACIONADO	N	M	A
27/06/2006	2006	JCC	B	M	50	DRP	A	irmã	B	F	A
11/07/2006	2006	MSR	B	F	30	GNC	B	irmão	B	M	O
18/07/2006	2006	RMF	B	F	32	GNC	A	Pai	B	M	A
25/07/2006	2006	JCA	B	M	41	PIELO	B	Pai	M	M	B
08/08/2006	2006	AOT	B	M	33	Indeterminado	O	NÃO RELACIONADO	B	F	O

15/08/2006	2006	DVA	B	F	25	PIELO	O	NÃO RELACIONADO	M	M	O
22/08/2006	2006	DSS	B	M	39	GNC	O	NÃO RELACIONADO	B	M	O
29/08/2006	2006	RAA	B	M	24	GNC	A	Pai	B	M	A
05/09/2006	2006	CSC	M	M	28	DIABETES	A	Pai	M	M	A
12/09/2006	2006	MRL	B	F	31	Indeterminado	A	irmão	B	M	A
19/09/2006	2006	MSR	N	M	48	HAS	O	Irmã	N	F	O
26/09/2006	2006	EMO	B	M	34	GNC	A	Irmã	B	F	A
03/10/2006	2006	JBLF	M	M	50	S/DIAG	B	irmão	M	M	B
10/10/2006	2006	AGPV	B	F	30	GNC	O	irmão	B	M	O
17/10/2006	2006	JMS	N	M	12	GNC	O	NÃO RELACIONADO	N	F	O
24/10/2006	2006	SLLL	B	M	48	GESF	O	Mãe	B	F	O
31/10/2006	2006	MTF	B	M	49	HAS	O	FILHA	B	F	O
07/11/2006	2006	GS	B	F	31	GNC	A	Mãe	B	F	O
14/11/2006	2006	RMM	N	F	32	GNC	A	irmão	N	M	A
21/11/2006	2006	PRT	M	M	49	HAS	A	NÃO RELACIONADO	B	F	A
28/11/2006	2006	MS	B	M	42	GNC	A	Mãe	B	F	A
04/12/2006	2006	PD	B	F	33	LES	A	irmão	B	M	A
11/12/2006	2006	MLME	B	F	46	HAS	O	irmão	B	m	O
10/08/2010	2010/2011	LJS	B	F	41	GNC	O	irmão	B	M	O
24/08/2010	2010/2011	SJM	B	M	51	DRP	A	Irmã	B	F	A
14/09/2010	2010/2011	KBF	B	F	25	DIABETES	O	Pai	B	M	O
21/09/2010	2010/2011	RFV	B	M	40	HAS	AB	Irmã	B	F	AB
28/09/2010	2010/2011	NFD	N	M	61	HAS	O	genro	N	M	O
05/10/2010	2010/2011	US	M	M	27	GNC	B	Mãe	N	F	B

19/10/2010	2010/2011	ANP	B	M	64	Indeterminado	O	irmão	B	M	O
26/10/2010	2010/2011	EAG	B	M	49	HAS	O	cônjuge	B	F	O
23/11/2010	2010/2011	AMP	B	M	52	DIABETES	B	irmão	B	M	B
30/11/2010	2010/2011	RM	B	M	39	GESF	O	irmão	B	M	O
07/12/2010	2010/2011	PMS	B	M	37	GNC	O	irmão	B	M	O
14/12/2010	2010/2011	SLN	B	F	28	GNC	O	tia materna	B	F	O
21/12/2010	2010/2011	ES	B	M	30	Válvula de uretra posterior	O	irmão	M	M	O
04/01/2011	2010/2011	ETL	B	M	51	HAS	O	Irmã	B	F	O
11/01/2011	2010/2011	SSM	B	F	37	LES	A	Mãe	B	F	O
18/01/2011	2010/2011	JRRO	M	M	34	GNC	O	cônjuge	B	F	O
25/01/2011	2010/2011	GGC	B	F	45	Indeterminado	A	Irmã	B	F	A
01/02/2011	2010/2011	VLP	B	F	30	GNC	O	Mãe	B	F	O
08/02/2011	2010/2011	PRSS	N	M	55	GNC	A	irmão	N	M	O
22/02/2011	2010/2011	GHM	B	F	30	HAS	A	Mãe	N	F	A
01/03/2011	2010/2011	VSR	B	M	18	GESF	B	Mãe	B	F	O
15/03/2011	2010/2011	FRF	M	F	28	GESF	A	Mãe	B	F	O
22/03/2011	2010/2011	JRL	M	M	32	GNC	O	Irmã	M	F	O
05/04/2011	2010/2011	EPS	B	F	38	HAS	B	irmão	M	M	O
12/04/2011	2010/2011	JCM	B	F	19	GNC	O	Pai	B	M	O
19/04/2011	2010/2011	JFS	B	F	23	Refluxo	O	Mãe	B	F	O
26/04/2011	2010/2011	GMS	B	M	20	GNC	AB	Mãe	M	F	B
03/05/2011	2010/2011	VMS	B	M	45	NCE	A	cônjuge	B	F	O
10/05/2011	2010/2011	DSG	B	M	26	Refluxo	A	irmão	B	M	A
17/05/2011	2010/2011	EP	B	M	56	HAS	A	cônjuge	B	F	A

07/06/2011	2010/2011	MGMOS	N	F	55	HAS	B	FILHA	N	F	O
28/06/2011	2010/2011	NSDS	M	F	45	HAS	O	cônjuge	M	M	O
05/07/2011	2010/2011	EFO	B	F	55	DRP	A	Irmã	B	F	A
12/07/2011	2010/2011	GAF	B	M	68	HAS	O	FILHA	B	F	O
19/07/2011	2010/2011	GFS	B	M	54	DIABETES	A	cônjuge	B	F	O
26/07/2011	2010/2011	CRA	B	M	54	HAS	O	Irmã	N	F	O

APÊNDICE B - Tabela 2A - Eventos, grupos, sensibilizações prévias e marcadores Pré-transplante dos Receptores

Receptor	GE	Sexo	Idade	MM1	MM2	Transf	Gesta	Indução	imunossupressão	TxPrev	PRAI	PRAII	CD30sPré	EventoT	Grupo
LFBM	B	M	26	3	1	3		N	P+T+C	0	0	0	140	Sem	Sem
JSQ	M	M	39	2	1	0		N	P+T+C	0	0	0	142	Sem	Sem
LMG	B	F	23	2	0	0	0	N	P+T+C	0	0	0	85,86	Sem	Sem
RCO	B	M	46	4	1	0		N	P+T+C	0	0	0	136,6	Sem	Sem
TCAVS	B	F	49	4	1	0	0	N	P+T+C	0	0	0	72,56	Rejeição	Rejeição
VGS	B	F	39	0	0	0	0	N	P+T+C	0	0	0	68,15	Sem	Sem
MAM	B	F	35	2	1	0	0	N	P+T+C	0	0	0	94,46	Sem	Sem
IFQ	B	F	16	2	1	1	0	S/Simu	P+T+M	0	29	0	88,84	Sem	Sem
FALS	B	M	25	2	1	1		N	P+T+M	0	0	0	69,95	Rejeição e Perda	Perda
CEO	B	M	37	0	0	2		N	P+C+M	0	0	0	106,55	Sem	Sem
RCM	B	M	36	3	1	0		S/Simu	P+C+M	0	0	0	85	Infecção e Perda	Perda
JBRV	B	M	37	3	2	11		S/Simu	P+T+M	0	0	23	32,16	Sem	Sem
AAR	B	M	54	1	1	0		N	P+T+M	0	0	0	41,16	óbito	Óbito
ESR	B	F	49	3	1	0	5	S/Simu	P+T+M	0	0	31	177,31	Rejeição	Rejeição
APPC	B	F	38	4	2	5	0	S/Simu	P+T+M	0	0	0	50,47	Sem	Sem
KMN	B	F	29	1	1	0	0	N	P+T+M	0	0	0	82,15	Sem	Sem
SAS	N	F	46	3		1	5	S/th	P+T+M	1	93	20	254,4	Perda	Perda
JCC	B	M	50	2	1	0		N	P+T+M	0	0	0	48	Sem	Sem
MSR	B	F	30	3	2	4	0	S/Simu	P+T+M	0	29	0	91,65	Sem	Sem
RMF	B	F	32	2	1	0	0	N	P+T+M	0	0	0	47,04	óbito	Óbito
JCA	B	M	41	2	1	7		S/Simu	P+T+M	0	0	0	52,79	Sem	Sem
AOT	B	M	33	4	2	0		S/Simu	P+T+M	0	0	0	101,53	Sem	Sem
DVA	B	F	25	2	1	0	2	S/Simu	P+T+M	0	49	46	206,20	Rejeição	Rejeição

DSS	B	M	39	3	2	1		S/Simu	P+T+M	0	7	0	102,06	Sem	Sem
RAA	B	M	24	3		13		S/Simu	P+T+M	0	0	0	64,47	Rejeição e Perda	Perda
CSC	M	M	28	2	1	0		N	P+C+M	0	13	0	121,90	Rejeição	Rejeição
MRL	B	F	31	0	0	0	0	N	P+T+M	0	0	37	126	Sem	Sem
MSR	N	M	48	3	1	0		N	P+T+M	0	0	0	133	Sem	Sem
EMO	B	M	34	3		8		N	P+T+M	0	18	0	93,61	Sem	Sem
JBLF	M	M	50	0	0	6		N	P+T+M	0	0	0	36,88	Sem	Sem
AGPV	B	F	30	1	0	0	1	N	P+T+M	0	0	0	52,20	Sem	Sem
JMS	N	M	12	4	2	1		S/Simu	P+T+M	0	0	0	72,53	Sem	Sem
SLLL	B	M	48	1	1	0		N	P+T+M	0	0	0	83,71	Rejeição e Perda	Perda
MTF	B	M	49	2	1	0		N	P+T+M	0	0	0	115,16	Rejeição	Rejeição
GS	B	F	31	2	1	0	2	N	P+T+M	0	25	43	121,50	Rejeição	Rejeição
RMM	N	F	32	0	0	1	2	N	P+T+M	0	0	0	137,59	Sem	Sem
PRT	M	M	49	3		2		S/Simu	P+T+M	0	0	0	70	Sem	Sem
MS	B	M	42	2	2	1		N	P+T+R	0	18	0	66,00	Sem	Sem
PD	B	F	33	3	2	2	0	S/Simu	P+T+M	1	20	0	109	Sem	Sem
MLME	B	F	46	3	2	3	2	S/Simu	P+T+M	0	0	0	75,9	Rejeição	Rejeição
LJS	B	F	41	2	1	0	2	N	P+T+M	0	0	0	89,78	Sem	Sem
SJM	B	M	51	1	1	0		S/Simu	P+T+M	0	70	2	40	Infecção	Infecção
KBF	B	F	25	2	0	3	0	N	P+T+M	0	9	0	49,28	Infecção	Infecção
RFV	B	M	40	3	2	0		S/Simu	P+T+M	0	0	0	74,76	Rejeição e Perda	Perda
NFD	N	M	61	3	1			S/Simu	P+T+M	0	0	0	57	Sem	Sem
US	M	M	27	2	1	0		N	P+T+M	0	0	0	96	Rejeição	Rejeição
ANP	B	M	64	0	0			N	P+T+M	0	0	0	47	Infecção	Infecção
EAG	B	M	49	4	2	0		S/Simu	P+T+M	0	2	0	54	Sem	Sem

AMP	B	M	52	0	0	0		N	P+C+M	0	0	34	99	Infecção	Infecção
RM	B	M	39	4	1	8		S/Simu	P+T+M	0	0	0	93	Sem	Sem
PMS	B	M	37	2	1	2		N	P+T+M	0	0	0	133	Infecção	Infecção
SLN	B	F	28	1	1	2	0	S/Simu	P+T+M	0	35	46	101	Sem	Sem
ES	B	M	30	4	2	5		S/Simu	P+T+M	1	33	69	169	Sem	Sem
ETL	B	M	51	1	1	2		N	P+T+M	0	0	0	268	Sem	Sem
SSM	B	F	37	2	1	0	2	S/Simu	P+T+M	0	5	20	108	óbito	Obito
JRRO	M	M	34	4	1	0		S/Simu	P+T+M	0	4	0	92,22	Sem	Sem
GGC	B	F	45	2	1	0	2	N	P+T+M	0	0	0	116	Sem	Sem
VLP	B	F	30	2	0	0	0	S/Simu	P+T+M	2	0	0	115	Rejeição	Rejeição
PRSS	N	M	55	0	0	1		N	P+T+M	0	15	0	178,30	Rejeição e Infecção	Infecção
GHM	B	F	30	2	1	3	0	N	P+T+M	0	0	0	299	Rejeição e Perda	Perda
VSR	B	M	18	1	1	0		S/Simu	P+T+M	0	0	0	48	Sem	Sem
FRF	M	F	28	2	2	3	1	S/Simu	P+T+M	0	4	0	106	Sem	Sem
JRL	M	M	32	2	1	0		S/Simu	P+T+M	0	0	0	97	Sem	Sem
EPS	B	F	38	3	2	2	2	N	P+T+M	0	9	0	120	Sem	Sem
JCM	B	F	19	2	1	3	0	S/Simu	P+T+M	0	0	0	202	Sem	Sem
JFS	B	F	23	2	1	3	0	S/Simu	P+T+M	0	0	0	N	Infecção	Infecção
GMS	B	M	20	2	2	1		S/Simu	P+T+M	0	0	34	141	Sem	Sem
VMS	B	M	45	3	0	3		S/th	P+T+M	1	44	60	135	Sem	Sem
DSG	B	M	26	3	1	3		N	P+T+M	0	27	0	136	Rejeição	Rejeição
EP	B	M	56	3	2	1		S/Simu	P+T+M	0	0	0	126	Sem	Sem
MGMOS	N	F	55	1	0	2	4	S/Simu	P+T+M	0	40	0	73	Sem	Sem
NSDS	M	F	45	4	2	1	4	S/Simu	P+T+M (rapa 30/07)	0	67	0	58,83	Sem	Sem
EFO	B	F	55	2	1	1	4	S/Simu	P+T+M	0	0	0	69	Rejeição	Rejeição

GAF	B	M	68	1	1	0		N	P+T+M	0	0	0	131	Sem	Sem
GFS	B	M	54	4	2	0		S/Simu	P+T+M (protocolo everolimus nov)	0	0	0	43	Sem	Sem
CRA	B	M	54	2	1	0		S/Simu	P+T+M	0	0	0	72	Sem	Sem

APÊNDICE C - Tabela 3A - Taxa de Filtração Glomerular em 6 meses, 1ano e 6 anos pós-transplante

Receptor	GE	Sexo	Idade	DtTx	Cr06m	MDRD06m	CKD-epi06m	Cr12m	MDRD12m	CKD-epi12m	Cr72m	MDRD72m	CKD-epi72m	EventoT
LFBM	B	M	26	17/01/2006	1,6	53	59	2,3	34	38				Sem
JSQ	M	M	39	24/01/2006	2,2	33	36	2,4	30	33	2,3	31	33	Sem
LMG	B	F	23	31/01/2006	1,4	47	53	1,1	61	71	1,5	41	47	Sem
RCO	B	M	46	07/02/2006	2,0	36	39	2,1	34	36	2,4	29	30	Sem
TCAVS	B	F	49	14/02/2006	1,6	34	38	0,9	66	75	1,5	36	39	Rejeição
VGS	B	F	39	21/02/2006	1,1	55	64	1,2	50	57	1,2	49	55	Sem
MAM	B	F	35	07/03/2006	1,0	63	73	0,8	81	95	0,9	69	80	Sem
IFQ	B	F	16	11/04/2006	1,7	40	44	1,9	35	39	1,5	43	49	Sem
FALS	B	M	25	18/04/2006	1,4	62	69	1,5	57	63		0	0	Rejeição e Perda
CEO	B	M	37	25/04/2006	1,5	53	59	1,6	49	54	1,6	47	52	Sem
RCM	B	M	36	02/05/2006	1,9	40	44	2,2	34	37		0	0	Infecção e Perda
JBRV	B	M	37	09/05/2006	1,0	84	96	0,9	94	108	1,2	66	74	Sem
AAR	B	M	54	16/05/2006	1,1	70	76	1,0	78	84		0	0	Obito
ESR	B	F	49	23/05/2006	1,4	40	44	1,4	40	44	1,9	27	29	Rejeição
APPC	B	F	38	30/05/2006	1,0	62	72	1,1	55	64	1,4	41	46	Sem
KMN	B	F	29	06/06/2006	1,5	41	47	2,7	21	23	2,8	19	21	Sem
SAS	N	F	46	20/06/2006	0,9	76	89	0,9	75	88		0	0	Perda
JCC	B	M	50	27/06/2006	1,4	54	58	1,3	58	63	1,5	48	51	Sem
MSR	B	F	30	11/07/2006	0,9	74	86	0,9	73	86	1	63	73	Sem
RMF	B	F	32	18/07/2006	1,4	44	50	1,4	43	50		0	0	Obito
JCA	B	M	41	25/07/2006	3,4	20	21	2,6	27	29	4,2	15	16	Sem
AOT	B	M	33	08/08/2006	1,2	70	79	1,0	86	98	1,1	75	84	Sem
DVA	B	F	25	15/08/2006	1,2	55	63	1,2	54	63	1,7	35	40	Rejeição

DSS	B	M	39	22/08/2006	2,0	37	41	1,4	56	62	1,5	51	55	Sem
RAA	B	M	24	29/08/2006	1,7	50	55	1,4	62	69		0	0	Rejeição e Perda
CSC	M	M	28	05/09/2006	1,2	72	82	1,7	48	53	1,8	43	48	Rejeição
MRL	B	F	31	12/09/2006	1,2	52	61	1,2	52	60	1,1	56	65	Sem
MSR	N	M	48	19/09/2006	1,3	66	74	1,1	80	90	1,2	71	78	Sem
EMO	B	M	34	26/09/2006	1,9	41	45	2,2	34	37	1,4	56	62	Sem
JBLF	M	M	50	03/10/2006	1,4	54	58	0,9	89	99	2	35	36	Sem
AGPV	B	F	30	10/10/2006	0,8	84	99	0,8	84	99	1,4	43	49	Sem
JMS	N	M	12	17/10/2006	1,6	69	74	1,5	73	79	1,4	74	83	Sem
SLLL	B	M	48	24/10/2006	5,0	12	13	5,2	12	12		0	0	Rejeição e Perda
MTF	B	M	49	31/10/2006	1,7	43	46	1,3	58	64	2,8	24	24	Rejeição
GS	B	F	31	07/11/2006	1,0	65	75	0,9	73	85	1	62	72	Rejeição
RMM	N	F	32	14/11/2006	1,0	72	86	1,1	64	77	2,8	21	24	Sem
PRT	M	M	49	21/11/2006	1,2	64	71	1,1	71	78	1,1	69	75	Sem
MS	B	M	42	28/11/2006	2,5	28	31	2,0	37	40	2,6	26	28	Sem
PD	B	F	33	04/12/2006	0,7	96	114	0,8	82	97	1,1	55	64	Sem
MLME	B	F	46	11/12/2006	0,6	108	110	0,9	67	77	0,9	66	74	Rejeição
LJS	B	F	41	10/08/2010	1,5	38	43	1,5	38	43				Sem
SJM	B	M	51	24/08/2010	2,3	30	32	2,0	35	37				Infecção
KBF	B	F	25	14/09/2010	1,2	55	63	1,5	42	48				Infecção
RFV	B	M	40	21/09/2010	2,6	27	30		0	0				Rejeição e Perda
NFD	N	M	61	28/09/2010	1,4	58	61	1,7	46	48				Sem
US	M	M	27	05/10/2010	1,7	49	54	1,6	52	58				Rejeição
ANP	B	M	64	19/10/2010	1,6	44	45	1,4	51	52				Infecção
EAG	B	M	49	26/10/2010	2,1	34	36	1,6	46	49				Sem

AMP	B	M	52	23/11/2010	1,8	40	42	2,4	28	30				Infecção
RM	B	M	39	30/11/2010	1,6	48	53	1,5	52	57				Sem
PMS	B	M	37	07/12/2010	1,2	68	77	1,3	62	69				Infecção
SLN	B	F	28	14/12/2010	1,3	49	56	1,7	36	40				Sem
ES	B	M	30	21/12/2010	1,4	60	67	1,0	87	100				Sem
ETL	B	M	51	04/01/2011	1,7	43	46	1,6	46	49				Sem
SSM	B	F	37	11/01/2011	1,5	39	44	1,6	36	41				Obito
JRRO	M	M	34	18/01/2011	1,6	50	55	1,6	49	55				Sem
GGC	B	F	45	25/01/2011	1,5	38	42	1,4	40	45				Sem
VLP	B	F	30	01/02/2011	1,8	33	38	1,8	33	37				Rejeição
PRSS	N	M	55	08/02/2011	1,6	51	55	1,8	44	47				Rejeição e Infecção
GHM	B	F	30	22/02/2011		0	0		0	0				Rejeição e Perda
VSR	B	M	18	01/03/2011	1,5	61	67	1,5	60	67				Sem
FRF	M	F	28	15/03/2011	1,8	34	38	1,5	41	47				Sem
JRL	M	M	32	22/03/2011	1,8	44	49	2,0	39	43				Sem
EPS	B	F	38	05/04/2011	1,2	50	58	1,3	46	52				Sem
JCM	B	F	19	12/04/2011	1,5	45	50	1,4	48	54				Sem
JFS	B	F	23	19/04/2011	1,9	33	37	1,4	46	53				Infecção
GMS	B	M	20	26/04/2011	1,8	48	53	1,4	64	71				Sem
VMS	B	M	45	03/05/2011	1,6	47	51	1,2	65	72				Sem
DSG	B	M	26	10/05/2011	1,5	57	63	1,1	80	92				Rejeição
EP	B	M	56	17/05/2011	1,5	48	51	1,7	42	44				Sem
MGMOS	N	F	55	07/06/2011	1,2	52	59	1,0	64	73				Sem
NSDS	M	F	45	28/06/2011	1,3	44	50	1,1	53	61				Sem
EFO	B	F	55	05/07/2011	2,1	24	26	1,5	36	39				Rejeição
GAF	B	M	68	12/07/2011	1,5	47	47	1,4	50	51				Sem

GFS	B	M	54	19/07/2011	2,1	33	35	2,3	30	31				Sem
CRA	B	M	54	26/07/2011	1,5	49	52	1,3	57	61				Sem

ANEXO - Aprovação do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



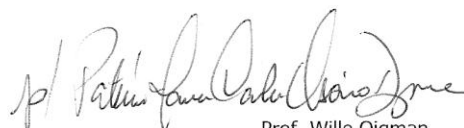
Rio de Janeiro, 08 de junho de 2005

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof.: Wille Oigman
Para: Aut. Elizabeth Guerrero M. Figueredo
Orient. Prof. Luis Cristovão M. S. Porto

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (1141-CEP/HUPE – CAAE: 0071.0.228.000-05) "INVESTIGAÇÃO DE MARCADORES DE REJEIÇÃO PRÉ E PÓS - TRANSPLANTE RENAL" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.


Prof. Wille Oigman
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa