

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Lisianara Acosta Ramos

**O tempo de espera na lista de
transplante renal**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2022**

Lisianara Acosta Ramos

O tempo de espera na lista de transplante renal

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestra

Orientadora: Prof. Dra Elizete Keitel
Coorientador: Prof. Jorge Neumann

**Porto Alegre
2022**

Catálogo na Publicação

Acosta Ramos, Lisianara

O tempo de espera na lista de transplante renal /
Lisianara Acosta Ramos. -- 2022.

52 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2022.

Orientador(a): Elizete Keitel ; coorientador(a): Jorge
Neumann.

1. Kidney transplantation. 2. cPRA. 3. anti-HLA
antibodies. 4. List waiting time. 5. Waiting list time.
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

“Despertar es un dolor, si no es verdad lo que yo mas quiero

Y aun espero.

Como amiga te he sido fiel, ahora te llevo en la piel.

¿Cuándo se va a terminar,

o cuando se hará realidad?

Te digo, somos los dos como el aire que está

flotando libre en la inmensidad, oigo tu voz, sueño contigo.

Y eres mi ángel de paz, déjame volar.

A tu lado yo por siempre quiero estar,

Tus alas me llenan el alma”

Blando Joey (*in memorian*)

Meu amigãozão, quantas batalhas vencemos juntos! Acordamos inúmeras vezes as 5 da manhã ou viramos as noites frias da Argentina estudando juntos.

Me acompanhastes na Pós e nas duas residências médicas. Quando chegou o mestrado, teu tempo comigo terminou.

A saudade ainda dói muito, mas sei que um dia ainda vamos nos reencontrar e voltaremos a dar aquele abraço apertado.

Te amo eternamente, meu Guguzinho.

Resumo

Introdução: O transplante renal é o tratamento de substituição da função renal de melhor custo-benefício.

O objetivo deste estudo foi analisar a lista de espera para transplante renal de acordo com a reatividade contra painel calculada (cPRA) e seus desfechos em um hospital terciário.

Pacientes e métodos: Foram incluídos 1.640 pacientes que estavam em lista de espera entre 2015 e 2019. Para a análise, foram comparados tempo de espera de acordo com a cPRA. Para presença de anticorpos anti-HLA foi considerada a intensidade média de fluorescência (MFI) acima de 1000.

Resultados: A média de idade foi de $45,39 \pm 18,22$ anos, sem diferença entre os grupos de cPRA ($p=0,328$). O sexo masculino foi o predominante (61,2%), porém a proporção foi diminuindo linearmente com o aumento do cPRA ($p<0,001$). A distribuição de pacientes conforme os painéis foram: 0% ($n = 390$), 1% - 49% ($n = 517$), 50% - 84% ($n = 269$) e $\geq 85\%$ ($n = 226$).

O transplante foi realizado em 85,5% da amostra com uma mediana de 8 meses (IC 95%: 6,9 - 9,1) em lista. Houve diferença significativa na comparação da curva de tempo de espera por cPRA (Log Rank = 188,0 $p<0,001$). O cPRA $\geq 85\%$ teve uma mediana de tempo até o transplante de 36 meses (IC 95%: 28,1 – 43,9), significativamente maior que os demais grupos.

O cPRA $\geq 85\%$ associou-se significativamente com a proporção status de ativos e óbito em lista de espera ($p=0,004$).

Nos pacientes submetidos ao transplante não observamos diferença na sobrevida do enxerto e do paciente entre os diferentes cPRAs.

Conclusão: O tempo de espera até o transplante renal foi significativamente maior em pacientes com cPRA $\geq 85\%$, no entanto a sobrevida do enxerto e do paciente foi similar nos diferentes grupos de cPRA.

Palavras-chave: Tempo de espera em lista, Transplante Renal, anticorpos anti-HLA, cPRA

Abstract

Introduction: Kidney transplant is the most cost-effective renal replacement therapy.

The aim of this study was to analyze the kidney waiting list according to cPRA and its outcomes in a tertiary hospital.

Patients and methods: 1,640 patients who were on the waiting list between 2015 and 2019 were included. For the analysis, waiting times were compared according to panel reactivity. The presence of anti-HLA antibodies, considered the mean intensity fluorescence (MFI), was above 1000.

Results: The mean age was 45.39 ± 18.22 years, with no difference between the cPRA groups ($p=0.328$). Male sex was predominant (61.2%), but the proportion decreased linearly with the increase in cPRA ($p<0.001$). The distribution of patients according to the panels were: 0% ($n = 390$), 1% - 49% ($n = 517$), 50% - 84% ($n = 269$) and $\geq 85\%$ ($n= 226$).

The transplant was achieved in 85.5% of the sample, within a median of 8 months (CI 95%: 6.9 - 9.1m). There was a significant difference comparing the waiting time curve by cPRA (Log Rank = 188.0 $p<0.001$). The cPRA $\geq 85\%$ had a median time until transplantation of 36 months (CI 95%: 28.1 – 43.9), significantly higher than other groups. The cPRA from 50% - 84% and 1% - 49% were not different between them (7.0 months CI 95%: 5.2 - 8.8 and 6.0 months CI 95%: 4.8 – 7.2, respectively), but significantly higher than cPRA zero (5.0 months IC95%: 6.9 – 9.1).

The cPRA $\geq 85\%$ was notably associated with proportion status of actives and death on the waiting list ($p=0,004$). In patients undergoing transplantation, it was not observed any difference in graft and patient survival among the different cPRAs.

Conclusion: The waiting list time until kidney transplant was significantly longer in patients with cPRA $\geq 85\%$, however graft and patient survival was similar in the different cPRA groups.

Keywords: waiting time list, kidney transplantation, anti-HLA antibodies, cPRA

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
1.1. Introdução.....	7
1.2. Panorama do transplante renal.....	9
1.3. Avaliação imunológica pré-transplante.....	11
1.4. Lista de espera para o Transplante Renal.....	14
1.5. Fatores de risco na sobrevida do paciente e do enxerto.....	16
1.6. Protocolos de imunossupressão.....	18
1.7. Pacientes hipersensibilizados.....	19
1.8. Referências bibliográficas.....	22
2. OBJETIVOS.....	28
3. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
ANEXO.....	50

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) afeta milhares de pessoas e é um problema de saúde pública. As principais causas de perda da função renal são as doenças crônicas como hipertensão arterial (35% das causas), diabetes mellitus (28,5%) seguidas das glomerulonefrites (11,5%), outros (25%).(1, 2). A DRC é concebida como sendo uma anormalidade da estrutura ou função dos rins, presente por, pelo menos, três meses.(3)

A taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 mL/min/1,73m² e albuminúria elevada são fatores de risco para lesão renal aguda, insuficiência renal crônica progressiva e doença renal terminal, além de serem preditores independentes de risco de mortalidade por todas as causas e de mortalidade cardiovascular.(4) A redução da taxa de filtração glomerular também está associada a um aumento do risco de complicações como toxicidade a drogas, alterações metabólicas e endocrinológicas, susceptibilidade aumentada a infecções, alterações gastrointestinais e dermatológicas.(5)

A uremia é o estágio final a partir da piora progressiva da função renal, resultado do acúmulo de resíduos do metabolismo proteico e das alterações metabólicas e endócrinas renais causadoras da anemia, da desnutrição, do comprometimento do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas e doenças ósseas, assim como de distúrbios hidroeletrolíticos e do equilíbrio ácido-base.(6)

Nos estágios finais da DRC, são necessárias orientações ao paciente sobre o manejo da doença renal e sobre as opções de terapia renal substitutiva (TRS), como transplante, hemodiálise, diálise peritoneal ou manutenção do manejo conservador quando for do desejo do paciente. As orientações podem ser iniciadas quando o paciente atingir uma TFG inferior $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. A TRS precisa ser iniciada assim que há o desenvolvimento de sinais ou sintomas de uremia, desnutrição energético-proteica, sobrecarga de volume ou distúrbio eletrolítico e ácido-base refratários ao tratamento conservador.(7) Esse quadro geralmente ocorre quando a TFG se encontra entre 5 e $10\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

O transplante renal é a opção que traz maiores benefícios para pacientes com DRC, como a melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida para aqueles que vislumbram a realização desse procedimento.(8,9) No entanto, o número de doadores não contempla o número de pacientes em diálise em lista de espera por um transplante. Conforme o Censo Brasileiro de Diálise, a taxa de mortalidade anual dos pacientes em diálise é de 24.5%.(10)

Os pacientes que não ingressam na lista para transplante renal por contraindicação ao transplante são os portadores de neoplasias malignas (ou já tratados, mas com tempo de seguimento que não é considerado curado, o qual depende do tipo e órgão comprometido); portadores de doença pulmonar crônica avançada; portadores de doença cardíaca grave sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista; portadores de vasculopatia periférica grave, com sinais clínicos evidentes de insuficiência vascular periférica ou com estudo de Doppler mostrando lesões graves em artérias ilíacas; portadores de cirrose hepática avançada. Como critérios de contraindicação relativa são

considerados os portadores de sorologia positiva para HIV6-8; portadores de oxalose primária; com idade maior que 60 anos com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados; portadores de diabetes mellitus com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados ou Doppler de artérias ilíacas demonstrando arteriopatia moderada; portadores de doença neuropsiquiátrica; portadores de anomalias urológicas e/ou disfunção vesical grave. Os que poderão ser aceitos, mas somente após estudo clínico e cirúrgico do caso: crianças com peso inferior a 8kg; obesidade mórbida; ausência de suporte familiar ou pessoal para aderência ao tratamento, pelas condições sociais, de vida e de moradia. São considerados como exclusão temporária os pacientes portadores de infecção em atividade ou com tratamento incompleto; com transfusão sanguínea recente (<21 dias); com perda recente de enxerto por causa imunológica; com úlcera gastroduodenal em atividade; portadores de glomerulonefrites ou vasculites em atividade.(11)

1.2. Panorama do transplante renal

Em 2020, o Brasil ocupava o quarto lugar no mundo no número de transplantes de rins.(12) No entanto, considerando-se suas dimensões continentais, e o número de transplantes por milhão de população (22.3), estava em trigésimo terceiro lugar. A disparidade da distribuição regional de serviços de transplantes em âmbito nacional é uma das responsáveis por este resultado ainda insatisfatório. Nos países onde há uma boa organização do sistema de transplantes há também um aumento do número de procedimentos realizados.(13)

Um problema universal é o acesso ao transplante para os pacientes considerados hipersensibilizados, isto é, pacientes que apresentam um grande leque de anticorpos dirigidos contra antígenos HLA presentes na maioria dos potenciais doadores. Para tentar solucionar esse problema no mundo, há diversas metodologias adotadas. Na Europa, há décadas se busca aumentar o número de doadores para estes pacientes, aumentando com isto a probabilidade de se encontrar um doador compatível. Os Estados Unidos recentemente adotaram esta mesma política, além dos protocolos de doação pareada, onde um doador vivo disponível é incompatível com seu receptor. Este doador doa para outro receptor, por sua vez seu doador doa para um terceiro e esta cadeia pode se estender por diversos pares. Nos Estados Unidos, em 2006, foram realizadas 72 doações pareadas, dez anos depois, em 2017, este número subiu para 677, levando a um aumento de transplantes pareados em cerca de 900%.⁽¹⁴⁾

A organização, que é responsável pela regulamentação da doação de órgãos, alocação e que contribuem com estudos para que a doação seja cada vez mais eficiente, é a *United Network for Organ Sharing* (UNOS), uma organização científica e educacional sem fins lucrativos nos Estados Unidos. Ela é responsável pelo *New Kidney Allocation System* (KAS), programa desenvolvido para melhorar o aproveitamento de órgãos, com a distribuição dos melhores rins para pacientes com maior expectativa de vida, evitando, assim, que rins de jovens sejam perdidos por óbito do paciente, da mesma forma que jovens recebam rins de idosos e podendo assim voltarem para a diálise e aumentem ainda mais a lista de espera.⁽¹⁵⁾

No Brasil houve aumento no número de transplantes nos últimos anos no Brasil, com evolução na sobrevida do enxerto, apesar da piora no perfil dos receptores e doadores. A reatividade contra o painel tem sido descrita com um dos fatores independentes de pior desfecho na sobrevida renal, bem como a idade do receptor e do doador.(16) No entanto, o transplante renal bem-sucedido proporciona uma melhor qualidade de vida, além de menos restrições dietéticas e de ingestão de líquidos, e correção da anemia e anormalidades metabólicas com reconquista da saúde, liberdade e autonomia.(17, 18, 19, 20, 21, 21, 23)

1.3. Avaliação imunológica pré-transplante

A avaliação imunológica pré-transplante é composta pela tipagem sanguínea, tipagem dos antígenos leucocitários humanos (HLA) do candidato a receptor e doador, da prova cruzada específica contra antígenos HLA do doador e contra um painel de células que expressem antígenos HLA representativos da população.

A incompatibilidade sanguínea leva a destruição do enxerto por necrose de coagulação, razão pela qual deve ser exaustivamente checada.

A tipagem HLA é necessária para avaliar o número de antígenos em comum entre doador e receptor pois, quanto maior a compatibilidade, menor será o risco de rejeição e melhor a sobrevida do enxerto a longo prazo.

A prova cruzada mimetiza *in vitro* o que poderá ocorrer *in vivo* quando o órgão doado é implantado no receptor. Ela detecta a presença de anticorpos presentes no soro do receptor contra antígenos presentes nos linfócitos do doador. Quanto mais sensível o método maior a chance de detectar a presença

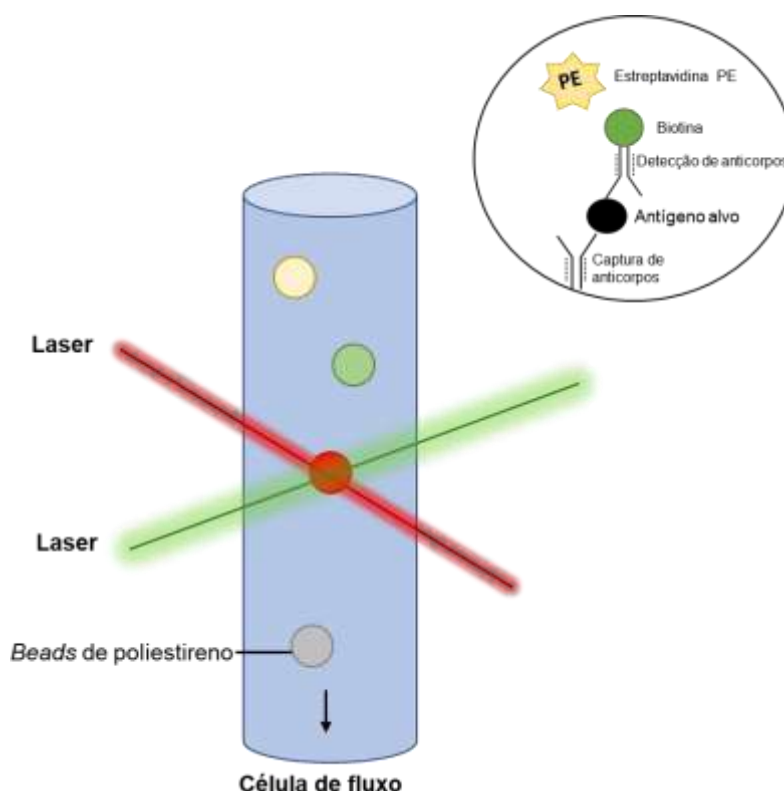
destes anticorpos, embora não exista um método perfeito. Ela prediz o risco de rejeição imediata do enxerto com aquele doador testado, enquanto a reatividade contra o painel prediz a transplantabilidade do paciente, ou seja, quando mais alta a reatividade contra painel, menor a chance de encontrar um doador que não tenha anticorpos pré-formados.

A prova cruzada começou a ser utilizada na prática clínica a partir das pesquisas de Patel e Terasaki (25), em 1969, impulsionando abertura de laboratórios de histocompatibilidade com subsequente impacto na diminuição de rejeições hiperagudas. Assim, a prova cruzada pelo teste Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDCXM) foi a precursora para a identificação de anticorpo anti-doador. Nos anos seguintes, ocorreu a busca por uma maior sensibilidade, houve acréscimo da antiglobulina humana (AGH) no protocolo, aumentando a sensibilidade em cerca de 15 vezes. Na década de 80 houve o desenvolvimento da prova cruzada por citometria de fluxo, aumentando a sensibilidade em mais de cinquenta vezes ao CDCXM.

Mais vinte anos e, em 2003, foi descrito o teste de fase sólida que identifica anticorpos anti-HLA através da metodologia Luminex®, utilizada nos dias atuais, possibilitando a realização da prova cruzada virtual (VXM). Esta é a técnica mais sensível para detectar anticorpos anti-HLA, consiste no emprego de uma mistura de diferentes tipos de microesferas uniformes de poliestireno, combinando uma técnica de citometria de fluxo de dois lasers. As esferas utilizadas incorporam dois fluorocromos que, quando excitados pelo primeiro laser, reemitem comprimentos de onda no vermelho (675 nm) e no infravermelho (superiores a 712 nm), criando assim um sinal de identificação. Variando a proporção dos dois fluorocromos em cada uma das esferas, é

possível obter pelo menos um conjunto de 100 esferas diferentes. As esferas assim criadas então revestidas com antígenos HLA específico. A ligação do anticorpo do paciente ao antígeno da microesfera será revelada pelo uso de um conjugado à base de imunoglobulina anti-humana marcada com ficoeritrina. Este último fluorocromo, ao ser excitado pelo segundo laser, emite um sinal de reemissão com comprimento de onda de 575 nm, permitindo identificar uma reação positiva na superfície do *bead*. Este segundo sinal dá uma ideia da quantidade de anticorpos ligados pela medição de fluorescência expressa como intensidade de fluorescência média.(25)

Figura 1: Sistema Luminex xMAP.

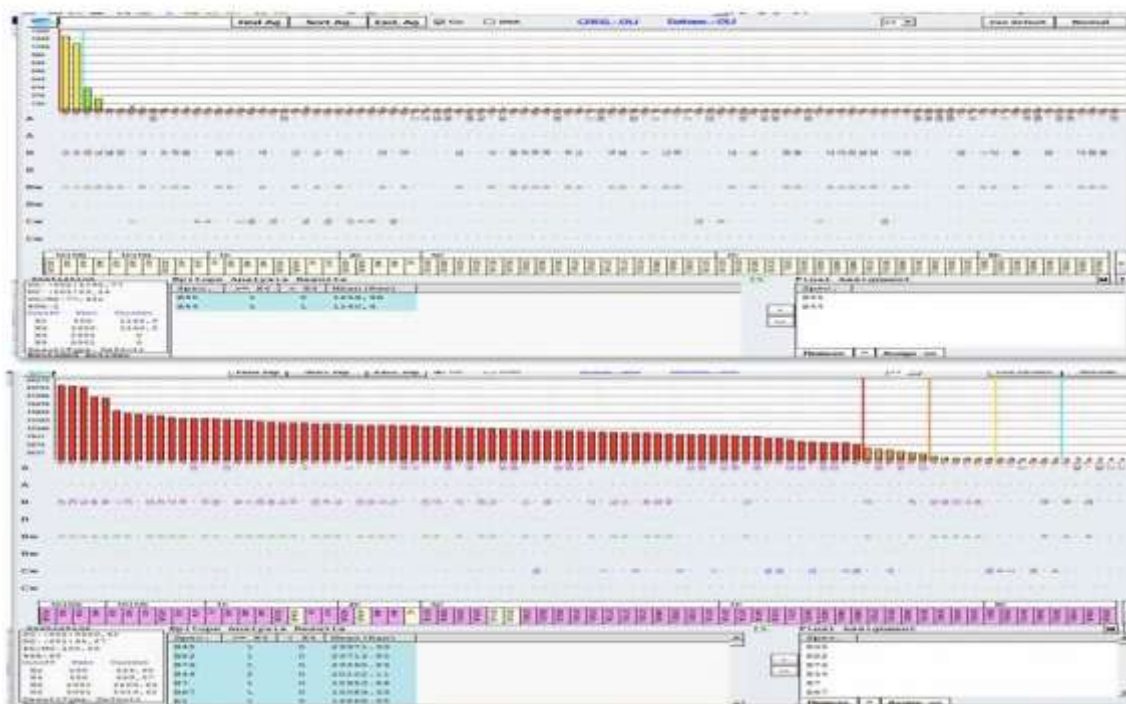


O Luminex utiliza a tecnologia de microesferas que se baseia na citometria de fluxo e na ligação do ligante de captura de alvo.(26)

Desta forma, é possível inferir o resultado da prova cruzada baseado no rastreamento e identificação de anticorpos HLA. O avanço das metodologias

em termos de sensibilidade, CFXM e VXM, altera a interpretação clínica da avaliação imunológica pré-transplante. É importante a validação laboratorial e clínica dos métodos em cada centro transplantador. Abud cols. destacam aplicação de um protocolo otimizado a partir do protocolo original de CFXM, desde 2011, chamado protocolo HALIFAX A redução dos tempos de incubação e centrifugação, levando a uma redução do tempo de execução do teste.(27)

Figura 2: Representação da reatividade contra antígenos HLA detecta pelo método Luminex



Imagens obtidas no Laboratório de Imunologia da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, cada coluna representa um anticorpo específico e a sua altura demonstra a intensidade de fluorescência.

1.4. Lista de espera para o Transplante Renal

A lista de espera é a alternativa para pacientes com doença renal em estágio final que não possuem contraindicações para o transplante e que não encontram um doador entre seus familiares até o quarto grau de parentesco,

ou não parente com relação afetiva, como cônjuges ou pais/filhos adotivos, ou ainda de outra pessoa, desde que tenha autorização judicial no Brasil. Há uma lista única para cada estado da federação, sendo a alocação dos órgãos regulamentada por legislação específica, além de ser controlada pelo Sistema Nacional de Transplante. A distribuição, por sua vez, é feita com base em um sistema de pontuação em que a compatibilidade HLA é o que tem maior peso, sendo que os pacientes hipersensibilizados ganham ponto adicional (28). Não há uma medida exata no Brasil do tempo que os pacientes ficam em lista, de acordo com a sensibilização, nem mesmo o critério unânime para se afirmar que o paciente é hipersensibilizado. Os critérios de alocação do sistema nacional de transplante seguem a portaria Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009:

Art. 54. A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante de rim será processada mediante identidade no sistema ABO e por exame de histocompatibilidade, avaliadas as incompatibilidades no sistema HLA entre doador e receptor.

§ 1º Serão atribuídos pontos para um receptor, baseando-se no número de incompatibilidades nos loci HLA A, B e DR entre doador e receptor.

§ 2º Doadores ou potenciais receptores com apenas um antígeno idêntico identificado em um locus (A, B ou DR), serão considerados presumivelmente homocigotos naquele locus.

§ 3º Para fins de classificação pelo número de incompatibilidades no sistema HLA, será atribuída a seguinte pontuação:

I- no locus DR :

- a) 0 incompatibilidade = 10 pontos;
- b) 1 incompatibilidade = 5 pontos;
- c) 2 incompatibilidades = 0 ponto;

II - no locus B:

- a) 0 incompatibilidade = 4 pontos;
- b) 1 incompatibilidade = 2 pontos;
- c) 2 incompatibilidades = 0 ponto.

III - no locus A:

- a) 0 incompatibilidade = 1 ponto;
- b) 1 incompatibilidade = 0,5 ponto;
- c) 2 incompatibilidades = 0 ponto.

Art. 55. Ocorrendo empate na pontuação HLA entre 2 (dois) ou mais potenciais receptores, estes serão reclassificados de acordo com os critérios de tempo de espera para o transplante e da data de início da diálise.

Parágrafo único. Para os potenciais receptores que não realizam diálise, será considerada a data da inclusão no CTU.

Art. 56. Para efeito de pontuação considera-se:

I-tempo de espera:

- a) ponto até o primeiro ano de espera;
- b) 1 ponto para o primeiro ano completo de espera;
- c) 0,5 ponto para cada ano subsequente de espera até 5 pontos.

II - hipersensibilização: serão atribuídos 4 (quatro) pontos adicionais a potenciais receptores com avaliação da reatividade contra painel igual ou superior a 80% e 2 (dois) pontos adicionais a potenciais receptores com avaliação da reatividade contra painel entre 50% e 79%;

III - idade: serão atribuídos às crianças e adolescentes: 4 (quatro) pontos para potenciais receptores com idade inferior a 18 (dezoito) anos;

IV - diabetes (tipo I ou tipo II) : serão atribuídos 3 (três) pontos; e

V - nefrectomia por doação de rim para transplante intervivos: serão atribuídos 10 (dez) pontos.

É importante conhecer o perfil dos pacientes a fim de planejar ações de saúde, para desta forma minimizar as taxas de morbidade e mortalidade em lista de espera. Um estudo realizado no Estado do Rio Grande do Nortemostrou um tempo médio de espera por um rim de 1,8 anos.(29) Por outro lado, o tempo para investigar um paciente para se tornar ativo em lista de transplante foi de um a dois anos na maioria dos casos, em outro estudo Brasileiro de 2018, grande parte dos pacientes em lista de espera apresentava um tempo de diálise de três a cinco anos, assim impactando na qualidade de vida.(30)

1.5. Fatores de risco na sobrevida do paciente e do enxerto

Houve avanços na preservação de órgãos, na técnica cirúrgica, na imunossupressão, na identificação e no manejo de rejeição e infecção. Porém, a mortalidade é maior quando comparada às pessoas da mesma idade sem a comorbidade. (31)

O maior impacto na sobrevida do enxerto a curto prazo está na função retardada do enxerto (32), a presença de anticorpos anti-HLA (33), o tipo de doador (34), as comorbidades próprias do paciente (35), entre outros fatores.

Na sobrevida a longo prazo, há os episódios de rejeição aguda (36), a presença de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador (37), presença de proteinúria (38), lesão de isquemia/reperfusão no tecido renal (39), hipertensão após o transplante (40). Apesar dos fatores de risco, atualmente a sobrevida atual do paciente no Brasil segue os números norte-americanos e europeus. (41).

Quadro 1: Sobrevida no Brasil (2013-2018)

	1º ano	2º ano	3º ano	5º ano	7º ano	10º ano	11º ano
Paciente (DV)	97%	96%	96%	94%	92%	89%	88%
Enxerto (DV)	94%	92%	90%	86%	82%	76%	74%
Paciente (DF)	94%	92%	91%	88%	85%	81%	80%
Enxerto (DF)	88%	84%	82%	76%	71%	64%	62%

DV – Doador vivo / DF – Doador falecido

As curvas de sobrevida contemplam apenas as equipes que informaram 100% dos seus resultados (42)

Nos Estados Unidos, a curva de sobrevida também possui números excelentes e têm melhorado constantemente na última década, em período analisado de 2002 a 2018. As taxas de sobrevida de enxertos por doadores falecidos foram de 97%, 90% e 77% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. Já os receptores de transplantes de doadores vivos têm melhores taxas de sobrevivência: 1, 5 e 10 anos de 99%, 94% e 84%, respectivamente.(43)

1.6. Protocolos de imunossupressão

No final dos anos 1990 foram introduzidas na prática clínica terapias imunossupressoras mais potentes, objetivando reduzir o efeito das incompatibilidades no transplante renal, com diminuição nas taxas de rejeição e melhor sobrevida do enxerto.(44) Terapias como a indução (imunossupressão nos primeiros dias após o transplante), utiliza anticorpos antilinfócitos (ATG), um anticorpo policlonal produzido através da imunização de cavalos ou coelhos com células linfóides humanas, separação de IgG e absorção de anticorpos tóxicos (45). Indicada para pacientes com alto risco imunológico e tempo de isquemia elevado.(46)

A imunossupressão de manutenção convencional com tacrolimo, micofenolato e esteroides, após a depleção linfocítica, tem sido amplamente utilizada para o manejo de pacientes sensibilizados com transplantes de órgãos incompatíveis, considerados com risco imunológico aumentado de rejeição. Outros protocolos de imunossupressão utilizam inibidor da mTOR (sirolimo ou everolimo) em substituição ao inibidor de calcineurina ou ao antiproliferativo tem sido evitado nos sensibilizados.(47)

E, por fim, destaca-se o tratamento de rejeição estabelecida, ou seja, a deterioração aguda da função do enxerto associada à alteração patológicas específicas, sendo as principais formas histológicas de rejeição aguda mediada por células e a rejeição mediada por anticorpos (RAMA) (48, 49). O corticosteroide endovenoso é o mais usado para a rejeição mediada por células, seguida pela ATG quando não há resposta. O tratamento da RAMA é mais difícil e tem sido utilizadas terapias que visam a remoção dos anticorpos como plasmferese (50) e Imunoglobulina hiperimune (Ivlg) (51), o uso de

anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximab), eculizumab (anti-C5) (52) e bortezomibe.(53)

1.7. Pacientes hipersensibilizados

As moléculas HLA são altamente polimórficas e variam consideravelmente entre os indivíduos de uma população. Eles são o principal mecanismo pelo qual o sistema imunológico identifica o próprio do não-próprio e atuam também na resposta a invasores estranhos comumente encontrados, como vírus e bactérias, mas são o principal fator na resposta de rejeição do aloenxerto. A exposição a antígenos HLA pode levar à formação de anticorpos anti-HLA, um processo conhecido como sensibilização. Isso ocorre principalmente por meio de três tipos de exposição: transfusões de sangue, gravidez e transplante de órgãos sólidos.(54)

Pacientes hipersensibilizados tendem a permanecer por mais tempo aguardando doador compatível.(55) Nos raros casos de um paciente hipersensibilizado ser transplantado no primeiro ano, ele deixa de ser um problema. O problema real são os pacientes que, em virtude de sua alta gama de anticorpos anti-HLA, não conseguem transplantar e conseqüentemente passam longo tempo em lista. Além disso, há relatos de que pacientes sensibilizados têm pior desfecho no transplante do que pacientes não sensibilizados.(56)

Os receptores que não têm (ou têm um nível baixo de) anticorpos pré-existentes têm uma vantagem sobre os pacientes com anticorpos pré-existentes (ou seu nível alto). A principal etapa inicial da distribuição de órgãos doados tanto nos EUA (UNOS) quanto na Europa (ET) para pacientes não

sensibilizados é a qualidade dos órgãos doados. Enquanto na Europa a base é a idade do doador, nos EUA é uma pontuação abrangente. O fato de que no sistema moderno de distribuição de órgãos, os candidatos não sensibilizados tenham vantagem sobre os sensibilizados, limita definitivamente a acessibilidade ao transplante. Isso pode ser devido ao fato de que a dessensibilização dos pacientes que têm antígenos anti-HLA pré-existentes e estão esperando transplantes de rim de cadáver não é uma prática consistente, por ter alto custo e por não ter uma efetividade consistente, havendo rebote na formação de anticorpos quando suspende o tratamento, sendo factível somente nos pacientes que estão em lista de espera na situação de urgência por falta de acesso para realizar diálise. Os resultados do transplante no caso de anticorpos pré-existentes podem ser melhorados pela implementação de um procedimento de prova cruzada virtual, que levaria em conta a presença de epítomos comuns presentes.(57)

Com as atuais ferramentas laboratoriais podemos não só definir uma porcentagem de potenciais doadores contra os quais o receptor tem anticorpos, mas também a intensidade destes anticorpos, expressa em intensidade de fluorescência (MFI). O ponto de corte não é consensual. Alguns centros consideram MFI de 500 como significativo, outros 1.000 e outros valores mais altos. Também a força/intensidade (MFI) do anticorpo influencia no prognóstico. Há relatos de que valores de MFI > 8.000 aumentam o risco de rejeição humoral em até 23 vezes em Transplante Cardíaco e, valores MFI < 2.000, têm baixa associação com eventos pós-transplante renal.(58).

A utilização do valor de 1.000 MFI se traduz na possibilidade de identificar anticorpos anti-HLA com um risco clínico de rejeição reduzido.(59)

A abordagem inicial do candidato altamente sensibilizado ao transplante renal, deve se concentrar em determinar a disponibilidade de doadores vivos porque um doador vivo compatível é sempre a melhor opção. No entanto, para os candidatos mais sensibilizados, este cenário é improvável. Para o candidato sem doador vivo e com baixa probabilidade de encontrar uma compatibilidade entre doador falecido, a dessensibilização na lista de espera pode ser considerada, em centros que tenham disponibilidade. A abordagem do candidato a transplante renal altamente sensibilizado deve ser individualizada e requer discussão cuidadosa entre o centro de transplante, paciente e nefrologista de referência. (60).

Considerando o exposto acima, consideramos importante conhecer os dados locais, relativos ao impacto da presença de anticorpos anti-HLA, pré-formados no tempo em lista de espera para transplante com doador de rim falecido.

1.8. Referências bibliográficas

1. De Nazaré Soares, T., Henriques, K. G. G., Tyll, M. G., Souza, A. C. M., Assunção, E., Andrade, J. M. G., & dos Santos, E. S. C. Vivência do familiar na qualidade de cuidador responsável pela diálise peritoneal domiciliar: baseado na teoria do autocuidado. *Brazilian Journal of Development*, 2020, 6(10), 76809-76827.
2. Mitch, W. E. Chronic kidney disease. In: Goldman, Cecil. *Medicine*. Philadelphia: Saunders; 2012, p. 810-817.
3. KDIGO. (2009) *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*. 2009;9 (Suppl 3):S1–S157.
4. Gansevoort, R. T., Matsushita, K., Van Der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., & Coresh, J. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*, 2011, 80(1), p. 93-104.
5. Meyer, T. W., Hostetter, T. H. (2012) Pathophysiology of uremia. In: Brenner and Rector's: *The Kidney*. 9 ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 2000-2020.
6. Mitch, W. E. Chronic kidney disease. In: Goldman, Cecil. *Medicine*. Philadelphia: Saunders; 2012, p. 810-817.
7. Daugirdas, J. T., Depner, T. A., Inrig, J., Mehrotra, R., Rocco, M. V., Suri, R. S., & Brereton, L. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015, 66(5), 884-930.
8. Moura, L. D., Andrade, S. S. C. D. A., Malta, D. C., Pereira, C. A., & Passos, J. E. F. (2015). Prevalência de autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2013, 18, 181-191. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000600181&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 nov. 2020.
9. Santos, L. F., Prado, B. D. C., Castro, F. P. D. S., Brito, R. F., Maciel, S. C., & Avelar, T. C. Qualidade de vida em transplantados renais. *Psico-usf*, 2018, 23, 163-172. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712018000100163&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 abr. 2021.
10. Nerbass, F. B., Lima, H. D. N., Thomé, F. S., Vieira Neto, O. M., Lugon, J. R., & Sesso, R. Censo Brasileiro de Diálise 2020. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2022.

11. Noronha, I. L., Ferraz, A. S., Silva Filho, A. P., Saitovich, D., Carvalho, D. B. M., Paula, F. J., ... & GARCIA, V. Transplante renal: indicações e contraindicações. São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2006.
12. Transplantes, R. B. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). 2021. Disponível em: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt_2020_populacao-1-1.pdf. Acesso em 04 abr. 2022.
13. Piovesan, A., & Nahas, W. C. Estado atual do transplante renal no Brasil e sua inserção no contexto mundial. *Revista de Medicina*, 2018, 97(3), 334-339.
14. Lima, R. D. Diferenças entre os tipos de doação renal nos diferentes países. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2018. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/40038>. Acesso em: 21 nov. 2020.
15. Schinstock, C. A., Smith, B. H., Montgomery, R. A., Jordan, S. C., Bentall, A. J., Mai, M., & Stegall, M. D. Managing highly sensitized renal transplant candidates in the era of kidney paired donation and the new kidney allocation system: Is there still a role for desensitization?. *Clinical Transplantation*, 2019, 33(12), e13751.
16. Nga, H. S., Andrade, L. G. M., Conti, M. M., Valiatti, M. F., Silva, M. M. D., & Takase, H. M. Avaliação dos 1000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP e a sua evolução ao longo dos anos. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2018, 40, 162-169.
17. Moura, L. D., Andrade, S. S. C. D. A., Malta, D. C., Pereira, C. A., & Passos, J. E. F. Prevalência de autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2015, 18, 181-191. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000600181&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 nov. 2020.
18. Santos, L. F., Prado, B. D. C., Castro, F. P. D. S., Brito, R. F., Maciel, S. C., & Avelar, T. C. Qualidade de vida em transplantados renais. *Psico-usf*, 2018, 23, 163-172. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712018000100163&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 30 abr. 2021.
19. da Costa Lopes, R. G., Roth, M. C., Domingos, L. C., Rosa, M. D. P. O., & Manso, M. E. G. Elderly with chronic kidney disease: post-transplant experiences narratives. *Revista Kairós-Gerontologia*, 2020, 23(4), 147-169
20. Orlandi, P. F., Cristelli, M. P., Aldworth, C. A. R., Freitas, T. V. D. S., Felipe, C. R., Silva Junior, H. T., & Pestana, J. O. M. D. A. Evolução a longo prazo no transplante renal de idosos. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2015, 37, 212-220.

21. de Sousa, D. F. M., Ottoni, E. M., Vaz, J. L. F., de Aquino Vieira, L., de Oliveira Leão, P., Yassin, S. L., ... & de Oliveira, L. A. Avaliação da qualidade de vida em pacientes transplantados renais. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021, 4(1), 952-956.
22. Roth, M. C. Aspectos psicológicos do transplante renal. Pestana, JOM, et al. *Transplante Renal: Manual Prático*. São Paulo, SP: Livraria Balieiro; 2014.
23. Wong, G., Howard, K., Chapman, J. R., Chadban, S., Cross, N., Tong, A., ... & Craig, J. C. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. 2012, *PloS one*, 7(1), e29591.
24. Patel, R., & Terasaki, P. I. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 1969, 280(14), 735-739.
25. Moalic-Allain, V. Pièges de l'interprétation des anticorps anti-HLA par technologie Luminex™. In *Annales de Biologie Clinique*, 2014, March, Vol. 72, No. 2, pp. 178-184.
26. Biggar, K. K., & Storey, K. B. New approaches to comparative and animal stress biology research in the post-genomic era: a contextual overview. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2014, 11(19), 138-146.
27. Abud, J. Caracterização de novas ferramentas diagnósticas em imunologia de transplantes para avaliação de candidatos à transplante renal. 2018. 89f. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, 2018.
28. Batista, C. M. M., Moreira, R. S. L., Pessoa, J. L. E., Ferraz, A. S., & Roza, B. D. A. Perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para o transplante renal. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2017, 30, 280-286.
29. de Vasconcelos Torres, G., de Mendonça, A. E. O., Amorim, I. G., de Oliveira, I. C. M., Dantas, R. A. N., & Freire, I. L. S. Perfil de pacientes em lista de espera para transplante renal. *Revista de Enfermagem da UFSM*, 2013, 3, 700-708. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/11095>>. Acesso em: 24 nov. 2020.
30. Monteiro, Marcelo Anderson Cavalcante et al. Doença renal crônica: características dos pacientes que aguardam o transplante renal. *Revista de Enfermagem UFPI*, 2018, v. 7, n. 2, p. 18-22.
31. Tolkoff-Rubin, N. (2012). Treatment of irreversible renal failure. In: *Goldman's Cecil Medicine*. WB Saunders; 2012. p. 818-826.

32. Troppmann, C., Gillingham, K. J., Benedetti, E., Almond, P. S., Gruessner, R. W., Najarian, J. S., & Matas, A. J. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation*, 1995, 59(7), 962-968.
33. Terasaki, P. I., & Ozawa, M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *American Journal of Transplantation*, 2004, 4(3), 438-443.
34. Chavalitdhamrong, D., Gill, J., Takemoto, S., Madhira, B. R., Cho, Y. W., Shah, T., & Bunnapradist, S. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation*, 2008, 85(11), 1573-1579.
35. Ojo, A. O., Leichtman, A. B., Punch, J. D., Hanson, J. A., Dickinson, D. M., Wolfe, R. A., ... & Agodoa, L. Y. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *American journal of kidney diseases*, 2000, 36(1), 153-159.
36. Meier-Kriesche, H. U., Ojo, A. O., Hanson, J. A., Cibrik, D. M., Punch, J. D., Leichtman, A. B., & Kaplan, B. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation*, 2000, 70(7), 1098- 1100.
37. Lefaucheur, C., Suberbielle-Boissel, C., Hill, G. S., Nochy, D., Andrade, J., Antoine, C., & Glotz, D. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2008, 8(2), 324-331.
38. Fellström, B., Holdaas, H., Jardine, A. G., Nyberg, G., Grönhagen-Riska, C., Madsen, S., ... & Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *Transplantation*, 2005, 79(2), 205-212.
39. Dulubova, I., Lou, X., Lu, J., Huryeva, I., Alam, A., Schneggenburger, R., & Rizo, J. A Munc13/RIM/Rab3 tripartite complex: from priming to plasticity? *The EMBO journal*, 2005, 24(16), 2839-2850.
40. Kasiske, Bertram L. et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*, 2004, v. 4, n. 6, p. 905-913.
41. Piovesan, A., & Nahas, W. C. Estado atual do transplante renal no Brasil e sua inserção no contexto mundial. *Revista de Medicina*, 2018, 97(3), 334-339.
42. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013 - 2020).

43. Wang, J. H., & Hart, A. Global perspective on kidney transplantation: United States. 2021, *Kidney360*, 2(11), 1836.
44. Johnson, C., Ahsan, N., Gonwa, T., Halloran, P., Stegall, M., Hardy, M., & Fitzsimmons, W. E. Randomized trial of tacrolimus (prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation¹, 2. *Transplantation*, 2000, 69(5), 834-841.
45. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9(Suppl 3):S1–S157.
46. Olaso, D., Manook, M., Moris, D., Knechtle, S., & Kwun, J. Optimal Immunosuppression Strategy in the Sensitized Kidney Transplant Recipient. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10(16), 3656.
47. Bradley, J. A., & Watson, C. J. MTOR inhibitors: Sirolimus and Everolimus. In *Kidney Transplantation—Principles and Practice*. WB Saunders; 2014. p. 267-286.
48. Chon, W. J., Brennan, D. C. Clinical manifestations and diagnosis of acute renal allograft rejection. In: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA; 2016*.
49. Montgomery, R. A., Tatapudi, V. S., Leffell, M. S., & Zachary, A. A. HLA in transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 2018, 14(9), 558-570.
50. Moraes, M. C., Roveri, E. G., Oliveira, L. C., Rigatto, S. Z., Belangero, V., & Marques Jr, J. F. C. Plasmaférese como tratamento de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) recorrente após transplante renal. *Relato de caso e revisão da literatura. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2007, 29, 193-197.
51. Spacil, C. R., & Bueno, D. Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos protocolos clínicos nacionais. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2017, 1(3), 293-298.
52. Lopes, A. J. B., Magalhães, B. A., Bezerra, F. C. M., Megali, H. A., de Souza Queiroz, H., de Oliveira, M. T., ... & Silva, T. P. Eculizumab no Transplante Renal: Eficácia na prevenção da síndrome hemolítica urêmica. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020, 3(4), 9890-9896.
53. Teixeira, S. B. V. *Transplante Renal: os Novos Imunossuppressores (Doctoral dissertation)*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2011.
54. Keith, D. S., & Vranic, G. M. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 11(4), 684-693.

55. Lieber, S. R. Tempo de espera em lista para transplante com rim de doador falecido e sensibilização aos antígenos HLA. Sínteses: Revista Eletrônica do SimTec, 2012, (4), 278-278.
56. Nga, H. S., Andrade, L. G. M., Contti, M. M., Valiatti, M. F., Silva, M. M. D., & Takase, H. M. Avaliação dos 1000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP e a sua evolução ao longo dos anos. Brazilian Journal of Nephrology, 2018, 40, 162-169.
57. Vatazin, V. A., Zulkarnaev, A. B., & Stepanov, V. A. Clinical, immunological and ethical aspects of selecting a recipient for cadaver kidney transplantation. Literature Reviews, 2020, Russian journal of transplantology and artificial organs Vol. XXII № 1–2020.
58. Bacal, F., Marcondes-Braga, F. G., Rohde, L. E. P., Xavier Júnior, J. L., Brito, F. D. S., Moura, L. A. Z., ... & Strabelli, T. M. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arquivos brasileiros de cardiologia, 2018, 111, 230-289.
59. Lima, B. A., & Alves, H. Selection of donor-recipient pairs in renal transplantation: comparative simulation results. Acta Médica Portuguesa, 2017, 30(12), 854-860.
60. Keith, D. S., & Vranic, G. M. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 11(4), 684-693.

2. OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar os desfechos dos pacientes em lista de espera para transplante renal no período de 2015 a 2019 de acordo com a reatividade contra o painel.

ESPECÍFICOS:

- a) Avaliar a reatividade contra antígenos HLA calculada em porcentagem de frequência na população.
- b) Comparar tempo de espera de acordo com a reatividade ao painel.
- c) Avaliar os desfechos dos pacientes em lista de espera.
- d) Avaliar os desfechos dos pacientes e do enxerto renal de acordo com a reatividade ao painel naqueles pacientes que foram submetidos ao transplante renal no mesmo período.

3. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

**Waiting time for a kidney transplantation based on calculated panel
reactive antibodies: experience of a south Brazilian center**

Autores: ACOSTA, L; SCHIAVO, T. D.; MONTAGNER, J. M.; BUNDCHEN, C.; KIST, R.; GARCIA, V. D.; NEUMANN, J M; KEITEL, E.

Key words: Waiting list time, cPRA, Kidney transplantation, anti-HLA antibodies

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem and kidney transplant is the most cost-effective renal function replacement treatment. However, the shortage of donors and the presence of preformed anti-HLA antibodies are barriers for transplantation assessment.

The aim of this study was to analyze our waiting list according to cPRA and its outcomes.

Patients and methods: One thousand six hundred and forty patients who were on the waiting list between 2015 and 2019 were included. For the analysis, waiting times were compared according to panel reactivity. The antibodies search was made by Luminex technology. The presence of anti-HLA antibodies, considered the mean intensity fluorescence (MFI), was above 1000. The calculation of PRA was according to the frequency of antigens in a sample of 1447 HLA typed in loci A, B, C, DR and DQ in our lab from a sample of deceased donors from Brazil, most from the South. The DP was based on the Canadian calculator that present a frequency of other alleles similar to ours. The Kaplan Meier method was used to estimate waiting time on list by cPRA range and patient and graft survival.

Results: The mean age was 45.39 ± 18.22 years old, with no difference between the cPRA groups ($p=0.328$). Male gender was predominant (61.2%), but the proportion decreased linearly with the increase in cPRA ($p<0.001$). The distribution of patients according to the panels were: 0% ($n = 390$), 1% - 49% ($n = 517$), 50% - 84% ($n = 269$) and $\geq 85\%$ ($n= 226$).

The transplant was achieved in 85.5% of the sample, within a median time of 8 months (CI 95%: 6.9 - 9.1). There was a significant difference comparing the waiting time curve by cPRA (Log Rank = 188.0 $p<0.001$). The cPRA $\geq 85\%$ had a median time until transplantation of 36 months (CI 95%: 28.1 - 43.9), significantly higher than other groups. The cPRA from 50% - 84% and 1% - 49% were not different between them (7.0 months CI 95%: 5.2 - 8.8 and 6.0 months CI 95%: 4.8 - 7.2, respectively), but significantly higher than cPRA zero (5.0 months IC95%: 6.9 - 9.1).

The cPRA $\geq 85\%$ was notably associated with proportion status of actives and death on the waiting list ($p=0.004$). In patients undergoing transplantation, it was not observed any difference in graft and patient survival between the different cPRAs.

Conclusion: The waiting time until kidney transplant was significantly longer in patients with cPRA to $\geq 85\%$, however graft and patient survival was similar in the different cPRA groups.

Keywords: List waiting time, kidney transplantation, anti-HLA antibodies, cPRA

Introduction

There is about 30.000 patients waiting for a kidney transplantation in Brazil. In the Rio Grande do Sul State the list range from 1200-1300 (ABTO).¹ Our center contributes to about 40% of this list. The waiting time for a transplantation depends on, not only the available organs, but also the candidate's panel reactive antibodies (cPRA). The higher the cPRA, the longer waiting list time (WLT) and worst outcomes are expected.

In the USA, 97.522 were waiting for a kidney in March 2022, the frequency of cPRA (%) was 0: 58.6%, 0-19: 12.4%, 20-79: 17.5%, 80-97%: 5.3%, 98-100: 6.2%. The waiting list time (WLT), more than 5 years, was 13.1%, 11.3%, 12.7%, 12.8%, 15.8% and 28.9%, respectively.²

The objective of this study was to analyze the waiting list time and outcomes of our center according to cPRA and patient and graft survival of transplanted recipients.

Patients and Methods

Population

We search the patients registered in our center on the National Transplantation System (SNT) waiting list during the period from Jan 2015 to Dec 2019. We retrieved available data of 1.640 patients.

Calculated Panel Reactive Antibodies (cPRA)

The antibodies search was made by Luminex technology.³ The presence of anti-HLA antibodies, considered the mean intensity fluorescence (MFI), was above 1,000. The calculation of PRA was made according to the frequency of

antigens in a sample of 1447 HLA typed in loci A, B, C, DR and DQ in our lab from a sample of deceased donors from Brazil, most from the South. The DP typed was not applied to this calculator developed in Portugal. The DP was based on the Canadian (2,296 samples) calculator that presents a frequency of other alleles similar to ours. The Canadian cPRA calculator is a component of the Canadian Transplant Registry (CTR), a web-based application used by the transplant community, to estimate the percentage of Canadian deceased organ donors with whom a transplant candidate may be incompatible. This calculator uses the same formula and data as the CTR.⁴ Inclusion of DQA, DPA, and DPB UA in Canadian cPRA calculations improves the accuracy of cPRA where these are relevant in allocation.^{5, 6}

The routine at the service is to perform the transplant with cross- matching by negative flow cytometry, with rare exceptions, such as urgency for transplant due to lack of access, which FCXM B positive is accepted within certain limits (table1).

Time on list

The time on waiting list was considered the time in month since patient registration on list until the date of transplant or death or active on list until Jul 31th 2021. Transplanted patient that returned to waiting list entered twice in time calculation.

Statistical Analysis

The age was presented as mean and standard deviation, cPRA and outcomes as frequency and percentage. The association of cPRA with variables

was applied in linear association of Chi-Square and ANOVA. The ROC curve was used to find the cutoff of cPRA to predict transplant. Kaplan-Meier Method was used to analyze the survival curves and comparison was performed by Log-Rank test. The interest outcome was transplantation, death and active on waiting list were considered censored. The gross hazard ratio (HR) and adjusted by age and gender were estimated by Cox proportional regression analysis with 95% confidence interval (CI95%). The software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) was used for analysis. The statistical significance level adopted was 0.05.

The study was approved by the local ethical committee, number 3.798.838

Results

The sample was composed by 1.640 patients on the waiting list from 2015 to 2019. The mean age was 45.39 ± 18.22 years old, without difference among cPRA groups ($p=0.328$). Male was the predominant gender (61.2%) and they decreased linearly with higher cPRA ($p<0,001$). The cPRA $\geq 85\%$ was significantly associated with proportion status of actives and death on the waiting list ($p=0.004$). The data are showed in Table 1.

As can be seen in Table 2, the panels with the highest number of patients on the list were: 1% - 49% ($n = 517$) and 0% ($n = 390$). Panels with the lowest number of transplant recipients were: $\geq 85\%$ ($n = 226$) and 50% - 84% ($n = 269$).

The transplant was achieved in 85.5% of the sample, within a median of 8 months (95% CI: 6.9 - 9.1). An estimated significant difference comparing the

WLT curve by cPRA (Log Rank = 188.0 $p < 0.001$) was observed. The cPRA $\geq 85\%$ had a median time until transplantation of 36 months (95% CI: 28.1 – 43.9), significantly higher than other groups. The cPRA from 50% - 84% and 1% - 49% was not different between them (7.0 months 95%CI:52 - 8.8 and 6.0 months 95% CI: 4.8 – 7.2, respectively), but significant higher than cPRA zero (5.0 months 95%CI :6.9 – 9.1) (data in Table 2). The graphic representation of these data are presented in Figure 1.

These results were confirmed by ROC curve analysis. The best cutoff of cPRA to predict kidney transplantation was cPRA lower than 85.5%, with sensitivity of 84.5% and specificity 55.0%, the area under the curve was 0.712 (95%CI 0.672-0.751; $p < 0,001$). (Table 3).

The analysis of the highest cPRAs showed that only 54.9% of the patients with cPRA $>99\%$ were transplanted during follow-up time, with a median time of 47 months (Table 4). The estimated WLT to transplantation by cPRA was represented in Figure 2.

The estimated hazard ratios of kidney transplantation during the follow-up were 2.90 (95%CI: 2.45 - 3.43), 2.34 (95%CI: 1.99 - 2.74) and 2.37 (95%CI: 1.99 - 2.84) in the cPRA range of 0%, 1%-49% e 50%-84%, respectively, compared to cPRA ≥ 85 . After adjustment by gender and age, hazard ratios remained similar: 2.96 (95%CI: 2.50 - 3.51), 2.36 (95%CI: 2.01 - 2.78) and 2.40 (95%CI: 2.01 - 2.87) in the cPRA range of 0%, 1%-49% and 50%-84%, respectively.

The outcomes of subgroup patients ($n=1,154$) submitted to kidney transplantation between Jan 2015 and Dec 2019 showed no significant

difference in graft and patient survival (Figures 4 and 5). The graft survival (censored by death) in 5 years was 81.6%, 83.7%, 85.6%, 83.2% and patient survival was 87.5%, 87.8%, 85.6%, 85.7% in cPRA range of 0, 1-49%, 50-84% and > 85%, respectively.

Discussion

This study showed a significant increasing WLT in patients with cPRA higher than 85% and specially above 95%. The cPRA cutoff to increase risk of staying on waiting list changes in different centers. It depends on the sensitivity of the methods used to search for HLA antibodies and the cutoff to consider mean intensity fluorescence. The cPRA above 85% was present in 21.76% and 17.7% above 95% of waiting list patients, a higher frequency than the USA data. Probably because, since 2014, they started a new kidney allocation system (KAS) and increased the transplant ratio in this group of patients from 2.4% to 12.3% after the first year. ⁷

Luminex technology, used in our study, is much more sensitive to revealed pre-sensitization in potential transplant recipients not detected by other HLA antibody detection methods, it's may be other reason for high rate of sensitized patients. ⁸

The presence of anti-HLA antibodies was considered as the Median Fluorescence Intensity (MFI) above 1,000. Moreira⁹ observed an MFI of 1,000 for both T lymphocytes and B lymphocytes sensitivity of 50% and 90%, respectively.

The transplant was performed in 85.5% of this patient sample in a median of 8 months (95% CI: 6.9 - 9.1). However, patients with cPRA \geq 85%

had a median time to transplantation of 36 months (95% CI: 28.1 – 43.9), significantly higher than the other groups and patients with cPRA above 99% only about 50% transplanted with a median of 47 months (95% CI 20-70).

In previous analysis, prepared by Marinho et al.¹⁰, the average waiting time for a kidney transplant in Brazil took an average of 1.32 years. They showed discrepancies between the regions of the country, with the South and Southeast regions being those in that the shortest time intervals were recorded. However, it was not separated by cPRA.

Lim et al.¹¹, who used the Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), found that high pre-transplant PRA levels are associated with detrimental effects on graft outcomes. Traditionally, high PRA, re-transplant and deceased donor (DD) grafts have been associated with an increased risk.

Regarding the highly sensitized recipient, Keith and Vranic¹² consider that an organ with a negative crossmatch may not be easily reachable and desensitization to decrease the levels of preformed antibodies to prevent early, hyperacute and accelerated acute rejection may be the only viable option for transplant.

For patients with a cPRA >95% and especially those approaching a 100% cPRA, the number of donors needed to have a high probability of finding an acceptable match increases exponentially. For example, to achieve a 95% probability of finding an acceptable donor, a candidate with a cPRA of 99% would need to take part in 300 donor offers, while a candidate with a cPRA of 99.5% would need 600 offers, with a cPRA of 99.9 % 3,000 and > 99.99% would need 30,000 donor offers, stressing the need of a greater donor pool.

Our data showed that, in the absence of desensitization, patients with cPRA $\geq 85\%$ had a significant association with the proportion of active status and death on the waiting list ($p=0.004$). However, the outcome of the transplant in highly sensitized patients, providing that the flow crossmatch is negative, showed similar patient and graft survival compared to lower cPRA ranges, showing that by increasing the donor pool it is possible to find a compatible donor and have a successful transplant.

The limitations of this study were to have access only to partial data on SNT database. We could not analyze other factors such as clinical data and the original disease. However, it was observed, as expected, that the female patients are more sensitized than males.

In this study, after adjusting for sex and age, the chance of transplantation during follow-up from the 0% panel compared to $\geq 85\%$ was increased by 196%.

For Lim et al.¹³, highly sensitized kidney transplant recipients with a peak PRA greater than 80% had a higher risk of rejection (at least 1.8 times compared to recipients with a peak PRA level of 0%), failure of the graft, cancer and death, regardless of age and time on dialysis. For the authors, it is necessary to implement strategies to reduce the transplant waiting time and avoid sensitization in all potential transplant candidates in order to improve the overall survival of the graft and the patient.

For Lan et al.¹⁴, patients with cPRA $\geq 98\%$ had a higher risk of graft loss from any cause, including death-censored allograft failure. In stratified analysis, the highest risk of graft loss among patients with cPRA $\geq 98\%$ was observed only among retransplants, but not first transplant. There was no association

between cPRA and graft loss among transplant recipients with related living donors.

A systematic review and meta-analysis compiled data from seven retrospective studies. Kidney transplantation performed in the presence of preformed donor-specific antibodies (DSAs) (n=429) with negative flowcytometry crossmatch (FCXM) presented similar rejection rate, patient and graft survival compared to 10,677 DSA-negative transplants.¹⁵ A positive complement-dependent cytotoxic crossmatch carries a high immunological risk, while a negative FCXM is at the lower end of the risk spectrum. Then, specially patients who have been enlisted for a long time the presence of a negative flow crossmatch should be taken into account, irrespective of the presence of low levels of DSAs. HLA-incompatible transplantation, including positive FCXM within a limit of channel shifts, still offers a significant survival benefit^{16,17,18}

Conclusion

Kidney transplantation is the most cost-effective renal replacement therapy for chronic kidney disease. However, the insufficient number of donors and the presence of anti-HLA antibodies act as a barrier to transplant access. Our data confirm previous observations that the waiting list time is strongly affected by the degree of anti-HLA sensitization, specially those with cPRA above 95%. However, graft and patient survival is similar in the different cPRA groups after transplantation. This study emphasizes the need to find solutions for this group of patients that is strongly handicapped towards the access to a transplant.

References

1. Dados obtidos no site da Associação Brasileira de Transplantes. Disponível em: <https://site.abto.org.br/>. Acesso em 30 mar. 2022.
2. National data. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>. Acesso em 30 mar. 2022.
3. Moalic-Allain, V. Pièges de l'interprétation des anticorps anti-HLA par technologie Luminex™. In *Annales de Biologie Clinique*, 2014, March, Vol. 72, No. 2, p. 178-184.
4. Canadian cPRA calculator. Available in: <https://ctr2.transplantregistry.ca/otd-cpra-client/ctr2.jsp>
5. Tinckam, K. J., Liwski, R., Pochinco, D., Mousseau, M., Grattan, A., Nickerson, P. & Campbell, P. cPRA increases with DQA, DPA, and DPB unacceptable antigens in the Canadian cPRA calculator. *American Journal of Transplantation*. 2015, 15(12), 3194-3201.
6. Lima, B. A., & Alves, H. Portuguese calculated panel reactive antibodies online estimator. *HLA*, 2019, 93(6), 445-450.
7. Sethi, S., Najjar, R., Peng, A., Mirocha, J., Vo, A., Bunnapradist, S., & Huang, E. Allocation of the highest quality kidneys and transplant outcomes under the new kidney allocation system. *American Journal of Kidney Diseases*, 2019, 73(5), 605-614.
8. Tait, B. D., Hudson, F., Cantwell, L., Brewin, G., Holdsworth, R., Bennett, G., & Jose, M. Luminex technology for HLA antibody detection in organ transplantation. *Nephrology*, 2009, 14(2), 247-254.
9. Moreira, S. S. Uso da técnica de Crossmatch por citometria de fluxo comparado o método utilizado no laboratório com o protocolo Halifaster e doadores vivos. 2021. 52f. Dissertação (Mestrado). Curso de Especialização em Imunohematoterapia e Transplantação da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto. 2021.
10. Marinho, A., Cardoso, S. D. S., & Almeida, V. V. D. Disparidades nas filas para transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública*, 2010, 26(4), 786-796.
11. Lim, W. H., Chapman, J. R., & Wong, G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2015, 99(5), 1043-1050.

12. Keith, D. S., & Vranic, G. M. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 11(4), 684-693.
13. Lim, W. H., Chapman, J. R., & Wong, G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2015, 99(5), 1043-1050.
14. Lan, J. H., Kadatz, M., Chang, D. T., Gill, J., Gebel, H. M., & Gill, J. S. Pretransplant calculated panel reactive antibody in the absence of donor-specific antibody and kidney allograft survival. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2021, 16(2), 275-283.
15. Buttigieg, J., Ali, H., Sharma, A., & Halawa, A. Positive Luminex and negative flow cytometry in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, 34(11), 1950-1960.
16. Neumann J, Montagner J, Schiavo T, Keitel E, Garcia V. Is it safe to transplant a kidney from deceased donors in the presence of DSAs But with a negative flow cross match? *Human Immunology*, 2018, 79:50
17. Montagner J, Tarasconi H, Wurdig J, Keitel E, Liwski RS. Neumann J. The positive virtual crossmatch. Correlation between HLA DSA and flow cytometry crossmatch results. *Human Immunology*, 2016, 77:6
18. da Silva, C. K., Meinerz, G., Bruno, R. M., Abud, J., Montagner, J., Dorsdt, D. M. B., ... & Keitel, E. Late impact of preformed anti-HLA antibodies on kidney graft outcome. *Transplant immunology*, 2019, 55, 101212.

Table 1: Characteristic of the patients and outcomes according to cPRA

	0% (n=419)	1% - 49% (n=575)	50% - 84% (n=289)	≥ 85% (n=357)	Total (n=1640)	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Age	46.7 ± 18.8	44.6 ± 19,5	44.7 ± 16,9	45.6 ± 16.3	45.4 ± 18.2	0.328*
Gender						
M	300 (71.6)	400 (69.6)	156 (54.0)	148 (41.5)	1004 (61.2)	<0.001#
F	119 (28.4)	175 (30.4)	133 (46.0)	209 (58.5)	636 (38.8)	
Outcomes						
Active	15 (3.6)	42 (7.3)	13 (4.5)	82 (23.0)	152 (9.3)	0.004\$
Transplant	390 (93.1)	517 (89.9)	269 (93.1)	226 (63.3)	1402 (85.5)	
Death	14 (3.3)	16 (2.8)	7 (2.4)	49 (13.7)	86 (5.2)	

*ANOVA. Variable express by mean ± standard deviation; # Qui-Square test of linear association; \$ Qui-Square adjusted by standardized adjusted residues.

Table 2: Time on waiting list until transplantation by cPRA

Painel	n (%)	Median	SE	95% CI	
0%	390 (93.1)	5.0	0.5	3.9	6.1
1% - 49%	517 (89.9)	6.0	0.6	4.8	7.2
50% - 84%	269 (93.1)	7.0	0.9	5.2	8.8
≥ 85%	226 (63.3)	36.0	4.0	28.1	43.9
Overall	1402 (85.5)	8.0	0.5	6.9	9.1

SE: Standard error; 95%CI: Confidence interval of 95%

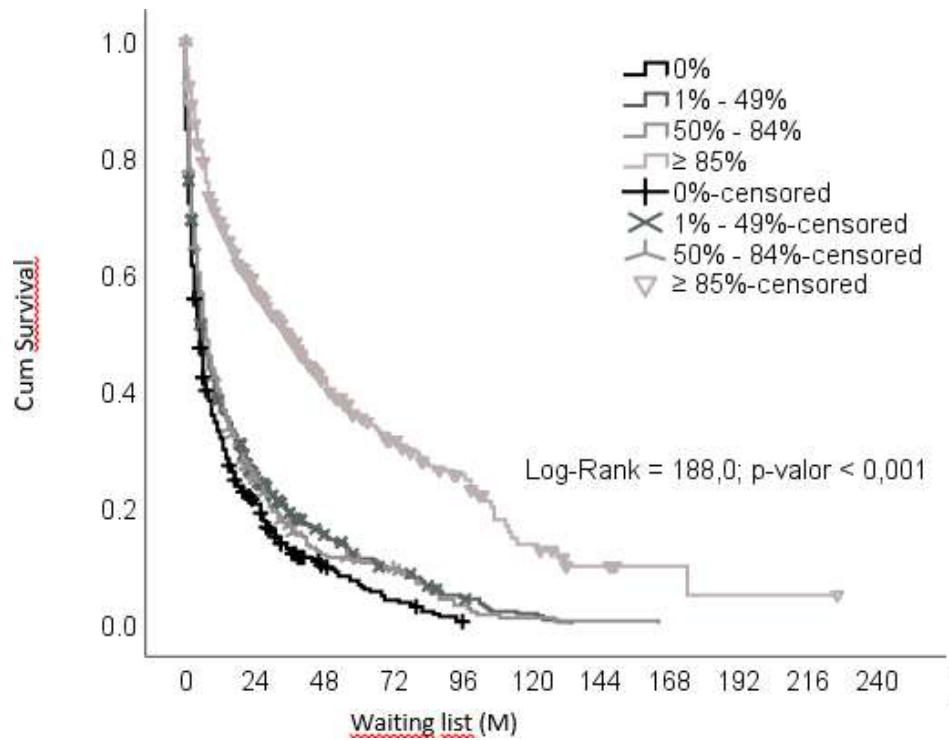
Figure 1: Time on waiting list until transplantation according to cPRA.

Table 3: ROC Curve and time on waiting list until transplantation by cPRA

ROC analyse				Time on waiting list						
AUC	CI 95%	Sens	Spec	Cut-Off	Tx (%)	Median	SE	IC95%		
0.712	0.672 - 0.751	83.9%	55.0%	< 85%	1176 (91.7)	6.0	0.4	5.2	6.8	
				≥ 85%	226 (63.3)	36.0	4.0	28.1	43.9	

AUC: Area under curve; **Sens:** Sensitivity; **Spec;** Specificity **SE:** Standard error; **CI 95%:** Confidence interval of 95%

Table 4: Number of transplants and waiting list time of hypersensitized patients

	N on WL	N of tx	%	Time to Tx		95% Confidence Interval	
				Median	SE	Lower Bound	Upper Bound
0%	419	390	93.1	5.0	0.5	3.9	6.1
1%-49%	575	517	89.9	6.0	0.6	4.8	7.2
50%-79%	241	225	93.4	7.0	1.0	5.1	8.9
80%-89%	85	73	85.9	8.0	3.2	1.8	14.2
90%-95%	73	55	75.3	19.0	4.8	9.6	28.4
96%-99%	145	86	59.3	47.0	5.7	35.8	58.2
>99%	102	56	54.9	47.0	13.8	20.0	74.0
Overall	1640	1402	85.5	8.0	0.547	6.929	9.071

WL: waiting list Tx: transplant SE: standard error

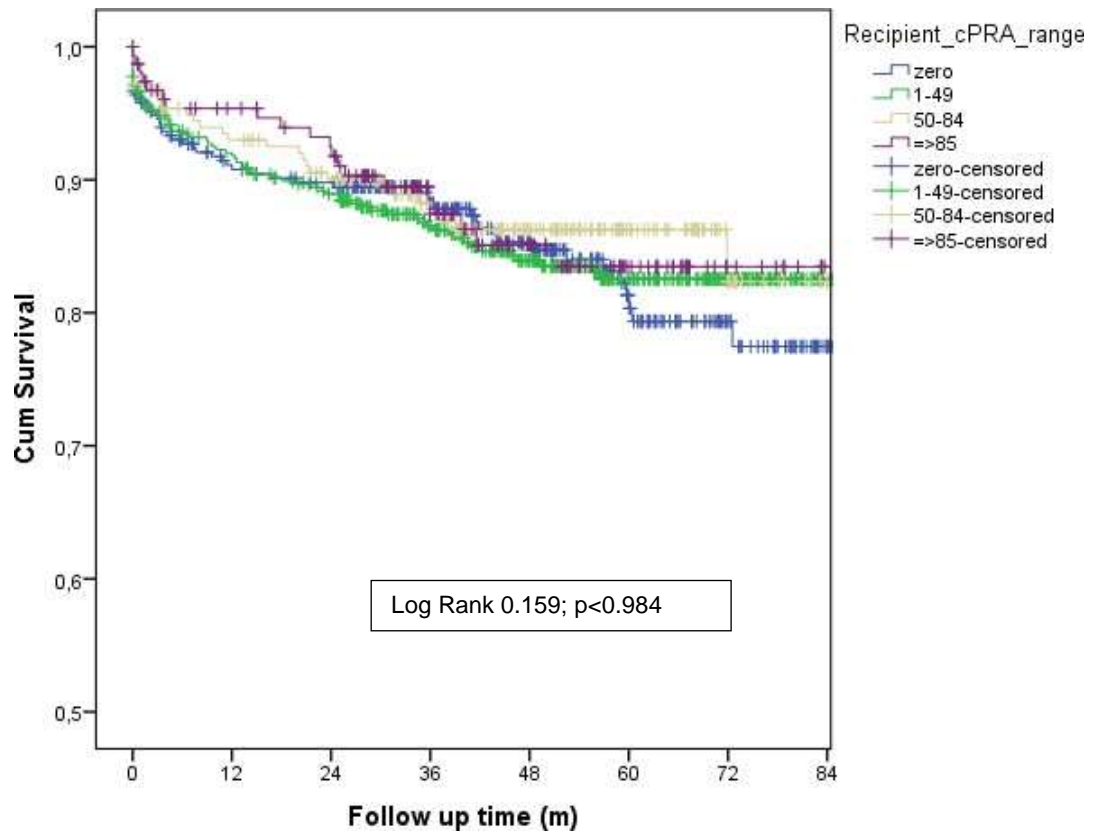
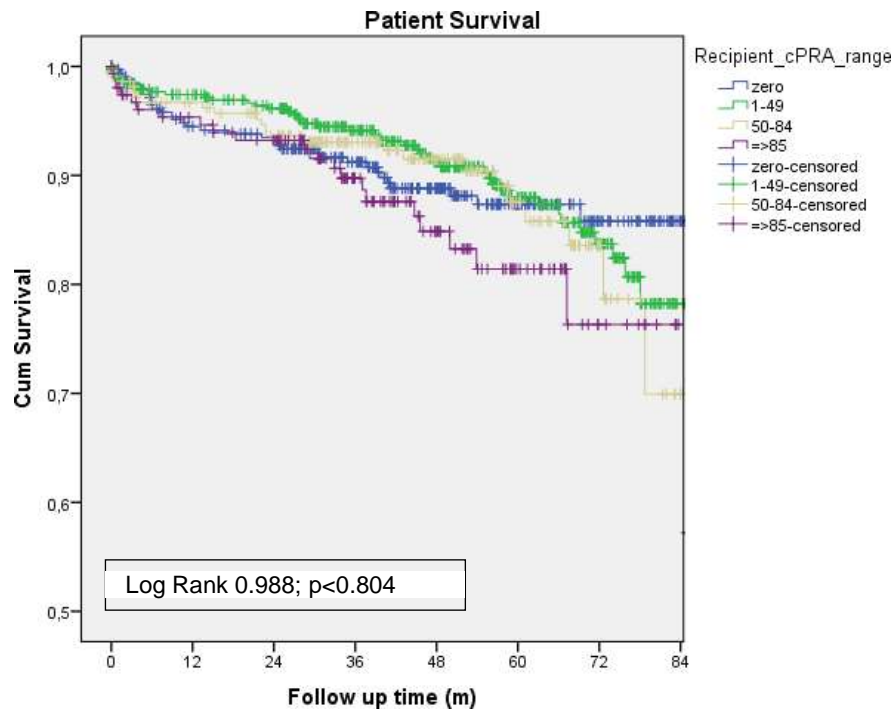
Figure 3: Graft survival according to cPRA

Figure 4: Patient survival after transplantation according to cPRA

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na avaliação imunológica para transplante renal deve-se sempre buscar a compatibilidade sanguínea, histocompatibilidade (onde será avaliado o HLA do doador e receptor) e o painel e a prova cruzada imediatamente antes do transplante. O painel de anticorpos é realizado com o objetivo de identificar o receptor com melhor possibilidade para o transplante, levando em consideração a quantidade de anticorpos presentes no receptor além da sua intensidade de fluorescência. No Brasil, A lista de espera de transplante renal enfatiza a melhor compatibilidade e secundariamente o tempo em lista.

Esse estudo mostrou que pessoas com painéis mais altos ficarão mais tempo em lista, no entanto aqueles, nestas condições que conseguiram transplantar, tiveram resultados de sobrevida tanto do paciente quanto do enxerto, similar aqueles não sensibilizados, reforçando que precisamos implementar políticas para melhorar o acesso dos hipersensibilizados ao transplante, através do aumento do *pool* de doadores, priorizando-os em uma lista regional ou nacional.

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Tempo de espera na lista de transplante renal

Pesquisador: LISIANARA ACOSTA RAMOS

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 27009019.4.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.798.838

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa pretende contribuir na quantificação do tempo em lista de espera para transplante renal e, auxiliar na busca de uma solução para que o transplante seja realizado em tempo.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto de pesquisa tem como objetivos:

Quantificar tempo em lista de espera para transplante renal de paciente hipersensibilizado. E Avaliar em porcentagem o painel.

Avaliar intensidade por fluorescência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme os responsáveis pelo projeto o benefício da presente pesquisa é quantificar o tempo em lista de espera para transplante renal em pacientes hipersensibilizados. Os riscos na avaliação dos responsáveis são mínimos, tendo diante de si a resolução 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para qualificar o tempo de espera na lista de transplante renal é necessário uma série de fatores e a presente pesquisa pretende facilitar com alguns critérios o tempo da espera do transplante renal. Por isso apresenta-se como um projeto oportuno.

Endereço: R. Prof Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 3.798.838

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme os documentos obrigatórios, o termo de confidencialidade, termo de autorização de chefia, termo de ônus a instituição, termo de uso de material biológico estão de acordo com as orientações do comitê de ética.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é dispensado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente projeto de pesquisa está apto para seguir o cronograma estipulado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1478554.pdf	13/12/2019 15:55:49		Aceito
Outros	CE123.pdf	05/12/2019 11:43:07	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	28/11/2019 10:34:48	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	28/11/2019 10:22:10	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Outros	INSCRICAO_PROJETO.pdf	28/11/2019 10:21:52	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 3.798.838

Outros	ONUS_A_INSTITUICAO.pdf	26/11/2019 10:20:38	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Outros	MATERIAL_BIOLOGICO.pdf	26/11/2019 10:20:09	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Outros	UTILIZACAO_DE_DADOS.pdf	26/11/2019 10:19:48	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Outros	CONFIDENCIALIDADE.pdf	26/11/2019 10:19:23	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Outros	COMPROMISSO_UTILIZACAO_DE_DADOS.pdf	26/11/2019 10:19:08	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito
Outros	AUTORIZAcao_CHEFIA.pdf	26/11/2019 10:18:41	LISIANARA ACOSTA RAMOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 13 de Janeiro de 2020

Assinado por:

Carlos Eugênio Santiago Escovar
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profª Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br